



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE**

**PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS**

**SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**OLANZAPINA VS HALOPERIDOL EN EL TRATAMIENTO DE DELIRIUM  
POSTOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA  
CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA**

**DRA. LAURA FRITSCHÉ GARCIA**

**MÉXICO D.F. AGOSTO 2013**

**Registro de tesis No 106.2012**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por la oportunidad de seguir en este camino.

A mi padre, Ernesto Fritsche por ser mi guía a través del tiempo, aun sin él.

A Pabel Miranda, mi amante, amigo, compañero, inspiración, que siempre estuvo ahí cuando todo parecía no tener solución, ya que sin él esto no sería posible.

A mi madre y hermana, Laura García y Mayra Fritsche, a pesar de todo aquí estamos, juntas.

A todos mis compañeros, que formaron parte de esta aventura llamada residencia, en especial a Josué, Mónica, Carlos, Marco, Ricardo, Ana María, Argel, Rodolfo, Iván, Lucía Amelia y Claudia.

A mis maestros, con admiración y respeto por permitirme formar parte del CMN 20 de Noviembre; Dr. Francisco Javier Valencia Granados y Dra. Marta Georgina Ochoa Madrigal.

Al Dr. Wilfrido Aguirre Rivera, Dr. José Luis Aceves Chimal y Dr. Jaime Ruiz Ornelas, ya que gracias a su apoyo, se concretó este trabajo.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS  
Subdirectora de enseñanza e investigación

---

DR. FRANCISCO JAVIER VALENCIA GRANADOS  
Profesor titular del curso de psiquiatría

---

DRA. MARTA GEORGINA OCHOA MADRIGAL  
Asesor de tesis

---

DRA. LAURA FRITSCHÉ GARCIA  
Autora

# Olanzapina vs. Haloperidol en el tratamiento de delirium postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

## Contenido

RESUMEN .....	4
INTRODUCCION .....	4
FISIOPATOLOGIA .....	4
DELIRIUM EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA .....	5
CLASIFICACIÓN .....	5
DIAGNOSTICO.....	6
TRATAMIENTO DEL DELIRIUM .....	7
METODOS.....	7
ANALISIS ESTADISTICO. ....	8
RESULTADOS .....	8
TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.....	9
.....	9
TABLA 2. COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE LOS DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	10
TABLA 3. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DSR EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO .....	11
TABLA 4. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DE CGI EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO .....	12
TABLA 5. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DE DIMASCIO EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO .....	14
TABLA 6. TIEMPO DE RECUPERACIÓN EN LA ESCALA DSR <10 .....	15
TABLA 7. TIEMPO DE RECUPERACIÓN CON CGI<4 .....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES .....	17
BIBLIOGRAFIA.....	18

## RESUMEN

El delirium es una manifestación de falla orgánica caracterizado por fluctuaciones en el estado mental, inatención y desorganización del pensamiento con un nivel de conciencia alterada. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea suelen presentar delirium, que suele desarrollarse dentro de las primeras horas o días posteriores a la intervención, la presencia de delirium se asocia a una estancia hospitalaria prolongada, mayor tiempo de apoyo mecánico ventilatorio y mayor índice de mortalidad. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, cuasi experimental, comparativo para evaluar la eficacia y seguridad del uso de haloperidol vs olanzapina en pacientes adultos con delirium posterior a cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea atendidos en el CMN 20 de Noviembre, los pacientes fueron aleatorizados en grupo A y grupo B. El grupo A recibió manejo psicofarmacológico con olanzapina 10mg/día, los pacientes del grupo B recibieron manejo con haloperidol dosis de 5mg/día vía oral. Se evaluó la eficacia mediante la escala DRS-R y la escala de impresión clínica global (CGI) y la seguridad mediante la escala Dimascio para síntomas extra piramidales. Estas escalas se aplicaron cada 48 a 72 horas. Se analizaron 29 pacientes de los cuales 10 pacientes desarrollaron delirium. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos tratamientos establecidos, aunque si hubo una tendencia de la olanzapina para ser igual de eficaz pero más segura que el haloperidol.

## INTRODUCCION

El delirium es una manifestación de falla orgánica caracterizado por fluctuaciones en el estado mental, inatención y desorganización del pensamiento con un nivel de conciencia alterada, causado por una condición médica o estado postquirúrgico. Es una de las 10 primeras causas de interconsulta al servicio de psiquiatría en los hospitales de alta especialidad, así como aquellos hospitales o centros hospitalarios que cuentan con servicios de neurocirugía, terapia intensiva, unidad coronaria, unidad de trasplantes (renal, cardíaco, hepático, medula ósea, etcétera), así como en las unidades de recuperación postoperatoria.<sup>1,2</sup>

Ocurre en pacientes hospitalizados entre 20% y 80%, dependiendo de la severidad de la enfermedad médica de base. Diversos estudios han mostrado que el delirium se presenta con mayor frecuencia en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos (70% a 87%).<sup>3,4</sup> En pacientes ancianos hospitalizados por cualquier patología médica, la prevalencia de delirium varía de 10 a 30 %, con una incidencia anual de 4 a 12 %.<sup>5,6,7</sup> Sin embargo, cuando este tipo de población se somete a procedimientos quirúrgicos, ingresa a servicios de oncología o unidades de cuidados intensivos, la incidencia se incrementa hasta el 83 %, con una mortalidad asociada que varía entre 22 y 76%. La presencia de delirium se asocia a una estancia hospitalaria prolongada, mayor tiempo de apoyo mecánico ventilatorio y mayor índice de mortalidad, representando un estrés adicional para el paciente, que propicia alteraciones fisiológicas y psicológicas importantes que influyen en el desenlace final del paciente.<sup>7-9</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Se han identificado algunos factores de riesgos predisponentes para delirium, tales como demencia preexistente, edad avanzada, infección, fármacos e intervenciones quirúrgicas de gran impacto<sup>10</sup>. En pacientes con edad avanzada, en quienes se encuentran reducidas las reservas fisiológicas de los sistemas del cuerpo, los cambios de aterosclerosis y menor flujo sanguíneo en el cerebro, se asocia a un mayor riesgo de delirium.<sup>11,12</sup>

