



Melatonina para la prevención del delirium posoperatorio en adultos mayores: revisión sistemática y metaanálisis

► Debido a la alta frecuencia del delirium posoperatorio en adultos mayores y a que no existe una estrategia farmacéutico-profiláctica con alta evidencia; el objetivo fue evaluar si el uso de melatonina perioperatoria disminuye el delirium posoperatorio en adultos mayores.

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL y referencias de artículos identificados publicados en inglés entre enero de 1990 y octubre de 2017; periodo determinado por el desarrollo de los Criterios de Beers que clasifica los medicamentos potencialmente inapropiados para los adultos mayores, incluidos los relacionados con el desarrollo de delirium. Para la búsqueda se emplearon términos controlados y palabras claves; las cuales incluyeron para identificar el delirium: delirium de emergencia, delirium posoperatorio, síndrome orgánico cerebral y confusión aguda. Todos los artículos debían estar en inglés y publicados en revistas revisadas por pares. Los estudios también debían ser ensayos controlados aleatorios, estudios de cohortes o estudios de casos y controles con un grupo de melatonina (o equivalente) y un grupo de comparación. Dos revisores independientes examinaron títulos y resúmenes y luego extrajeron los datos después de una revisión de texto completo de los artículos incluidos con la generación de consenso y la evaluación de sesgos. Los estudios en los que se informó de los resultados del uso de melatonina para preve-

nir el delirium en pacientes hospitalizados posoperatorios (edad media ≥ 50 años) fueron elegibles para su inclusión.

El riesgo de sesgo se evaluó mediante una de dos herramientas según el diseño del estudio. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) se evaluaron mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, misma que evalúa seis dominios de sesgo: 1) selección, 2) desempeño, 3) detección, 4) deserción, 5) informes y 6) otro sesgo, con lo cual se podría informar los riesgos de sesgo como bajo, poco claro o alto. El riesgo de sesgo en los estudios observacionales se evaluó mediante la herramienta de Evaluación Riesgo de Sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones (ROBINS-I). Esta herramienta evaluó siete dominios de sesgo: 1) confusión, 2) selección de participantes en el estudio, 3) clasificación de intervenciones, 4) desviaciones de las intervenciones previstas, 5) datos faltantes, 6) medición de resultados y 7) selección de resultados reportados, lo cual podría presentarse como un riesgo de sesgo bajo, moderado, grave o crítico. Dos investigadores evaluaron de forma independiente este riesgo en cada estudio, calificaron cada dominio y luego se reunieron para resolver las diferencias por consenso. Se combinaron los datos mediante un modelo de efectos fijos para generar un diagrama de bosque y obtener una razón de probabilidades resumida para el resultado de interés (incidencia de delirium). Se utilizaron los valores Q e I^2 de Cochrane para investigar la heterogeneidad.

De los 335 artículos examinados, se seleccionaron 6 estudios para el análisis cualitativo y 6 se incluyeron en el metaanálisis ($n = 1155$). La edad media de los pacientes osciló entre 59 y 84 años. Los pacientes de los grupos de intervención recibieron melatonina en dosis diarias de dos a ocho miligramos en cirugías cardiotorácicas, ortopédicas o hepáticas durante uno a nueve días, comenzando la noche anterior o el mismo día de la cirugía. La incidencia de delirium osciló entre 0 y 30% en los

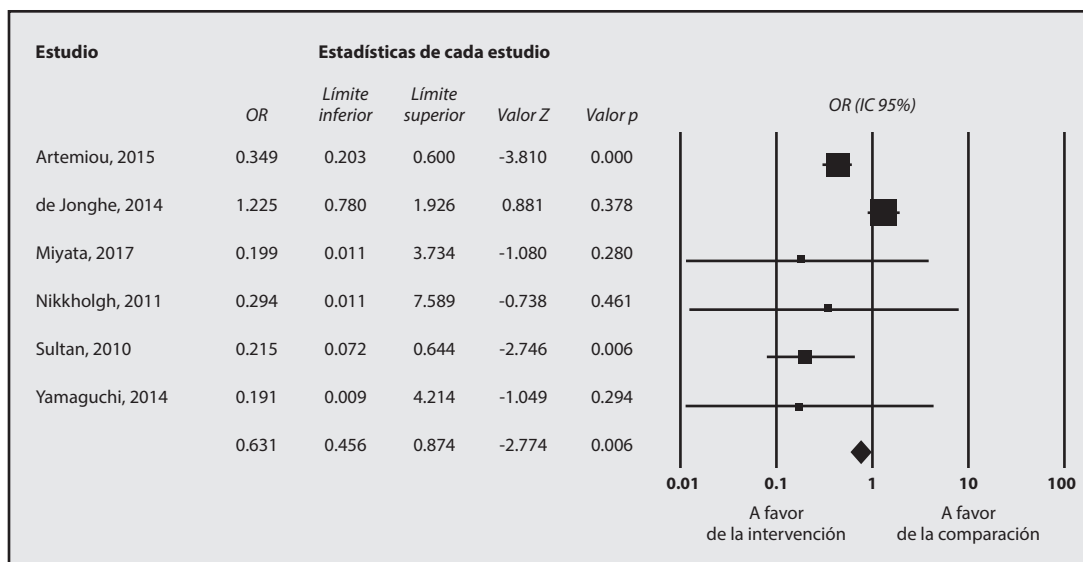


Figura 1. Diagrama de bosque - Metaanálisis de los estudios de melatonina para la prevención del delirio en pacientes posoperatorios.

