



EDITORIAL

Prevención farmacológica del delirium: un largo camino por recorrer

Pharmacological prevention of delirium: A long way to go

Marta Gutiérrez-Valencia^{a,*} y Nicolás Martínez-Velilla^{b,c,d}

^a Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, España

^b Servicio de Geriatria, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c IdISNa, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Madrid, España



El delirium es un síndrome de aparición aguda y curso fluctuante, que se caracteriza fundamentalmente por la alteración en la atención, la conciencia y otras funciones cognitivas, según los últimos criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5th ed*¹. Esta entidad cobra especial relevancia en los pacientes de edad avanzada, tanto por su elevada prevalencia como por la magnitud de las consecuencias vinculadas en este grupo poblacional. Su incidencia y prevalencia son especialmente elevadas en el medio hospitalario, donde alrededor de un tercio de los pacientes mayores desarrollan delirium², incrementándose a un 50% entre los pacientes quirúrgicos. En otros entornos como en cuidados intensivos o en paliativos la incidencia puede alcanzar incluso el 85%^{3,4}. La aparición de delirium en el paciente mayor condiciona un mayor tiempo de hospitalización, mayor riesgo de institucionalización, deterioro cognitivo y funcional, mortalidad y aumento del gasto sanitario, entre otras consecuencias⁵. Esta cuestión ha sido motivo reciente de actualización de la bibliografía, como muestra de la preocupación que sigue despertando entre la comunidad médica y de la controversia respecto a la evidencia disponible hasta el momento⁶⁻⁸.

A pesar su importancia clínica y de existir herramientas validadas eficaces para su diagnóstico, el delirium es una condición habitualmente infradiagnosticada⁴, especialmente en los pacientes con delirium hipoactivo. Al tratarse de un acontecimiento prevenible en un 30–40% de los casos⁹, la detección de los pacientes con alto riesgo supone un momento clave que eventualmente puede permitir modificar la trayectoria cognitiva de estos pacientes. Hay que tener en cuenta también el concepto de delirium subsindrómico, que abarca aquellas circunstancias subumbrales del delirium en base al número, tipo o gravedad de los síntomas, por su posible contribución a la instauración de medidas diagnósticas y terapéuticas de forma precoz¹⁰.

En lo relativo a la prevención del delirium, las estrategias se han centrado en 2 áreas: las intervenciones multicomponente y la prevención farmacológica.

La primera se centra en la reducción de los factores de riesgo, clásicamente divididos en factores predisponentes (que definen la vulnerabilidad, como la edad o el deterioro cognitivo previo) y factores precipitantes (que desencadenan los mecanismos fisiopatológicos, como las sujeciones físicas, la malnutrición, las infecciones o ciertos medicamentos)¹¹. Un estudio de 1999, el *Hospital Elder Life Program (HELP)*, fue pionero en la reducción de la incidencia del delirium en pacientes mayores hospitalizados con una intervención multifactorial que incidía sobre los factores de riesgo modificables¹². Este estudio ha sido replicado posteriormente con diferentes matices según el contexto de realización, investigando la eficacia de estrategias multicomponente no farmacológicas para prevenir el delirium y reducir sus consecuencias negativas, fomentando la orientación, la movilización, corrigiendo déficits sensoriales, mejorando la higiene del sueño, el tratamiento del dolor, la hidratación y la nutrición, y revisando los medicamentos en pacientes con riesgo de delirium. Este tipo de estrategias se han ensayado también con éxito en nuestro medio¹³. La evidencia que han proporcionado estos estudios a lo largo de los años, resumida en revisiones sistemáticas y metaanálisis, confirma que estas intervenciones son eficaces en la disminución de la incidencia de delirium y de otras complicaciones como las caídas en el ámbito médico y quirúrgico¹⁴⁻¹⁶, aunque la evidencia es más limitada en subpoblaciones específicas como en pacientes oncológicos, institucionalizados o con enfermedad terminal^{17,18}. Del mismo modo la atención por equipos de geriatría y las estrategias basadas en la valoración geriátrica integral también han demostrado reducir los casos de delirium en pacientes quirúrgicos, especialmente con fractura de cadera¹⁹.

