

Delirio en el paciente crítico

E. PALENCIA-HERREJÓN^a, M.Á. ROMERA^b, J.A. SILVA^c Y GRUPO DE TRABAJO DE ANALGESIA Y SEDACIÓN DE LA SEMICYUC

Servicio de Medicina Intensiva. ^aHospital Infanta Leonor. Vallecas, Madrid.

^bHospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ^cHospital General Alarcos. Ciudad Real. España.

El delirio o síndrome confusional agudo es un problema frecuente en los enfermos críticos, aunque su diagnóstico a menudo se pasa por alto, especialmente en su forma hipoactiva. Son factores de riesgo de delirio las alteraciones cognitivas previas y determinadas comorbilidades, distintos factores ambientales y las alteraciones orgánicas agudas propias del enfermo crítico. El delirio se asocia a un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo, a la prolongación de la ventilación mecánica, a estancias prolongadas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en el hospital y a un deterioro cognitivo tras el alta hospitalaria. En los últimos años se han desarrollado herramientas específicas para la detección del delirio en la UCI, como el ICDSC y el CAM-ICU, que son aplicables incluso a los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

La puesta en práctica de intervenciones específicas sobre determinados factores de riesgo puede reducir la incidencia del delirio en enfermos hospitalizados. El tratamiento del delirio se basa en identificar y corregir las causas subyacentes, establecer medidas de soporte y, en ocasiones, el tratamiento farmacológico para el control de los síntomas. El haloperidol es el fármaco de primera línea para el control del delirio, pues la experiencia con los neurolépticos atípicos, como la olanzapina y la risperidona, así como con otros fármacos, es insuficiente para poder hacer recomendaciones sobre su uso. Los neurolépticos pueden presentar efectos secundarios graves que deben ser

tenidos en cuenta. En los casos que cursan con agitación puede ser necesario el uso simultáneo de benzodiazepinas o propofol y, en ocasiones, de manera temporal y protocolizada, el uso de restricciones físicas.

PALABRAS CLAVE: delirio, haloperidol, neurolépticos, enfermos críticos.

DELUSION IN THE CRITICAL PATIENT

Delirium, the acute confusional syndrome, is a common although infradiagnosed problem in the critically ill patient, especially the hypoactive subtype. Risk factors for delirium are previous cognitive disturbances, some comorbidities, ambiental factors and the acute organic alterations of critical illness. Delirium is associated to an increase in short and long term mortality, prolongation of mechanical ventilation, increased Intensive Care Unit (ICU) and hospital length of stay, and cognitive impairment after hospital discharge. In the last years several tools have been developed to detect delirium in critically ill patients. The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) and the Confusion Assessment Method for ICU patients (CAM-ICU) have been validated and are useful even in patients receiving mechanical ventilation.

Some interventions on specific risk factors can decrease the incidence of delirium in hospitalized patients. Treatment of delirium is based on the identification and correction of contributing factors, the introduction of support measures, and pharmacological therapy for symptomatic control. Haloperidol is the first line therapy of delirium in the critically ill patient, while experience with atypical neuroleptics and other drugs is limited, precluding to do recommendations about its use. Neuroleptic drugs can produce severe side effects and need careful dosage and monitoring. When agitation is important, can be necessary the

Correspondencia: Dr. E. Palencia Herrejón.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Infanta Leonor, Vallecas.
Avda. de la Democracia, s/n.
28009 Madrid. España.
Correo electrónico: palenciah@gmail.com

simultaneous use of benzodiazepines or propofol, and some times, the temporal and protocolized application of physical restraints.

KEY WORDS: *delirium, haloperidol, neuroleptic agents, critically ill patients.*

INTRODUCCIÓN

El delirio (*delirium* en la literatura anglosajona) o síndrome confusional agudo es un grave trastorno neuropsiquiátrico de origen orgánico que se caracteriza por la aparición de alteraciones de conciencia y de las funciones cognitivas y suele tener un curso fluctuante. Es de carácter agudo, se manifiesta habitualmente en horas o días, y de origen orgánico, se produce en el contexto de una enfermedad médica general o a consecuencia del uso o la abstinencia de determinadas sustancias¹. Sus manifestaciones más características incluyen alteraciones de la atención (inatención o hipervigilancia) y de la percepción del medio (ideas delirantes o alucinaciones), y cursa con agitación o hipoactividad, siendo esta última forma menos llamativa y por tanto más difícil de diagnosticar.

El delirio es un problema minusvalorado en el enfermo crítico, pero se presenta en un elevado número de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y es probablemente la manifestación más frecuente de disfunción aguda del sistema nervioso central (SNC)². A diferencia de otras disfunciones de órganos, nuestros conocimientos sobre el delirio se encuentran aún en una fase de caracterización fenomenológica, de descripción epidemiológica y de búsqueda de herramientas diagnósticas útiles a la cabecera del enfermo. Sólo recientemente se han desarrollado dichas herramientas, pero su uso aún no se ha generalizado. En una encuesta reciente, la mayoría de los profesionales de las UCI consideraba que el delirio es un problema frecuente y grave, pero reconocían que era un síndrome infradiagnosticado, y sólo una minoría utilizaba herramientas específicas para la detección sistemática del delirio en sus pacientes³. Las consecuencias negativas del delirio van más allá de las derivadas de las conductas agresivas y autolesivas de los pacientes con agitación, y estudios recientes han mostrado que el delirio es uno de los principales factores determinantes de la estancia hospitalaria⁴ y de la mortalidad a largo plazo de los pacientes ingresados en UCI que reciben ventilación mecánica⁵.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DELIRIO

El diagnóstico del delirio se basa en los criterios definidos por la Asociación Psiquiátrica Americana en la 4.^a versión del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) (tabla 1) o, alternativamente, los propuestos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). En ambos

TABLA 1. Criterios diagnósticos de delirio DSM-IV

A	Trastorno de conciencia (disminución de la claridad con que se percibe el medio) Y disminución de la capacidad para centrar, mantener o desviar la atención
B	Trastorno del conocimiento (déficit de memoria, desorientación o alteración del lenguaje) O de la percepción , que no se explica por la existencia previa de demencia
C	El trastorno se desarrolla en un periodo corto de tiempo (habitualmente horas o días), y tiende a fluctuar a lo largo del día
D	Hay evidencia por la anamnesis, exploración física o datos de laboratorio de que el trastorno está causado por una condición médica general

casos, los criterios diagnósticos se basan en la opinión de expertos y no han sido suficientemente validados. Quizá por este motivo la frecuencia del delirio varía de unos estudios a otros en función de los criterios diagnósticos utilizados⁶. El método de referencia para el diagnóstico de este síndrome es la entrevista realizada por el psiquiatra con el paciente, que, conducida de una forma estructurada, puede requerir unos 30 minutos. El instrumento usado más a menudo en la actualidad para la detección de delirio en enfermos hospitalizados es el método para la valoración del estado confusional (*confusion assessment method* [CAM]), recientemente validado en nuestro país⁷ y utilizado a menudo por geriatras, al ser la población anciana hospitalizada la de más elevado riesgo de delirio⁸.

La mayoría de los cuestionarios o entrevistas diseñados para el diagnóstico del delirio resultan difíciles de aplicar en el enfermo crítico, pues requieren un buen nivel de conciencia y la presencia de habilidades verbales, motoras, visuales y auditivas preservadas. En los últimos años se han desarrollado herramientas alternativas, aplicables por médicos y enfermeros de UCI, que, en un período de tiempo tan corto como de uno o dos minutos, permiten detectar el delirio con un elevado grado de fiabilidad, incluso en pacientes que no pueden seguir una entrevista hablada, como los que están recibiendo ventilación mecánica. Las dos principales herramientas son el método para la valoración del estado confusional en UCI (CAM-ICU)^{9,10}, versión del CAM adaptada para el enfermo crítico, y el listado para la detección del delirio en UCI (*intensive care delirium screening checklist* [IC-DSC])¹¹.

El CAM-ICU (tabla 2) ha sido validado para el diagnóstico del delirio en el enfermo crítico sometido a ventilación mecánica y se puede llevar a cabo en dos minutos por cada paciente evaluado, por lo que se trata de una herramienta útil para ser empleada en la detección sistemática del delirio en UCI. En el estudio de validación⁹, el CAM-ICU presentó una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo superiores al 90%, comparado con el diagnóstico basado en el DSM-IV, y tuvo una exce-

TABLA 2. CAM-ICU

<p>1. Comienzo agudo o curso fluctuante ¿Hay evidencia de un cambio agudo en su estado mental con respecto a la situación basal? o ¿Ha cambiado la conducta del enfermo en las últimas 24 horas? (cambio en la puntuación RASS o en la puntuación de Glasgow)</p> <p>2. Disminución de la atención ¿Presenta el paciente dificultad para dirigir la atención? ¿Presenta el paciente dificultad para mantener y desviar la atención?</p> <p>3. Alteraciones cognitivas ¿Es el pensamiento del paciente desorganizado e incoherente? ¿Contesta a preguntas y obedece órdenes durante la entrevista?</p> <p>4. Alteración de conciencia ¿Está el paciente alerta e hipervigilante? (RASS > 0) ¿Está el paciente somnoliento o estuporoso? (RASS entre -1 y -3; grados menores de reactividad se consideran coma) CAM-ICU: 1 + 2 + (3 ó 4)</p>
--

lente concordancia entre observadores. El CAM-ICU tuvo la misma validez en los subgrupos de pacientes mayores o menores de 65 años, con o sin sospecha de demencia previa, y con APACHE-II mayor o menor de 23 puntos. El 60% de los pacientes tenía limitaciones visuales o auditivas (necesidad de gafas o audífonos), que deben ser tenidas en cuenta en la evaluación del delirio. El CAM-ICU emplea la escala de Richmond de sedación y agitación (*Richmond agitation sedation scale* [RASS])¹² (tabla 3) para valorar los cambios en el nivel de conciencia, la única escala validada para la monitorización del grado de sedación-agitación a lo largo del tiempo. Dicha escala asigna el valor 0 al estado normal, con puntos positivos para los grados crecientes de agitación y puntos negativos para los grados de mayor profundidad de la sedación.

