



Eficacia del haloperidol en la prevención de delirium, en pacientes con alto riesgo.

“Effectiveness of haloperidol in the prevention of delirium, in patients with high risk.

¹Nahomí Guadalupe Kinochita-Castro, ²Lucía Alvarez-Bastidas, ³Jesús Marroquín- González.

¹Hospital General Regional No.1, Ciudad de Obregón, Sonora. ²Coordinadora Auxiliar de Gestión Médica, Delegación IMSS, Obregón, Sonora. ³Hospital General Regional No.1, Ciudad de Obregón, Sonora, México.

Anestesia en México 2020;32(2):

Fecha de recepción noviembre 2019

Fecha de aceptación febrero 2020

Fecha de publicación abril 2020

luciaalely27@gmail.com

Resumen

El delirium en el postoperatorio se define como un estado de inicio agudo, caracterizado por cambios fluctuantes en el estado mental, falta de atención y alteración de la consciencia, con un desenlace a largo plazo en disfunción cognitiva. La causa exacta por la que algunos pacientes presentan esta situación no está bien dilucidada y actualmente no se cuenta con un tratamiento profiláctico. **Materiales y métodos:** Se estudiaron 140 pacientes, mediante un ensayo clínico experimental, prospectivo, longitudinal. Pacientes adultos mayores de 60 años, sometidos a anestesia general. Se formaron dos grupos. El Grupo A, recibió una dosis profiláctica de haloperidol de 2.5 mg, antes del evento anestésico. El grupo B recibió un placebo. Se utilizó una prueba al finalizar el procedimiento anestésico, en la unidad de cuidados postanestésicos, test CAM. Resultados: Se encontró una reducción de más

del 10% de delirium, en pacientes que recibieron haloperidol profiláctico, (P= 0.03). **Conclusión:** La administración profiláctica con haloperidol reduce significativamente la incidencia de delirio en pacientes postquirúrgicos de alto riesgo.

Palabras claves: delirium, adulto mayor, test CAM, haloperidol.

Abstract

Postoperative delirium is defined as an acute onset state, characterized by fluctuating changes in mental status, inattention, and altered consciousness, with a long-term outcome in cognitive dysfunction. The exact reason why some patients have this situation is not well understood and currently there is no prophylactic treatment.

Material and methods: 140 patients were studied through an experimental, prospective, longitudinal clinical trial. Adult patients over 60 years, under general



anesthesia. Two groups were formed. Group A received a prophylactic dose of haloperidol of 2.5 mg, before the anesthetic event. Group B received a placebo. A test was used at the end of the anesthetic procedure, in the post-anesthetic care unit, CAM test. **Results:** A reduction of more than 10% of delirium was found in patients who received prophylactic haloperidol ($P = 0.03$). **Conclusion:** Prophylactic administration with haloperidol significantly reduces the incidence of delirium in high-risk postsurgical patients.

Keywords: delirium, older adult, CAM test, haloperidol.

Introducción

Las alteraciones de las funciones mentales superiores en el periodo postoperatorio son de gran importancia en el adulto mayor. Preocupan por la posibilidad de que le ocurra después de ser sometido a un procedimiento anestésico-quirúrgico (1). El delirium después de cirugía se define como, un estado mental florido que puede acompañarse además de miedo, irritabilidad, errores de percepción, como alucinaciones visuales y auditivas. Otros términos usados para definir es el siguiente: estado confusional agudo, síndrome cerebral orgánico, psicosis tóxico-metabólica (2).

El Delirium Postoperatorio (DPO) es la más seria y más frecuente complicación cognitiva del paciente mayor. Su incidencia es entre 25 y 60%. La aparición de DPO depende del estrés que suponga la intervención quirúrgica. Así, aunque en las intervenciones de cataratas puede ser del 4%, en la cirugía cardíaca puede llegar al 73%. En cirugía electiva ortopédica llega al 15%, y al 26% en cirugía intestinal no urgente. La aparición del delirio se ha relacionado con una mayor mortalidad postoperatoria, aparición de sepsis, estancias hospitalarias prolongada, aumento de costos, institucionalización, peor recuperación funcional y peor calidad de vida (3).

Las causas son multifactoriales, edad avanzada, morbilidad previa, especialmente cerebral, la magnitud

del procedimiento a realizar, cirugía cardíaca con bomba extracorpórea, uso de medicamentos de alto riesgo, fenómenos inflamatorios desencadenados, entre otros (4).