El sustrato básico del delirium, consiste en un desorden generalizado del metabolismo cerebral y la neurotransmisión, que afecta a estructuras corticales y subcorticales encargadas de mantener el nivel de conciencia y la atención; en esta disfunción se encuentran implicados neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina, GABA y serotonina, los cuales, unos por exceso y otros por defecto, justificarían los síntomas. Esta diversidad de alteraciones bioquímicas explican la efectividad de determinados fármacos utilizados en el tratamiento del delirium o el efecto adverso de otras sustancias que podrían desencadenar un episodio de Delirium.<sup>11,12</sup> Actualmente se encuentran en estudio otras sustancias (hormonas relacionadas con la inflamación y glucocorticoides) que, en respuesta a determinados condicionantes como infección, traumatismos,

crecimiento tumoral o situaciones de estrés, podrían interactuar con los sistemas de neurotransmisión y desencadenar los síntomas confusionales propios del delirium.<sup>10,13</sup> De los neurotransmisores antes mencionados, debemos recordar que la dopamina incrementa la actividad de las neuronas y el GABA y acetilcolina disminuyen la excitabilidad neuronal, así, el déficit de acetilcolina justifica la disfunción cognitiva, mientras que el exceso de dopamina es la causa de la sintomatología psicótica. De esta forma, un desequilibrio en uno o más de estos neurotransmisores da como resultado inestabilidad neuronal y de la neurotransmisión. Existen otros sistemas de neurotransmisión involucrados en el delirium: alteración de la serotonina, hiperfunción de las endorfinas e incremento de la actividad neuroadrenérgica central. Otros factores denominados como delirio génicos en pacientes en unidades de terapia intensiva son las anomalías inflamatorias inducidas por endotoxinas y citosinas, como el factor de necrosis tumoral, hipoxemia, perfusión cerebral inadecuada, alteraciones metabólicas, terapia médica, como: ventilación mecánica y uso de medicamentos sedantes y analgésicos.

### **DELIRIUM EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA**

Cuando un paciente es sometido a cirugía cardíaca, el delirium, es considerado el desorden psiquiátrico más frecuente que se observa y es potencialmente grave y pone en riesgo la vida del paciente. Suele desarrollarse dentro de las primeras horas y los primeros días posteriores a la intervención quirúrgica y la sintomatología tiende a fluctuar. Usualmente involucra fluctuaciones en el estado de conciencia, dificultad para mantener la atención, deficiencias cognitivas y cambios perceptuales y estos síntomas no son atribuibles a una enfermedad psiquiátrica pre existente o secundario a abuso de sustancias.<sup>9,14</sup>

En estos pacientes el delirium postoperatorio se relaciona con el uso de circulación extracorpórea, a alteraciones metabólicas y disminución del flujo sanguíneo cerebral secundarias al uso de inotrópicos positivos como la noradrenalina, dopamina y dobutamina.

El daño neurológico relacionado con la derivación de circulación extracorpórea (CEC), se ha visto que es secundario a la disminución de las proteínas plasmáticas y de la presión oncótica durante el tiempo de CEC, lo que favorece edema celular y daño endotelial, que a su vez produce liberación de radicales libres de oxígeno, obteniendo como resultado lesión del endotelio vascular, lo cual, aunado a la disminución de flujo cerebral durante el tiempo de CEC, producen inactivación de proteínas indispensables para mantener la función celular y producción de metabolitos que generan alteraciones en la perfusión vascular cerebral.<sup>14</sup>

El flujo sanguíneo cerebral normal en un adulto joven es de 60 mL/min/100 g de tejido y flujos por debajo de 20-25 mL/min/100 g el electroencefalograma (EEG) se lentifica gradualmente, entre 18-20 mL/min/100 g las descargas espontáneas neuronales desaparecen y entre 16-18 mL/min/100 g las respuestas eléctricas evocadas celulares desaparecen (umbral de fallo eléctrico). Con flujos sanguíneos cerebrales reducidos se produce además, el fenómeno de la "onda de despolarización propagada", que consiste en despolarizaciones celulares espontáneas que causan un aplanamiento eléctrico y cambios en el flujo sanguíneo regional, aumentando el área de penumbra isquémica por daño de membrana añadido.<sup>15</sup> La disminución de flujo cerebral está vinculada con el deterioro de la función de los neurotransmisores y a los efectos de aminas vaso activas a dosis elevadas como la noradrenalina, dopamina, dobutamina y adrenalina, las cuales propician vasoconstricción micro vascular cerebral y micro oclusiones, favoreciendo el fenómeno conocido como de "No reflujo".<sup>16,17</sup> El incremento del calcio intracelular da lugar a un incremento de la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores que activan diferentes receptores, provocando una sobrecarga de estímulos en las neuronas que aumentan la entrada de calcio, la activación de proteasas y la destrucción celular.<sup>16</sup>

### **CLASIFICACIÓN**

Típicamente, el delirium, puede ser clasificado de acuerdo a lo establecido por Lipowski en 1983, que describe las características del delirium y establece tres tipos, denominándolos como "hipoactivo, hiperactivo y mixto".<sup>18</sup>