El CAM, del que deriva el CAM-ICU, ha sido evaluado recientemente por investigadores independientes que han encontrado una sensibilidad moderada y una especificidad subóptima, por lo que el CAM sería únicamente un método de detección y no de diagnós-

tico definitivo de delirio¹³. Del mismo modo, el CAM-ICU debería considerarse un método de detección; se ha señalado que su principal punto débil radica en su incapacidad para distinguir las alteraciones de conciencia propias del delirio de las causadas por el efecto de la medicación sedante¹⁴, por lo que podría sobreestimar de manera importante la incidencia de delirio en los pacientes de UCI.

En el estudio de validación del CAM-ICU⁹, el 83% de los pacientes sufrió delirio en algún momento durante su estancia hospitalaria. El delirio tuvo una duración media de 2,4 días. El 40% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica que se encontraban despiertos o fáciles de despertar y eran capaces de mantener contacto ocular con el explorador y de obedecer órdenes sencillas (medido de manera objetiva mediante la escala RASS de sedación) tenían delirio. Al alta hospitalaria, la prueba minimental era anormal (menos de 24 sobre 30 puntos) en la mitad de los supervivientes, el 10% seguía con delirio y el 20% tenía criterios parciales de delirio. Sin embargo, otros estudios realizados en UCI han encontrado una frecuencia de delirio mucho más baja: empleando el CAM-ICU¹⁵ y el IC-DSC¹¹ han encontrado delirio en el 22 y el 19%, respectivamente, de los pacientes evaluados, por lo que sin duda este aspecto precisa clarificación.

FACTORES PREDISPONENTES

El delirio rara vez es causado por un único factor, por lo que es considerado un síndrome de etiología multifactorial, que resulta de la interacción entre la vulnerabilidad previa del sujeto (edad avanzada, alteraciones cognitivas previas [demencia], discapacidades sensoriales como hipoacusia y disminución de la agudeza visual, consumo de sustancias con capacidad adictiva, como alcohol, nicotina y psicofármacos), los factores ambientales (inmovilidad prolongada, práctica de intervenciones y procedimientos sobre el enfermo, sujeciones físicas, privación o sobreestimulación sensorial, privación de sueño, ventilación mecánica, abstinencia de sustancias) y las alteracio-

TABLA 3. Escala RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) de sedación-agitación

<p>+ 4: combativo: violento, representa un riesgo inmediato para el personal + 3: muy agitado: agresivo, se intenta arrancar tubos y catéteres + 2: agitado: se mueve de manera desordenada, lucha con el respirador + 1: inquieto: ansioso, sin movimientos desordenados, agresivos ni violentos 0: despierto y tranquilo - 1: somnolencia: no completamente alerta, se mantiene despierto más de 10 seg. - 2: sedación ligera: despierta a la voz y mantiene contacto visual menos de 10 seg. - 3: sedación moderada: movimientos o apertura ocular a la voz, no dirige la mirada - 4: sedación profunda: se mueve o abre los ojos a la estimulación física, no a la voz - 5: no despertable: no responde a la voz ni a la estimulación física</p> <p>Procedimiento para la valoración RASS: 1. Observar al paciente; si está despierto, inquieto o agitado, puntuar de 0 a +4 2. Si no está despierto, llamarlo por su nombre y pedirle que abra los ojos y mire al examinador. Si abre los ojos o responde con movimientos, puntuar de -1 a -3 3. Si no responde a la llamada, estimular al paciente dándole palmadas en el hombro y/o frotándole el esternón, y puntuar -4 ó -5 según la respuesta</p>
--

nes fisiológicas causadas por la enfermedad aguda (sepsis, anemia, hipoxia, hipotensión, alteraciones hídricas y electrolíticas, dolor insuficientemente tratado, uso de fármacos psicoactivos, en especial opiáceos y benzodiacepinas). Se ha señalado que el riesgo de delirio aumenta con el número de factores presentes. No se conoce la importancia relativa de los distintos factores predisponentes de delirio en el enfermo crítico, lo que sería de utilidad para diseñar estrategias preventivas, ya que se ha demostrado que con actuaciones destinadas a reducir la influencia de determinados factores de riesgo se puede reducir la incidencia del delirio en enfermos hospitalizados de edad avanzada¹⁶.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

Subtipos de delirio

La forma clásica del delirio, el que cursa con agitación, es fácil de detectar y se asocia a conductas agresivas con el entorno y autolesiones (caídas, auto-extubaciones, arrancamiento de vías, sondas y catéteres, etc.), que producen un aumento de morbilidad y una prolongación de la estancia en la UCI, e incluso pueden ser responsables de la muerte de algunos pacientes.

El delirio hipoactivo se produce con una frecuencia igual o mayor que el anterior y sus manifestaciones más larvadas pueden ser pasadas por alto si no existe un alto grado de sospecha clínica y se emplea una herramienta de detección (como el CAM-ICU o el IC-DSC) de manera sistemática. El delirio hipoactivo es difícil de distinguir de los efectos farmacológicos de la medicación psicoactiva empleada, por lo que su incidencia real en UCI es difícil de evaluar¹⁷. Los pacientes con delirio hipoactivo tienen con menor frecuencia ideas delirantes, cambios de humor, alteraciones del ciclo sueño-vigilia y variabilidad de los síntomas que los casos de delirio hiperactivo, aunque a menudo se produce un tipo mixto, con manifestaciones de hipo e hiperactividad que se presentan de manera secuencial, lo que en muchos casos está en relación con el uso de medicación sedante.

Se ha señalado que la etiología y la fisiopatología de los dos subtipos de delirio pueden ser distintos¹⁸; en la encefalopatía metabólica predominarían los tipos de delirio hipoactivos, con una reducción del nivel de alerta del enfermo, mientras que en la privación de sustancias predominan los tipos hiperactivos, con un nivel de alerta aumentado y una mayor tendencia a la agitación. En general se puede decir que el delirio hipoactivo es más grave, porque suele ser más grave la enfermedad de base y se asocia a prolongación de la estancia hospitalaria y a una mayor mortalidad. El tipo de complicaciones asociadas a cada tipo de delirio es también distinto: las típicas del delirio hiperactivo o agitado son las autolesiones y los traumatismos, mientras que las del delirio hipoactivo son las complicaciones derivadas de la inmovilidad, como las úlceras por presión, las infecciones y las trombosis.

Persistencia del delirio

Aunque tradicionalmente se ha pensado que el delirio es un trastorno transitorio, los datos más recientes cuestionan esta suposición. La mayoría de los pacientes ancianos hospitalizados que presentan delirio no experimentan una resolución completa del mismo antes del alta¹⁹. El 40% de los pacientes ancianos que desarrollan delirio en UCI mantiene dicho trastorno en el período pos-UCI²⁰. Asimismo, se ha señalado que las dos terceras partes de los pacientes ancianos tienen algún síntoma de delirio en el momento del ingreso en centros de rehabilitación tras ser dados de alta hospitalaria y que un 16% reúne todos los criterios CAM de delirio²¹. Por tanto, a pesar de que habitualmente se considera al delirio como una complicación aguda de duración limitada en el tiempo, en muchos casos persiste como una secuela duradera, en especial en personas de edad avanzada; el delirio podría así ser uno de los principales determinantes de la merma en la independencia funcional y la calidad de vida de muchos de los supervivientes de una enfermedad crítica.

Escalas de gravedad del delirio

Se han diseñado distintas escalas para cuantificar la gravedad del delirio o para hacer un seguimiento de su evolución (*memorial delirium assessment scale* (MDAS)²², *delirium index*²³), pero ninguna de ellas ha sido validada en el enfermo de UCI. El uso de escalas de gravedad del delirio es útil con fines descriptivos y comparativos en investigación, y podría facilitar las evaluaciones repetidas de los pacientes y servir para monitorizar su respuesta al tratamiento²⁴. Una alternativa útil sería la de utilizar la escala RASS de sedación-agitación como escala de gravedad del delirio, ya que puntúa de forma graduada tanto los grados de hiperactividad como de hipoactividad. Así, Milbrandt et al han propuesto un sencillo índice de gravedad del delirio que sólo requiere utilizar el CAM-ICU²⁵ (tabla 4).

