



## Revisión

Prevenición del *delirium*Diana Restrepo Bernal<sup>a,\*</sup>, Jorge Andrés Niño García<sup>b</sup> y Daniel Eduardo Ortiz Estévez<sup>c</sup><sup>a</sup> Universidad CES, Colombia<sup>b</sup> Universidad Industrial de Santander, Colombia<sup>c</sup> Hospital Mutual de Seguridad, Departamento de Medicina del Trabajo, Chile

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 28 de marzo de 2015

Aceptado el 30 de junio de 2015

On-line el 19 de septiembre de 2015

## Palabras clave:

Delirium

Prevenición primaria

Etiología

Factores de riesgo

Tratamiento

## RESUMEN

**Introducción:** El *delirium* es el síndrome neuropsiquiátrico más prevalente en el hospital general. Su presencia es un marcador de mal pronóstico para los pacientes. Prevenirlo puede ser la estrategia más efectiva para reducir su frecuencia y sus complicaciones.

**Objetivo:** Identificar estrategias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención del *delirium*.

**Metodología:** Revisión no sistemática, en bases de datos como MEDLINE, Cochrane, EMBASE, Ovid y ScienceDirect, de artículos en español y en inglés publicados en los últimos diez años, mediante una búsqueda que incluyó los términos *delirium AND prevention*.

**Resultados:** La identificación de los factores predisponentes y precipitantes del *delirium* y una mayor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la aparición de este han permitido implementar diversas estrategias farmacológicas y no farmacológicas para pacientes con alto riesgo de contraer *delirium* hospitalario. Los estudios para prevenir el *delirium* se han concentrado en pacientes quirúrgicos. La evidencia actual apoya la implementación sistemática de medidas no farmacológicas para la prevención del *delirium*, por tratarse de estrategias fáciles de implementar y costo-efectivas. La evidencia disponible todavía es poca para recomendar el uso sistemático de medicamentos profilácticos para *delirium*, si bien existe consenso frente a la modesta utilidad de los antipsicóticos en pacientes quirúrgicos y de la dexmedetomidina en pacientes de cuidados intensivos.

**Conclusiones:** Se necesitan nuevos ensayos clínicos de alta calidad que aporten mayor evidencia e incluyan a pacientes no quirúrgicos.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dianarestrepobernal@gmail.com](mailto:dianarestrepobernal@gmail.com) (D. Restrepo Bernal).<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.06.005>

0034-7450/© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Delirium Prevention

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Delirium  
Primary prevention  
Aetiology  
Risk factor  
Therapeutics

**Introduction:** Delirium is the most prevalent neuropsychiatric syndrome in the general hospital. Its presence is a marker of poor prognosis for patients. Its prevention could be the most effective strategy for reducing its frequency and its complications.

**Objective:** To review recent findings and strategies for the prevention of delirium.

**Methodology:** A non-systematic review of scientific articles published in the last ten years in Spanish and English. A search was made in databases such as MEDLINE, Cochrane, EMBASE, Ovid, and ScienceDirect, for articles that included the terms, delirium and prevention.

**Results:** Identification of predisposing and precipitating factors for delirium and a better understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the onset of delirium have enabled the implementation of various pharmacological and non-pharmacological strategies in patients at high risk to develop hospital delirium. The studies to prevent delirium have focused on surgical patients. The current evidence supports the daily implementation of non-pharmacological measures to prevent delirium, as they are easy and cost effective. The available evidence is still limited to recommend the daily use of pharmacological strategies in delirium prophylaxis, and there is a consensus against the modest use of antipsychotic drugs in surgical patients and dexmedetomidine in patients in intensive care.

**Conclusions:** New high-quality clinical trials and studies involving non-surgical patients are needed to provide more evidence about this subject.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El *delirium* es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se puede presentar en pacientes de todos los entornos hospitalarios, pero con mayor frecuencia en ancianos, personas con deterioro cognitivo previo o en cuidado crítico. Se caracteriza por alteración en el nivel de conciencia y la atención. Los síntomas son fluctuantes y se asocian otros déficit cognitivos y perturbaciones del ciclo vigilia-sueño<sup>1,2</sup>.

Por la amplia variedad de factores que pueden subyacer y facilitar su aparición, se considera al *delirium* más un síndrome que un trastorno, y que las características clínicas del síndrome sean similares sin importar su etiología ha llevado a pensar que el *delirium* representa la disfunción final de una vía neural común<sup>3,4</sup>.

En algunos casos el *delirium* es un estado transitorio, pero en ancianos es principalmente la antesala de la demencia<sup>5</sup>. La reversibilidad del *delirium* depende de la posibilidad de corregir las noxas que propiciaron su aparición y del funcionamiento cognitivo premórbido. La quinta edición del Manual de Trastornos Mentales (DSM-5, por sus siglas en inglés) permite especificar si el *delirium* es agudo o persistente<sup>6</sup>.

Estudios prospectivos han encontrado una incidencia de *delirium* en el hospital general entre el 5 y el 44%<sup>7</sup>. La presencia de *delirium* es un marcador de mal pronóstico para el paciente porque: a) dificulta la comunicación eficaz del paciente, por lo que no puede decidir y autodeterminarse; b) colabora menos con los tratamientos y la rehabilitación; c) eventos adversos más frecuentes, como caídas, úlceras de decúbito, incontinencia urinaria y retirada de sondas y catéteres<sup>8,9</sup>; d) estancias hospitalarias más largas<sup>10,11</sup>; e) mayores costos

de atención médica<sup>12,13</sup>; f) peor desempeño en las actividades cotidianas<sup>14,15</sup>, y g) problemas conductuales y necesidad de reclusión<sup>16,17</sup>.