- El delirium hipoactivo está caracterizado por uno o más de lo siguiente: falta de interacción con el medio, disminución en la psicomotricidad y/o discurso lento, es el más difícil de diagnosticar, confundiéndose frecuentemente con depresión o demencia.
- El delirium hiperactivo varía desde inquietud hasta franca agitación psicomotriz, presentando frecuentemente alucinaciones.
- El delirium mixto se caracteriza por la presencia de sintomatología tanto hipoactiva como hiperactiva.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en la sintomatología del paciente, pudiéndose utilizar diversas escalas clinimétricas que facilitan la identificación del cuadro neuropsiquiátrico. En el caso de pacientes que se encuentren en unidades de cuidados intensivos, las guías de la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (siglas en inglés SCCM: Society of Critical Care Medicine) para la sedación y analgesia del 2002 recomiendan la vigilancia de rutina de delirium en pacientes que reciben ventilación mecánica. El monitoreo neurológico está integrado en dos fases aprobadas para sedación y delirium.<sup>19</sup> En la primera fase, la evaluación neurológica en la unidad de terapia intensiva está encaminada a determinar el nivel de conciencia-sedación del paciente mediante una valoración objetiva. Las escalas de sedación ayudan a proveer un lenguaje común para el equipo multidisciplinario en las metas de tratamiento del paciente. La escala de Ramsay ha sido la más utilizada durante décadas en la práctica clínica. La Escala de Sedación y Agitación y la Escala de Sedación-Agitación de Richmond (del inglés RASS Richmond Agitation Sedation Scale) recientemente se validaron en pacientes críticamente enfermos para diferenciar los niveles de sedación basados en el estímulo verbal y físico.<sup>20,21</sup>

El monitoreo neurológico está integrado en dos fases aprobadas para sedación y delirium.<sup>19</sup> En la primera fase, la evaluación neurológica en la unidad de terapia intensiva está encaminada a determinar el nivel de conciencia-sedación del paciente mediante una valoración objetiva. Las escalas de sedación ayudan a proveer un lenguaje común para el equipo multidisciplinario en las metas de tratamiento del paciente. La escala de Ramsay ha sido la más utilizada durante décadas en la práctica clínica. La Escala de Sedación y Agitación y la Escala de Sedación-Agitación de Richmond (del inglés RASS Richmond Agitation Sedation Scale) recientemente se validaron en pacientes críticamente enfermos para diferenciar los niveles de sedación basados en el estímulo verbal y físico.<sup>20,21</sup>

La segunda etapa consiste en valorar la función cerebral en los pacientes críticamente enfermos. Las herramientas validadas para el monitoreo del delirium en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva son: lista de verificación de delirium en cuidados intensivos (del inglés Intensive care delirium screening checklist) y la valoración de confusión en la Unidad de Terapia Intensiva (del inglés Confusion Assessment Method for the UCI CAM-UCI). La primera consta de ocho apartados con una sensibilidad de 99% y especificidad de 64%, cada uno de los ocho apartados se cataloga como presente o ausente y se le asignan de 1 a 0 puntos, respectivamente y se suman. Un total de  $\geq 4$  puntos indica delirium. La segunda herramienta de valoración tiene una sensibilidad y especificidad de 95%. La valoración de delirium a través de la CAM-UCI incorpora las cuatro claves que definen delirio de acuerdo con el DSM-IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría. Los cuatro puntos son: 1. Cambios en el estado mental basal o curso fluctuante del estado mental. 2. Inatención. 3. Pensamiento desorganizado y 4. Alteración del nivel de conciencia. El delirium se presenta mínimo con dos puntos.

También se utiliza la escala de valoración de delirium "Delirium Rating Scale (DRS) y su versión mejorada, la escala revisada para la valoración del delirium "Delirium Rating Scale- Revised-98" (DRS-R-98) son los instrumentos considerados estándar de oro para establecer el diagnóstico, cuantificar la severidad y realizar el seguimiento de los pacientes con este trastorno. La DRS-R-98 está conformada por 16 ítems en dos sub escalas. La primera contiene 13 ítems de severidad y la

segunda 3 ítems de diagnóstico. La suma de la calificación de las dos secciones da la puntuación final cuyo máximo valor es de 32. La sub escala que evalúa la severidad puede utilizarse de forma repetida durante intervalos cortos de tiempo. La escala total puede usarse para el diagnóstico diferencial, ya que agrupa características propias del trastorno, como el inicio agudo y la fluctuación del cuadro clínico.<sup>22</sup>

## **TRATAMIENTO DEL DELIRIUM**

En los pacientes hospitalizados en áreas diferentes a la Unidad de Terapia Intensiva, la modificación de los factores de riesgo ha resultado en una reducción relativa de 40% en el desarrollo de delirium. Los protocolos se enfocan a la optimización de los factores de riesgo a través de los siguientes métodos: reorientación repetida del paciente por voluntarios y enfermeras capacitadas, provisión de actividades que estimulan el conocimiento tres veces al día. Las medidas no farmacológicas incluyen: normalización del sueño, actividades de movilización temprana, retiro de catéteres y sujeción física, uso de lentes, aparatos auriculares, desimpactación, y corrección temprana de la deshidratación. Los medicamentos deben indicarse sólo después de una adecuada atención y corrección de los factores modificables.<sup>23</sup>

Dentro de las opciones farmacológicas para el tratamiento del delirium, diferentes estudios sugieren que el haloperidol, un antipsicótico típico, con amplia aceptación en la práctica clínica, que pertenece a la familia de las butirofenonas con efecto antipsicótico, es el agente neuroléptico más ampliamente utilizado, no suprime el centro respiratorio y su mecanismo de acción es por bloqueo de los receptores D2 de la dopamina, sin embargo, el haloperidol no está exento de efectos adversos, estos pueden ir desde enlentecimiento cognitivo, disforia, efectos secundarios que se han visto hasta en un 40% de los pacientes tratados con este antipsicótico, además, se presentan efectos extra piramidales tales como acatisia, disfunción orofaríngea, laringoespasmos, trismus y en casos más graves se puede presentar síndrome neuroléptico maligno. El haloperidol puede producir arritmias ventriculares, taquicardia ventricular y paro cardíaco, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca, con y sin precedentes de prolongación del intervalo QT, el cual se ha reportado que se prolonga incluso cuando se usan dosis bajas de este antipsicótico. Todos los pacientes que reciben este antipsicótico deben tener una evaluación continua sobre estos posibles efectos adversos.<sup>24</sup>

