



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

"EFICACIA DE LA PROFILAXIS CON HALOPERIDOL VS PLACEBO EN LA PREVENCIÓN DEL DELIRIUM EN PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA SU DESARROLLO HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA".

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DRA. DIANA GABRIELA RUÍZ DANGÚ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
**DR. GERMÁN VARGAS AYALA
DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ
DRA. NAYELI GABRIELA JIMÉNEZ SAAB**

Ciudad de México

– 2017 –



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



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.

**"EFICACIA DE LA PROFILAXIS CON HALOPERIDOL VS PLACEBO EN LA PREVENCIÓN
DEL DELIRIUM EN PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA SU DESARROLLO
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA".**

**PRESENTADO POR
DRA. DIANA GABRIELA RUÍZ DANGÚ**

**Vo. Bo.
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**Vo. Bo.
DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

"EFICACIA DE LA PROFILAXIS CON HALOPERIDOL VS PLACEBO EN LA PREVENCIÓN DEL DELIRIUM EN PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA SU DESARROLLO HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA".

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR DIANA GABRIELA RUÍZ DANGÚ
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo. Bo.
DR. GERMÁN VARGAS AYALA**

ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN, SSDF

**Vo. Bo.
DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LOPEZ**

ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN, SSDF

**Vo. Bo.
DRA. NAYELI GABRIELA JIMÉNEZ SAAB**

ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL XOCO, SSDF

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	
Antecedentes	2
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación	10
Justificación.....	10
Hipótesis	11
Objetivos.....	11
Material y métodos	
Diseño del estudio.....	12
Definición de variables	12
Selección de la muestra.....	13
Tipo de muestreo.....	13
Cálculo del tamaño de muestra	14
Plan de análisis estadístico	14
Resultados	15
Discusión	22
Conclusiones.....	23
Referencias bibliográficas.....	24

RESUMEN

Antecedentes. El delirium es un síndrome clínico transitorio y reversible, ocurre frecuentemente en el marco de un proceso de enfermedad aguda, se caracteriza por una alteración de la conciencia que se acompaña de un cambio en las funciones cognitivas, se desarrolla a lo largo de un breve período de tiempo, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. El delirium constituye un problema de salud pública importante, y es considerado un predictor independiente de resultados clínicos negativos con incremento de la mortalidad, la estancia hospitalaria, el costo de la atención y el deterioro cognitivo a largo plazo. La evidencia disponible no apoya el empleo de medicamentos para prevenir el delirium en el paciente con patología aguda.

Material y métodos. Se realizó un ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, comparativo, se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco SSDF, se calculó la escala PREDELIRIC a su ingreso, incluyendo en el estudio, aquellos con alto riesgo para el desarrollo de delirium (PREDELIRIC >50%). Se aleatorizaron en 2 grupos, el grupo 1 se aplicaron medidas no farmacológicas de prevención de delirium más la administración de Haloperidol profiláctico y el grupo 2 recibió medidas no farmacológicas de prevención de delirium más placebo.

Resultados. Se incluyó a un total de 84 pacientes, distribuidos en 2 grupos, cada uno con un total de 42 pacientes, de los cuales 33 (39.3%) fueron hombres y 51 (60.7%) mujeres. El 41.7% de nuestra población desarrolló delirium, siendo el delirium mixto el tipo más común de presentación.

La profilaxis con haloperidol no demostró disminuir la incidencia de delirium (54.3% vs.45.7%, $p = 0,51$) en comparación con el grupo control. El haloperidol profiláctico no ofrece diferencias significativas comparado con placebo en retrasar el inicio del delirium (media 6.3 días vs 6.8 días $p= 0,98$), en los días estancias hospitalaria (mediana 9.5 días vs 12 días $p= 0.56$) o en la duración del delirium (media 3 días vs 3.5 días $p= 0.32$) así como no tuvo impacto en la mortalidad (20% vs 10.2 % $p= 0.21$) No se informaron efectos secundarios con el uso de haloperidol

Conclusiones. El uso del haloperidol para la prevención del delirium en pacientes con alto riesgo para su desarrollo: no demostró diferencia significativa en comparación con el placebo en disminuir la incidencia de delirium, en retrasar el inicio de los síntomas, en la reducción de su duración, en reducir los días de estancia hospitalaria y no tuvo impacto en la mortalidad. Dado nuestros resultados, por el momento no es posible recomendar el empleo del haloperidol en la profilaxis de delirium en pacientes con alto riesgo para su desarrollo.