Los predictores comunes de delirio en poblaciones médicas y postoperatorias son bien conocidos. Pocas herramientas se han usado para la prevención de este síndrome (5).

El método de evaluación de confusión (CAM), es un instrumento de evaluación que incluye las características que tienen mayor capacidad de distinguir el delirio de otros tipos de deterioro cognitivo. La validación concurrente con diagnóstico psiquiátrico reveló sensibilidad de 94 a 100% y especificidad de 90 a 95%, es decir se trata de un método validado y aceptado previamente (6).

En la presentación clínica del síndrome DPO, es importante distinguir a las personas en riesgo de cambios recientes, (en horas o días) o fluctuaciones en el comportamiento. Estos cambios pueden afectar: Función cognitiva, física, trastornos del sueño, comportamiento social, o alteraciones en la comunicación, estado de ánimo y / o actitud (7). No existe hasta ahora un tratamiento etiológico farmacológico para el DPO (8). Por lo que en base la hipótesis de la fisiopatología del delirium, que relaciona las alteraciones de varios neurotransmisores con una alteración transitoria de la actividad neuronal normal, disrupción en la homeostasis y múltiples factores de riesgo asociados a él, diversos grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción podrían utilizarse, en la prevención y el tratamiento (9).

Los antipsicóticos poseen un efecto estabilizador sobre la función cerebral, porque actúan sobre diversos neurotransmisores (dopamina, serotonina, acetilcolina, etc.) implicados en la patogenia del delirio. Por este motivo, en la actualidad, se consideran los fármacos de elección. El haloperidol tiene efectos secundarios



hemodinámicos mínimos y sigue siendo el tratamiento mejor estudiado y más recomendado (10,11).

Las guías de la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) recomiendan el haloperidol como medicamento de elección para delirium, recomendación basada en estudios no aleatorizados, series de casos y reportes anecdóticos, en cuanto a las Guías Mexicanas del centro nacional de excelencia tecnológica en salud (CENETEC) con actualización del año 2016 en prevención, y tratamiento de delirium mencionan al haloperidol, como fármaco de primera elección a dosis de 0.5-1 mg vía oral, cada 8 horas, 0.5-1 mg vía intravenosa o intramuscular, con nivel de recomendación B NICE (12).

En cuanto a medidas farmacológicas preventivas para delirio postoperatorio. Los agentes antipsicóticos, administrados como profilaxis y en dosis bajas se han estudiado y asociado con inconsistente disminución en la incidencia, la gravedad y la duración del delirio. Recomiendan el haloperidol como fármaco para el tratamiento y prevención del delirio (13).

El anciano quirúrgico es por naturaleza vulnerable, y las consecuencias del DPO se extienden a largo plazo, más allá del ingreso que motivó la cirugía, por lo que es necesaria la implementación de medidas destinadas a su prevención (14). Por lo anterior, y con el objetivo de conocer la eficacia del haloperidol, en la prevención de delirium, en pacientes con alto riesgo sometidos a anestesia, se procedió a realizar el estudio.

Material y métodos.

Previo autorización del Comité de Investigación y Ética en Investigación 2601, número de registro 13C1260118175. Del Hospital General Regional No. 1 (HGR 1), en Obregón, Sonora; en el Noroeste de México. Se llevó a cabo un ensayo clínico, tipo experimental, prospectivo, transversal, longitudinal.

Pacientes mayores de 60 años, pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados pre- anestésico, previa

administración de haloperidol 2.5 mg intramuscular antes de recibir una anestesia general o anestesia neuroaxial

El tamaño de la muestra fue de 140 pacientes, mayores de 60 años, divididos en dos grupos de 70 cada uno. El grupo A o experimental recibió Haloperidol 2.5 mg, mientras que el grupo B o grupo control recibió un placebo. Con muestreo probabilístico. Se excluyeron pacientes con déficit cognitivo previamente diagnosticado y aquellos que se les realizó el procedimiento de urgencia que no permitiera valorar su estado previo.

A su ingreso al área de preanestesia, todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito y se realizó un interrogatorio por parte del equipo investigador cara a cara sobre las variables sociodemográficas (nombre, edad, sexo, estado civil y escolaridad). La escolaridad se clasificó como presencia de algún grado de escolaridad (desde primaria incompleta a profesionistas) y aquellos con ningún grado de escolaridad.