Numerosos estudios avalan el uso de Olanzapina como opción terapéutica, entre los antipsicóticos de segunda generación, la cual se asocia con una menor incidencia de efectos extra piramidales y puede ser mejor tolerado en los pacientes comparados con los antipsicóticos típicos o de primera generación, como el haloperidol. Este fármaco, podría ser superior al haloperidol en el manejo del delirium hipoactivo y mixto, actuando sobre los receptores dopaminérgicos y sobre la acción de neurotransmisores, como la serotonina, la acetilcolina y la norepinefrina.<sup>23,25,26</sup> Además, la Olanzapina tiene más efecto sedante y puede resultar útil cuando predomina el trastorno del ritmo vigilia-sueño, administrado en dosis única al comienzo de la noche y ha demostrado ser eficaz en el manejo del delirium en enfermos terminales, especialmente en aquellos que han demostrado intolerancia a los efectos extra piramidales del haloperidol.<sup>27</sup> En cuanto a la relación de la prolongación del intervalo QTc con el uso de Olanzapina, diversos estudios indican que la administración IM tienen un perfil favorable sobre la prolongación del intervalo QTc, en pacientes con esquizofrenia, manía, agitados o con demencia, lo que lo hace un fármaco seguro para administrarse en pacientes con delirium secundario a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.<sup>28</sup>

## **MÉTODOS.**

De junio del 2012 a enero del 2013 se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, cuasi experimental, comparativo para evaluar la eficacia y seguridad del uso de haloperidol vs olanzapina para el tratamiento de pacientes adultos que desarrollaron delirium posterior a cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea y que fueron atendidos en el servicio de cirugía cardiorrástica del CMN 20 de Noviembre. Se incluyeron pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión; pacientes hombres y mujeres, mayores de edad, con diagnóstico positivo de delirium mediante check list de criterios diagnósticos de DSM-IV-TR para delirium y que

firmaron consentimiento informado. Se eliminaron pacientes que no concluyeron con el tratamiento psicofarmacológico iniciado y aquellos pacientes que se retiraron del estudio de manera voluntaria o por familiar responsable. Los pacientes fueron aleatorizados en grupo A y grupo B. El grupo A recibió manejo psicofarmacológico con olanzapina, dosis de 10 mg /día vía oral, con incrementos de 5 mg diarios de acuerdo a evolución clínica pudiendo llegar hasta 20 mg/día como dosis tope. Los pacientes del grupo B recibieron manejo con haloperidol dosis de 5mg/día vía oral, con incrementos de 5 mg diarios de acuerdo a evolución pudiendo llegar hasta 20 mg como dosis tope. Se evaluó la eficacia mediante la escala DRS-R y la escala de impresión clínica global (CGI) y la seguridad mediante la escala Dimascio para síntomas extra piramidales. Estas escalas clinimétricas se aplicaron cada 48 a 72 horas dependiendo de la evolución clínica del paciente, hasta la suspensión del tratamiento farmacológico.

### **ANALISIS ESTADISTICO.**

Los datos se analizaron en el programa SPSS versión 20 para Mac. Para la estadística descriptiva se utilizó media y desviación estándar para las variables de distribución normal y mediana, máximo y mínimo para las variables de distribución anormal, de acuerdo a sesgo y curtosis. Para evaluar las variables de equivalencia entre dos grupos, se utilizó  $\chi^2$  de Fisher para el sexo y el antecedente de enfermedad psiquiátrica previa, y U de Mann-Whitney para el tipo de tratamiento quirúrgico y el uso de aminos vaso activas. Para evaluar la severidad de síntomas y el tiempo de circulación extracorpórea se utilizó la prueba de correlación de Pearson. Para comparar los resultados del tratamiento en los dos grupos, se utilizó prueba de t de student para muestras independientes, para evaluar el tiempo de recuperación, se valoró al azar el día 9 y 11 de tratamiento, se consideró mejoría con la escala DSR con un puntaje menor a 10 así como un puntaje menor a 4 en la escala CGI. Para evaluar la significación estadística entre estas categorías se utilizó  $X^2$ . Se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ .

### **RESULTADOS**

Se analizaron 29 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea, de los cuales 10 paciente cumplieron con criterios de delirium de acuerdo a ítems del DSM IV-TR y confirmándose diagnóstico mediante el uso de DSR. Esto represento una incidencia del 34.48% del grupo estudiado. De los 10 pacientes con diagnóstico de delirium, se encontró una media de edad de 63.50 años (desviación estándar 10.71) con una moda de 78 años. El sexo más frecuente fue masculino en un 60%. La mediana en el tiempo de circulación extracorpórea fue de 174.50 minutos con un mínimo de 103 minutos y un máximo de 189 minutos. Todos los pacientes requirieron el apoyo de aminos vaso activas, el 80% de los pacientes requirieron el uso de dos aminos (noradrenalina y dobutamina). El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado fue la revascularización miocárdica con sustitución mitral en un 30% y la revascularización miocárdica sin sustitución valvular en otro 30% (tabla 1). En la mayor parte de los pacientes (60%) no se encontró antecedente de enfermedad psiquiátrica previa (Figura 1).