Se ha calificado al *delirium* como «una costosa complicación que sufren las personas hospitalizadas»<sup>18</sup> y se lo considera un indicador de la calidad del cuidado hospitalario<sup>19</sup>. Estudios previos han mostrado que la hospitalización de un paciente con *delirium* cuesta 2.500 dólares más que la de un paciente similar sin *delirium*<sup>20</sup>. Este sobrecosto representó 6,5 billones de dólares americanos en gastos hospitalarios según Medicare (2004)<sup>21</sup> y los costos adicionales por 100 billones/año que suponen los hogares geriátricos, los servicios de rehabilitación y los cuidados de enfermería<sup>20</sup>.

Teniendo en cuenta el impacto económico, la notable disminución en la calidad de vida y las consecuencias en la dinámica familiar y social del paciente, es importante revisar las estrategias más efectivas para reducir la incidencia del *delirium* y sus complicaciones.

El objetivo es identificar estrategias farmacológicas y no farmacológicas reportadas en la literatura científica para la prevención del *delirium*.

## Métodos

Se realizó una revisión no sistemática de artículos en español y en inglés, publicados en los últimos veinte años, en bases de datos como MEDLINE, Cochrane, EMBASE, Ovid y ScienceDirect, encontrados a través de la búsqueda directa y a partir de las listas de referencias de los artículos originales (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis) y guías de

Visitas diarias	Orientación cognitiva, comunicación y soporte social
Actividades terapéuticas	Estimulación cognitiva y socialización
Movilización temprana	Ejercicios diarios y asistencia para caminar
Sueño no farmacológico	Promueve relajación y sueño suficiente
Visión y audición	Adaptaciones y equipos para oír y ver
Nutrición y repleción de volumen	Promueve alimentación equilibrada y prevención de la deshidratación
Cuidado geriátrico interdisciplinario	Cuidado y soporte para el paciente y su familia desde medicina, terapias de rehabilitación, farmacia, nutrición

**Figura 1 – Programas incluidos en el Hospital Elder Life Program (HELP).**

práctica clínica basada en evidencia científica. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda “delirium” AND “prevention” AND “guidelines”. La búsqueda arrojó 719 publicaciones. Los artículos elegidos cumplían los siguientes criterios de selección: a) el título es relevante para el tema y los objetivos propuestos; b) los autores tienen experiencia en el tema; c) los artículos se publicaron en revistas revisadas por pares y con alto nivel de impacto; d) el resumen presenta información correcta y los resultados son aplicables a la revisión que se realiza; e) el artículo proporciona una descripción completa del diseño del estudio incluyendo: los criterios de elegibilidad, las intervenciones en cada grupo con el suficiente detalles para hacer posible la replicación, las variables respuesta, el tamaño muestral, la aleatorización y el enmascaramiento, y las pérdidas y el tratamiento dado a estas; f) análisis estadístico correcto, resultados de cada grupo presentados con el tamaño del efecto y su precisión, y resultados ajustados, y descripción de los efectos secundarios; g) en la discusión se describen las limitaciones del estudio y las fuentes de sesgos, y las interpretaciones que hacen los autores concuerdan con los resultados, y h) sin conflictos de intereses. Todos los datos que se presentan fueron tomados de los artículos originales. Las poblaciones de estudio incluidas en los artículos seleccionados generalmente eran mayores de 65 años. Finalmente se incluyeron en la revisión 45 artículos que cumplían los criterios de elegibilidad establecidos por los autores (fig. 1).

## Resultados

Según el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) de Reino Unido, un tercio de los casos incidentes de delirium hospitalario puede prevenirse (tabla 1). Sin embargo el NICE enfatiza la necesidad de realizar nuevas investigaciones que consoliden la evidencia existente<sup>22,23</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), apoyada en los planteamientos de Leavell y Clark (1953)<sup>24</sup> planteó tres niveles

**Tabla 1 – Intervenciones no farmacológicas para la prevención del delirium**

Tipo	Intervención
Ambientales	<p>Proveer ambiente seguro, evitar caídas</p> <p>Evitar traslado del paciente a otras áreas de hospitalización</p> <p>Proveer espacios iluminados naturalmente en el día y oscuros en la noche</p> <p>Ambiente tranquilo, sin ruidos</p> <p>Uso de calendarios y relojes de fácil lectura y comprensión</p> <p>Evitar uso de restricción mecánica</p> <p>No interrumpir sueño nocturno con procedimientos de enfermería</p>
Clínicas	<p>Revisar medicamentos diariamente, retirar los que no necesarios</p> <p>Sustituir, disminuir o suspender medicamentos anticolinérgicos</p> <p>Retiro precoz de sondas y catéteres</p> <p>Estimular deambulación o, en su defecto, preferir sentado en vez de acostado</p> <p>Estimular ingesta de líquidos</p> <p>Evitar y tratar constipación</p> <p>Evaluar por hipoxia y optimizar saturación de oxígeno</p> <p>Controlar el dolor</p> <p>Buscar y tratar infecciones precozmente</p> <p>Considerar manejo farmacológico para insomnio si las medidas ambientales no lo controlan</p>
Cognitivas	<p>Orientar frecuentemente: fecha, lugar, diagnóstico</p> <p>Explicar de manera sencilla todo lo que se le haga</p> <p>Estimular cognitivamente: juegos de mesa, manualidades, rompecabezas, crucigramas, sopa de letras</p> <p>Estimular y permitir acompañamiento por familia y amigos</p>

de prevención: primaria, cuyas medidas están orientadas a evitar la aparición de la enfermedad identificando y controlando los factores de riesgo; secundaria, mediante la detección temprana y las intervenciones para detener o retardar

su progresión, y terciaria, al reducir las complicaciones o secuelas<sup>25</sup>.