Después del procedimiento quirúrgico-anestésico se dio seguimiento en la Unidad de Cuidados Post anestésicos (UCPA), interrogando el nivel de dolor de acuerdo con la Escala Visual Análoga del dolor. Se definió como dolor severo, aquellos con EVA > 7

Posteriormente se registró la información en la hoja de recolección de datos y se aplicó el método de evaluación de confusión (*Confusion Assessment Method, CAM*) en los primeros 10 minutos de su ingreso a la UCPA. Dicha evaluación es un instrumento con validez internacional para diagnosticar delirio en pacientes con alto riesgo de desarrollarlo (16), con una sensibilidad 94% y especificidad de 89% (17); fue aplicado por un médico no psiquiatra y se basa en la observación directa y conversación verbal con el paciente. Consta de cuatro ítems: comienzo agudo y fluctuante, alteración de la atención, pensamiento desorganizado y alteración del nivel de conciencia. Se consideró presencia de delirio al



contar con una respuesta positiva a los dos primeros ítems y uno de los segundos.

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson considerándose como estadísticamente significativo un valor de P igual o menor a 0.05. Se calcularon probabilidades de riesgo (OR) con intervalo de confianza de 95%.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 69.5 ± 5.1 . Predominó el sexo femenino con 55.8%. El 69.3% de los pacientes no tenían algún grado de escolaridad. El (76.4%) contaron con una pareja estable.

El 62.1% fue sometido a anestesia neuroaxial y el resto recibió anestesia general.

El grupo que recibió haloperidol 16 (22.9%), presento datos de delirium mientras que el grupo placebo, se observó 27 (38.6%), $p = 0.03$. (Tabla 1).

Tabla 1: Pacientes con y sin profilaxis de Haloperidol

		Delirium		Total
		Si	No	
Haloperidol	Haloperidol	16(22.9%)	54(77.1%)	70
	Placebo	27(38.6%)	43(61.4%)	70
Total		43	97	140

24 pacientes (55.8%) del sexo femenino presentaron delirium, contra un 19 (44.2%) para el sexo masculino, ($P= 0.306$), (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla de Delirium de acuerdo con el sexo

			Delirium		Total
			Si	No	
Sexo	Femenino	Delirium	24 (55.8%)	48 (49.5%)	72 (51.4%)
		Masculino	19 (44.2%)	49 (50.5%)	68 (48.6%)

El grupo de Anestesia general 30 pacientes (69.8%) presentaron delirium contra 13 (30.2%), con anestesia regional. ($P = 0.001$), (Tabla 3).

Tabla 3: Tabla de delirium de acuerdo con tipo de anestesia

			Delirium		Total
			Si	No	
Anestesia Regional	Delirium	13 (30.2%)	74 (76.3%)	87 (62.1%)	
	Anestesia General	30 (69.8%)	23 (23.7%)	53 (37.9%)	

De los 140 pacientes, 45 (32.4%) presentaron dolor leve 60 (42.8%), presentaron dolor moderado 35 (25%) presentaron dolor severo. Dentro del grupo de pacientes con dolor leve, 6 (13.3%) pacientes presentaron delirium, de los pacientes con dolor moderado 9 (15%) presentaron delirium y finalmente el grupo de dolor severo 28 (80%) presentaron delirium. (Tabla 4).

Tabla 4. Delirium de acuerdo con dolor post operatorio

			Delirium		Total
			Si	No	
EVA1	Leve	EVA1	6 (13.3%)	39 (86.7%)	45 (100%)
	Moderado	EVA1	9 (15.0%)	51 (85.0%)	60 (100%)
	Severo	EVA1	28 (80%)	7 (20%)	35 (100%)

La escolaridad de los pacientes en su mayoría fue escolaridad baja, en el 97 (69.3%), pacientes 22 (15%) con estudio de secundaria, 11 (7.9%) con preparatoria terminada y solamente 10 (7.1%) con Licenciatura. La incidencia de delirium en los pacientes con escolaridad de primaria fue (79.1%), en pacientes con secundaria fue



(14%), mientras que pacientes con preparatoria y licenciatura fue de (2.3 y 4.7%). Con respecto al estado civil de los pacientes, el mayor grupo de pacientes que presentaron delirium fueron el grupo de casados.

