Delirium y COVID-19. Aspectos prácticos de una frecuente asociación

Delirium in COVID-19. Practical aspects of a frequent association

C. Giménez-Esparza Vich a,*, S. Alcántara Carmona b y M. García Sánchez c

a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Vega Baja, Orihuela (Alicante), España
b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España
c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 24 de septiembre de 2021; aceptado el 25 de diciembre de 2021
Disponible en Internet el 7 de enero de 2022

El delirium es un cuadro clínico agudo y fluctuante cuya característica definitoria es la inatención, la cual se acompaña de un pensamiento desorganizado o de una alteración del nivel de consciencia. Puede presentarse en su forma hiperactiva, hipoactiva (la más frecuente) o bien como un cuadro mixto. La prevalencia de delirium en los servicios de medicina intensiva (SMI) es extremadamente variable: afecta al 30-80% de los pacientes críticos y su presencia se asocia de forma independiente, según algunos autores, con una mayor tasa de mortalidad, unos costes hospitalarios más elevados y tiempos de hospitalización más prolongados. Además, estos pacientes presentan mayor riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo y mayor incidencia de alteraciones del estado mental, como ansiedad y depresión.

Entre los factores de riesgo para desarrollar delirium destacan la edad avanzada, la existencia de puntuaciones elevadas en las escalas de gravedad, la ventilación mecánica prolongada sobre todo en pacientes con un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la sedación profunda y el empleo de benzodiacepinas.

La COVID-19, pandemia de la que es causante el SARS-CoV-2, se ha asociado con una prevalencia de delirium extremadamente alta, sobre todo en pacientes con SDRA en ventilación mecánica, a los que ha llegado a afectar hasta en un 80% de los casos.

El tipo de delirium predominante en estos pacientes ha sido el hiperactivo, caracterizado por un estado de agitación inusual al retirar fármacos sedantes, difícil de controlar y en ocasiones, con graves repercusiones tales como autoextubaciones.

La mayor prevalencia de delirium en estos pacientes con la COVID-19 se ha debido a una confluencia de los factores clásicamente asociados al desarrollo de delirium con otros aspectos muy presentes en este grupo de enfermos como son el dolor, el miedo, la ansiedad, el aislamiento familiar, la privación de sueño y la inmovilización prolongada. A todo esto se suma, además, la afectación del sistema nervioso central producido por el SARS-CoV-2, bien por daño neurológico directo, bien por mecanismos inmunológicos. Por todo ello, todos estos pacientes deben ser considerados como población de alto riesgo de delirium, lo que obliga a la implementación, desde fases tempranas, de medidas destinadas a su identificación, prevención y tratamiento.

La identificación del delirium en el paciente crítico puede realizarse de forma rápida y sencilla mediante escalas validated (CAM-ICU: Confusion Assessment Method for ICU o ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist). A pesar de ello, la búsqueda del delirium es una práctica poco común en los SIM en general, algo que probablemente se haya visto exacerbado durante la COVID-19 debido, entre otros...
**DESCARTAR Y TRATAR CAUSAS ORGÁNICAS DE DELIRIUM**

**PAquete de medidas no Farmacológicas**
- Ajuste de parámetros de VM al paciente, para minimizar la dosis de sedantes y el uso de bloqueantes neuromusculares.
- Movilización y rehabilitación precoz. Valorar la incorporación de un fisioterapeuta al equipo del SMI.
- Retirada de dispositivos no necesarios (catéteres venosos y/o arteriales, sonda vesical, tubos tórax, etc...)
- Evitar el empleo de restricciones mecánicas.
- Facilitar, a pesar del aislamiento, la comunicación en el trinomio paciente – familia – personal sanitario: llamadas telefónicas, videoconferencias, tarjetas identificativas, lenguaje no verbal y/o comunicadores aumentativos en pacientes no comunicativos, si se dispone de ellos.
- Implicar a las familias, en la medida de lo posible, en los cuidados/rutinas del paciente, flexibilizando al máximo el horario de visitas buscando evitar el aislamiento y minimizar el miedo.
- Evitar barreras sensoriales: audífonos y/o gafas.
- Emplear medidas que favorezcan la reorientación: reloj, calendario, TV, etc...
- Garantizar el ciclo vigilia-sueño, implementando, a pesar de las dificultades estructurales que surgen del uso de espacios no contemplados como UCI con tales fines, estrategias que favorezcan el sueño (minimización de ruidos, apagado de luces, antifaces, tapones para los oídos) y diferenciar entre rutinas de día y de noche (luz natural).
- Realizar estimulación neurocognitiva e intervención psicológica precoz. Valorar la incorporación de un psicólogo al equipo del SMI.
- Empleo de técnicas de relajación: musicoterapia, masajes, etc...