Palabras claves: Delirium, profilaxis, haloperidol.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

El delirium es un síndrome clínico transitorio y reversible, ocurre frecuentemente en el marco de un proceso de enfermedad aguda y no puede ser explicado solo por la existencia o desarrollo de una demencia. Aunque clásicamente se ha definido como un síndrome transitorio y reversible, sus síntomas pueden cronificarse o generar secuelas permanentes¹. La característica esencial de un delirium consiste en una alteración de la conciencia que se acompaña de un cambio de las funciones cognitivas que no puede ser explicado por la preexistencia o desarrollo de una demencia. La alteración se desarrolla a lo largo de un breve período de tiempo, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. A través de la historia, del examen físico o de las pruebas de laboratorio se demuestra que el delirium se debe a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica, de la intoxicación por o la abstinencia de sustancias, del consumo de medicamentos o de la exposición a tóxicos, o bien a una combinación de estos factores²

El concepto delirium ha evolucionado a través del tiempo, deriva del latín *Delirare* que significa "fuera de ruta", en la actualidad es también llamado "estado confusional agudo" o "falla cerebral aguda" El delirium se define según "diagnostic and statistical manual of mental disorders" en su quinta edición (DSM-5) con los siguientes criterios³:

- a) Una alteración de la atención (es decir, disminución de la capacidad para dirigir, centrar, mantener y cambiar la atención) y la conciencia (reducción de la orientación para el medio ambiente).
- b) La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o unos pocos días), representa un cambio de la atención y el conocimiento de línea de base, y tiende a fluctuar en gravedad durante el curso de un día.
- c) Una perturbación adicional en la cognición (por ejemplo, déficit de memoria, desorientación, lenguaje, habilidad visoespacial o percepción)
- d) Las perturbaciones de los Criterios A y C no se explican mejor por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución y no se producen en el contexto de un nivel muy reducido de la excitación, tal como coma.
- e) Hay evidencia de la historia, la exploración física o los hallazgos de laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, intoxicación o abstinencia de sustancias (por ejemplo, debido a una droga de abuso o un medicamento), o la exposición a una toxina, o es debido a múltiples etiologías.

La alteración de la conciencia se manifiesta por una disminución de la capacidad de atención al entorno, por lo que requiere que las preguntas se tengan que repetir frecuentemente a consecuencia de que la atención del paciente es dispersa, éste puede perseverar en una respuesta a una pregunta previa en lugar de focalizar su atención de forma adecuada, y los estímulos irrelevantes le distraen con facilidad. El deterioro de la memoria se manifiesta con más frecuencia en la memoria reciente y puede corroborarse

preguntando al sujeto por objetos no relacionados o haciéndolo repetir una frase corta tras unos minutos de distracción.

Las alucinaciones y falsas percepciones sensoriales son sobre todo de tipo visual, pero también pueden pertenecer a otras modalidades sensoriales. Las percepciones erróneas pueden ser simples y uniformes o altamente complejas. A menudo hay una convicción delirante de la realidad de las alucinaciones y una respuesta emocional y comportamental congruente con sus contenidos⁴

El delirium se acompaña con frecuencia de una alteración del ciclo sueño-vigilia. Esta alteración está constituida por somnolencia diurna o agitación nocturna con dificultad para mantener el sueño. En algunos casos se presenta un cambio radical del ciclo sueño-vigilia y del ciclo noche-día. El delirium se acompaña con frecuencia de alteraciones del comportamiento psicomotor. Por otro lado, puede haber una disminución de la actividad psicomotora, con inactividad y letargia cercanas al estupor. La actividad psicomotora puede oscilar de un extremo a otro a lo largo del día.

El delirium se clasifica de acuerdo al nivel de alerta y de actividad psicomotora (Cuadro 1). La clasificación clínica es⁴:

1. Delirium hiperactivo: se caracteriza por agitación, agresividad, inquietud, labilidad emocional, tendencia a retirarse sondas, catéteres, tubos etc.
2. Delirium hipoactivo: se caracteriza por letargia, aplanamiento afectivo, apatía y disminución en la respuesta a estímulos externos.
3. Delirium mixto: presenta características de los dos tipos de delirium.⁵

Cuadro 1. Tipos de Delirium

	HIPERACTIVO	HIPOACTIVO	MIXTO
SINTOMAS	Alucinaciones, delirium, agitación psicomotriz	Somnoliento, decaído, bradipsíquico	Combinación de ambos
CAUSA	Síndromes de abstinencia, uso de esteroides.	Encefalopatías metabólicas, intoxicación por benzodiazepinas, deshidratación	Combinación de ambos
FISIOPATOLOGIA	Metabolismo cerebral elevado o normal. EEG normal o rápido. Disminución de la actividad gabaérgica.	Disminución del metabolismo cerebral. EEG: enlentecimiento difuso. Sobreestimulación de los sistemas GABA	Combinación de ambos
% EN UCI	1.6	43.5	54.1
PRONOSTICO	Bueno	Malo	Variable
EDAD	Jóvenes	Ancianos	Cualquier edad
ALTERACION DEL CICLO SUEÑO VIGILIA	Común	Poco común	Común

⁶Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. Semin Clin Neuropsychiatry 2000;5:75–85; and Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc 2006;54:479–84

La proporción en cuanto al sexo refleja que la población geriátrica (en la cual la proporción de mujeres a varones aumenta con la edad) es el grupo con mayor riesgo de presentar delirium.

Los síntomas del delirium se establecen habitualmente en el espacio de horas o días. Puede iniciar de forma brusca, es más típico que los síntomas aislados evolucionen hacia el delirium completo en un período de 3 días. El cuadro se puede resolver en pocas horas o persistir durante semanas, en especial en sujetos con demencia coexistente⁷.