PRONÓSTICO

En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios de cohortes que emplean las herramientas de detección del delirio en UCI y que han evaluado su importancia pronóstica. Ely et al⁵, en un estudio de cohortes que incluyó 275 pacientes en ventilación mecánica, encontraron que los pacientes con delirio tuvieron una mayor mortalidad a los seis meses (34% frente al 15%, $p = 0,03$) y una estancia hospitalaria 10 días más prolongada ($p = 0,01$) que los que no tuvieron delirio. El delirio fue un predictor independiente de mortalidad, estancia prolongada, duración de la ventilación mecánica y deterioro cognitivo tras el alta, después de ajustar frente a covariables como la edad, la gravedad (APACHE-II), la presencia de coma o comorbilidades y uso de sedantes u opiáceos. La aparición de delirio fue responsable de un aumento del 39% en los costos en la UCI y del 31% en los cos-

TABLA 4. Índice de gravedad del delirio (IGD)

<p>CAM-ICU negativo: IGD 0</p> <p>CAM-ICU +: IGD = Puntuación RASS + 1 (RASS en valor absoluto)</p> <p>Los pacientes sin delirio (CAM-ICU) tienen un IGD de 0. Los pacientes con delirio tienen un IGD igual al valor absoluto de la puntuación RASS más 1: IGD = RASS +1. Los grados RASS -4 y -5 indican sedación profunda, que excluye la evaluación y el diagnóstico del delirio, por lo que el rango útil de la escala RASS para calcular el índice de gravedad del delirio está entre +4 y -3 [IGD máximo de 5 para el delirio hiperactivo y de 4 para el hipoactivo]. La puntuación diaria se puede ir sumando durante toda la duración del delirio, lo que daría un índice de gravedad acumulado</p>

tos de la hospitalización, siendo éstos directamente proporcionales a la duración y la gravedad del delirio²⁵.

Lin et al¹⁵ estudiaron una cohorte de 102 pacientes en ventilación mecánica y encontraron que la mortalidad en la UCI fue del doble en los pacientes con delirio (63,6% frente a 32,5%), de forma que fue un predictor independiente de mortalidad en UCI, junto a la presencia de shock y la gravedad de la enfermedad (APACHE-III).

PREVENCIÓN

El delirio es una complicación evitable de la enfermedad aguda; se ha demostrado cómo la puesta en práctica de intervenciones específicas sobre determinados factores de riesgo puede reducir la incidencia del delirio en enfermos hospitalizados de edad avanzada¹⁶. Aunque los estudios que aplican éstas u otras intervenciones en el enfermo de la UCI son escasos, se pueden proponer unas recomendaciones generales (tabla 5).

En pacientes quirúrgicos, el tratamiento profiláctico con dosis bajas de haloperidol, aunque no redujo

la incidencia de delirio posoperatorio, sí fue eficaz en disminuir la duración y la gravedad del delirio y la estancia hospitalaria, sin efectos adversos²⁶.

TRATAMIENTO

El tratamiento del delirio se basa en identificar y corregir la causa subyacente, establecer unas medidas de soporte para prevenir el deterioro físico y/o cognitivo y, en ocasiones, un tratamiento farmacológico para el control de los síntomas²⁷⁻²⁹.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

Probablemente sea la medida más importante. En general, cualquier patología médica o quirúrgica puede precipitar el delirio en un huésped susceptible y cualquier cambio agudo en el comportamiento o estado mental del paciente precisa un reconocimiento rápido, ya que el delirio puede ser la primera manifestación de un problema potencialmente grave que requiera una atención inmediata.

Con frecuencia, la etiología es multifactorial. Por ello, en primer lugar se debe analizar si la enfermedad

TABLA 5. Prevención del delirio

<p>Intervenciones específicas</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Funciones cognitivas.</i> Estimular la orientación del paciente y su relación con el medio: horarios flexibles y ampliados de visitas, reloj visible, luz natural (noche y día). Mantener el mayor grado de comunicación con el paciente. Todo el personal en contacto con el paciente debe llevar identificación y presentarse a sí mismo cuando se dirige a él. Explicar al paciente su enfermedad y todos los procedimientos e intervenciones que se llevan a cabo. Actividades terapéuticas programadas: discusión y conversación sobre cuestiones de actualidad o interés, recuerdos estructurados, etc. Permitir la dentadura postiza; permitir periódicos, lecturas, música, radios y televisores <i>Privación de sueño.</i> Intentar evitar la sedación farmacológica y favorecer el sueño por medios naturales: oscuridad y silencio nocturnos, música relajante; bebidas nocturnas (vaso de leche o infusión no estimulante), ajuste de los horarios de medicación y toma de constantes para respetar las horas de sueño <i>Inmovilidad.</i> Movilización precoz, sesiones de ejercicios pasivos y ejercicios activos, limitar el tiempo de encamamiento, limitación de dispositivos que reducen la movilidad (sondas, catéteres, equipos de monitorización), evitar las sujeciones físicas <i>Limitaciones visuales y auditivas.</i> Uso de gafas y audífonos, limpieza ocular y auditiva, adaptación ambiental para el discapacitado visual y auditivo <p>Intervenciones generales</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Sedación.</i> Uso de un protocolo de sedación y de una escala validada de sedación-agitación. Uso de una herramienta para la detección o diagnóstico de delirio. Hacer explícito el nivel de sedación deseado para cada momento y actividad del día. Interrupción diaria de la sedación para eliminar sedación excesiva. Sedación "dinámica" (grado de sedación variable, adaptado a las circunstancias de cada momento). Uso preferente de dosis intermitentes sobre infusiones continuas. Evitar bloqueantes neuromusculares, que obligan a sedaciones excesivas y pueden causar experiencias traumatizantes <i>Traqueostomía precoz.</i> Reduce la necesidad de sedación, mejora la capacidad de comunicación del paciente <i>Tratamiento del dolor.</i> Reducir la dosis de opiáceos necesaria con el uso de otros analgésicos no opiáceos, como paracetamol, dipirona y ketorolaco <i>Prevención y tratamiento precoz del síndrome de abstinencia</i> de sustancias consumidas antes del ingreso en UCI (alcohol, nicotina, benzodiacepinas, opiáceos) o durante el ingreso (reducción gradual de las dosis tras sedoanalgesias prolongadas)
--

de base o su tratamiento están contribuyendo directamente a la situación. Son múltiples los fármacos que pueden contribuir al desarrollo del delirio y es un factor que se debe considerar siempre, suspendiendo aquéllos que no sean imprescindibles o reemplazándolos por otros con menor riesgo³⁰. Por ejemplo, sustituir los antiH₂ por un inhibidor de la bomba de protones. A continuación, descartar alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas (hipo e hipernatremia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipoxemia, hipercapnia, uremia, insuficiencia hepática), infección, baja perfusión tisular o abstinencia de alcohol o sedantes, ya que son las causas más frecuentes de esta alteración cognitiva. En este sentido, es importante obtener siempre información en relación con el consumo de fármacos y/o hábitos tóxicos con el fin de prevenir o detectar precozmente posibles cuadros de abstinencia. Además, siempre se debe asegurar una analgesia adecuada y descartar el dolor como responsable del cuadro^{31,32}.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Una vez descartadas aquellas complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente (hipoxia, hipoglucemia, hipoperfusión, etc.), se debe comprobar que las medidas preventivas ambientales y dirigidas a la reorientación del paciente, citadas anteriormente (tabla 5), se están llevando a cabo; en caso contrario, habrá que corregir la situación. Estas simples medidas pueden ser suficientes para reducir la duración del delirio^{16,33}.

Junto a estas actuaciones, se deben establecer una serie de medidas de soporte dirigidas a limitar posibles complicaciones (por ejemplo, evitar una sedación excesiva, asegurar oxigenación adecuada, prevención de infecciones, evitar deshidratación y úlceras de decúbito, etc.).

En ocasiones, en cuadros de delirio hiperactivo con agitación psicomotriz grave, puede ser preciso establecer medidas de restricción física. Sin embargo, estos procedimientos con frecuencia se usan en exceso, pueden empeorar la combatividad del paciente y producir lesiones añadidas (por ejemplo, neurológicas o vasculares) e incluso la muerte³⁴. Por este motivo, la sujeción mecánica debe considerarse como la última opción, cuando otros medios han fallado, y sólo está justificada para reducir el riesgo de lesiones para el propio paciente o el personal sanitario, no como medio de tranquilidad del personal que lo cuida o alternativa a unos recursos insuficientes. En ocasiones, el implicar a la familia en el manejo del enfermo puede ser útil, facilitar su control y limitar el empleo de estas medidas. Cuando su uso sea imprescindible, se recomienda hablar con la familia del paciente para explicar la necesidad y el objetivo de esta actuación, documentar su empleo en la historia clínica del enfermo, hacerlo bajo un protocolo escrito y consensuado, así como reevaluar frecuentemente, al menos una vez por turno de enfermería, su necesidad^{35,36}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Una vez realizadas las anteriores medidas, se debe considerar la necesidad de iniciar el tratamiento con fármacos. No obstante, con frecuencia algún factor que precipita el delirio no puede corregirse o bien no se encuentra su etiología. En estos casos se puede probar el tratamiento farmacológico para intentar minimizar o revertir la situación. Además, en ocasiones, especialmente en cuadros de delirio hiperactivo grave, para controlar la agitación y evitar posibles efectos adversos en el paciente puede ser necesario iniciar el tratamiento con fármacos antes del diagnóstico.

Los objetivos del tratamiento son conseguir y mantener un control rápido y seguro del comportamiento del paciente y mejorar la alteración cognitiva. Sin embargo, la patogenia del delirio es compleja y no se conoce bien. Se ha relacionado con una alteración en determinados neurotransmisores cerebrales. En general, un exceso de actividad dopaminérgica y una disminución en la actividad colinérgica son los principales mecanismos implicados, pero también se ha asociado con anomalías en la transmisión de serotonina, ácido gammaaminobutírico (GABA), nora-drenalina, producción de determinadas citoquinas y concentraciones alteradas de cortisol o melatonina. Estos factores pueden influir a la hora de seleccionar el fármaco o condicionar la respuesta al mismo.