**Figura 1** Tratamiento de delirium. Recomendaciones no farmacológicas y abordaje farmacológico.

* Descartar causas orgánicas de delirium como hipoxemia, hipercapnia, insuficiencia renal o hepática, shock, sepsis, acidosis metabólica o alteraciones hidroelectrolíticas. Dosis de dexmedetomidina para tratamiento de delirium hiperactivo: entre 0,2 y 1,4 mcg/kg por hora. Dosis de haloperidol: 2,5-5 mg por vía intravenosa, repetibles cada 10-30 min hasta una dosis acumulada de 30 mg. Dosis de inicio de quetiapina: 25 mg/8-12 h por vía oral, aumentándose 25 mg por dosis diariamente. Dosis de inicio de olanzapina: 5 mg/24 h por vía oral. Dosis de inicio de risperidona: 1 mg/24 h por vía oral. Dosis de acid valproico: 1.200-1.600 mg/día por vía intravenosa repartidos en 3-4 tomas, que podrán precederse de una carga de 28 mg/kg. Dosis de melatonina: a partir de 2-4 mg por vía oral administrados 1-2 h antes del descanso nocturno.

BDZ: benzodiacepinas; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale.
| Tabla 1 | Paquete de medidas ABCDEF-R adaptado a pacientes con COVID-19 |
|---------|-------------------------------------------------------------|
| **A:** Analgesia como prioridad en el paciente COVID-19 | 1. Intentar una monitorización frecuente del dolor (al menos cada 8 h) a pesar de la existencia de barreras  
  - Pacientes comunicativos: escalas numéricas  
  - Pacientes no comunicativos: escalas conductuales (ESCID, CPOT, BPS)  
  - RASS −4/−5: métodos objetivos (ANIT®/NOLT® o videopupilometría)  
| El dolor como causa importante de delirium | 2. Fármacos:  
  - Opioides como fármaco de elección  
  - En pacientes con administraciones prolongadas de opioides, en los que sea necesario un aumento progresivo de la dosis, considerar la aparición de fenómenos de tolerancia  
  - Hacer uso de estrategias de analgesia multimodal que ayuden a reducir la dosis de opioides, disminuyan sus efectos secundarios y los fenómenos de tolerancia  
  - Identificar y tratar el dolor neuropático (gabapentina, carbamazepina o pregabalina), frecuente en los pacientes con COVID-19 debido a la posible invasión viral de los nervios periféricos, la inmovilización prolongada y el uso del decúbito prono  
  - Evitar, en la medida de lo posible, el uso de AINE por su asociación con fenómenos de coagulopatía y disfunción plaquetaria, fracaso renal y por sus efectos deletéreos sobre las prostaglandinas |
| En los pacientes afectados por la COVID-19, la monitorización continua del dolor se ve dificultada por factores como el aislamiento, la sobrecarga de trabajo o la falta de experiencia del personal nuevo, entre otros | 3. Considerar intervenciones no farmacológicas para reducir el dolor y ahorrar opioides (masajes, musicoterapia, y técnicas de relajación) |
| La analgesia debe ser una prioridad y el dolor ha de presuponerse en todos los pacientes. Es recomendable anticiparse a este y realizar una evaluación, siempre que sea posible, sobre todo en pacientes con un SDRA grave, sedación profunda, bloqueo neuromuscular o decúbito prono |  
  | **B:** Búsqueda diaria de una sedación cooperativa y de una liberación de la VM |  
  | Evitar el uso de una sedación profunda de forma sistemática en todos los pacientes con la COVID-19 en VM | 1. Realizar una monitorización de la sedación al menos tres veces al día:  
  - Escalas: RASS o SAS  
  - En sedación profunda (RASS −4/−5) y BNM se recomienda la monitorización con BIS® (valores objetivo 40-60) de cara a evitar fenómenos de infra- o sobresedación  