Discusión:

El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se puede presentar en pacientes de todos los entornos hospitalarios, con mayor frecuencia en ancianos, personas con deterioro cognitivo previo o en cuidado crítico. Se trata de una costosa complicación que sufren las personas quirúrgicas y se lo considera un indicador de la calidad del cuidado hospitalario.

La incidencia estimada en pacientes que presentan despertar intraoperatorio es de 1:20,000 anestесias. Sin embargo, hay diferencias dependiendo de varios factores. Por ejemplo, cuando se usa un medicamento relajante muscular, la incidencia es de 1: 8,000. Cuando no se administró relajante muscular su incidencia fue de 1: 136,000. En cirugía cardiovascular fue de 1: 8,600. En cesáreas con anestesia general fue mucho mayor, 1: 670. La incidencia también es mayor en el sexo femenino que en el masculino (65 vs 35%) y un aumento entre pacientes obesos que en aquellos con peso normal. En su mayoría con ASA I y II. Lo mismo ocurre en cirugía ortopédica cardiovascular y cirugía plástica, en donde su incidencia es mayor. La fase durante la cual ocurre el despertar intraoperatorio más frecuentemente es durante la inducción anestésica, (47%), que durante el mantenimiento de la anestesia (34%).

El despertar intraoperatorio, abarca una gama amplia de consecuencias y experiencias. En la mayoría de los casos hubo angustia en el momento de la experiencia; la angustia era particularmente con una sensación de parálisis o dolor. También puede ocurrir en aquellas situaciones en donde el paciente experimenta sonidos aislados o sensaciones táctiles. La angustia generada por el despertar fue fuertemente asociada con secuelas psicológicas posteriores.

Gran parte de la literatura sobre despertar intraoperatorio hace hincapié en que es un evento traumático. Por lo tanto, no es sorprendente que las personas que experimentan esta situación pueden desarrollar, trastorno de estrés postraumático. Se cree que este síndrome ocurre entre el 0 y el 70 % de los casos. Otros autores como *Mashour en el 2010*, ha propuesto que la incidencia de síndrome postraumático puede ser del 13% (19).

Los agentes antipsicóticos, administrados como profilaxis y en dosis bajas se asocian con disminución en la incidencia, la gravedad y la duración del delirio (1).

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. Siendo el objetivo identificar estrategias farmacológicas y no farmacológicas reportadas en la literatura científica para la prevención del delirium (8).

Kalisvaart, realizó 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; $p < 0,001$) disminuyó significativamente en el grupo de intervención (3).

Wang y colaboradores 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 ($p = 0,031$).¹³



A diferencia de este estudio, la dosis mencionada en el estudio anterior es mayor, además de una infusión aplicada. La evolución se realizó en los primeros siete días postquirúrgicos, mientras que la nuestra se realizó posterior al evento quirúrgico entre 30 minutos a 2 horas, lo cual podría ser una limitante de este estudio.

Teslyar y colaboradores, al realizaron un metaanálisis que incluyó cinco estudios con 1.491 pacientes y tres antipsicóticos (haloperidol, olanzapina y risperidona) empleados en pacientes posquirúrgicos. El metaanálisis encontró una reducción del 50% del riesgo relativo de delirium perioperatorio en los pacientes que recibieron antipsicótico. (RR = 0,51; IC95%, 0,33-0,79; $p < 0,01$)¹⁸.

En 2016 *Heidfeld* y colaboradores realizaron un metaanálisis que incluyó 19 estudios, siete de ellos comparan los antipsicóticos vs placebo o ningún tratamiento para la prevención del delirio después de una cirugía; la administración de antipsicóticos no tuvo efecto significativo en la incidencia de delirio, no se asoció con el cambio en la duración, la gravedad, o reducción de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, con alta heterogeneidad entre los estudios (14).

Por su parte *Álvarez L y Colaboradores* realizaron un estudio en pacientes postquirúrgicos, sobre la incidencia de delirium y profilaxis farmacológica en Obregón, Sonora, en el cual se incluyeron un total de 140 pacientes de manera electiva, 70 pacientes para grupo control y 70 pacientes para grupo placebo, se administra dosis profiláctica con haloperidol y se realizó evaluación posterior en UCPA mediante la escala de CAM, además se evaluaron otros parámetros como EVA. Obteniéndose una reducción del más de 10% en incidencia de delirium, en aquellos pacientes en quienes se administró haloperidol de manera profiláctica, ($p = 0.0315$).