grupos de intervención vs. 4 a 33% en los grupos placebo; se notó una reducción significativa en el grupo de melatonina, con un efecto de resumen del metaanálisis que arrojó una razón de posibilidades o momios (OR = odds ratio) de 0.63 (IC 95% 0.46 a 0.87; 0.006; $I^2 = 72.1\%$). Hubo evidencia de sesgo de publicación basado en la inspección visual del gráfico de embudo; sin embargo, la tau de Kendall no fue significativa ($p = 0.775$). Por lo que se realizó un análisis eliminando el estudio de Jonghe, lo que redujo el OR general a 0.310 (IC 95% 0.19 a 0.50), a la vez que redujo la heterogeneidad (Q de Cochrane = 0.798, $I^2 = 0.000$) (figura 1).

Podemos señalar que en la actualidad, existen tres importantes Guías de Práctica Clínica (GPC), en donde se puede consultar las recomendaciones para el manejo del delirium en el ámbito hospitalario: a) GPC de la Sociedad Americana de Geriátrica (AGS) para el delirium posoperatorio en adultos mayores; b) GPC de la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos sobre el manejo del dolor, la agitación y el delirium en pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos; y c) GPC de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). Llama la atención que ninguna de las tres guías hizo recomendaciones de manejo farmacológico para la prevención del delirium posoperatorio; aunque en las guías de la AGS reconocen específicamente a la melatonina como un agente para la prevención del delirium, señalan que no lo abordaron específicamente debido a la falta de evidencia. También la APA establece la falta de evidencia sólida de un agente que prevenga eficazmente el delirium.

Las limitaciones de la revisión sistemática, y específicamente del metaanálisis fueron: el pequeño tamaño de la muestra de los pocos estudios que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales no todos cumplieron con su poder estadístico predefinido. Al emplear un modelo de efectos fijos en esta población definida, los hallazgos presentados están restringidos solo a los sujetos de investigación incluidos en los estudios identificados y no son generalizables. Además, de que en todos los estudios se omitieron muchos factores de riesgo conocidos que predisponen y precipitan el delirium, como lo son: tiempo de ingreso a la cirugía, índice de masa corporal, deterioro cognitivo, depresión, dolor no controlado, hemorragia intraoperatoria, estado funcional basal y uso de otros medicamentos que pueden condicionar la presencia de delirium. Por lo tanto es difícil evaluar si los grupos de intervención y control tenían un riesgo inicial similar. Aunado a lo anterior, la heterogeneidad de los estudios incluidos con respecto al tipo de procedimiento quirúrgico y la dosis de

melatonina implica otra limitación importante. Una de las fuentes más destacadas de variabilidad entre los estudios incluidos fueron los métodos de evaluación del delirium, ya que el *Confusion Assessment Method* (CAM) es actualmente el instrumento de referencia para la evaluación del delirium; sin embargo, muchos estudios utilizaron otras herramientas alternativas.

En estos estudios, la melatonina perioperatoria redujo la incidencia de delirium en adultos mayores. Si bien es importante saber cuál es la dosis óptima, ésta sigue siendo una pregunta sin respuesta, el beneficio potencial de la melatonina y de los agonistas de los receptores de melatonina puede convertirlos en una opción razonable para la prevención del delirium en adultos mayores sometidos a procedimientos quirúrgicos y es necesaria mayor evidencia sólida al respecto.

Ismael Aguilar Salas

Bibliografía

Campbell AM, Axon DR, Martin JR, Slack MK, Mollon L, Lee JK. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 2019;19:272-282. doi: 10.1186/s12877-019-1297-6

Referencias

- Artemiou P, Bily B, Bilecova-Rabajdova M, Sabol F et al. Melatonin treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2015;12(2):126-133. doi: 10.5114/kitp.2015.52853
- de Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC, Kloen P et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*, 2014;186(14):E547-E556. doi: 10.1503/cmaj.140495
- Miyata R, Omasa M, Fujimoto R, Ishikawa H, Aoki M. Efficacy of Ramelteon for delirium after lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017;24(1):8-12. doi: 10.1093/icvts/ivw297
- Nickholgh A, Schneider H, Sobirey M, Venetz WP et al. The use of high-dose melatonin in liver resection is safe: first clinical experience. *J Pineal Res*, 2011;50(4):381-388. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00854.x
- 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(3):169-173. doi: 10.4103/1658-354X.71132
- Yamaguchi Y, Mihara T, Taguri M, Yamaguchi O, Goto T. Melatonin receptor agonist for the prevention of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*, 2014;40:5246.

accepter

Memantina

En la enfermedad
de ALZHEIMER **Lo primero es Aceptarlo**

10 mg caja
con 28 tabs



Bibliografía información para prescribir.

SSA 173300202C1468

Porque RECORDAR...
...es volver a vivir



Haloperil®

SOLUCIÓN Haloperidol

La **SOLUCIÓN** en el **CONTROL**
de la **PSICOSIS**



• 5 mg / 1 mL
caja con 6 ampouletas

 psicofarma®
Al servicio de la salud mental

SSA 143300202C1609

 Contigo
en Mente
www.contigoenmente.com