  - Establecer objetivos diarios de profundidad de sedación, adaptados a la situación clínica del paciente, priorizando la consecución de una sedación cooperativa/dinámica (RASS −2/−3) y reservando la sedación profunda solo para pacientes con SDRA grave o necesidad de BNM.  
| En caso de los que sea imprescindible el empleo de una sedación profunda, asociada o no a BNM, se recomienda una reevaluación diaria de la necesidad de estas medidas y el empleo de una monitorización objetiva que evite fenómenos de infra- o de sobresedación | 3. Empleo de estrategias de sedación dinámicas y secuenciales |
| **C:** Adecuada elección de fármacos analgésicos y sedantes | 1. Priorizar el empleo de propofol en sedación profunda y de dexmedetomidina/remifentanilo o propofol en sedación moderada/ligera según las necesidades de los enfermos  
  2. Los pacientes afectados por la COVID-19 pueden desarrollar una tormenta citoquímica que se asemeja a la linfohistiocitosis hemofagocitica y origina un aumento de los niveles de triglicéridos. Algunos autores aconsejan tolerar niveles de triglicéridos de hasta 800 μg/dl antes de la retirada del propofol  
  3. Valorar el uso de la sedación inhalatoria (preferiblemente isoflurana por la posibilidad de empleo más prolongado con menos efectos secundarios), en sedación profunda o en cuadros de sedación difícil, debido a sus tiempos cortos de despertar, falta de acumulación, ahorro de fármacos sedantes y opioides y a sus posibles menores efectos sobre la función cognitiva a largo plazo. Aunque los datos son aún escasos, la sedación inhalatoria parece asociarse con propiedades antiinflamatorias y dar lugar a una disminución de la resistencia en la vía aérea y a una vasodilatación pulmonar, con mejora de la relación ventilación/perfusión de los pacientes afectados por un SDRA  
  4. Considerar el empleo de quetamina como fármaco adyuvante en sedación difícil o en pacientes con broncoespasmo refractario |
factores, a cuestiones de priorización y de aislamiento de pacientes, a la sobrecarga asistencial, a la incorporación de personal no entrenado y al uso de equipos de protección individual. De esta forma es probable que la prevalencia del delirium en pacientes críticos afectados por el SARS-COV-2 haya sido aún superior a la informada y que sus consecuencias a largo plazo puedan ser importantes.

Aunque no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado su utilidad en la prevención del delirium en pacientes afectados por el SARS-COV-2, la implementación de las medidas no farmacológicas generales (recomendadas tanto para la prevención como para el tratamiento) puede resultar eficaz (fig. 1), con especial atención a algunos aspectos diferenciales de esta pandemia.
En cuanto al paquete de medidas clásico ABCDEF, que se ha asociado con una disminución de delirium en pacientes críticos con ventilación mecánica, su implementación presenta múltiples barreras en pacientes con la COVID-19. Entre ellas cabe destacar: la necesidad de sedación profunda y bloqueo neuromuscular, la dispersión de los pacientes en varias unidades, la incorporación de personal nuevo no entrenado, el incremento de las cargas de trabajo y el uso de equipos de protección individual, todo ello sumado a las restricciones de visitas de familiares. Por ello, es necesario adecuar el ABCDEF a las características específicas de los pacientes con SARS-CoV-2, incorporando además una nueva letra (R) que hace referencia a la importancia de la adaptación de la ventilación mecánica en estos pacientes para evitar asincronías (ABCDEF-R, tabla 1).