Se ha descrito que en sujetos mayores de 65 años hospitalizados por enfermedad médica, aproximadamente el 10 % pueden desarrollar delirium en el momento de su admisión, mientras que otro 10-15 % puede presentarlo durante su estancia hospitalaria.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

El delirium tiene una elevada incidencia en el enfermo grave y es un factor independiente de mortalidad y de estancia prolongada. Entre los individuos de 85 años y más que viven en la comunidad, la prevalencia de delirium puede ser tan alta como 14 %. Las personas en los entornos de atención de salud, ocurre en 10-34 % de los que viven en el cuidado de instalaciones a largo plazo, en el 30% de aquellos en los departamentos de emergencia, y en 10 a 42 % durante una estancia hospitalaria. Complica el 17-61 % de los procedimientos quirúrgicos mayores y ocurre entre el 25 al 83 % de los pacientes al final de la vida.

Más de 7 millones hospitalizados sufren de delirium cada año. Entre los pacientes hospitalizados que sobrevivieron a su episodio de delirium, las tasas de delirium persistente son altas 45%. 33% al 1er mes, 26% a los 3 meses y 21% a los 6 meses.

El delirium en los pacientes críticos se reconoce como un importante problema de salud pública, con un costo de 4 a 16 mil millones de dólares al año sólo en los Estados Unidos. Es un importante predictor independiente de resultados clínicos negativos en pacientes, incluyendo aumento de la mortalidad, la estancia hospitalaria, el costo de la atención y el deterioro cognitivo a largo plazo consistente con un estado de demencia similar.⁵

En 1996 Inouye y Charpentier, identificaron los factores de riesgo precipitantes de delirium en una población de 160 pacientes mayores de 70 años ingresados en un hospital. La incidencia de delirium fue del 18%. Los factores de riesgo asociados a su aparición fueron: limitación física, desnutrición, administración ≥ 3 fármacos, sonda vesical y un evento iatrogénico. Tomándolos como referencia, se desarrolló y validó un modelo predictivo, asignando un punto por cada factor. La tasa de delirium por persona, en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, fue del 3, 20 y 59%⁹ Los factores de riesgo los podemos dividir en modificables y no modificables (Cuadro 2)¹⁰

Cuadro 2. Factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES
<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada - Sexo masculino - Deterioro cognitivo o demencia - Historia de delirium. Depresión o ansiedad - Deterioro funcional, trastorno de la marcha, inmovilidad, caídas - Múltiples comorbilidades - Ictus, enfermedad neurológica - Enfermedad hepática o renal crónica - Cirugía reciente. Fractura de cadera - Enfermedad terminal 	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioro sensorial (visión/audición) - Uso o dependencia de tóxicos y fármacos (sobre todo hipnóticos, narcóticos, fármacos anticolinérgicos, corticoides). Enolismo - Polifarmacia -Malnutrición. Deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas -Factores relacionados con la hospitalización: Inmovilidad, uso de medidas de contención física, Dolor , Uso de sondas y vías, Estrés psicosocial o privación de sueño.

DIAGNÓSTICO

El monitoreo de los pacientes críticos con instrumentos de evaluación para el delirium válidos y fiables, permite a los médicos detectar y tratar el delirium en un periodo de tiempo menor, y mejorar los resultados del tratamiento global del paciente

Se evaluarán alteraciones en la orientación, atención, memoria, lenguaje, y nivel de conciencia. No se debe limitar la valoración a la impresión subjetiva del facultativo y tampoco utilizar test psicométricos como el MMSE al no estar validados para evaluar delirium.¹¹ Se recomienda, por el contrario, el uso de escalas de valoración que estén validadas para apoyar el diagnóstico y evaluar su gravedad (Cuadro 3). Como ya se ha dicho, el estándar para el diagnóstico son los criterios DSM-V-TR, pero disponemos de otros instrumentos más sencillos en la práctica clínica, de todos ellos, el que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad es el CAM (Confusion Assessment Method).¹⁰

Cuadro 3. Escalas de valoración para Delirium

CAM. Confusional Assessment Method. Inouye 1990, Wel 2008	El más usado y de mayor especificidad y sensibilidad. 4 ítems basados en el DSM-III, pero adaptados al DSM-IV-TR.
CAM-ICU. Ely 2001	El de mayor sensibilidad y especificidad para uso en intensivos. 4 ítems. Solo útil en pacientes que respondan a estímulo verbal.
DRS-R. Delirium Rating Scale-Revised. Trzepacz 2001	16 ítems, 13 de severidad y 3 de diagnóstico. Puntuación de 0 a 39. Diagnóstico de delirium si ≥ 15 . Bueno para medir severidad, mayor a mayor puntuación.
MDAS. Memorial Delirium Assessment Scale. Brelbart 1997	10 ítems. Evalúa severidad.
DSI. Delirium Symptom Interview. Albert 1992	Entrevista estructurada. 7 criterios de delirium según el DSM-III. Evalúa severidad.
NCS. Neechan Confusion Scale. Neelon 1996	9 ítems en 3 subescalas (cognición, comportamiento y funciones vitales). Puntuación de 0 a 30. Delirium si ≤ 24 .
ICDSC. Intensive Care Delirium Scale Checklist. Bergeron 2001	Para uso en unidades de intensivos. 8 ítems basados en los criterios DSM-IV. Delirium si ≥ 4 .
CTD. Cognitive Test for Delirium. Hart 1996	Puede ser usado en pacientes analfabetos. Evalúa 5 dominios (0-6 puntos): atención, memoria, orientación, comprensión y vigilancia. Puntuación de 0 a 30.

PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients) es un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirium en pacientes críticos. Integra 10 factores de riesgo: edad, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), compromiso neurológico, tipo de paciente quirúrgico, médico o traumatizado), infección, acidosis metabólica, uso de opioides, sedantes (benzodiazepinas o propofol), uremia y admisión urgente.¹² (Cuadro 4). El modelo tiene un área bajo la curva ROC de 0,87, mientras que la curva ROC de la valoración de los médicos y enfermeras fue de 0,59. El modelo permite identificar a pacientes con alto riesgo e iniciar precozmente medidas preventivas dirigidas⁹.

Cuadro 4. Fórmula del modelo *PREdiction of DELIRium in ICu patients (PRE-DELIRIC)*

El riesgo de delirium se calculará con la fórmula riesgo de delirium=1/(1+ exp- [-6,31])
+0,04xedad
+0,06xAPACHE II
0 no coma
+0,55 coma inducido por fármacos
+2,70 otros tipos de coma
+2,82 coma de origen combinado
0 enfermos quirúrgicos
+0,31 enfermos médicos
+1,13 enfermos traumatizados
+1,38 enfermos traumatismo craneoencefálico
+1,05 Infección
+0,29 acidosis metabólica (pH<7,35 con HCO ₃ <24mmol/l)
0 no uso de morfina
+0,41 para dosis de morfina 0,01 a 0,71mg/24h
+0,13 para dosis de morfina 0,72 a 18,6mg/24h
+0,51 para dosis de morfina >18,6/24h
+1,39 por uso de sedantes
+0,03xurea plasmática (mmol/l)
+0,40 ingreso urgente

Adaptada de van den Boogaard et al ¹²

En la práctica clínica para el monitoreo y diagnóstico del delirium es recomendable iniciar la valoración con una escala de sedación, de éstas, la escala de agitación-sedación de Richmond es la que se sugiere antes de la aplicación de la valoración y CAM-ICU. Todos los pacientes que tengan una respuesta mínima con escala RASS de -3 a +4 serán valorados con la CAM-ICU¹³

La escala de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) fue desarrollada en 1999 por un equipo multidisciplinar del Hospital Universitario de Richmond, Virginia, y validada en 2002. (Cuadro 5) Es útil en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos e incluye la valoración del delirium y la agitación; consiste en cuatro niveles de ansiedad o agitación, uno de estado de calma y alerta, y cinco niveles de sedación. (+4 Combativo, 0 Alerta y calmado, -5 No despertable) Se basa en la observación e interacción con el paciente.¹³

Cuadro 5. Escala de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

PUNTOS	DENOMINACIÓN	DESCRIPCIÓN
+ 4	Combativo	Combativo, violento, con peligro inmediato para el personal
+ 3	Muy agitado	Agresivo, intenta retirarse de tubos o catéteres
+ 2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito; lucha con el ventilador
+ 1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (>10 seg) (apertura de ojos y seguimiento de la mirada) a la llamada
-2	Sedación leve	Despierta brevemente (< 10 seg) a la llamada con seguimiento de la mirada
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la llamada pero seguimiento con la mirada
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la llamada, pero movimientos o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta al estímulo o a la voz

Adaptada de Ely et al³⁶

La mejor herramienta para diagnóstico de delirium, el Método de Evaluación de Confusión (CAM) (Cuadro 6). Es un instrumento de evaluación que incluye las características que tienen mayor capacidad de distinguir el delirium de otros tipos de deterioro cognitivo.

Validación concurrente con diagnóstico psiquiátrico reveló sensibilidad del 94-100% y una especificidad del 90-95%. La CAM se correlacionó significativamente con el Examen de Estado Mini-Mental, la Escala Analógica Visual para la confusión y la prueba de retención de dígitos.¹⁴

Esta herramienta se puede aplicar en menos de 5 minutos. Se correlaciona estrechamente con los criterios del DSM-IV para el delirium. Hay una tasa de falsos positivos del 10% y el instrumento no ha sido ampliamente probado como una herramienta de cabecera para los evaluadores de enfermería. La herramienta identifica la presencia o ausencia de delirium pero no evalúa la gravedad de la condición, por lo que es menos útil para detectar la mejoría clínica o deterioro.¹⁵

CUADRO 6. ESCALA- CAM (Confusion Assessment Method)

1. Inicio agudo y curso fluctuante

- ¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente?
- ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alternando períodos normales con estados de confusión de severidad variable?

2. Desatención

- ¿Presenta el paciente dificultades para fijar la atención? (p. ej., se distrae fácilmente, siendo difícil mantener una conversación; las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa, contesta una por otra o tiene dificultad para saber de que estaba hablando)

3. Pensamiento desorganizado

- ¿Presenta el paciente un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de forma impredecible?