### Prevención primaria en delirium

#### Estrategias no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas se enfocan en la educación al equipo médico, estimulación ambiental, corrección de déficit sensoriales, movilización temprana, retiro de catéteres e higiene del sueño, entre otras. Los resultados con estos protocolos son variables y dependen en gran medida de la adherencia a ellos<sup>26,27</sup>.

La evaluación de HELP (del inglés *Hospital Elder Life Program*)<sup>28</sup> incluyó a 852 pacientes mayores de 70 años a quienes se realizó una intervención multicomponente para prevenir la aparición de *delirium*. Este ensayo clínico mostró la eficacia de los protocolos de intervención no farmacológica del *delirium*, enfocado en seis factores de riesgo: reorientación y actividades terapéuticas para reducir la alteración cognitiva, movilización temprana para evitar la pérdida de condición física, aproximaciones no farmacológicas para minimizar el uso de medicamentos psicoactivos, intervenciones para prevenir la privación de sueño, métodos para mejorar la comunicación con el paciente, utilización de gafas y audífonos para corregir déficit sensoriales y corrección temprana de la depleción de volumen (diagrama 1).

Los seis componentes del programa HELP han demostrado: a) reducción significativa de *delirium* (el 9,9 frente al 15%; *odds ratio* [OR] = 0,6;  $p = 0,02$ ); b) reducción del número total de días con *delirium* (105 frente a 161;  $p = 0,02$ ) y reducción del total de episodios de *delirium* (62 frente a 90;  $p = 0,03$ )<sup>26</sup>; c) reducción de uso y costos de los servicios hospitalarios en el 73% de los pacientes intervenidos, y d) reducción significativa del deterioro cognitivo posterior al *delirium* (el 14 frente al 33%)<sup>29</sup>. Este programa se ha implementado en 60 hospitales en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Australia y Taiwán<sup>30,31</sup>.

Martínez et al<sup>32</sup> estudiaron a 287 pacientes con riesgos de *delirium* hospitalario medio y alto. Se aleatorizó a los pacientes a recibir el cuidado estándar o una intervención no farmacológica para prevenir el *delirium* que incluyó educación a la familia, uso de reloj para orientación, lentes, prótesis dental y audífonos, fotografías familiares, radio, reorientación y período de visitas extendido a 5 h por día). La incidencia de *delirium* fue del 5,6% en el grupo expuesto y el 13,3% en el grupo control (riesgo relativo [RR] = 0,41; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,19-0,92;  $p = 0,027$ ; NNT = 13).

#### Software para control de medicamentos

Otra estrategia probada (3.538 ancianos residentes en 25 hogares geriátricos de Estados Unidos durante un periodo de 12 meses) fue la introducción de un *software* para identificar medicaciones deliriogénicas. Este estudio<sup>33</sup> encontró una reducción del *delirium* (*hazard ratio* [HR] = 0,42; IC95%, 0,35-0,52), pero no en las hospitalizaciones (HR = 0,89; IC95%, 0,72-1,09), las muertes (HR = 0,88; IC95%, 0,66-1,16) o las caídas (HR = 0,93; IC95%, 0,84-1,04).

Una revisión sistemática realizada por Clegg et al<sup>34</sup> sobre intervenciones no farmacológicas para prevenir el *delirium* en ancianos institucionalizados concluyó que es pobre la

evidencia frente a la prevención del *delirium* en este grupo de pacientes.

Para prevenir el *delirium*, el NICE de Reino Unido recomienda<sup>35</sup> de forma general las siguientes dos medidas hospitalarias: a) evitar el traslado de los pacientes a diferentes servicios de hospitalización, y b) identificar, en todo paciente y las primeras 24 h de hospitalización, los factores que lo predisponen a sufrir *delirium*. Según los resultados de esta valoración, se debe proveer una intervención multicomponente, adecuada a las necesidades particulares del paciente: a) si se identifica alteración cognitiva o desorientación, se debe proveer una habitación que tenga luz natural, un reloj y un calendario visibles y de fácil lectura, reorientar con frecuencia, estimular cognitivamente y facilitar las visitas frecuentes de familiares y amigos; b) evitar la deshidratación y/o la constipación y tratarlas si ya están presentes; c) evaluar la presencia de hipoxia y optimizar la saturación de oxígeno de ser necesario; d) buscar focos de infección y tratarlos; e) promover la movilización temprana luego de cirugía (evitar la inmovilización); f) evaluar sistemáticamente la presencia de dolor, observar los signos no verbales de este en pacientes con dificultades para la comunicación (como aquellos con demencia, traqueostomía o ventilación mecánica), e iniciar y ajustar analgesia ante cualquier sospecha de dolor; g) revisar las medicaciones que recibe el paciente, teniendo en cuenta el tipo y el número; h) evaluar nutricionalmente a cada paciente; i) si usa prótesis dental, verificar un buen ajuste; j) si hay deterioro sensorial, proveer lentes o audífonos según corresponda, y k) promover una buena higiene del sueño, evitar interrupciones y reducir el ruido nocturno (tabla 1). Finalmente, si se detecta a un paciente con *delirium*, se debe solicitar valoración por un especialista entrenado en el manejo apropiado.