En la actualidad son escasos los estudios controlados realizados sobre la eficacia de los distintos agentes en el tratamiento del delirio, más aún en el paciente crítico, y no está claro cuál es el fármaco ideal, la dosis o la duración del tratamiento. Varias encuestas, realizadas entre psiquiatras³⁷ o intensivistas³, muestran que los antipsicóticos son los fármacos más empleados (aproximadamente en el 70% de los casos, y principalmente haloperidol), seguidos de las benzodiazepinas (15%). Aunque existen algunas recomendaciones elaboradas por distintas sociedades científicas^{27,38}, no es infrecuente observar una selección inapropiada tanto del fármaco como de la dosis administrada³⁹.

Tampoco está claro si el tipo de delirio o la etiología deben influir en la elección del fármaco. Aunque es habitual tratar a los pacientes con delirio hiperactivo o agitados, el manejo de los enfermos con delirio hipoactivo ha recibido menos atención. Sin embargo, estos pacientes perciben la experiencia con la misma angustia que aquéllos con delirio hiperactivo⁴⁰ y, además, no es infrecuente que también presenten síntomas psicóticos como alucinaciones⁴¹.

El tiempo de inicio del tratamiento también puede ser relevante. Es posible que una actuación precoz permita una respuesta a menores dosis y reduzca la duración del período sintomático²⁶. Además, es importante recordar que aunque el objetivo del tratamiento es mejorar la alteración cognitiva, todos los fármacos empleados tienen efecto sobre el SNC, pueden alterar el sensorio y, a veces, prolongar la situación. Por este motivo, se deben emplear a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. Para ello, es importante realizar una monitorización de la

respuesta al tratamiento, al menos cada 24 horas, empleando alguna de las herramientas disponibles (*delirium rating scale* - DRS-, MDAS, índice de gravedad del delirio, etc.) y hacer un ajuste gradual de la medicación.

ANTIPSIKÓTICOS

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, excepto en el delirio secundario a abstinencia a alcohol o sedantes, los antipsicóticos se consideran los fármacos de elección^{27,38,42}. No obstante, la recomendación es bastante empírica y la evidencia de su eficacia proviene fundamentalmente de casos clínicos, estudios no controlados y un reducido número de estudios controlados, la mayor parte de ellos con algún problema metodológico o que incluyeron pocos pacientes⁴²⁻⁴⁵.

Haloperidol

En general, el haloperidol es el agente recomendado y del que se tiene una mayor experiencia^{27,28,37,38,42,43,46}. Los efectos hemodinámicos o respiratorios del haloperidol son menores que con otros antipsicóticos y benzodiazepinas, por lo que es una alternativa en enfermos graves con una situación cardiorrespiratoria alterada⁴⁶⁻⁴⁸.

Su mecanismo antipsicótico, aunque no se conoce bien, está relacionado con el bloqueo de receptores dopaminérgicos, con una selectividad parcial sobre receptores dopamina D₂, particularmente en el cuerpo *striatum*. También actúa sobre algunos alfa-adrenoreceptores (alfa1), opioides (sigma), muscarínicos, colinérgicos, histamina y receptores de serotonina.

El haloperidol se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral está alrededor del 60%. Por esta vía, su inicio de acción aparece a los 30-60 minutos, con un efecto pico a las 2-4 horas. Por vía intravenosa (iv), el inicio de acción ocurre a los 5-20 minutos, con un pico a los 15-45 minutos. Se une a proteínas plasmáticas en un 92%. Se metaboliza principalmente en el hígado; mediante glucuronización (50-60%) a un metabolito inactivo; se reduce (23%) a haloperidol reducido (metabolito activo), con posterior reoxidación, y N-dealkilación (20-30%) a piridinium (metabolito potencialmente neurotóxico). *In vivo*, las concentraciones de este último son despreciables. *In vitro*, el citocromo CYP3A4 parece ser la mayor isoforma responsable del metabolismo del haloperidol. Sin embargo, estudios *in vivo* sugieren un papel importante del CYP2D6. Factores que influyen en la actividad de estas enzimas pueden modificar las concentraciones de haloperidol y haloperidol reducido e interferir en la respuesta clínica o la aparición de efectos adversos⁴⁹⁻⁵¹. Como consecuencia de este metabolismo variable, su vida media oscila entre 12 y 36 horas. Sin embargo, la correla-

ción entre vida media farmacocinética y duración de acción farmacológica no es buena, y para controlar el delirio de forma eficaz requiere una administración más frecuente⁴⁶. La mayoría de los metabolitos se eliminan inactivos por la orina. Por tanto, se debe reducir la dosis de haloperidol cuando haya alteración de la función hepática y no precisa ajuste en la insuficiencia renal.

Si el paciente está delirante pero tranquilo puede utilizarse la vía oral, aunque en gran parte de los pacientes ingresados en la UCI, muchos con intolerancia enteral, en situaciones de emergencia y en casos de agitación grave, la vía iv es la de elección^{46,48,52}. Hay pocos estudios para definir cuál es la dosis óptima en pacientes con delirio. La dosis y la frecuencia de administración van a depender de la gravedad del cuadro, la intensidad de la agitación cuando existe, la vía de administración y el riesgo de efectos adversos^{28,52}. Dosis de haloperidol entre 1 y 20 mg/día, repartidos en varias tomas, suelen mejorar los síntomas en la mayor parte de los pacientes^{27,28,53,54}. Algunos trabajos, realizados en pacientes con esquizofrenia, sugieren que el bloqueo de aproximadamente el 60% de los receptores de dopamina D₂ es suficiente para ejercer la acción antipsicótica, mientras que un bloqueo menor del 50% suele ser insuficiente y si es mayor del 80% se asocia a un aumento de los efectos secundarios extrapiramidales^{55,56}. Normalmente, este efecto se consigue con dosis inferiores a 10-20 mg/día y, en general, dosis superiores sólo conllevan mayor riesgo de efectos adversos sin mejoría psiquiátrica. Aunque estos factores deben considerarse, hay que recordar también que las alteraciones en la fisiología del SNC, características de los pacientes esquizofrénicos, pueden ser diferentes a las existentes en el paciente crítico, que los objetivos del tratamiento también pueden diferir y que, además, la duración del tratamiento suele ser breve en comparación con las psicosis crónicas⁴⁸.

En ocasiones, especialmente en casos de delirio hiperactivo con cuadros de agitación grave, pueden requerirse dosis de haloperidol inusualmente altas. Hay casos publicados en los que se han administrado cantidades elevadas, incluso superiores a 500 mg/día, sin efectos secundarios importantes⁵⁷⁻⁵⁹. Además, los resultados de algunos estudios indican que la administración iv en infusión continua también puede ser segura, evitar algunas complicaciones asociadas a la administración de bolus repetidos, como la hipotensión o la respuesta transitoria con picos de sobresedación alternando con posibles momentos de agitación, y requerir menores dosis horarias⁵⁹⁻⁶¹. No obstante, aunque estos ejemplos muestran que la administración de altas dosis de haloperidol puede ser segura, son una excepción y debe evitarse el empleo demasiado agresivo de este fármaco⁶², y probablemente, en estas circunstancias sea preferible asociar otro fármaco (por ejemplo, benzodiazepina)⁶³.

En pacientes con delirio hiperactivo o mixto, el esquema terapéutico recomendado es el siguiente (fig. 1): comenzar con una dosis de 0,5-2 mg iv cuando la sintomatología es leve; 2-5 mg si la sintomatología es moderada y 5-10 mg en casos graves. Especialmente