4. Alteración del nivel de conciencia

- ¿Qué nivel de conciencia (como capacidad de ser influido por el entorno) presenta el paciente?
 - Alerta (normal)
 - Vigilante (hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)
 - Letárgico (inhibido, somnoliento)
 - Estuporoso (es difícil despertar)

Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos

TRATAMIENTO

El primer paso en el manejo del delirium en el paciente grave es el diagnóstico temprano. Una vez detectado, deberán tratarse los factores de riesgo. Las estrategias no farmacológicas incluyen reorientación, estimulación cognitiva varias veces al día, adecuación de la relación sueño-vigilia, movilización temprana, retirada precoz de catéteres, estimulación visual y auditiva, manejo adecuado del dolor y minimización del ruido y la luz artificial. Con estas intervenciones reduce la incidencia del delirium hasta un 40%.⁹

En la actualidad no existe terapia farmacológica aprobada por la FDA para el tratamiento del delirium. No se disponen de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo que hayan establecido la eficacia o seguridad de cualquier agente antipsicótico en el tratamiento del delirium en pacientes de UCI

Las guías de la SCCM (Society of Critical Care Medicine) recomiendan el haloperidol como medicamento de elección, recomendación basada en estudios no aleatorizados, series de casos y reportes anecdóticos¹⁶.

El haloperidol, es una butirofenona con efecto antimicótico. No suprime el reflejo respiratorio y actúa como antagonista dopaminérgico bloqueando al receptor D2, lo que

favorece el control de patrones no estructurados de pensamiento, alucinaciones, además de tener un efecto sedante. Ni el haloperidol u otros agentes similares (droperidol, clopromacina) han sido extensamente estudiados en pacientes graves. En pacientes en UCI se recomienda iniciar con dosis bajas por vía intravenosa de haloperidol, 2.5 a 5 mg en intervalos de 20-30 minutos hasta lograr el control de los síntomas. En algunos pacientes se llegan a requerir dosis elevadas en infusión continua de 5 hasta 25 mg/hora. Se recomienda monitoreo estrecho del intervalo QT, pues su prolongación por efecto del haloperidol puede inducir arritmias ventriculares del tipo de la taquicardia ventricular helicoidal. Además de los otros efectos adversos que incluyen hipotensión, distonías agudas, efectos extrapiramidales, espasmos laríngeos, hipertermia maligna, efectos anticolinérgicos y desregulación del metabolismo de la glucosa y lípidos¹⁷.

En pacientes ancianos las guías mexicanas del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) recomiendan el haloperidol como fármaco de primera elección a dosis de 0.5-1 mg vía oral cada 12 horas, 0.5-1 mg intravenosa o intramuscular y reevaluar en 30 -90 minutos, repetir dosis si es necesario. Otros fármacos utilizados son Risperidona 0.25 -1 mg vía oral cada 12 horas, Quetiapina 25-50 mg vía oral cada 12 horas, Olanzapina 2.5 -5 mg vía oral, intravenosa o intramuscular cada 24 horas³⁷

Lonergan et al¹⁸. Compararon el haloperidol vs. risperidona, olanzapina y quetiapina en el tratamiento del delirium. Los resultados no demostraron una diferencia significativa en el efecto global de los antipsicóticos atípicos en el control del delirium en comparación con el haloperidol (OR 0,63 [IC 95%: 0,29 a 1,38]). Con relación a los efectos adversos el haloperidol a dosis bajas, no tuvo una incidencia de eventos adversos mayor que los antipsicóticos atípicos. El haloperidol a dosis altas (> 4,5 mg/día) se asoció con una incidencia mayor de efectos extrapiramidales, en comparación con la olanzapina.

Reade et al¹⁹. Evaluaron el uso de la dexmedetomidina vs. haloperidol en 20 enfermos con fracaso de «destete» por agitación. Los pacientes asignados al grupo de dexmedetomidina fueron extubados más rápidamente que los del grupo de haloperidol. La dexmedetomidina disminuyó de manera significativa la estancia en UCI

No existen datos sólidos sobre el uso de haloperidol en pacientes no ingresados en la UCI, carecemos de ensayos prospectivos que hayan comprobado la seguridad y eficacia del haloperidol para el tratamiento y profilaxis del delirium en los pacientes, por lo que se requieren más investigaciones para determinar la seguridad y eficacia del uso de antipsicóticos en general, incluyendo haloperidol, para tratar y prevenir el delirium.^{9, 20-27}

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

El delirium es un importante problema de salud pública, predictor independiente de resultados clínicos negativos con aumento de la mortalidad , la estancia hospitalaria , el costo de la atención y el deterioro cognitivo a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿El haloperidol puede ser utilizado como profilaxis para el desarrollo de delirium en pacientes que tienen alto riesgo para su desarrollo?

JUSTIFICACIÓN

El delirium es uno de los trastornos mentales más comunes encontrados en los pacientes con enfermedad médica, sobre todo en población geriátrica. Se asocia con muchas condiciones médicas subyacentes complejas y puede ser difícil de reconocer. Es ahora reconocida como un importante problema de salud pública, que afecta hasta al 80 % de los pacientes ingresados en la UCI de adultos mecánicamente ventilados, y con un costo alto costo para los servicios de salud.