En la actualización de 2010 de la guía para el diagnóstico, la prevención y el manejo de *delirium* del NICE, con la participación del HELP, se observa la inclusión de tres nuevos protocolos para prevenir el *delirium*: hipoxia, infección y dolor<sup>36</sup>.

Sidiqqi et al<sup>37</sup> realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la efectividad de las intervenciones diseñadas para prevenir el *delirium* en los pacientes hospitalizados. Incluyeron seis estudios con un total de 833 participantes. Todos los estudios se realizaron en servicios quirúrgicos, cinco de cirugía ortopédica y uno en pacientes a los que se realizó resección de cáncer gástrico o de colon. Los autores encontraron que solo un estudio de 126 pacientes con fractura de cadera, que comparaba la consulta geriátrica preventiva con la atención habitual, tuvo suficiente poder para detectar una diferencia de la medida de resultado primaria, la incidencia de *delirium*. La incidencia total acumulada de *delirium* durante el ingreso se redujo en el grupo con intervención (RR = 0,64; IC95%, 0,37-0,98), lo que implica un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un caso de 5,6.

#### Estrategias farmacológicas para la prevención del delirium

Actualmente hay un interés clínico creciente por encontrar estrategias para prevenir la aparición del *delirium* y evitar las consecuencias negativas asociadas a él<sup>38,39</sup>. Con base en la hipótesis de la fisiopatología del *delirium* que relaciona las alteraciones de varios neurotransmisores con una alteración

transitoria de la actividad neuronal normal, diversos grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción podrían utilizarse, al menos teóricamente, en la prevención y el tratamiento del *delirium*<sup>40,41</sup>.

Las estrategias farmacológicas son aún experimentales, si bien algunas de ellas podrían emplearse para premedicar a cierto grupo de pacientes con alto riesgo de sufrir *delirium* y las secuelas que se derivan de su aparición, por lo que aún no contamos con evidencia concluyente que permita definir con claridad si es útil o no el uso de fármacos para la profilaxis del *delirium* en pacientes hospitalizados.

En los pacientes que cursan con *delirium*, se ha observado una disminución de la actividad colinérgica que sería en parte origen de los síntomas cognitivos descritos. Por esto una de las estrategias útiles tanto para la prevención como para el tratamiento del *delirium* consiste en realizar una revisión exhaustiva de todos los medicamentos que está recibiendo el paciente y suprimir los que no sean indispensables y puedan precipitar la aparición de *delirium*, como ocurre con los que tienen actividad anticolinérgica<sup>42</sup>.

#### Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la colinesterasa, al aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la hendidura sináptica, teóricamente podrían ser útiles para tratar o prevenir la aparición de *delirium* puesto que la hipótesis de déficit de acetilcolina y exceso de dopamina es una de las más conocidas<sup>43</sup>. Gamberini et al<sup>44</sup> estudiaron a 120 pacientes de cirugía cardíaca aleatorizados a rivastigmina o placebo durante 6 días luego de cirugía, y no se encontró diferencia en la incidencia o la duración del *delirium* entre los grupos de tratamiento (el 32 y el 30% respectivamente). Dos estudios posteriores<sup>45,46</sup> evaluaron el donepezilo para profilaxis de *delirium*, pero no se demostró beneficio. En otro estudio<sup>47</sup> emplearon citicolina, un precursor de la acetilcolina, como profilaxis para *delirium*, sin obtener diferencia significativa en el grupo intervenido frente al grupo control. Por lo tanto, los estudios que hasta el momento se han realizado no respaldan el uso profiláctico de inhibidores de la colinesterasa para prevenir el *delirium*.

#### Antipsicóticos

Como ya se ha mencionado, la hipótesis acetilcolina/dopamina propone un incremento en la actividad dopaminérgica que explicaría el incremento en la actividad motora y los síntomas psicóticos y es el resultado de las condiciones de hipoxia celular que subyacen al *delirium*. Estos hallazgos, sumados a la respuesta clínica, han justificado por más de cuatro décadas el uso de antagonistas dopaminérgicos para el tratamiento farmacológico del *delirium*<sup>48</sup>.

En 1966, Itil y Fink encontraron que la clorpromazina revertía el *delirium* anticolinérgico inducido experimentalmente al igual que las alteraciones electroencefalográficas asociadas. Desde entonces se han realizado alrededor de 33 estudios prospectivos con más de 3.300 pacientes que han recibido tratamiento con antipsicóticos<sup>49</sup>, si bien solo una minoría de estos estudios tuvieron aleatorización, enmascaramiento y control, y la evidencia apoya el uso de antipsicóticos por su utilidad y buena tolerancia<sup>50,51</sup>.