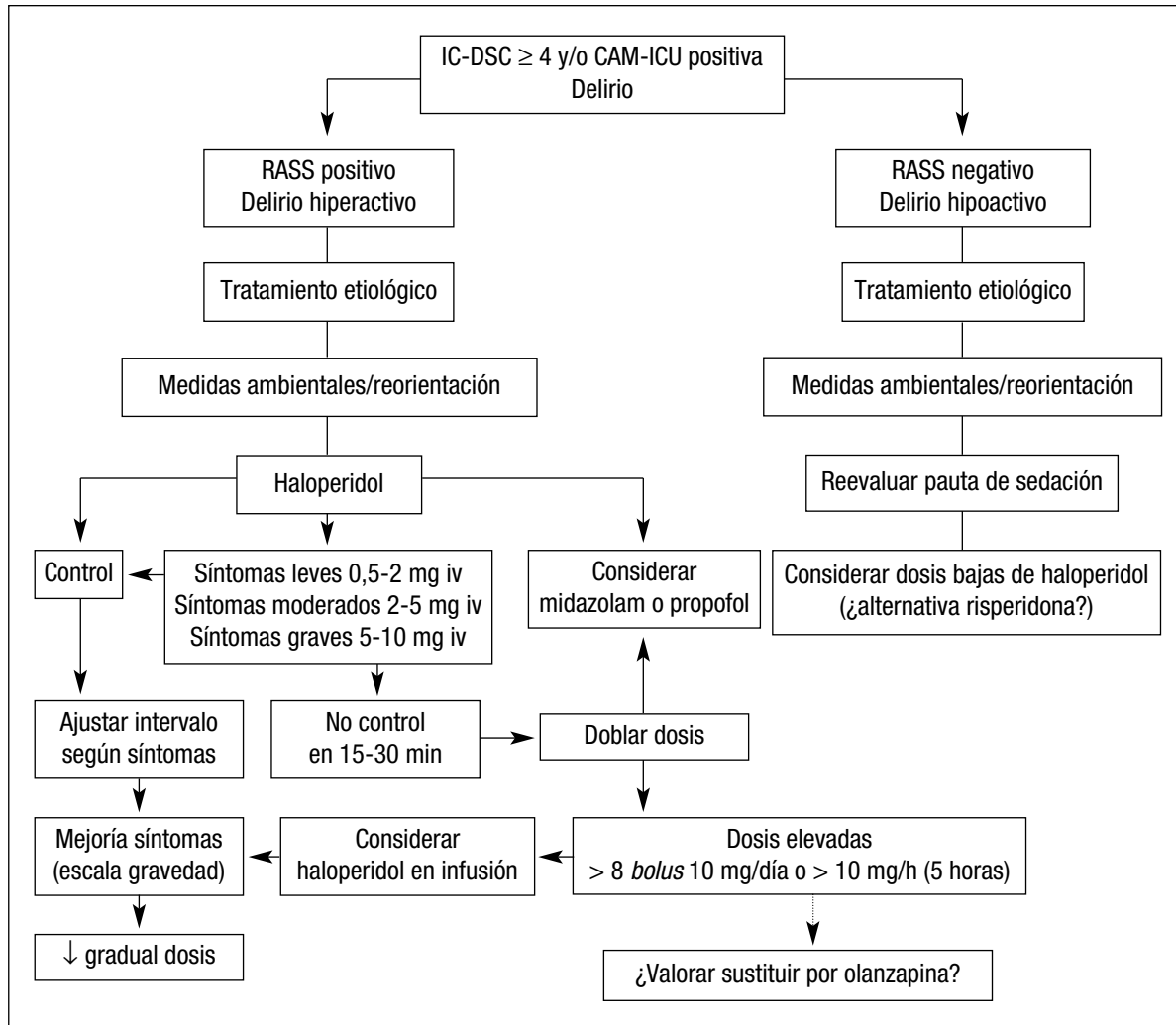


Figura 1. Algoritmo de manejo del paciente crítico con delirio. CAM-ICU: método para la valoración del estado confusional en Unidades de Cuidados Intensivos; IC-DSC: listado para la detección del delirio en Unidades de Cuidados Intensivos; iv: intravenoso; RASS: Richmond agitation sedation scale.

Fuente: Riker et al⁶⁰.

en situaciones de delirio hiperactivo grave, si no se consigue un control de los síntomas en 15-30 minutos, se puede dar inicialmente una dosis similar a la primera y, si la agitación persiste, se deberá doblar la dosis cada 20-30 minutos hasta que ésta cese. En general, la dosis debe incrementarse hasta conseguir un bolus suficiente para iniciar la sedación. Este proceso se denomina neuroleptización^{46,48,52}. Además, en casos de agitación grave, la asociación de dosis aisladas de midazolam o propofol puede ser segura y eficaz, permitiendo un control más rápido de los síntomas y una reducción en la dosis de antipsicótico. Una vez que el paciente se ha controlado, se recomienda pautar el haloperidol a intervalos regulares en función de la gravedad del cuadro, normalmente cada 4-8 horas, aunque inicialmente puede ser necesario dar las dosis más frecuentemente, e ir reduciendo diariamente la cantidad cuando mejora el delirio. Dosis de

mantenimiento entre 2 y 5 mg cada 6-12 horas iv suelen ser una opción razonable, realizando ajustes posteriores en función de la monitorización de los síntomas. No se aconseja pautar «dosis si precisa» excepto en momentos puntuales de mayor sintomatología. Algunos autores recomiendan emplear el haloperidol en perfusión en aquellos pacientes que requieren dosis elevadas para el control de los síntomas (por ejemplo, más de 8 bolus de 10 mg de haloperidol/día o más de 10 mg/h durante 5 horas consecutivas)⁵⁹. Aunque las dosis administradas oscilan entre 1 y 40 mg/h, recomendamos tener precaución y reconsiderar el empleo de dosis superiores a 2-5 mg/h. Una vez controlado el enfermo, se debe reducir la infusión a la mitad e ir adaptando la dosis según la evolución.

El haloperidol es algo más que un agente sedante, y en pacientes con delirio hipoactivo podría mejorar las alteraciones en la percepción y el trastorno de

conciencia, aumentando el grado de alerta y atención. Platt et al⁶⁴ mostraron una mejoría precoz del delirio empleando dosis bajas de haloperidol (dosis media el primer día de 2,7 mg) y, aunque el tema es controvertido, algunos autores recomiendan el empleo de antipsicóticos en este subtipo de delirio^{28,65}.

En general, el tratamiento con haloperidol debe mantenerse varios días; la duración media del tratamiento en diferentes estudios oscila entre 3-7 días. Después de conseguirse la mejoría, la reducción gradual en la dosis disminuye la probabilidad de reaparición del delirio y la posibilidad de diskinesia por abstinencia⁶⁶. Una vez normalizada la alteración cognitiva, la administración nocturna de una dosis baja haloperidol (0,5-1 mg), que puede darse por vía oral, durante 2-3 días más, puede ser útil para proteger al paciente del delirio⁶⁷.

El haloperidol, incluso por vía iv, se asocia con una incidencia baja de efectos adversos. No obstante, alguno de ellos puede ser potencialmente grave, y por tanto su empleo requiere una monitorización estrecha. Las reacciones extrapiramidales, como distonía aguda, acatisia o parkinsonismo, son los efectos secundarios más comunes. Las reacciones distónicas son el síntoma extrapiramidal más frecuente y, salvo en raras ocasiones que afecta a los músculos respiratorios o produce laringoespasma, no suele ser una complicación importante. Estos efectos secundarios son menos frecuentes si se administra el haloperidol por vía iv⁶⁸ o se combina con una benzodiacepina^{69,70}. La mayoría de los síntomas extrapiramidales revierten rápidamente con anticolinérgicos, como el biperideno (Akineton®).

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación relativamente infrecuente, con una incidencia entre el 0,01 y el 2,5%, pero potencialmente letal con una mortalidad que oscila entre el 10 y el 20%^{71,72}. Aunque algunos han asociado la administración parenteral o el empleo de dosis altas con un mayor riesgo de desarrollar SNM, otros autores no han encontrado una relación con la duración del tratamiento o la dosis. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro y se basa en la retirada del antipsicótico más las medidas de soporte. La mayoría de los autores recomienda añadir un agonista dopaminérgico, como la bromocriptina (2,5-10 mg/8 horas vía oral) y/o el dantroleno IV, aunque la eficacia de este último se ha puesto en duda recientemente⁷³.

En relación con los trastornos cardiovasculares, el haloperidol puede asociarse con hipotensión, aunque cuando aparece suele ser debido a otros factores añadidos como hipovolemia, sepsis o bajo gasto cardíaco^{46,67}. En general, responde a la administración de volumen. Si es preciso asociar catecolaminas, la noradrenalina es de elección. También puede provocar alteraciones de la conducción y arritmias (prolongación del intervalo QTc y *torsade de pointes*). La incidencia de estas alteraciones varía según los estudios entre el 0,3 y el 3,5%, aunque son más frecuente en pacientes con cardiopatía previa y tras la administración de dosis de haloperidol superiores a 50 mg/día o 35 mg en un intervalo de 6 horas^{62,74}. No obstante,

también se han descrito con dosis bajas de haloperidol oral y algunos consideran que podría ser una reacción idiosincrásica impredecible.

En un reciente estudio de cohortes, retrospectivo, en pacientes en ventilación mecánica durante más de 48 horas, el uso de haloperidol se asoció a una menor mortalidad hospitalaria, especialmente en aquellos pacientes tratados con más de 5 mg/día, comparado con los que nunca recibieron este fármaco, y ello a pesar de ajustar otros factores pronósticos como edad, comorbilidades, gravedad o disfunción de órganos⁷⁵. Sin embargo, no se controló ni la presencia de delirio ni en función de qué efecto se ajustó la dosis de haloperidol. Los posibles mecanismos sugeridos para la menor mortalidad incluyen una reducción en el uso de sedantes, un efecto estabilizador sobre el SNC con una limitación en la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la mejora de la disfunción cerebral y una inhibición directa en la liberación de citoquinas proinflamatorias inducida por el haloperidol. Este estudio, aunque provocador, no demuestra una relación causa-efecto entre el empleo de haloperidol y la reducción de la mortalidad y en estos momentos hay varios ensayos clínicos intentando confirmar este efecto protector (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00300391>, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00429676>).

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos son efectivos y se toleran bien en el tratamiento de trastornos psiquiátricos⁷⁶. Estos fármacos actúan a otros niveles, fundamentalmente en vías serotoninérgicas antagonizando receptores 5-HT₂ y, además, parece que se asocian a una disociación más rápida del receptor dopaminérgico. Por estos motivos, en general, causan menos efectos adversos, principalmente extrapiramidales, que los antipsicóticos convencionales y, razonablemente, podrían llegar a ser fármacos de primera línea. Sin embargo, de momento hay pocos estudios que evalúen su utilidad en pacientes con delirio y menos aún en pacientes críticos^{77,78}. La olanzapina y la risperidona son los dos fármacos más estudiados.

Olanzapina

La olanzapina actúa sobre receptores de serotonina 5-HT₂, histamina, muscarínicos y tiene sólo un efecto moderado sobre receptores de dopamina D₂. Su biodisponibilidad oral es del 60-80% y la absorción no se afecta por la comida. Se metaboliza en el hígado vía glucuronización y oxidación mediada por el citocromo P450 (CYP1A2, CYP2D6). Su vida media de eliminación oscila entre 20 y 50 horas. Se excreta principalmente por la orina y un 30% por las heces. No hay metabolitos activos⁷⁹.