Entre los individuos de 85 años y más que vive en la comunidad, la prevalencia de delirium puede ser tan alta como 14 %. Las personas en los entornos de atención de salud , el delirium ocurre en 10-34 % de los que viven en el cuidado de instalaciones a largo plazo , en el 30% de aquellos en los departamentos de emergencia , y en 10 a 42 % durante una estancia hospitalaria. El delirium complica 17-61 % de los procedimientos quirúrgicos mayores y ocurre en 25-83 % de los pacientes al final de la vida. Es independiente asociado con un aumento significativo en la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria, la mortalidad a largo plazo, el deterioro cognitivo, la necesidad de atención institucional, el deterioro funcional, los costes sanitarios, la angustia para el paciente y la angustia de la familia. Por lo tanto, el tratamiento preventivo para el delirium puede ser beneficioso.

Los agentes neurolépticos son el pilar de la terapia para tratar la agitación en el paciente con delirium, hay muy pocos datos para apoyar su uso profiláctico para pacientes hospitalizados. Existen pocos estudios que demuestren la eficacia o seguridad de cualquier agente antipsicótico en la prevención del delirium, la administración de medicamentos antipsicóticos recibe la aprobación de diversas directrices internacionales y especialistas en el cuidado de pacientes críticos. No existen ensayos prospectivos recientes que hayan comprobado la seguridad y eficacia del haloperidol para el tratamiento preventivo del delirium, los datos sobre el uso de otros antipsicóticos en esta población de pacientes son igualmente escasos.

El tratamiento profiláctico con haloperidol en pacientes críticamente enfermos con un alto riesgo de delirium es controvertida, los datos relacionados con el tratamiento preventivo son escasa e inconsistente.

En base a los resultados comentados, creemos que realizar un estudio prospectivo de intervención aleatorizado en pacientes con un alto riesgo para el desarrollo de delirium, administrando haloperidol profiláctico puede ser benéfico. Tomando en cuenta los beneficios del fármaco como los mínimos efectos secundarios a dosis baja de haloperidol, además para investigar el efecto de una mayor dosis profiláctica de haloperidol.

HIPÓTESIS

Hipótesis de Trabajo (H1): “El manejo con haloperidol vs placebo previene el desarrollo de delirium en pacientes con alto riesgo para su desarrollo hospitalizados en el servicio de medicina interna”

Hipótesis Nula (H0): “El manejo con haloperidol vs placebo no previene el desarrollo de delirium en pacientes con alto riesgo para su desarrollo hospitalizados en el servicio de medicina interna”

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la eficacia terapéutica del haloperidol vs placebo en la prevención del delirium en individuos con alto riesgo para su desarrollo.

Objetivos Específicos

- Determinar la eficacia terapéutica en la reducción de la duración del delirium en individuos con alto riesgo para su desarrollo.
- Determinar la eficacia terapéutica en la reducción del inicio de los síntomas de delirium en individuos con alto riesgo para su desarrollo.
- Determinar la eficacia terapéutica en la reducción en los días de hospitalización de individuos con alto riesgo para el desarrollo de delirium.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco SSDF, se calculó la escala PREDELIRIC a su ingreso, incluyendo en el estudio aquellos con alto riesgo para el desarrollo de delirium (PREDELIRIC >50%). Se asignaron a un total de 84 pacientes, distribuidos en 2 grupos, cada uno con un total de 42 pacientes. El grupo 1 se aplicaron medidas no farmacológicas de prevención de delirium más la administración de Haloperidol 1 mg / 8 h IV, excepto aquellos pacientes \geq 80 años, <50 kg, $Cr > 150$ mmol /L, bilirrubina sérica > 50 mmol /L a quienes se administró 0.5 mg / 8 h IV. El grupo 2 recibió medidas no farmacológicas de prevención de delirium más placebo. La profilaxis con haloperidol se inició en el momento del ingreso del paciente al servicio, sin exceder las 24 horas de su ingreso a Medicina Interna. Se aplicó la escala CAM diariamente hasta el egreso del paciente con el fin de detectar a aquellos pacientes que desarrollaran delirium. Al momento de presentar delirium se clasificó el tipo de delirium de acuerdo con la escala RASS (hipoactivo, hiperactivo o mixto) El estudio se realizó con base a las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y previa aprobación por comité de Ética de la unidad.

Tipo de estudio.

Ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, comparativo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE/ CATEGORÍA (Índice/indicador)	TIPO/UNIDADES/CATEGORÍAS	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	VARIABLE CUANTITATIVA. Número de años cumplidos.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual
Genero	VARIABLE CUALITATIVA. Femenino / masculino.	Evaluación del sexo de acuerdo a genitales externos y papel social desempeñado hasta el momento actual
Comorbilidades	VARIABLE CUALITATIVA. HAS (si/no), DM (si/no), ERC (si/no)	Presencia de enfermedades crónico degenerativa
Diagnóstico de ingreso	VARIABLE CUALITATIVA.	Motivo de hospitalización
Riesgo de delirium	VARIABLE CUALITATIVA Mayor de 50 / Menor de 50	Evaluación de acuerdo a la puntuación en un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirium en pacientes críticos (PREDELIRIC)
Presencia de delirium	VARIABLE CUALITATIVA. Si/No	Evaluación de acuerdo a la puntuación del Método de Evaluación de Confusión para el establecimiento del diagnóstico de delirium (CAM)