El haloperidol es el antipsicótico más usado para el tratamiento del *delirium* en todos los grupos etarios y escenarios

clínicos<sup>52,53</sup>. Recientemente se han realizado estudios farmacológicos con el objetivo de evaluar la eficacia del haloperidol en la prevención del *delirium*.

El estudio pionero de Craven<sup>54</sup> reportó una serie de casos de pacientes receptores de trasplante con alto riesgo de *delirium* que recibieron haloperidol venoso. Posteriormente Kaneko et al<sup>55</sup> realizaron un estudio en 78 pacientes con cirugía gastrointestinal que recibieron 5 mg de haloperidol intravenoso en los primeros 5 días posquirúrgicos, y compararon con placebo. Encontraron una incidencia significativamente menor de *delirium* en el grupo expuesto que en el grupo a placebo (el 10,5 frente al 32,5%;  $p < 0,05$ ).

Kalivaart et al<sup>56</sup>, realizaron un estudio de profilaxis de *delirium* con haloperidol frente a placebo que incluyó a 430 pacientes con fractura de cadera. La incidencia de *delirium* después de la intervención quirúrgica fue del 15,8% de la población estudiada, pero sin diferencia entre los grupos (RR = 0,91; IC95%, 0,59-1,42). Sin embargo, la gravedad (4,95; IC95%, 2-5,8;  $p < 0,001$ ) y la duración del *delirium* (6,4 [IC95%, 4-8] días;  $p < 0,001$ ) disminuyeron significativamente en el grupo de intervención.

Vochteloo et al<sup>57</sup> incluyeron a 173 pacientes con fractura de cadera y alto riesgo de *delirium* en un protocolo que incluía el uso de haloperidol profiláctico. La incidencia de *delirium* en el grupo expuesto fue del 27% y no fue menor que en el grupo no expuesto.

Wang et al<sup>58</sup> evaluaron a 457 pacientes mayores de 65 años ingresados a cuidados intensivos tras cirugía no cardíaca y aleatorizados a haloperidol 0,5 mg en bolo intravenoso seguido de infusión de haloperidol a 0,1 mg/h por 12 h o a placebo; encontraron que la incidencia de *delirium* durante los primeros 7 días posquirúrgicos fue del 15,3% del grupo a haloperidol y el 23,2% del grupo control ( $p = 0,031$ ).

Fukata et al<sup>59</sup> incluyeron a 119 pacientes de 75 o más años sometidos a cirugía electiva. En el grupo de intervención, los pacientes recibieron haloperidol 2,5 mg/día durante 3 días después de la cirugía. La incidencia de *delirium* fue similar en los dos grupos (el 42,4 frente al 33,3%;  $p = 0,309$ ), y el haloperidol tampoco disminuyó la gravedad o la duración de los episodios. Actualmente, un estudio danés multicéntrico está evaluando a pacientes que ingresan por urgencias. Los participantes pueden recibir 1 mg de haloperidol o placebo durante 7 días. Se estima que el estudio terminará en septiembre de 2015<sup>60</sup>.

Prakanrattana et al<sup>61</sup> estudiaron a 126 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y aleatorizados a recibir una dosis única de risperidona o placebo luego de cirugía cardíaca. La incidencia de *delirium* postoperatorio en el grupo de tratamiento fue significativamente menor (el 11,1 frente al 31,7%;  $p = 0,009$ ). Hakim et al<sup>62</sup> realizaron un estudio con 101 pacientes con *delirium* subsindrómico según la escala *Care Delirium Screening Checklist*. Se aleatorizó a los pacientes a 0,5 mg de risperidona o placebo. La risperidona se asoció con menor incidencia de *delirium* (el 13,7 frente al 34,0%;  $p = 0,031$ ).

Girard et al<sup>63</sup> tomaron a 101 pacientes en ventilación mecánica y compararon haloperidol, ziprasidona y placebo. El desenlace primario fue los días libres de *delirium* o coma, según mediana [intervalo intercuartílico]. No hubo diferencia significativa a los 14 días: 14,0 [6,0-18,0] días con haloperidol,

15,0 [9,1-18,0] días con ziprasidona y 12,5 [1,2-17] días con placebo ( $p = 0,66$ ).

Larsen et al<sup>64</sup> realizaron un estudio con 400 pacientes de 65 años o más que necesitaban reemplazo articular de rodilla o cadera. El grupo de intervención recibió olanzapina 5 mg antes y después de cirugía. La incidencia de *delirium* fue significativamente menor en el grupo de olanzapina (el 14,3 y el 40,2%;  $p = 0,05$ ), pero la duración del *delirium* ( $2,2 \pm 1,3$  frente a  $1,6 \pm 0,7$  días;  $p = 0,02$ ) y su gravedad ( $16,44 \pm 3,7$  frente a  $14,5 \pm 2,7$ ;  $p = 0,02$ ) fueron significativamente mayores en el grupo que recibió olanzapina.

### Metanálisis de antipsicóticos profilácticos para *delirium*

Teslyar et al<sup>65</sup> realizaron un metanálisis que incluyó cinco estudios con 1.491 pacientes y tres antipsicóticos (haloperidol, olanzapina y risperidona) empleados en pacientes posquirúrgicos. El metanálisis encontró una reducción del 50% del riesgo relativo de *delirium* perioperatorio en los pacientes que recibieron antipsicótico comparados con los que tomaron placebo (RR = 0,51; IC95%, 0,33-0,79;  $p < 0,01$ ). Gilmore et al<sup>66</sup> tomaron los mismos estudios que analizaron Teslyar et al<sup>65</sup> y encontraron que la reducción en la incidencia de *delirium* fue del 42% (OR = 0,42; IC95%, 0,24-0,74), pero no la duración de la hospitalización (OR = 0,1; IC95%, 0,24-0,74), la duración del *delirium* (OR = -1,17; IC95%, -5,22 a 2,88) o su gravedad (OR = -1,02; IC95%, -6,81 a 4,76).