Su eficacia se ha evaluado en estudios no controlados y algún ensayo controlado aunque con limitaciones metodológicas^{24,80-82} y se ha observado una mejoría del delirio en el 70-90% de los casos, con dosis me-

días entre 4,5 y 10 mg/día, tras 3-7 días de tratamiento. Skrobik et al²⁴ realizaron un estudio con distribución aleatoria, no ciego, comparando haloperidol con olanzapina, ambos por vía oral, en el tratamiento del delirio e incluyeron 73 pacientes, principalmente quirúrgicos, ingresados en UCI. Ambos fármacos fueron efectivos en el control de los síntomas sin que se observasen diferencias significativas entre ambos grupos. En otro estudio la mejoría del delirio fue más precoz con olanzapina que con haloperidol, aunque al final del tratamiento (7 días) la respuesta fue similar⁴⁵. Por otro lado, Breitbart et al⁸² observaron en pacientes con cáncer que los principales predictores de fallo del tratamiento eran la edad de 70 años o superior, la afectación tumoral del SNC y el delirio hipotivo.

El inicio de acción de la olanzapina es rápido y la dosis inicial oscila entre 2,5 y 5 mg/día, vía oral. La dosis máxima recomendada es de 15 mg/día (en 1-2 tomas). No requiere ajustes en la insuficiencia renal y se debe monitorizar estrechamente en caso de alteración hepática. Se dispone de dos formas de presentación oral: comprimidos recubiertos (Zyprexa[®]) y comprimidos bucodispersables (Zyprexa Velotab[®]). Esta última presentación, aunque se desintegra rápidamente al contacto con la saliva, presenta una absorción escasa a través de la mucosa oral⁸³. Además, aunque el inicio de la absorción es más rápido, la farmacocinética de ambas formulaciones orales es similar⁸⁴.

Risperidona

La risperidona actúa sobre los receptores de serotonina 5-HT₂, dopamina D₂, alfa 1 adrenérgicos e histamina. Tiene una biodisponibilidad oral alrededor del 70%. Su absorción tampoco parece alterarse por la comida. Se metaboliza en el hígado, principalmente vía CYP2D6, a 9-hidroxisperidona (metabolito activo). Se une en un 90% a proteínas plasmáticas. Se elimina fundamentalmente por la orina y aproximadamente un 15% por las heces⁷⁹.

Al igual que con la olanzapina, su utilidad se ha descrito sobre todo en casos clínicos, algún estudio no controlado⁸⁵⁻⁸⁸ y un estudio controlado que incluyó un número reducido de pacientes⁸⁹. En general, se ha descrito una mejoría del delirio en el 80-90% de los pacientes con mínimos efectos adversos. Las dosis medias empleadas han oscilado entre 1,2 y 2,5 mg, con una duración media del tratamiento de 7 días. En el único estudio comparativo con distribución aleatoria, doble ciego, que incluía algún paciente ingresado en una UCI, no se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia entre haloperidol y risperidona aunque la respuesta al tratamiento se observó en 9/12 (75%) tratados con el primero frente a 5/12 (42%) con el segundo⁸⁹. En algunos trabajos, la risperidona ha mostrado ser útil en el tratamiento del delirio hipotivo^{88,90} y algún autor propone su uso en estas circunstancias⁶⁵.

La dosis inicial recomendada oscila entre 0,25 y 0,5 mg/12 horas vía oral, en casos de delirio leve o moderado, para ir incrementándola posteriormente

en función de la evolución (máximo 6 mg/día, repartidos en 2-4 tomas). Esta dosificación debe reducirse en caso de alteración de la función hepática o renal. Se presenta en dos formulaciones orales: comprimidos recubiertos (Risperdal[®]) y solución oral (Risperdal solución[®], 1 mg/ml).

En el paciente crítico, una limitación importante para el uso de estos fármacos es la necesidad de disponer de una vía enteral funcionante; de hecho, en el estudio de Skrobik et al²⁴ la principal causa de exclusión fue la disfunción gastrointestinal (52% del total de enfermos). Si se administran por sonda nasogástrica, se recomienda emplear los comprimidos bucodispersables de olanzapina o la solución de risperidona. Existe un preparado para uso intramuscular (im) tanto de olanzapina como de risperidona, este último en presentación depot, pero no hay experiencia con su empleo en pacientes críticos. En este sentido, Ziprasidona (Zeldox[®]) podría ser una opción interesante. Aunque el preparado parenteral es de uso im, se ha publicado un caso clínico con mejoría del delirio, refractario a haloperidol, tras administración de 20 mg de ziprasidona iv⁹¹. A pesar de esto, de momento la experiencia con este fármaco es escasa, no se aconseja su uso parenteral más de 3 días y existe el riesgo de prolongación del intervalo QTc. En la actualidad hay un estudio en marcha (MIND) que pretende comparar los efectos de haloperidol, ziprasidona y placebo en la incidencia y la duración del delirio en pacientes en ventilación mecánica (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096863>).

Por otro lado, además de suponer un mayor coste, los antipsicóticos atípicos no están exentos de provocar efectos adversos. En general, la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales es menor que con haloperidol^{24,77,78}, especialmente si se emplean dosis de este último superiores a 4,5 mg/día⁴⁵. Sin embargo, si se utilizan dosis más bajas de haloperidol, la incidencia de problemas extrapiramidales puede ser similar⁴⁵. El riesgo parece ser menor con olanzapina, aunque ésta se asocia con más frecuencia a sedación, hasta el 30% de los pacientes en algún estudio⁸²; si bien, normalmente no es lo suficientemente importante como para interrumpir el tratamiento. Dosis de risperidona superiores a 2 mg/día aumentan la incidencia de efectos extrapiramidales y sedación⁷⁸. Se han descrito cuadros de delirio inducido por ambos fármacos, especialmente en enfermos de edad avanzada y/o con trastornos del SNC, aunque su frecuencia es baja^{82,92}.

Aunque la frecuencia es mayor con antipsicóticos convencionales, como el haloperidol, el SNM también se ha descrito con los antipsicóticos atípicos^{93,94}. También pueden provocar prolongación del intervalo QT y arritmias, aunque el riesgo es menor que con antipsicóticos convencionales^{95,96}, a excepción de la ziprasidona^{96,97}.

Además, tras la *Food and Drug Administration* (www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm) y la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf), el Comité de Seguridad de Medi-

camentos de uso Humano, órgano asesor de la Agencia Española de Medicamentos, estableció una recomendación limitando el uso de estos fármacos en pacientes ancianos con demencia por el riesgo de episodios isquémicos cerebrales y aumento en la mortalidad⁹⁸. Sin embargo, otros estudios y revisiones recientes no han encontrado esta relación^{99,100} e incluso algunos han descrito una mayor mortalidad con los antipsicóticos convencionales¹⁰¹, por lo que la controversia se mantiene.

Finalmente, se ha descrito un mayor riesgo de diabetes, que incluye hiperglucemia grave y cetosis, y dislipemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos¹⁰²⁻¹⁰⁴, principalmente con olanzapina. Por este motivo, se recomienda monitorizar la glucemia durante el tratamiento, especialmente en pacientes diabéticos o con factores de riesgo para hiperglucemia.

Otros antipsicóticos

El tiapride (Tiaprizal[®]) es un antagonista selectivo de los receptores de dopamina D₂ y D₃¹⁰⁵. Hay estudios sobre todo en pacientes ancianos con agitación y también en cuadros de abstinencia alcohólica^{106,107}. La dosis habitual oscila entre 100-300 mg/día, con un máximo de 800 mg/día, aunque se han empleado dosis superiores. En general, produce menor somnolencia y menos síntomas extrapiramidales que otros antipsicóticos convencionales y tiene la ventaja de estar disponible por vía parenteral (iv). Sin embargo, no hay estudios en pacientes con delirio o ingresados en UCI y, por tanto, no se puede establecer una recomendación sobre su uso.

BENZODIACEPINAS

De momento no hay evidencia que apoye el uso de las benzodiazepinas, en monoterapia, como tratamiento del delirio. El estudio de Breitbart et al¹⁰⁸ mostró menor eficacia y mayor incidencia de efectos adversos con estos fármacos comparado con los antipsicóticos. Además, las benzodiazepinas pueden desempeñar un papel en el desarrollo del delirio¹⁰⁹. A pesar de todo, algunos estudios de vigilancia sugieren que son fármacos empleados de forma excesiva en estos pacientes^{3,39}. En la actualidad, en el contexto del delirio, la administración de benzodiazepinas debe limitarse a: a) tratamiento del delirio secundario a abstinencia de alcohol o sedantes^{27,28,110,111}; b) control rápido del paciente cuando la agitación es grave; c) finalmente, también podrían ser útiles, como tratamiento adjunto, en pacientes que no toleran los antipsicóticos, ya que permiten emplear menores dosis de los mismos^{28,53,69}.

Es importante seleccionar benzodiazepinas de vida media corta y sin metabolitos activos o con el menor número de ellos, para evitar su acumulación y limitar una posible sobredosificación²⁷. Por este motivo, se recomienda usar midazolam (iv) o lorazepam (oral).

Pocos estudios han investigado la dosis óptima de benzodiazepinas en el tratamiento del delirio. La do-

sis inicial va a depender, fundamentalmente, del grado de agitación, el nivel de sedación deseado, la edad del paciente y la enfermedad de base. Un esquema orientador podría ser el siguiente, siempre ajustando la dosis en función de la respuesta del paciente: a) en casos de agitación moderada, comenzar con una dosis de carga de 2-5 mg iv de midazolam que puede seguirse de una infusión iv de 2-5 mg/hora; b) en casos graves, comenzar con 5-10 mg iv y continuar con una perfusión de 5-10 mg/hora; en estas situaciones suele ser necesario el control de la vía aérea¹¹². Monitorizar la respuesta, ya que, como se ha mencionado, las benzodiazepinas pueden recrudecer los síntomas del delirio.