Tipo de delirium	VARIABLE CUALITATIVA. hiperactivo (RASS1/4) hipoactivo (RASS 0/-3) mixto (RASS 4 / -3).	Evaluación de acuerdo a la Escala de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) útil para la valoración del delirio y la agitación; consiste en cuatro niveles de ansiedad o agitación, uno de estado de calma y alerta, y cinco niveles de sedación
Días con Delirium	VARIABLE CUANTITATIVA. Número de días con delirium	Tiempo (días) desde el inicio hasta la resolución del delirium
Número de días sin delirio	VARIABLE CUANTITATIVA. Cantidad de días libres de delirium	Tiempo (días) sin datos de delirium
Días de estancia	VARIABLE CUANTITATIVA. Número de días de hospitalización por este padecimiento	Tiempo (días) de hospitalización
Eventos adversos	VARIABLE CUALITATIVA. Desarrollo de eventos adversos posteriores al uso de haloperidol (si/no) y tipo de eventos	Reacciones posteriores al inicio de tratamiento hasta sus suspensión
Mortalidad	VARIABLE CUALITATIVA. Si/No	Ausencia de signos vitales

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión	Criterios de no inclusión	Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor a 18 años. • Riesgo elevado de desarrollar delirium (PREDELIRIC >50%) • Consentimiento de informado 	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo o lactancia actual. • Depresión respiratoria • Depresión neurológica por alcohol o por otros fármacos depresores • Enfermedad de Parkinson • Lesión de los ganglios basales • Hipersensibilidad al haloperidol. • Intervalo QT prolongado. (más de 500 ms) • Síndrome rígido hipokinético • Demencia con cuerpos de Lewy • Pacientes que fueron tratados con otros antipsicóticos • Pacientes con Ventilación mecánica 	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo del familiar continuar con el protocolo, o rechazo del paciente, cuando se encuentre en posibilidad de decidir conscientemente. • Efectos adversos al haloperidol

TIPO DE MUESTREO

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó la fórmula para el cálculo:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \bar{p}(1-\bar{p})(r+1)}{(d)^2 r}$$

n = son los individuos necesarios para cada una de las muestra

Z_{α} = es el valor z correspondiente al riesgo deseado con probabilidad de error tipo I (error alfa) de 0.05

Z_{β} = es el valor z correspondiente al riesgo deseado con una potencia de la prueba 1-b o riesgo de cometer error tipo II con poder estadístico del 80%

d = Diferencia de proporciones

r = Razón número individuos con tratamiento y placebo

p2 = Proporción individuos placebo sin recuperarse

p1 = Individuos con tratamiento sin recuperarse

$\bar{p} = (p2 + rp1) / (1+r)$ = promedio ponderado de p2 y p1

Si sustituimos la fórmula:

$$n = \frac{(7.849)^2 0.3 (1-0.3) (1.6+1)}{(0.25)^2 * 1} = \frac{4.20}{0.1} = 42$$

Tamaño de la muestra: 42 pacientes por grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de los resultados se utilizarán medidas de resumen como media y desviación estándar. Las diferencias fueron probadas con la prueba t de Student, prueba de Mann-Whitney o la prueba de Chi-cuadrado, dependiendo de su distribución. Se tomó como estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Se llevó el análisis estadístico en el programa SPSS en su versión 20.

RESULTADOS

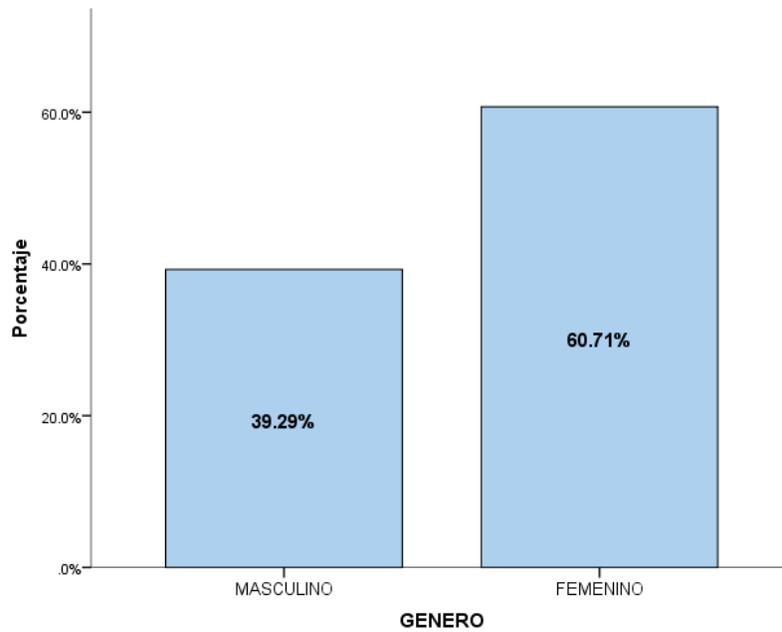
Se estudiaron un total de 84 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco (Ver Tabla 1), de los cuales 33 (39.3%) fueron hombres y 51 (60.7%) mujeres, con una relación mujer/hombre de 1.5:1 (Ver Gráfica 1); Con diagnóstico de ingreso infeccioso en el 69.04 % y no infeccioso 30.9%; 83 de los pacientes (98.8%) tenían comorbilidades en el 98.8% de los casos (Ver Gráfica 2), siendo las más comunes Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica y Enfermedad Renal Crónica.