Respecto al tratamiento del delirium (fig. 1), tampoco existen unas recomendaciones específicas para pacientes con la COVID-19 ingresados en los SMIs. Al igual que en su prevención, las estrategias no farmacológicas con intervenciones multicomponente pueden resultar útiles para el control del delirium. Antes de comenzar un tratamiento farmacológico, es fundamental descartar causas orgánicas de delirium y otros desencadenantes como el dolor, el miedo o la ansiedad (más frecuentes en pacientes con delirium hipoactivo), o la sobresedación (más prevalente en el caso de delirium hipoactivo). Si una vez descartados y resueltos estos aspectos el delirium persiste, debe iniciarse un tratamiento farmacológico basado en las recomendaciones existentes para el manejo del delirium en el paciente crítico.

En el caso del delirium hiperactivo, se recomienda el empleo de dexmedetomidina intravenosa, especialmente en aquellos pacientes en los que el delirium dificulta o retrasa la liberación de la ventilación mecánica. Los antipsicóticos típicos (haloperidol) o atípicos (quetiapina, olanzapina) deben reservarse para pacientes con delirium hiperactivo como fármacos de rescate en situaciones de agitación, ansiedad o alucinaciones y solo mientras dichos síntomas persistan. El ácido valproico puede ser una opción en aquellos pacientes con síntomas refractarios a los antipsicóticos habituales y la melatonina puede ser útil en pacientes con COVID-19 y trombosis citopática por sus propiedades inmunomoduladoras y neuroprotectoras, así como reguladoras del sueño, sobre todo en pacientes ancianos en los que sus niveles están disminuidos, algo que contribuye a la aparición de delirium.

Respecto al tratamiento farmacológico del delirium hipoactivo, las mejores opciones terapéuticas son la dexmedetomidina, la quetiapina o la risperidona en cuadros persistentes, acompañados de un ajuste de la analgesodación. En conclusión, el delirium es un problema habitual en los SMIs cuya frecuencia se ve aumentada en el caso de pacientes afectados por la COVID-19. Este hecho, asociado a las dificultades inherentes a esta enfermedad, obligan a un gran esfuerzo destinado a prevenir, diagnosticar y tratar precozmente el delirium. Puesto que de momento no se conocen medidas específicas para su manejo en pacientes con SARS-CoV-2, se deben aplicar las recomendaciones generales existentes para el paciente crítico, realizando algunas adaptaciones según las particularidades de estos pacientes.

Financiación

Artículo no financiado.

Conflicto de intereses

Carola Giménez-Esparza Vich declara haber recibido honorarios de Orion Pharma y de Sedena Medical por su participación en charlas y simposios.

Sara Alcántara Carmona declara haber recibido honorarios por conferencias y cursos por parte de Orion Pharma.

Manuela García Sánchez declara haber recibido honorarios de Orion Pharma y de Medtronic por su participación en charlas y simposios.

Bibliografía

1. Pun BT, Badenes R, Heras la Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9:239–50, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
2. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. Crit Care. 2020;24:491, doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.
3. LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely EW. Collaborative delirium prevention in the age of COVID-19. J Am Geriatr Soc. 2020;68:947–9, doi: 10.1111/jgs.16480.
4. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. Crit Care. 2020;24:176, doi: http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x.
5. Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P, et al. A rapid review of the pathophysiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. J Psychosom Res. 2021;141:110350, http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110350.
6. Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Estella Á, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandumenge Camps A, et al. Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients in the coronaviruses disease (COVID-19). Med Intensiva. 2020;44:371–88, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.001.
7. García-Sánchez M, Caballero-López J, Cenceros-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romero-Ortega MA, et al. Prácticas de analgesodación y delirium en unidades de cuidados intensivos españolas: Encuesta 2013-2014. Med Intensiva. 2019;43:225–33, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.12.003.
8. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, Jeżowska I, et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? Anaesthesiol Intensive Ther. 2020;52:132–8, doi: 10.5114/ait.2020.95164.
9. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: Results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. Crit Care Med. 2019;47:3–14, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003482.
10. Chanques G, Constantín JM, Devlin JW, Wesley Ely E, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. Intensive Care Med. 2020;46:2342–56, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06307-9.