Cabe resaltar como en todas las evaluaciones, en nuestro estudio se encuentran debilidades, el hecho de que el estudio se realizó, tanto en pacientes con anestesia

general como con anestesia regional, y por lo tanto, los que recibieron anestesia general, reciben mayores dosis de sedantes.

Otro de los puntos a considerar, es no se categorizó el tipo de cirugía, por especialidad, o si se consideraba cirugía mayor/menor, en estudios anteriores concluyen que los pacientes sometidos a cirugía menores reducen su incidencia de delirio.

Es la medicación previa de los pacientes, solo se tomó en cuenta la administración de benzodiazepinas e hipnóticos, sin embargo, la literatura demuestra que son una diversidad de fármacos los que pueden desencadenar episodio de delirio como: antihistamínicos, antibióticos, esteroides. Es relevante ampliar los criterios de exclusión de acuerdo con los pacientes con ingesta de tales medicamentos

Deberán realizarse nuevas investigaciones que destaquen cuanto mayor es el riesgo, de presentar delirium después de cirugía. La profilaxis es más eficaz con haloperidol a dosis bajas.

Conclusiones

La prevención del delirio requiere un abordaje integral, que incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, varios medicamentos han sido propuestos para ello. Identificar a los sujetos con mayores probabilidades de presentar el despertar intraoperatorio, es vital.

La administración de haloperidol para la prevención del delirio en pacientes con riesgo alto de presentarlo demostró mayor utilidad.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de interés.

Referencias

1. Rodríguez J. Perioperative delirium, Rev. Medicina Clínica Condes, 2017; 28: (5): 776-784
2. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2015.



3. Martínez Velilla NI, Petidier-Torregrosa R, Casas-Herrero A. Delirium en el paciente anciano: actualización en prevención, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2011:
4. Hsieh J, Madahar P, Hope A, Zapata J, N Gong M. Clinical deterioration in older adults with delirium during early hospitalisation: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2017.
5. NICE 103. Delirium. Diagnosis, Prevention and management. NICE Clinical guidelines, No. 103. National clinical guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK) . Acces 2016.
6. Prevención, diagnóstico y tratamiento del delirium en anciano hospitalizado. México: Secretaría de Salud, actualización 2016.
7. Steinmetz J and Rasmussen L. Peri-operative cognitive, dysfunction and protection. *Anaesthesia* 2016; 71(S1):58-63.
8. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduce the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:622–8.42.
9. Hoffmann M, Schneider D. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. In: Skolnik NS, editor. *Essential practice guidelines in primary care current clinical practice*. Humana Press; 2007; p 341–349.
10. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Wesley E, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41.
11. Ruiz-Dangú, Efficacy of prophylaxis with haloperidol vs placebo in the prevention of delirium in patients at high risk of suffering hospitalized in the service of Internal Medicine. *Med Int* 2017; 33(3):310-322.
12. Vardi K, Harrington CJ. Delirium: treatment and prevention (part 2). Strong review of prevention, non-pharmacologic interventions and treatment strategies of delirium. *R I Med J*. 2014.
13. APA. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM V. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, Actualización 2017.
14. O'Keefe S. and Ni A. Postoperative delirium in the elderly. *British Journal of Anaesthesia* 2016;73: 673-687.
15. Alvarez-Bastidas L, Morales-Vera E, Valle-Leal JG, Marroquín-González J. Delirium in the elderly patient after anesthesia: associated factors. *Colombian Journal of Anesthesiology* 2018; 46:273-278.
16. Inouye SK et al, Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990; 113:941-948.
17. Ocádiz-Carrasco J, Gutiérrez-Padilla RA, Páramo-Rivas F, Tovar-Serrano A, Hernández-Ortega JL. Programa preventivo del delirio postoperatorio en ancianos *Cir Cir*, 2013; 81(3);181-186.
18. Teslyar P, Stock VM, Wilk C, Camsari U, Ehrenreich MJ, Himelhoch. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of postoperative delirium in elderly patients: Metanalysis. *Psychosomatics*. 2013;54(2):124-131. doi: 10.1016/j.psych.2012.12.004.
19. 5th National Audit Project of The Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. NAP5.