En cuanto a la prevención farmacológica del delirium, se han evaluado en distintos ensayos clínicos diversos enfoques farmacológicos en pacientes con alto riesgo. Sin embargo, los estudios existentes son heterogéneos en sus poblaciones diana, sus diseños y sus resultados, por lo que la efectividad de esta estrategia farmacológica es aún controvertida⁶. La fisiopatología del delirium sigue sin conocerse en profundidad, pero varias hipótesis indican que la vía común final implica un desequilibrio en los neurotransmisores a nivel cerebral. Se considera que la reducción de la función

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: marta.guva@gmail.com (M. Gutiérrez-Valencia).

colinérgica, el exceso de liberación de dopamina y noradrenalina y la alteración de la actividad serotoninérgica desempeñan un papel importante en el desarrollo del delirium²⁰. En base a estas alteraciones se ha propuesto el empleo de inhibidores de acetilcolinesterasa y de antipsicóticos para modular este desequilibrio de los neurotransmisores y prevenir o tratar el delirium. Los escasos estudios con inhibidores de acetilcolinesterasa disponibles son de baja calidad, y no muestran beneficio en el empleo de estos fármacos. Algunos estudios parecen señalar una tendencia a la reducción de la incidencia del delirium postoperatorio en pacientes de muy alto riesgo con el empleo de antipsicóticos en pacientes mayores^{21,22}. Sin embargo, tanto los últimos ensayos clínicos²³ como las revisiones sistemáticas recientes más completas no han demostrado beneficio en la prevención de delirium de forma global en pacientes hospitalizados^{24,25}, y los estudios de prevención farmacológica son prácticamente inexistentes en otras poblaciones de riesgo como ancianos institucionalizados¹⁷. Además, hay que tener presente el perfil de efectos adversos de este grupo farmacológico para valorar el balance beneficio-riesgo de esta estrategia profiláctica.

La melatonina y análogos, como el ramelteon, también se han propuesto como fármacos que podrían reducir la incidencia de delirium por su posible papel en la regulación del ritmo circadiano, cuya alteración podría ser parte del sustrato neurobiológico del delirium²⁶. Sin embargo, la evidencia en este caso es también muy escasa y de poca calidad, y el uso de diferentes dosis en distintas poblaciones condiciona la variabilidad en los resultados, por lo que su papel en la prevención farmacológica no está claro²⁴. Un estudio reciente descarta también la hipótesis de que dosis subanestésicas de ketamina intraoperatoria, por sus supuestas propiedades neuroprotectoras, puedan reducir la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes mayores sometidos a cirugía, demostrando además mayores tasas de alucinaciones²⁷. De igual manera, la mayoría de los estudios con distintos tipos de sedación y anestesia en el ámbito perioperatorio no muestran resultados positivos en la incidencia postoperatoria de delirium⁶. Tampoco está claro el posible beneficio de intervenciones farmacológicas en pacientes con delirium subsindrómico para impedir su paso al delirium establecido, dados los escasos trabajos relacionados directamente con este concepto^{28,29}.

Actualmente, las estrategias no farmacológicas son las únicas que han demostrado ampliamente ser eficaces y coste-efectivas en la prevención del delirium⁷. La evidencia de la efectividad de las intervenciones farmacológicas para prevenir el delirium sigue siendo incierta, y la calidad y la cantidad de los datos disponibles no respaldan el uso de fármacos como estrategia profiláctica. Así lo recogen también las guías de práctica clínica para el manejo del delirium, que recomiendan las medidas no farmacológicas como la piedra angular en la profilaxis del delirium^{30,31}.

Por todo ello, se puede intuir que la mejor intervención farmacológica que se puede plantear para prevenir el delirium es evitar o retirar medicamentos que puedan contribuir a su aparición. Se ha observado que los fármacos con propiedades anticolinérgicas pueden inducir el desarrollo de delirium, probablemente en relación con la hipótesis de déficit colinérgico³². Otros fármacos como los opioides, las benzodiazepinas o las dihidropiridinas han demostrado también aumentar el riesgo de delirium³³. La revisión de estos fármacos es un componente importante dentro de las citadas intervenciones multicomponente basadas en la modificación de los factores de riesgo, al ser el factor precipitante más común⁷. De hecho, en ciertos ámbitos, como las unidades de larga estancia, este tipo de intervención basada en la revisión del tratamiento es una de las pocas que se ha mostrado eficaz en la reducción de la incidencia de delirium¹⁷.