Posterior a la aleatorización, los grupos quedaron de la siguiente forma; 5 pacientes para el grupo de olanzapina y 5 pacientes para el grupo de haloperidol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables demográficas entre los dos grupos, tal como se muestra en la tabla 2. El grupo de olanzapina recibió dosis de 10mg de olanzapina al día, no fue necesario aumentar la dosis, mientras que en el grupo de haloperidol se mantuvo dosis de 5mg al día, solo en dos pacientes se utilizaron dosis de 10mg de haloperidol al día. Al comparar la eficacia del tratamiento entre los dos grupos mediante la escala DSR y CGI en los días 1,3,6,9,11,13, 16 y 19 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se observó una tendencia a obtener una menor puntuación en ambas escalas para el grupo de la olanzapina (tabla 3 y tabla 4) (figura 2 y figura 3). Al comparar los efectos secundarios de ambos neurolépticos mediante el uso de escala de Dimasio en los días 1, 3,6, 9,11 se observó una diferencia estadísticamente significativa en el día 6 de tratamiento, mostrando una menor puntuación para el grupo de la olanzapina, en este día, se aumentó la dosis de haloperidol en dos pacientes, por no responder a dosis de 5mg al día. Para el resto de los días, se observó un mayor puntaje en la escala Dimasio para el grupo tratado con haloperidol, es decir, mayores efectos secundarios con este neuroléptico, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla

5). Se observó que los principales efectos secundarios con el uso de los neurolépticos fueron por frecuencia temblor, rigidez y aquinesia, tal como se observa en la figura 4, pero ninguno de los pacientes presento efectos secundarios graves con el uso de ambos neurolépticos.

En cuanto al tiempo de recuperación de los síntomas, considerando mejoría con una puntuación <10 en la escala DSR, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la olanzapina en el día 9 de tratamiento con un RR= 0.25, IC 95%=0.086-0.727, p<0.05. Para el día 11 de tratamiento no hubo diferencia significativa (tabla 6). Para el caso de la escala CGI, se consideró mejoría con un puntaje menor de 4; no se encontró diferencia significativa en el día 9, pero sí para el día 11, donde se encontró una p<0.05, RR=0.25, IC 95%= 0.086-0.727 (tabla 7).

En esta muestra no se encontró diferencias entre la severidad de los síntomas y el tiempo de recuperación de los mismos con el tiempo de circulación extracorpórea (correlación de Pearson 0.46, P=0.91).

<b>TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.</b>		
<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>SEXO</b>		
Hombre	6	60
Mujer	4	40
<b>AMINAS VASO ACTIVAS</b>		
Dobutamina	1	10
Noradrenalina/dobutamina	8	80
Dopamina/Noradrenalina/ Dobutamina	1	10
<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>		
Revascularización miocárdica con sustitución aortica	2	20
Revascularización miocárdica con sustitución mitral	3	30
Revascularización miocárdica sin sustitución valvular	3	30
Revascularización miocárdica con sustitución mitral y aortica	2	20

**Tabla 1. Características demográficas de la muestra estudiada: edad, sexo, tipo de cirugía, uso de aminas vaso activas resumida en media y porcentaje.**

**FIGURA 1. ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA PREVIA**

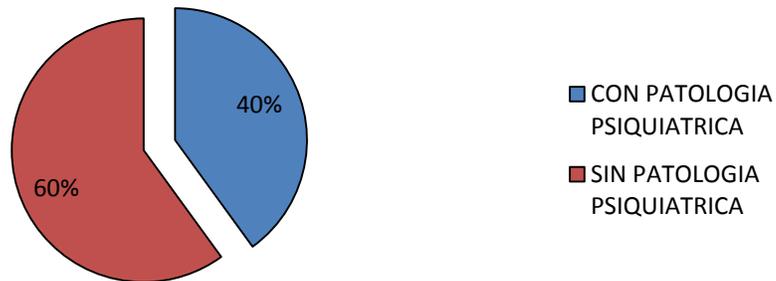


Figura 1. Cuatro pacientes tenían antecedentes de patología psiquiátrica previa, que incluyeron trastornos de ansiedad y depresión.

**TABLA 2. COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE LOS DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.**

		NEUROLEPTICO		P
		Olanzapina	Haloperidol	
SEXO	Hombre	4	2	0.524
	Mujer	1	3	
ANTECEDENTES PSIQUIATRICOS	Con patología psiquiátrica previa	3	1	0.524
	Sin patología psiquiátrica previa	2	4	
AMINAS VASOACTIVAS	Dobutamina	0	1	1.000
	Noradrenalina/ dobutamina	5	3	
	Dopamina/ noradrenalina / dobutamina	0	1	
TIPO DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA	Con sustitución aórtica	1	1	0.746
	Con sustitución mitral	1	2	
	Sin sustitución Valvular	2	1	
	Con sustitución mitral y aórtica	1	1	

Tabla 2. Variables demográficas de ambos grupos, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**TABLA 3. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DSR EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

<b>DÍA DE APLICACIÓN</b>	<b>NEUROLEPTICO</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>P</b>
<b>Día 1</b>	Olanzapina	24.60	4.879	0.204
	Haloperidol	28.00	1.871	
<b>Día 3</b>	Olanzapina	18.80	7.981	0.222
	Haloperidol	24.00	3.674	
<b>Día 6</b>	Olanzapina	14.00	10.075	0.364
	Haloperidol	19.20	6.686	
<b>Día 9</b>	Olanzapina	7.20	9.418	0.24
	Haloperidol	14.60	8.989	
<b>Día 11</b>	Olanzapina	4.40	9.839	0.291
	Haloperidol	10.80	7.950	
<b>Día 13</b>	Olanzapina	4.00	8.944	0.605
	Haloperidol	6.80	7.430	
<b>Día 16</b>	Olanzapina	3.00	6.708	0.744
	Haloperidol	4.40	6.387	
<b>Día 19</b>	Olanzapina	1.60	3.578	0.67
	Haloperidol	2.60	3.578	

**TABLA 3. Comparación de la eficacia del tratamiento entre los dos grupos mediante la escala DSR donde se observó una tendencia a obtener una menor puntuación con el grupo de la olanzapina, aunque esto no fue estadísticamente significativo.**

**TABLA 4. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DE CGI EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

DÍA DE APLICACIÓN	NEUROLEPTICO	Media	Desviación típ.	P
Día 1	Olanzapina	5.00	,000 <sup>a</sup>	A
	Haloperidol	5.00	,000 <sup>a</sup>	
Día 3	Olanzapina	7.20	1.095	0.545
	Haloperidol	7.60	.894	
Día 6	Olanzapina	5.20	1.643	0.159
	Haloperidol	7.00	2.000	
Día 9	Olanzapina	2.60	2.966	0.208
	Haloperidol	5.20	3.033	
Día 11	Olanzapina	1.40	3.130	0.115
	Haloperidol	4.80	2.950	
Día 13	Olanzapina	1.40	3.130	0.305
	Haloperidol	3.80	3.768	
Día 16	Olanzapina	1.20	2.683	0.596
	Haloperidol	2.20	3.033	
Día 19	Olanzapina	1.00	2.236	0.608
	Haloperidol	1.80	2.490	
a. No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.				

