



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



PUNTO DE VISTA

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 depresión¹.

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 benzodiazepinas².

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 casos¹.

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 prolongada³. A todo esto se suma, además, la afectación del sistema nervioso central producido por el SARS-CoV-2, bien por daño neural directo^{4,5}, 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 tratamiento⁶.

La identificación del *delirium* en el paciente crítico puede realizarse de forma rápida y sencilla mediante escalas validadas (CAM-ICU: *Confusion Assessment Method for ICU* o ICDS-C: *Intensive Care Delirium Screening Checklist*). A pesar de ello, la búsqueda del *delirium* es una práctica poco común en los SIM en general⁷, algo que probablemente se haya visto exacerbado durante la COVID-19 debido, entre otros

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolagimenezesparzavich@gmail.com
(C. Giménez-Esparza Vich).

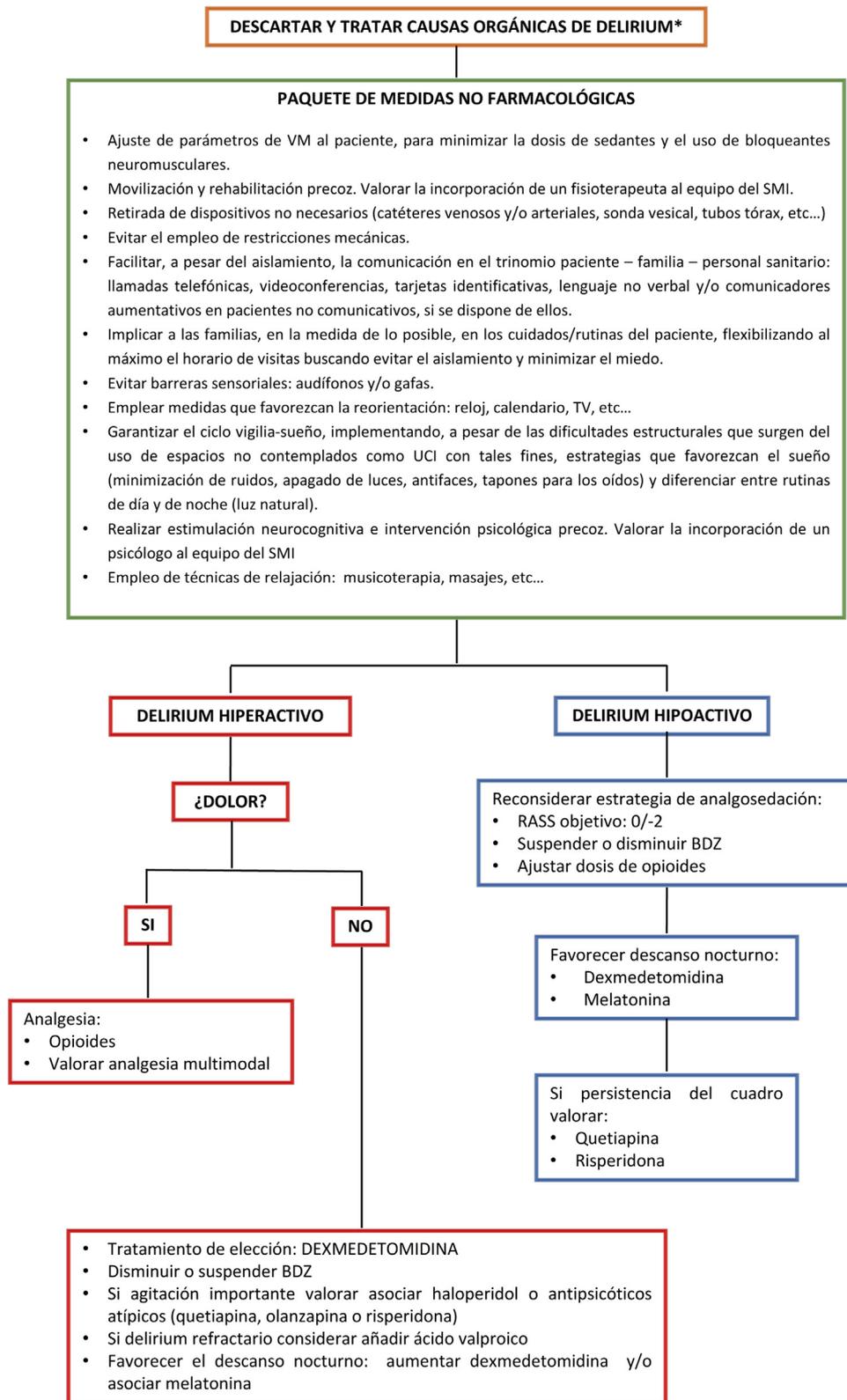


Figura 1 Tratamiento de delirium. Recomendaciones no farmacológicas y abordaje farmacológico.