Es cierto que los enfoques multicomponente plantean un reto importante en su implantación, al requerir la implicación de diversos participantes (profesionales, pacientes, cuidadores o familiares)

y la modificación de prácticas sanitarias a muchos niveles. Sin embargo la relevancia clínica del problema y la amplia evidencia que respalda estas intervenciones deben animarnos a seguir trabajando para su introducción en la práctica clínica en todos los ámbitos de la geriatría. Sigue habiendo ensayos clínicos con medicamentos en curso³⁴, y tal vez futuros avances en el conocimiento de la fisiopatología del delirium aporten nuevos enfoques para su prevención, identificando nuevas dianas farmacológicas, proporcionando neuroprotección o aumentando la reserva cognitiva; pero mientras tanto es nuestra responsabilidad poner en práctica aquellas medidas que se han mostrado seguras y eficaces.

El delirium es sin duda uno de los síndromes geriátricos por excelencia y, como tal, la implicación de los geriatras es fundamental para un manejo adecuado. Debemos ir un paso por delante en la detección de aquellos pacientes con alto riesgo y la prevención mediante la corrección de los factores de riesgo modificables. La colaboración entre geriatras y farmacéuticos es una opción eficiente y sinérgica. Debemos explorar líneas conjuntas de trabajo que eventualmente beneficien a nuestros pacientes.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Society; 2013.
- Marcantonio ER. In the clinic. Delirium. Ann Intern Med. 2011; 154:ITC6-1, ITC6-2, ITC6-3, ITC6-4, ITC6-5, ITC6-, ITC-7, ITC6-8, ITC6-9, ITC6-10, ITC6-1, ITC6-2, ITC6-3, ITC6-4, ITC6-5; quiz ITC6-6.
- Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: A clinical review. Postgrad Med J. 2009;85:405-13.
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014;383:911-22.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. JAMA. 2010;304:443-51.
- Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: Advances in diagnosis and treatment. JAMA. 2017;318:1161-74.
- Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. New Engl J Med. 2017;377:1456-66.
- Bellelli G, Moresco R, Panina-Bordignon P, Arosio B, Gelfi C, Morandi A, et al. Is delirium the cognitive harbinger of frailty in older adults? A review about the existing evidence. Front Med (Lausanne). 2017;4:188.
- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol. 2009;5:210-20.
- Martínez Velilla N, Franco JG. Delirium subsindrómico en pacientes ancianos: revisión sistemática. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2013;48:122-9.
- Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10:393-400.
- Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. New Engl J Med. 1999;340:669-76.
- Vidán MT, Sánchez E, Alonso M, Montero B, Ortiz J, Serra JA. An intervention integrated into daily clinical practice reduces the incidence of delirium during hospitalization in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 2009;57:2029-36.
- Oberai T, Laver K, Crotty M, Killington M, Jaarsma R. Effectiveness of multicomponent interventions on incidence of delirium in hospitalized older patients with hip fracture: A systematic review. Int Psychogeriatr. 2018;1-12.
- Hsieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: A meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015;175:512-20.
- Martínez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: Should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. Age Ageing. 2015;44:196-204.
- Clegg A, Siddiqi N, Heaven A, Young J, Holt R. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care. Cochrane Database Syst Rev. 2014;Cd009537.
- Gagnon P, Allard P, Gagnon B, Merette C, Tardif F. Delirium prevention in terminal cancer: Assessment of a multicomponent intervention. Psychooncology. 2012;21:187-94.
- Shields L, Henderson V, Caslake R. Comprehensive geriatric assessment for prevention of delirium after hip fracture: A systematic review of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc. 2017;65:1559-65.
- Veiga Fernandez F, Cruz Jentoft AJ. [Delirium: Etiology and pathophysiology]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008;43 Suppl 3:4-12.
- Fok MC, Sepehry AA, Frisch L, Sztamko 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.
- 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.

23. Schrijver EJM, de Vries OJ, van de Ven PM, Bet PM, Kamper AM, Diepeveen SHA, et al. Haloperidol versus placebo for delirium prevention in acutely hospitalised older at risk patients: A multi-centre double-blind randomised controlled clinical trial. *Age Ageing*. 2018;47:48–55.
24. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.
25. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:705–14.
26. Chakraborti D, Tampi DJ, Tampi RR. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015;30:119–29.
27. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: An international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017;390:267–75.
28. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, et al. Preventing ICU subsyndromal delirium conversion to delirium with low-dose IV haloperidol: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2016;44:583–91.
29. 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.
30. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R. Diagnosis, prevention, and management of delirium: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c3704.
31. 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.
32. Huang K-H, Chan Y-F, Shih H-C, Lee C-Y. Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *J FoodDrug Anal*. 2012;20:930–7.
33. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:23–9.
34. Van der Kuy H. PROphylactic haloperidol in patients defined as high risk for DELirium with delirium risk mODEl (PRODEO). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03199950>. 2017.