**TABLA 4. Comparación de la eficacia del tratamiento entre los dos grupos mediante la escala CGI, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se observó una tendencia a obtener una menor puntuación en el grupo de la olanzapina.**

**FIGURA 2. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DSR EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

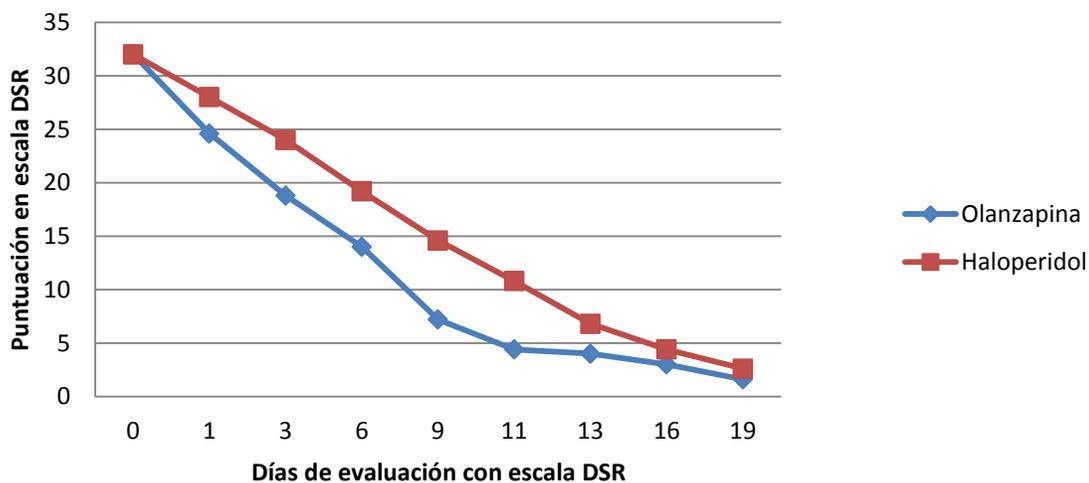


Figura 2. Se observó una tendencia a obtener una menor puntuación con el grupo de la olanzapina, aunque esto no fue estadísticamente significativo.

**FIGURA 3. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DE CGI EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

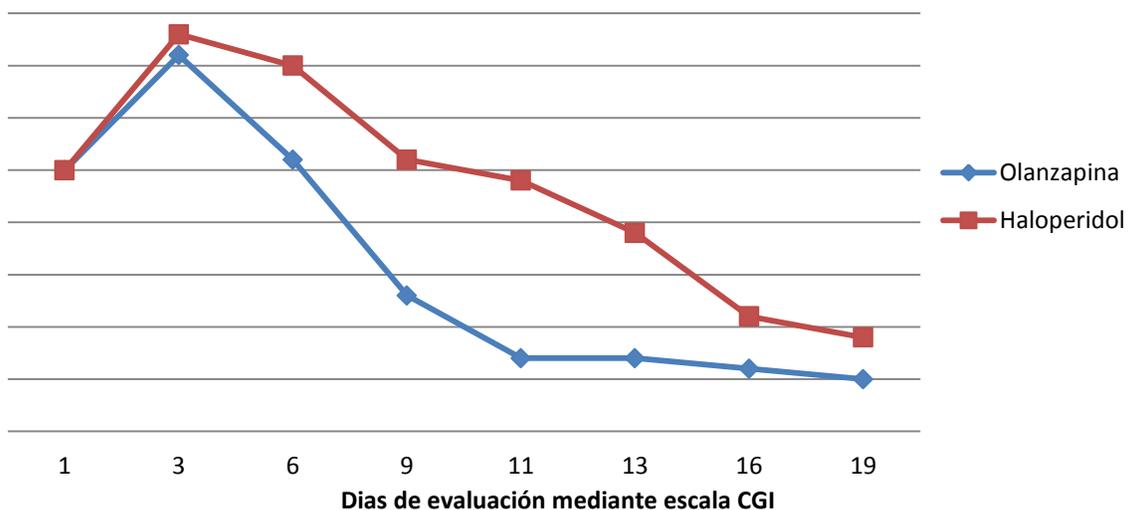


Figura 3. Se observó una tendencia a obtener una menor puntuación en el grupo de la olanzapina en la escala CGI, aunque no fue estadísticamente significativo.