OTROS FÁRMACOS

El papel del propofol en el tratamiento del delirio quedaría como una alternativa al midazolam en el tratamiento del delirio secundario a abstinencia a alcohol o sedantes¹¹³ y en situaciones que requieren un control rápido de la agitación.

Recientemente, en un estudio prospectivo con distribución aleatoria pero no ciego, realizado en pacientes con cirugía cardíaca, la sedación con dexmedetomidina se asoció a una menor incidencia de delirio posoperatorio (3%), comparado con propofol y midazolam (50%)¹¹⁴. En estos momentos hay al menos dos ensayos clínicos estudiando el posible papel de este fármaco en el manejo del delirio en pacientes críticos (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00095251>, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00351299>). Uno de ellos, el estudio MENDS, pendiente de publicación, confirma una menor incidencia de delirio en aquellos pacientes en ventilación mecánica sedados con dexmedetomidina comparado con lorazepam. En España, la dexmedetomidina no está comercializada y una alternativa sería emplear clonidina, otro agonista alfa-2 adrenérgico de acción central, que es eficaz en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, por opiáceos y benzodiazepinas, aunque de momento no hay estudios en otros tipos de delirio.

La trazodona (Deprax[®]) y la mianserina (Lantanon[®]) son antidepresivos que tienen acciones antagonistas en el receptor serotoninérgico 5HT₂. Aunque el número de estudios es reducido, los resultados sugieren que el tratamiento con dosis bajas de estos fármacos puede ser útil, especialmente en pacientes de edad avanzada, mejorando de forma rápida los síntomas del delirio, sobre todo las alteraciones de conducta y del ritmo vigilia-sueño^{29,115,116}. La incidencia de efectos adversos es baja y hay que vigilar una posible sedación excesiva. La dosis inicial de trazodona es de 25-50 mg oral, y se puede aumentar hasta un máximo de 200 mg. Con mianserina se debe administrar inicialmente 10 mg e ir ajustando la dosis, según la respuesta, hasta un máximo de 60 mg. Ambos fármacos deben darse preferentemente por la noche.

El metilfenidato (Rubifen[®]), un fármaco psicoestimulante, ha sido empleado con éxito por algunos autores como tratamiento del delirio hipoactivo, siem-

pre en ausencia de ilusiones o alucinaciones^{117,118}. Aunque su mecanismo exacto de acción no se conoce bien, aumenta los niveles de dopamina extracelular y puede mejorar el nivel de alerta, la capacidad de concentración y de atención, posiblemente a través de la estimulación de la corteza cerebral y el sistema reticular activado ascendente. El metilfenidato podría ser útil cuando en la fisiopatología subyacente del delirio estuviera implicada una sobreestimulación del sistema GABAérgico. Sin embargo, si la causa es una activación del sistema dopaminérgico, sugerido por ejemplo por la presencia de ilusiones o alucinaciones, el metilfenidato podría empeorar la situación. La dosis inicial recomendada es de 2,5-5 mg/12 h, vía oral, pudiéndose incrementar la dosis en función de la evolución de los síntomas. Aunque se han administrado dosis de hasta 50 mg/día, en pacientes críticos no se recomienda usar dosis superiores a 20 mg/día y se debe tener precaución con dosis mayores de 10 mg/día. No obstante, de momento los datos disponibles todavía son escasos, más aún en pacientes críticos fuera del contexto del manejo de la depresión.

Finalmente, en la patogenia del delirio parece estar implicada una disminución de la actividad colinérgica, como por ejemplo en el delirio inducido por algunos fármacos o asociado a hipoxia, hipoglucemia o enfermedad cerebrovascular²⁷. Por este motivo, algunos autores sugieren un posible papel de los agentes colinérgicos, como los inhibidores de la colinesterasa donepezilo y rivastigmina en el tratamiento del delirio, que incluye el subtipo hipoactivo⁷⁸. De momento, la experiencia con su uso es escasa. Hay algún caso clínico publicado donde se han empleado con éxito en el tratamiento del delirio¹¹⁹. Sin embargo, un estudio con donepezilo, con distribución aleatoria y controlado con placebo, en la prevención del delirio posoperatorio, ha obtenido resultados negativos¹²⁰.

CONSIDERACIONES FINALES

Se recomienda monitorizar rutinariamente la presencia de delirio en todos los pacientes ingresados en UCI, al menos una vez al día y preferiblemente cada 8 o 12 horas. Las herramientas recomendadas son el IC-DSC y el CAM-ICU.

Con las limitaciones mencionadas anteriormente, la evidencia actual muestra que los antipsicóticos son fármacos efectivos en el tratamiento del delirio, superiores al placebo, sin que existan diferencias significativas entre haloperidol, olanzapina y risperidona (*odds ratio* 0,63; intervalo de confianza del 95% 0,29-1,35; $p > 0,05$)⁴⁵. Por tanto, la elección del fármaco debe basarse en su perfil farmacocinético, su forma de administración, su potencia, su efecto sedante y sus posibles efectos secundarios (susceptibilidad a efectos extrapiramidales, riesgo de arritmias, etc.). El haloperidol es el fármaco más estudiado, se puede usar por vía parenteral y se recomienda como primera elección.

Aunque no hay una evidencia clara que apoye que un antipsicótico sea más eficaz que otro en el control de determinados síntomas particulares ni si los dife-

rentes subtipos de delirio requieren distintos tratamientos, se recomienda la siguiente pauta de actuación (fig. 1):

1. En casos de delirio hiperactivo o mixto, tratar la causa, modificar los estímulos ambientales e iniciar haloperidol sólo o asociado a midazolam o propofol, según la gravedad de la agitación.

2. Si el delirio es hipoactivo, investigar y tratar la causa subyacente, reevaluar la pauta de sedación/analgesia que recibe el paciente, modificar los estímulos ambientales y considerar el empleo de dosis bajas de haloperidol para mejorar la alteración cognitiva.

3. Considerar el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes que requieren dosis altas de haloperidol para el control del delirio o cuando hay un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos extrapiramidales o cardíacos. Si se desea un cierto grado de sedación, probablemente la olanzapina pueda ser de elección; en caso contrario, la risperidona quizás tenga un perfil más favorable.

En cualquier caso, si se emplean antipsicóticos, siempre hay que vigilar la aparición de posibles efectos adversos. En cuanto a los trastornos cardíacos, se recomienda monitorizar el electrocardiograma y el intervalo QTc, así como las cifras de potasio, calcio y magnesio. Si el QTc basal es ≥ 440 ms, se asocian otros fármacos que pueden aumentar el QTc, existen alteraciones electrolíticas (hipotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) o hay antecedentes de cardiopatía, se recomienda usar estos fármacos con precaución. Si el QTc aumenta por encima del 25% del valor basal o es superior a 500 ms, se aconseja suspender el tratamiento o reducir la dosis. Esta última también debe reducirse en pacientes de edad avanzada, con mayor riesgo de efectos adversos extrapiramidales (enfermedad neurológica, sida, etc.) o cardiopatía previa. Monitorizar la glucemia si se emplea olanzapina.

El empleo nocturno de dosis bajas de mianserina (10 mg) o trazodona (25 mg), en lugar de benzodiazepinas, puede ser útil para mejorar las alteraciones del ciclo vigilia-sueño, especialmente en pacientes de edad avanzada.

RECOMENDACIONES

1. En todas las UCI debe establecerse en todos los pacientes un sistema de monitorización rutinaria del delirio que pueda servir como indicador de calidad. Esto va a permitir una detección y una actuación más precoces sobre el problema.

2. Las herramientas recomendadas para monitorizar el delirio son el IC-DSC o el CAM-ICU.

3. Una vez elegida la herramienta es importante realizar un programa de educación entre el personal de la Unidad y establecer un protocolo escrito que incluya un registro fácilmente accesible.

4. Se recomienda establecer un programa de prevención del delirio en todas las Unidades que incluya medidas organizativas, ambientales, fisiológicas y farmacológicas.

5. Una vez detectado el delirio, se debe intentar identificar y corregir la causa subyacente e iniciar el tratamiento precozmente.

6. Los neurolepticos son los fármacos de elección en el tratamiento del delirio.

7. El haloperidol es el neuroleptico de elección. La dosis y la frecuencia de administración van a depender de la gravedad del cuadro, la intensidad de la agitación cuando existe, la vía de administración, la presencia de lesión orgánica cerebral y la edad del paciente.

8. Dosis de haloperidol entre 1 y 20 mg/día, reparados en varias tomas, suelen mejorar los síntomas en la mayor parte de los pacientes. En ocasiones, especialmente en cuadros de delirio hiperactivo con agitación grave, pueden requerirse dosis inusualmente altas.

9. En el paciente crítico, la administración iv de haloperidol es la vía de elección y se asocia a menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales.

10. No se deben pautar dosis a demanda.

11. Los neurolepticos atípicos, como la olanzapina o la risperidona, pueden ser una alternativa al haloperidol en pacientes seleccionados, aunque la experiencia con su uso en UCI es escasa.

12. Se debe realizar una monitorización electrocardiográfica en todo paciente tratado con neurolepticos. Si el QTc aumenta > 25 % basal, se recomienda reducir la dosis o suspender el tratamiento.