Hirota et al<sup>67</sup> realizaron un metanálisis que incluyó seis estudios y 1.689 pacientes quirúrgicos. Los resultados mostraron que el uso de antipsicóticos reducía la ocurrencia de *delirium* (RR = 0,50; IC95%, 0,34-0,73;  $p = 0,0003$ ; NNT = 7).

Fok et al<sup>68</sup> realizaron un metanálisis que incluyó a 1.710 pacientes quirúrgicos que recibieron antipsicóticos profilácticos para prevenir la aparición de *delirium*. Encontraron que los antipsicóticos reducían significativamente la incidencia de *delirium* posquirúrgico (OR = 0,44; IC95%, 0,28-0,70;  $p = 0,0005$ ).

Los resultados de los metanálisis aquí presentados concuerdan con un beneficio moderado con los antipsicóticos para prevenir el *delirium*, si bien la heterogeneidad de los estudios hace difícil la generalización de los hallazgos.

La Sociedad Americana de Geriátría recientemente ha publicado la guía de *delirium* posquirúrgico<sup>69</sup>, y el panel de expertos concluyó que la evidencia científica es insuficiente para recomendar el uso profiláctico de antipsicóticos para prevenir el *delirium* posquirúrgico. Sin embargo, recomienda el uso de haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina o ziprasidona en dosis terapéuticas bajas para el tratamiento de pacientes muy agitados o estresados con alto riesgo de que se dañen a sí mismos o a otros.

### Melatonina

Una de las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con *delirium* es la alteración del sueño. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal, es un derivado de la serotonina y hace un papel principal en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Cuatro ensayos clínicos han utilizado la melatonina como profiláctico del *delirium*. Si bien señalan un potencial beneficio de la melatonina para prevenir

y tratar el *delirium* en pacientes ancianos, el número de pacientes es aún pequeño y los resultados no son firmes<sup>70-73</sup>.

### Agonistas $\alpha_2$

La clonidina y dexmedetomidina son agonistas  $\alpha_2$  centrales que disminuyen la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que se postula en la fisiopatología del *delirium*. En el escenario de cuidados intensivos, los estudios de profilaxis del *delirium* se han centrado en el uso de agonistas  $\alpha_2$ . Pandharipande et al. aleatorizaron a 106 pacientes en ventilación mecánica de dos centros hospitalarios de tercer nivel a recibir sedantes o lorazepam. El desenlace principal fue días sin *delirium* o coma. El grupo de dexmedetomidina tuvo significativamente más días sin *delirium* o coma que el grupo de lorazepam (7 frente a 3 días;  $p = 0,01$ ). La mortalidad a los 28 días fue menor en el grupo de dexmedetomidina que en el grupo de lorazepam, aunque sin diferencia estadísticamente significativa (el 17 frente al 27%;  $p = 0,18$ )<sup>52</sup>.

Maldonado et al<sup>74</sup> evaluaron a 118 pacientes en posquirúrgico de intervención cardíaca que se encontraban en ventilación mecánica. Se aleatorizó a los pacientes a dexmedetomidina, propofol o midazolam para sedación posquirúrgica. La incidencia de *delirium* fue significativamente más baja en el grupo de dexmedetomidina (3%) que en los grupos de propofol (50%) y midazolam (50%). Shehabi et al<sup>75</sup>, en un estudio similar, compararon dexmedetomidina y morfina en 306 pacientes ventilados mecánicamente sometidos a cirugía cardíaca; no encontraron diferencia significativa en cuanto a la incidencia de *delirium* (RR = 0,57; IC95%, 0,26-1,10). Rubino et al<sup>76</sup> compararon clonidina con placebo en pacientes con disección de aorta, y encontraron una ligera reducción en la gravedad del *delirium* en el grupo con clonidina ( $0,6 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ). Por lo tanto, los estudios indican un potencial papel de los agonistas  $\alpha_2$  en la prevención del *delirium*; si bien no existen estudios que lo hayan comparado con placebo, el uso exclusivo en pacientes de cuidados intensivos y los potenciales efectos secundarios comprometen la generalización de los hallazgos.

### Otros medicamentos

Hudetz et al<sup>77</sup> aleatorizaron a 58 pacientes sometidos a cirugía cardíaca a recibir ketamina o placebo durante la inducción anestésica con fentanilo y etomidato. Encontraron que los pacientes del grupo de ketamina tuvieron baja incidencia de *delirium* postoperatorio al compararlo con el grupo control (el 3 frente al 31%;  $p = 0,01$ ).