**TABLA 5. DIFERENCIA EN LAS MEDIAS EN LOS RESULTADOS DE LA ESCALA DE DIMASCIO EN LOS DIFERENTES DÍAS APLICADOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

DÍA DE APLICACIÓN	NEUROLEPTICO	Media	Desviación típica	Error típico de la media	P
Día 1	Olanzapina	.60	.894	.400	0.189
	Haloperidol	1.80	1.643	.735	
Día 3	Olanzapina	1.40	.894	.400	0.235
	Haloperidol	2.60	1.817	.812	
Día 6	Olanzapina	2.00	.707	.316	0.027
	Haloperidol	3.80	1.304	.583	
Día 9	Olanzapina	1.60	1.140	.510	0.166
	Haloperidol	3.20	2.049	.917	
Día 11	Olanzapina	1.20	1.304	.583	0.680
	Haloperidol	3.60	2.191	.980	

Tabla 5. En el día 6 de tratamiento, se observa una menor puntuación en la escala de Dimasio para el grupo de la olanzapina con significancia estadística, coincidiendo con el día que se aumentó las dosis de haloperidol en dos pacientes. Se observó un mayor puntaje en la escala Dimasio para el grupo tratado con haloperidol, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

**FIGURA 4. TIPO DE EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS CON USO DE NEUROLEPTICOS**

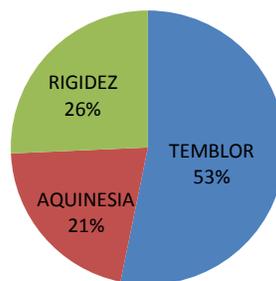


Figura 4. Principales efectos secundarios observados con el uso de ambos neurolepticos, ningún paciente presentó efectos adversos graves.

**TABLA 6. TIEMPO DE RECUPERACIÓN EN LA ESCALA DSR <10**

Día	Olanzapina (%)	Haloperidol (%)	P
Día 9	4(80)	1(20)	<0.05
Día 11	4(80)	2(40)	0.1

**Tabla 6. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la olanzapina en el día 9 de tratamiento.**

**TABLA 7. TIEMPO DE RECUPERACIÓN CON CGI<4**

Día	Olanzapina (%)	Haloperidol (%)	P
Día 9	3(60)	1(20)	0.1
Día 11	4(80)	1(20)	<0.05

**Tabla 7. No se encontró diferencia significativa en el día 9, pero sí para el día 11, donde se encontró una  $p < 0.05$ , en favor a la olanzapina.**

## DISCUSIÓN

Los antipsicóticos típicos, con alta afinidad a dopamina, como el haloperidol, son considerados como primera línea de tratamiento del delirium, estos fármacos sin embargo, se han asociado frecuentemente a efectos adversos secundarios; como efectos extra piramidales que incluyen acatisia, parkinsonismo, distonía, entre otros, por esto la olanzapina, antipsicótico de segunda generación, con menores efectos secundarios, puede ser una opción terapéutica para manejar el delirium.

El delirium ocurre hasta un 30% de los pacientes hospitalizados y se asocia a mayor estancia intrahospitalaria e incrementa la morbilidad y mortalidad de quienes los padecen. El delirio postoperatorio es una complicación que puede ocurrir tras una intervención de cirugía cardíaca y que tiene importantes efectos adversos relacionados con su aparición<sup>30</sup>. En este estudio se encontró que la incidencia de delirium en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea fue de 34.48%, cifra ligeramente mayor a lo reportado en otros estudios, por ejemplo, Kyle D. Burns y colaboradores<sup>31</sup> reportaron una incidencia de 28.9% en un estudio realizado en el 2009, aunque en otro estudio, reportado por Bucerius y colaboradores<sup>32</sup>, se observó que la incidencia de delirio postoperatorio en el paciente crítico era del 37% y la incidencia del delirio post cardiectomía variaba entre un 2% y un 78%.

La media en la edad fue similar a lo reportado por De las Pozas<sup>30</sup> en su estudio de delirio postoperatorio y factores relacionados en una unidad de cirugía cardíaca, donde se encontró una edad media de 67,8 años, así mismo, la distribución de sexo, fue similar a lo observado en nuestra muestra, prevaleciendo el sexo masculino.

En cuanto al tipo de cirugía, Burkhart et al<sup>33</sup>, reportaron una mayor incidencia de delirio en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de alguna válvula en comparación con los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria aislada, en este estudio el 30% de los pacientes fueron sometidos a revascularización miocárdica sin sustitución valvular.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos tratamientos establecidos, aunque si hubo una tendencia de la olanzapina para ser igual de eficaz pero más seguro que el haloperidol, esta no significancia estadística podría ser en parte explicada por el número limitado de pacientes en cada grupo que se incluyeron en este estudio, estos resultados son similares a lo reportado en la revisión Chrocane (Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2)) donde se reporta que no hay evidencia de que el haloperidol en dosificación baja tenga diferente eficacia en comparación con los antipsicóticos atípicos olanzapina y risperidona en el tratamiento del delirio, pero altas dosis de haloperidol se asocia con una mayor incidencia de efectos secundarios, principalmente parkinsonismo en comparación con los antipsicóticos atípicos.

En el estudio realizado por Skrobik YK y cols<sup>34</sup>. Se observó que la mejoría clínica fue similar en ambos grupos de tratamiento, pero no se observaron efectos secundarios en el grupo de olanzapina, mientras que el uso de haloperidol se asoció con efectos secundarios extra piramidales, en nuestro estudio, al comparar la presencia de efectos secundarios entre ambos fármacos, encontramos un menor severidad de estos para el grupo de olanzapina, la cual fue estadísticamente significativa en el día 6 de tratamiento, esto podría explicarse ya que en este día, dos pacientes del grupo de haloperidol que no mostraban mejoría clínica se les incremento la dosis de este fármaco.