13. Las benzodiazepinas son el tratamiento de elección en casos de delirio secundario a abstinencia de alcohol o sedantes y, asociadas a haloperidol, se pueden emplear para el control rápido de la agitación (elección: midazolam iv; lorazepam oral). El propofol puede ser una alternativa en estas mismas indicaciones.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text revision. Washington DC, American Psychiatric Association 2000.
- Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the Intensive Care Unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Seminars Respir Crit Care Med.* 2001;22:115-6.
- Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med.* 2004;32:106-12.
- Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001;27:1892-1900.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2004;291:1753-62.
- Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. *Dementia Geriatr Cognit Dis.* 2003;16:156-61.
- González M, De Pablo J, Fuente E, Valdés M, Peri JM, Nomdedeu M, et al. Instrument for detection of delirium in general hospitals: adaptation of confusion assessment method. *Psychosomatics.* 2004;45:426-31.
- Guillén Lera F. Delirium en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc.).* 2005;124:538-40.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286:2703-10.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29:1370-9.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27:859-64.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289:2983-91.
- Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Confusion assessment method in the diagnostics of delirium among aged hospital patients: would it serve better in screening than as a diagnostic instrument? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:1112-9.
- Bergeron N, Skrobik Y, Dubois MJ. Is disturbance of consciousness an important feature of ICU delirium? *Intensive Care Med.* 2005;31:887.
- Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32:2254-9.
- 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. *N Engl J Med.* 1999;340:669-76.
- Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12:51-6.
- O'Keefe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing.* 1999;28:115-9.
- Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 1992;152:334-40.
- McNicol L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:591-8.
- Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM, Jones RN, Orav EJ, Marcantonio ER. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:M441-5.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:128-37.
- McCusker J, Cole M, Bellavance F, Primeau F. Reliability and validity of a new measure of severity of delirium. *Int Psychogeriatr.* 1998;10:421-33.
- Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:444-9.
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32:955-62.
- Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1658-66.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156 Suppl 5:1-20.
- Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ.* 2001;322:144-9.
- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354:1157-65.
- Romera MA, Chamorro C, Nieto M, Estecha MA, Molina JM, Rubio JJ. Valoración y tratamiento de la agitación en pacientes críticos. *An C Intensivos.* 1992;7:55-68.

31. Cavaliere F, D'Ambrosio F, Volpe C, Masieri S. Postoperative delirium. *Curr Drug Targets*. 2005;6:807-14.
32. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2006;102:1255-66.
33. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:622-8.
34. Milliken D. Death by restraint. *CMAJ*. 1998;158:1611-2.
35. Bray K, Hill K, Robson W, Leaver G, Walker N, O'Leary M, et al. British Association of Critical Care Nurses position statement on the use of restraint in adult critical care units. *Nurs Crit Care*. 2004;9:199-212.
36. Maccioli GA, Dorman T, Brown BR, Mazuski JE, McLean BA, Kuszaj JM, et al. Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: Use of restraining therapies – American College of Critical Care Medicine Task Force 2001-2002. *Crit Care Med*. 2003;31:2665-76.
37. Someya T, Endo T, Hara T, Yagi G, Suzuki J. A survey on the drug therapy for delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;55:397-401.
38. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30:119-41.
39. Carnes M, Howell T, Rosenberg M, Francis J, Hildebrand C, Knuppel J. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:234-9.
40. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*. 2002;43:183-94.
41. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care*. 2004;2:171-9.
42. Michaud L, Bula C, Berney A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F, et al. Delirium Guidelines Development Group. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res*. 2007;62:371-83.
43. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1966-73.
44. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:11-21.
45. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;Issue 2. CD005594.
46. Fish DN. Treatment of delirium in the critically ill patient. *Clin Pharm*. 1991;10:456-66.
47. Hassan E, Fontaine DK, Nearman HS. Therapeutic considerations in the management of agitated or delirious critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 1998;18:113-29.
48. Tesar GE, Stern TA. Rapid tranquilization of the agitated intensive care unit patient. *J Intensive Care Med*. 1988;3:195-201.
49. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37:435-56.
50. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:438-52.
51. Avent KM, Riker RR, Fraser GL, Van der Schyf CJ, Usuki E, Pond SM. Metabolism of haloperidol to pyridinium species in patients receiving high doses intravenously: is HPTP an intermediate? *Life Sci*. 1997;61:2383-90.
52. Heckers S, Tesar GE, Querques JM, Stern TA. Diagnosis and treatment of agitation and delirium in the intensive care unit. En: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Intensive Care Medicine*. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2003. p. 2153-62.
53. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ*. 2002;325:644-7.
54. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:360-8.
55. Kapur S, Zipursky R, Roy P, Jones C, Remington G, Reed K, et al. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology*. 1997;131:148-52.
56. Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*. 1996;153:948-50.
57. Sanders KM, Murray GB, Cassem NH. High-dose intravenous haloperidol for agitated delirium in a cardiac patient on intraaortic balloon pump. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11:146-7.
58. Levenson JL. High-dose intravenous haloperidol for agitated delirium following lung transplantation. *Psychosomatics*. 1995;36:66-8.
59. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1994;22:433-43.
60. Fernandez F, Holmes VF, Adams F, Kavanaugh JJ. Treatment of severe refractory agitation with a haloperidol drip. *J Clin Psychiatry*. 1988;49:239-41.
61. Seneff MG, Mathews RA. Use of haloperidol infusions to control delirium in critically ill adults. *Ann Pharmacother*. 1995;29:690-3.
62. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 1997;17:531-7.
63. Tauscher J, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1711.
64. Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:66-7.
65. Karnik NS, Joshi SV, Paterno C, Shaw R. Subtypes of pediatric delirium: a treatment algorithm. *Psychosomatics*. 2007;48:253-7.
66. Riker RR, Fraser GL, Richey P. Movement disorders associated with withdrawal from high-dose intravenous haloperidol therapy in delirious ICU patients. *Chest*. 1997;111:1778-81.
67. Cassem EH, Lake CR, Boyer WF. *Psychopharmacology in the ICU*. En: Chernow B, editor. *The Pharmacology Approach to the Critically Ill patient*. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 651-65.
68. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal reactions with the use of intravenous haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:278-80.
69. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung*. 1988;17:238-41.
70. Sanders KM, Minnema AM, Murray GB. Low incidence of extrapyramidal symptoms in treatment of delirium with intravenous haloperidol and lorazepam in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 1989;4:201-4.
71. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology, and treatment. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16:219-28.
72. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;146:870-6.
73. Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerau N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007;11:R4.
74. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*. 1998;81:238-40.
75. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, Weissfeld LA, Clermont G, Fink MP, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2005;33:226-9.
76. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology

and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*. 2005;10:79-104.

77. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002;43:171-4.

78. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care*. 2005;3:227-37.

79. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Ann Pharmacother*. 1999;33:73-85.

80. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 1998;39:422-30.

81. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun T. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;55:515-9.

82. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*. 2002;43:175-82.

83. Jibson MD. Overview of antipsychotic medications. *Up To Date*. 2007.

84. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, Gefroh HA, Wang JS, Zhu HJ, et al. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:164-71.

85. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, Kurosawa A, Oiso H, Matsumoto F, et al. Treatment for delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:289-92.

86. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:348-53.

87. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres RA, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:662-7.

88. Liu CY, Juang YY, Liang HY, Lin NC, Yeh EK. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19:165-8.

89. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45:297-301.

90. Schievelndt JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Lentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2007;33:1033-40.

91. Young CC, Lujan E. Intravenous ziprasidone for treatment of delirium in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2004;101:794-5.

92. Ravona-Springer R, Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Delirium in elderly patients treated with risperidone: a report of three cases. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:171-2.

93. Farver DK. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:21-35.

94. Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome—a case review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2003;18:301-9.

95. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:243-51.

96. Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley C. Cardiac safety of olanzapine: comparison with other atypical and atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 2:35-40.

97. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano RA, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:62-9.

98. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.

99. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445-8.

100. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH. Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:416-24.

101. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335-41.

102. Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose–insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology*. 2004;175:1-6.

103. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:369-74.

104. Varma MK, Connolly K, Fulton B. Life-threatening hyperglycemia and acidosis related to olanzapine: a case report and review of the literature. *J Intensive Care Med*. 2007;22:52-5.

105. Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, et al. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry*. 2001;16 Suppl 1:S29-34.

106. Allain H, Dautzenberg PHJ, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double-blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology*. 2000;148:361-6.

107. Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs*. 1994;47:1010-32.

108. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*. 1996;153:231-7.

109. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104:21-6.

110. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med*. 2004;164:1405-12.

111. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Issue 3: CD005063.

112. Crippen DW. Pharmacologic treatment of brain failure and delirium. *Crit Care Clin*. 1994;10:733-66.

113. McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med*. 2000;28:1781-4.

114. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Reitz B. Postoperative sedation can dramatically alter the development of delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2005;46:185.

115. Okamoto Y, Matsuoka Y, Sasaki T, Jitsuiki H, Horiguchi J, Yamawaki S. Trazodone in the treatment of delirium. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:280-2.

116. Nakamura J, Uchimura N, Yamada S, Nakazawa Y. Does plasma free-3-methoxy-4-hydroxyphenyl(ethylene)glycol increase in the delirious state? A comparison of the effects of mianserin and haloperidol on delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:147-52.

117. Morita T, Otani H, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Successful palliation of hypoactive delirium due to multi-organ failure by oral methylphenidate. *Support Care Cancer*. 2000;8:134-7.

118. Gagnon B, Low G, Schreier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30:100-7.

119. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ. Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: implications for future research. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11:159-61.

120. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:1100-6.