* 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 ácido 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: benzodiazepinas; 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	<p>1. Intentar una monitorización frecuente del dolor (al menos cada 8 h) a pesar de la existencia de barreras</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes comunicativos: escalas numéricas ● Pacientes no comunicativos: escalas conductuales (ESCID, CPOT, BPS) ● RASS $-4/-5$: métodos objetivos (ANI[®]/NOL[®] o videopupilometría) <p>2. Fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>3. Considerar intervenciones no farmacológicas para reducir el dolor y ahorrar opioides (masajes, musicoterapia, y técnicas de relajación)</p>
El dolor como causa importante de delirium	
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	
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	<p>1. Realizar una monitorización de la sedación al menos tres veces al día:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 de sobresedación <p>2. 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.</p> <p>3. Empleo de estrategias de sedación dinámicas y secuenciales</p>
Evitar el uso de una sedación profunda de forma sistemática en todos los pacientes con la COVID-19 en VM	
En casos es 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	
C: Adecuada elección de fármacos analgésicos y sedantes	<p>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</p> <p>2. Los pacientes afectados por la COVID-19 pueden desarrollar una tormenta citoquímica que se asemeja a la linfocitosis hemofagocítica y origina un aumento de los niveles de triglicéridos. Algunos autores aconsejan tolerar niveles de triglicéridos de hasta 800 $\mu\text{g}/\text{dl}$ antes de la retirada del propofol</p> <p>3. Valorar el uso de la sedación inhalatoria (preferiblemente isoflurano 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</p> <p>4. Considerar el empleo de ketamina como fármaco adyuvante en sedación difícil o en pacientes con broncoespasmo refractario</p>
En la medida de lo posible, se recomienda evitar el uso de benzodiazepinas y emplear fármacos de vida media corta (dexmedetomidina, remifentanilo, propofol) buscando una sedación dinámica y secuencial y una pronta liberación de la VM	

Tabla 1 (continuación)

<p>D: Diagnosticar, prevenir y tratar el delirium</p> <p>Priorizar la identificación del delirium Favorecer el empleo de las estrategias de prevención que permitan iniciar un tratamiento precoz, disminuir la duración del delirium y mejorar el pronóstico de estos pacientes a corto y largo plazo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar una monitorización del delirium mediante escalas al ingreso, diariamente y siempre que haya un cambio en el estado mental del paciente: <ul style="list-style-type: none"> • CAM-ICU • ICDSC 2. Establecer medidas preventivas de delirium en todos los pacientes: Medidas no farmacológicas (fig. 1) Medidas farmacológicas: evitar o reducir al máximo las dosis de fármacos sedantes, hipnóticos y anticolinérgicos 3. Aplicar un tratamiento precoz con especial énfasis en las medidas no farmacológicas (fig. 1). 4. Monitorizar con frecuencia el QT, ya que la asociación de algunos fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 junto con opioides, haloperidol y metadona pueden prolongar el QTc.
<p>E: Favorecer la rehabilitación y la movilización precoz</p> <p>La inmovilización como factor de riesgo independiente de delirium Iniciar una rehabilitación precoz para evitar alteraciones cognitivas a largo plazo. Incorporar un fisioterapeuta al SIM</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fisioterapia pasiva en pacientes en sedación profunda 2. Fisioterapia respiratoria y de extremidades en cuanto la situación clínica lo permita
<p>F: Implicación de las familias en el cuidado y recuperación de los pacientes</p> <p>La familia como pieza clave en la prevención de delirium y del deterioro cognitivo a largo plazo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elaborar protocolos específicos de visitas familiares, adaptados de forma dinámica a la evolución de la pandemia y a la normativa vigente 2. Adoptar, siempre que sea posible, políticas flexibles de visitas, pero que, al mismo tiempo, minimizen el riesgo de contagio de pacientes, familiares y profesionales, facilitando equipos de protección individual (EPIs) a familiares y/o cuidadores y entrenándolos en el uso de los mismos 3. En los casos en los que el acompañamiento presencial no es posible (por ej: cuarentenas) buscar otras alternativas que posibiliten la comunicación entre pacientes y familiares, tales como videoconferencias, cartas, correos electrónicos, llamadas telefónicas, etc. 4. Priorizar siempre el acompañamiento familiar, con EPIs adecuados, en pacientes al final de la vida
<p>R: Adaptar el respirador al paciente y no el paciente al respirador</p> <p>No presuponer que todos los pacientes con VM necesitan sedación profunda y relajación muscular</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Emplear estrategias de VM que eviten o minimicen las asincronías 2. Hacer uso de una modalidad de ventilación espontánea con soporte en cuanto la situación clínica lo permita 3. Evitar, en la medida de lo posible, la sedación profunda y el BNM continuado

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ANI[®]: *Analgesia Nociception Index*; BIS[®]: índice bispectral; BNM: bloqueo neuromuscular; BPS: *Behavioral Pain Scale*; CAM-ICU: *Confusion Assessment Method for ICU*; CPOT: *Critical care pain observational tool*; ESCID: Escala sobre conductas indicadoras de dolor; ICDSC: *Intensive Care Delirium Screening Checklist*; NOL[®]: *NOciception Level index*; RASS: *Richmond Agitation Sedation Scale*; SAS: *Sedation-Agitation Scale*; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VM: ventilación mecánica.

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 individual⁸. De esta forma es probable que la prevalencia de 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 importantes¹.

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)³, 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 mecánica⁹, su implementación presenta múltiples barreras en pacientes con la COVID-19³. 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^{3,4}. Por ello, es necesario adecuar el ABCDEF a las características especiales 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](#))¹⁰.

Respecto al tratamiento del delirium ([fig. 1](#)), tampoco existen unas recomendaciones específicas para pacientes con la COVID-19 ingresados en los SMI^{3,5}. 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 hiperactivo), 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 crítico⁵.

En el caso del delirium hiperactivo, se recomienda el empleo de dexmedetomidina intravenosa, especialmente en aquellos pacientes en los que el delirium dificulte o retrase 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 persistan⁵. 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 tormenta citoquinica 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 delirium³.

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 analgesia.

En conclusión, el delirium es un problema habitual en los SMI 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.

Conflictos de intereses

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

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 simposiums.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>.
- Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P, et al. A rapid review of the pathoetiology, 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>.
- Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Estella Á, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandi-umenge 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 coronavirus disease (COVID-19). *Med Intensiva.* 2020;44:371–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.001>.
- García-Sánchez M, Caballero-López J, Cenicer-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romera-Ortega MA, et al. Prácticas de analgesia 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>.
- 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.
- 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>.
- Chanques G, Constantin 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>.