Katznelson et al<sup>78</sup> evaluaron la información de 1.059 pacientes sometidos a cirugía cardíaca; el 11,5% de los pacientes tuvieron *delirium* postoperatorio. Los pacientes que recibían tratamiento con estatinas antes de la cirugía tuvieron un riesgo de *delirium* el 46% menor (IC95%, 26%-65%;  $p < 0,01$ ) que quienes no recibieron este tratamiento. Se ha propuesto que este efecto podría estar mediado por las propiedades antiinflamatorias de las estatinas. Hasta ahora no se cuenta con ensayos clínicos que evalúen las estatinas en la prevención del *delirium*. Un ensayo clínico de Page et al<sup>79</sup> comparará simvastatina y placebo para prevenir el *delirium*, y se tiene previsto que finalice en 2016.

Dieleman et al<sup>80</sup> realizaron un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo que consistió en administrar un dosis única de dexametasona 1 mg/kg o placebo, a pacientes que se sometieran a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar. Se incluyó a 4.494 pacientes. No hubo diferencia significativa entre grupos en los desenlaces primarios (muerte, infarto de miocardio, insuficiencia renal y respiratoria y accidente cerebrovascular), pero en los desenlaces secundarios (incidencia de *delirium*), se encontró menor incidencia en el grupo con dexametasona (el 9,2 frente al 11,7%;  $p = 0,006$ ).

Leung et al<sup>81</sup> realizaron un pequeño estudio con 21 pacientes de cirugía de columna. Los pacientes que recibieron gabapentina 900 mg/día durante 4 días tuvieron significativamente menor incidencia de *delirium* que los del grupo placebo (0 frente al 42%;  $p = 0,045$ ).

## Conclusiones

La naturaleza multifactorial del *delirium* ofrece algunas estrategias para evitar su aparición. La evidencia actual respalda la implementación sistemática de medidas no farmacológicas para la prevención del *delirium*, por tratarse de estrategias fáciles de implementar y costo-efectivas. La evidencia disponible todavía es escasa para recomendar el uso sistemático de medicamentos profilácticos para el *delirium*. Si bien hay consenso sobre la moderada utilidad de los antipsicóticos en pacientes quirúrgicos y de la dexmedetomidina en pacientes de cuidados intensivos, se necesitan nuevos ensayos clínicos de alta calidad que aporten mayor evidencia sobre el tema y estudios que incluyan a pacientes no quirúrgicos.

Nota: Ya que se publica como artículo de revisión, la expresión «Revisión de tema» en el título resulta redundante y la he suprimido, como en inglés.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Trzepacz PT, Meagher DJ, Leonard M. En: Levenson JL, editor. *Delirium*. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2011. p. 71-114.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):330-4.
- Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Trzepacz P, Meagher D. Phenomenological and neuropsychological profile across motor variants of delirium in palliative-care unit. *The Journal of Neuropsychiatry and clinical Neurosciences*. 2011;23(2):180-8.
- Delirium Evidence Update April 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 103 'Delirium: diagnosis, prevention and management' (2010). Disponible en: <http://www.evidence.nhs.uk/topic/delirium>
- American Psychiatric Association Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. Madrid: Médica Panamericana; 2013.
- Fann JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:86-92.
- Schofield I. A small exploratory study of the reaction of older people to an episode of delirium. *J Adv Nurs*. 1997;25:942-52.
- Gustafson Y, Berggren D, Brahnstrom B, Bucht G, Norberg A, Hansson LI, et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:525-30.
- Cushman LA. Secondary neuropsychiatric implications of stroke: implications for acute care. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988;69:877-9.
- Levkoff SE, Evans DA, Piptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1992;152:334-40.
- Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. 2001;42:68-73.
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32:955-62.
- George J, Bleasdale S, Singleton SJ. Causes and prognosis of delirium in elderly patients admitted to a district general hospital. *Age Ageing*. 1997;26:423-7.
- Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. *Front Neuro*. 2012;3:1-9.
- Berry SD, Samelson EJ, Malynda B, Broe K, Kiel DP. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64 A:771-7.
- Cole MG. Persistent delirium in older hospital patients. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:250-4.
- Rubin FH, Neal K, Fenton K, Hassan S, Inouye SH. Sustainability and Scalability of the Hospital Elder Life Program (HELP) at a Community Hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:359-65.
- Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ citado 14 Feb 2014. Disponible en: <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/>
- Inouye SK. Current concepts: Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly. *Arc Intern Med*. 2008;168:27-32.
- O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J, Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154:746-51.
- National Institute for Health and Care Excellence. Delirium. Diagnosis, prevention and management. July 2010. Disponible en: [Guiance.nice.org.uk/cg103](http://www.nice.org.uk/cg103).
- Leavell HR, Leavell EG. *Textbook of preventive medicine*. New York: McGraw-Hill; 1953.
- Leavell HR, Clark EG. *Preventive medicine for the doctor in his community*. 2.a ed New York: McGraw-Hill; 1958.
- Inouye SK, Bogardus ST, Williams CS, Leo-Summers L, Agostini JV. The role of adherence on the effectiveness of non-pharmacologic interventions: evidence from the Delirium Prevention Trial. *Arch Intern Med*. 2003;163:958-64.
- Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Weinberg ME, Wang SM, Maclaren JE, et al. Family centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007;106:65-74.
- Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent

- intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:669-76.
29. Rizzo JA, Bogardus ST Jr, Leo-Summers L, Williams CS, Acampora D, Inouye SK. Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: what is the economic value? *Med Care.* 2001;39:740-52.
  30. Zaubler TS, Murphy K, Rizzuto L, Santos R, Skotzko C, Giordano J, et al. Quality improvement and cost savings with multicomponent delirium interventions: replication of the Hospital Elder Life Program in a community hospital. *Psychosomatics.* 2013;54:219-26.
  31. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive functional decline in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1697-706.
  32. Martínez FT, Tobar C, Beddings CI, Vallejo PF. Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention. *Age Ageing.* 2012;41:629-34.
  33. Lapane KL, Hughes CM, Daiello LA, Cameron KA, Feinberg J. Effect of a pharmacist-led multicomponent intervention focusing on the medication monitoring phase to prevent potential adverse drug events in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1238-45.
  34. Clegg A, Siddiqi N, Heaven A, Young J, Holt R. Interventions for preventing delirium in older people institutional long-term care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1). CD370095.
  35. Delirium Diagnosis, prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2010 citado 14 Feb 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13060/49909/49909.pdf>
  36. Yue J, Tabloski P, Dowal SL, Puelle MR, Nandan R, Inouye SK. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) to Hospital Elder Life Program (HELP): Operationalizing NICE Guidelines to Improve Clinical Practice. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:754-61.
  37. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Intervenciones para la prevención del delirio en pacientes hospitalizados (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2008;(2). Disponible en: [http://www.update-software.com traducida de The Cochrane Library. 2008;\(2\).](http://www.update-software.com traducida de The Cochrane Library. 2008;(2).)
  38. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:669-76.
  39. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, et al. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip fracture patients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:523-32.
  40. Wong Tin Niam DM, Bruce JJ, Bruce DG. Quality project to prevent delirium after hip fracture. *Australasia J Ageing.* 2005;24:174-7.
  41. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:622-8.
  42. Fong RG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:210-20.
  43. Brown T. Basic mechanisms in the pathogenesis of delirium. En: Stoudemire A, Greenberg DB, editores. *The psychiatric care of the medical patient.* 2.a ed New York: Oxford Press; 2000. p. 571-80.
  44. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37:1762-8.
  45. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13:1100-6.
  46. 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.
  47. Diaz V, Rodriguez J, Barrientos P, Serra M, Salinas H, Toledo C, et al. Utilización de procolinérgicos en la prevención del delirio postoperatorio del adulto mayor sometido a cirugía de fractura de cadera Ensayo clínico controlado. *Rev Neurol.* 2001;33:716-9.
  48. Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA.* 1987;258:1789-92.
  49. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *J Psychosom.* 2008;65:273-82.
  50. Gelfand SB, Indelicato J, Benjamin J. Using intravenous haloperidol to control delirium. *Hosp Community Psychiatry.* 1992;43:215-20.
  51. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med.* 2005;19:208-19.
  52. Choi SH, Lee H, Chung TS, Park KM, Jung YC, Kim SI. Neural network functional connectivity during an episode of delirium. *Am J Psychiatry.* 2012;169:498-507.
  53. Sander KM, Stern TA. Management of delirium associated with use of the intra-aortic balloon pump. *Am J Crit Care.* 1993;2:371-7.
  54. Craven JL. Postoperative organic mental síndromes in lung transplant recipients Toronto Lung Transplant Group. *J Heart Transplant.* 1990;9:129-32.
  55. Kaneko T, Cai J, Ishikura T, Kobayashi M, Naka T, Kaibara N. Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery. *Yonago Acta Med.* 1999;42:179-84.
  56. 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.
  57. Vochteloo AJ, Moerman S, Van der Burg BL, De Boo M, De Vries MR, Niesten DD, et al. Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of delirium. *BMC Geriatr.* 2011;11:39.
  58. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012;40:731-9.
  59. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today.* 2014;44:2305-13.
  60. Schrijver EJ, Des Vries OJ, Verburg A, De Graaf K, Bet PM, Van de Ven PM, et al. Efficacy and safety of haloperidol prophylaxis for delirium prevention in older medical and surgical at-risk patients acutely admitted to hospital through the emergency department: study protocol of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr.* 2014;14:96.
  61. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intens Care.* 2007;35:714-9.



62. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology*. 2012;116:987-97.
63. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotic for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010;38:428-37.
64. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51:409-18.
65. Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, Camsari U, Ehrenreich MJ, Himelhoch S. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics*. 2013;54:124-31.
66. Gilmore ML, Wolfe DJ. Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence—but no duration—in high-incidence samples: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35:370-5.
67. Hirota T, Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e1136-44.
68. Fok MC, Sepehry AA, Frisch L, Sztramko R, Borger van der Burg BL, Vochteloo AJ, et al. Do antipsychotics prevent postoperative delirium? A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:333-44.
69. The American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63:142-50.
70. 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;4:169-73.
71. 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;26:687-94.
72. De Jonghe A, Van Munster BC, Goslings JC, Kloen P, Van Rees C, Wolvius R, et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre double blind randomized controlled trial. *Can Med Assoc J*. 2014;186:E547-56.
73. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara C, Usui C, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Med Assoc Psychiatry*. 2014;71:397-403.
74. Maldonado JR, Wysong A, Van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50:206-17.
75. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (Dexmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009;111(1075):84.
76. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, et al. Impact of coniidian administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-a aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:58-62.
77. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Ganhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:651-7.
78. Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009;110:67-73.
79. Page CJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T, et al. Statin use and risk of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1439-47.
80. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, Van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2012;308:1761-7.
81. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, et al. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology*. 2006;67:1251-3.