## **CONCLUSIONES**

El delirium en síndrome neuropsiquiátrico frecuentemente observable en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extra corpórea. El haloperidol es considerado el estándar de oro para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, este antipsicótico se ha relacionado frecuentemente con efectos adversos extra piramidales como parkinsonismo, acatisia, distonía, entre otros. En este estudio se encontró, que la olanzapina tiene una tendencia a ser superior para tratar los síntomas presentes en el delirium; el tiempo de recuperación es más rápido, además de presentar menos efectos secundarios. Por lo tanto la olanzapina podría considerarse una alternativa segura al haloperidol en el manejo del delirium postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Sin embargo se requieren más estudios aleatorizados, controlados y con mayor número de pacientes para corroborar estos datos.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1–20.
2. M. M. J. van Eijk, A. J. C. Slooter. Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010;14:141 –147.
3. Soriano-Pérez A, Valencia-Granados F, Ochoa-Madrigal M, Zárate-Méndez, Hernández-Salazar M, García, S. Olanzapina vs. haloperidol y risperidona en el tratamiento de pacientes con delirium en psiquiatría de enlace. *Rev Sanit Mex* 2005; 59:5-12.
4. Lynn McNicoll, Margaret A. Pisani, E.Wesley Ely, David Gifford, Sharon K. Inouye. Detection of Delirium in the Intensive Care Unit: Comparison of Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit with Confusion Assessment Method Ratings. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:495–500.
5. Azizah Attard, Gopinath Ranjith, David Taylor. Delirium and its Treatment. *CNS Drugs* 2008; 22: 631-644.
6. Timothy D Girard, Pratik P Pandharipande, E Wesley Ely. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 2008, 12:S3.
7. Chávez-Delgado María Estela, Virgen-Enciso Maricela, Pérez-Guzmán Julio, Celis-de-la-Rosa Alfredo, Castro-Castañeda Sergio. Delirium en ancianos hospitalizados. Detección mediante evaluación del estado confusional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:321-328.
8. Martínez-Franco Michel. Hernández-Cárdenas Carmen. Takao Kanedo-Wada Francisco de Jesús. Delirio en la unidad de cuidados intensivos. *Anestes Mex* 2004;16(2):79-85.
9. Sanjeev Sockalingam, , Neal Parekh, B.Sc., Isaac Israel Bogoch, B.Sc., Hon., Jack Sun, B.Sc., Ramona Mahtani, B.Sc., Hon., Craig Beach, et.al. Delirium in the Postoperative Cardiac Patient: A Review. *Rev J CARD SURG* 2005;20:560-567.
10. Karel Morlans Hernández, Enoy Prado Sarmientos, Carlos Manuel González- Prendez Álvarez, Bruno García Mendive, Fausto Rodríguez Salgueiro, José Santos Gracia, et. al. Disfunción neurológica en el posoperatorio inmediato de la cirugía cardiovascular: factores de riesgo, complicaciones asociadas, mortalidad y estadía. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1999;13:142-148.
11. Franklin Santana Santos. Pathophysiological Mechanisms of Delirium. *Rev. Psiq. Clín.* 2005: 32; 104-112.
12. Peter E.Spronk, Bea Riekerk, Jose Hofhuis, Johannes H. Rommes. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009 35:1276–1280.
13. Blanco López B, Cruz Niesvaara D, Ibero Villa JL, Sardó Pascual E. Delirium: diagnóstico y tratamiento. *Revista de la SEMGN* 67. Oct 2004.
14. Stacy R. Lindborg, Charles M. Beasley, Karla Alaka, Cindy C. Taylor. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Research* 2003;119:113–123.
15. Villalobos Silva José Antonio, García Zenón Tania, Reyna Santes José Luis, Montes de Oca Sandoval Marco Antonio. Causas de delirium en adultos mayores operados de cirugía cardíaca. *Rev Mex Cardiol* 2010;21; 110-120.
16. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:22: 2644-53.
17. McCusker J, Cole M, Dendukuri N et al. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *Can Med Assoc J* 2001;165:320-322.
18. S.E.deRooij, M, .J.Schuurmans, R.C.vanderMast, M.Levi. Clinical subtypes of delirium and the irrelevance for daily clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:609–615.
19. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119-141.

20. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-2991.
21. Ramsay M, Savege TM, Simpson ER, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-659.
22. Escala revisada-98 para valoración del delirium (DRS-R-98): adaptación colombiana de la versión española.
23. Raúl Carrillo Esper, Jesús Ojino Sosa García. Delirium en el enfermo grave. *Rev. Med Int Mex* 2010;26(2):130-139.
24. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004, 30: 444-449.
25. Joseph D. Markowitz. Meera Narasimhan. Delirium and Antipsychotics: A Systematic Review of Epidemiology and Somatic Treatment Options. *Psychiatry (Edgemont)* 2008;5(10):29–36.
26. Anil Sipashimalani, Prakash S. Masand. Olanzapine in the Treatment of Delirium. *REV. PSYCHOSOMATICS*1998;39:422-430.
27. C. Centeno, A. Sanz, F. Vara, P. Pérez, E. Bruera. Abordaje terapéutico del delirium en pacientes con cáncer avanzado. *Rev. Med. Paliativ.* 2003;10:149-156.
28. Jörg Czekała, Charles M. Beasley, Mary Anne Dellva, Paul H berg, Starr Grundy. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J. Clin* 2001;62.
29. Soriano-Pérez AM, Valencia-Granados FJ, Ochoa-Madrigal MG, Zárate-Méndez A, Hernández-Salazar M, García S. Olanzapina vs. haloperidol y risperidona en el tratamiento de pacientes con delirium en psiquiatría de enlace. *Rev Sanid Milit Mex* 2005; 59 (1):5-12
30. De las Pozas Abril J. Delirio postoperatorio y factores relacionados en una unidad de cirugía cardíaca. *NURE Inv. (Revista en Internet)* 2011 Jul 01.
31. Kyle D. Burns, MD, FRCPC, Willough Jenkins, MD, David Yeh, BSc, Ric M. Procyshyn, PharmD, PhD, Stephan K.W. Schwarz, MD, FRCPC, PhD, William G. Honer, MD, FRCPC, Alasdair M. Barr, PhD Delirium after cardiac surgery: A retrospective case-control study of incidence and risk factors in a Canadian sample. *BCMJ*, Vol. 51, No. 5, June 2009, page(s) 206-210
32. Bucerius J, Gummert J, Borger M, Walther T, Doll N, Falk V et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: Effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):57-64.
33. Christoph S. Burkhardt, et. Al Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors for Postoperative Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 24, No 4 (August), 2010