En cuanto la escala para el diagnóstico de delirium (CAM) encontramos que 35 pacientes (41.7%) desarrollaron delirium (Ver Gráfica 3), siendo el delirium mixto el tipo más común de presentación con 22 pacientes (62.9%) (Ver Gráfica 4). Los pacientes que recibieron haloperidol no presentaron eventos adversos alguno. En cuanto a la mortalidad 12 pacientes fallecieron (14.3%), sin embargo sin asociación con delirium (Ver Gráfica 5).

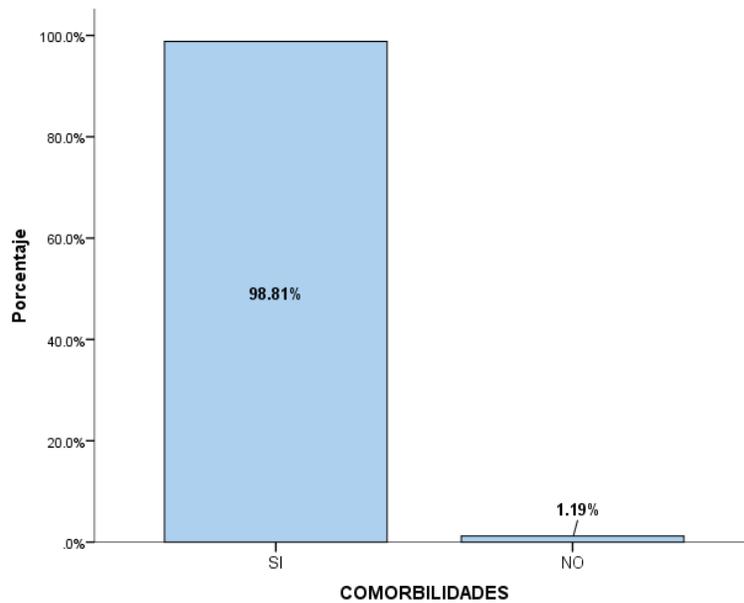
Tabla 1. Características de los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de delirium hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.

Variable	Frecuencia n, (%)
Genero	
Masculino	33, (39.3)
Femenino	51, (60.7)
Diagnóstico ingreso	
Infeccioso	58 (69.04)
No infeccioso	26 (30.96)
Comorbilidades	
Si	83, (98.8)
No	1, (1.2)
Delirium (CAM)	
Si	35, (41.7)
No	49, (58.3)
Tipo delirium	
Hipoactivo	7, (20)
Hiperactivo	6, (17.1)
Mixto	22, (62.9)
Haloperidol	
Si	42, (50)
No	42, (50)
Mortalidad	
Si	12, (14.3)
No	72, (85.7)

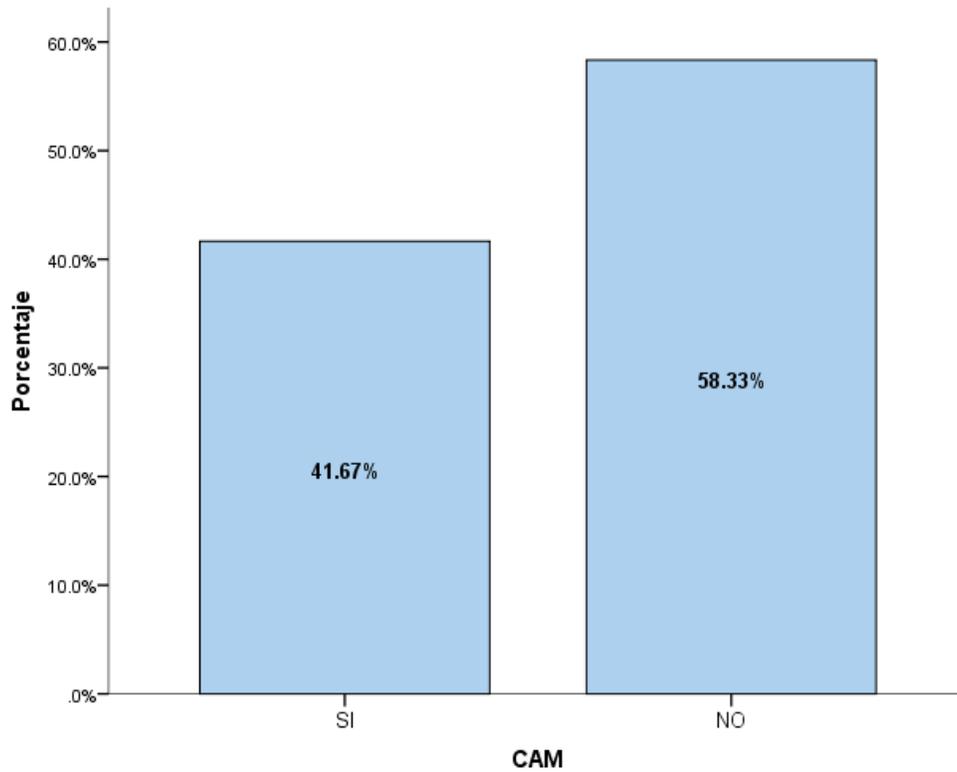
Gráfica 1. Genero de los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de delirium hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



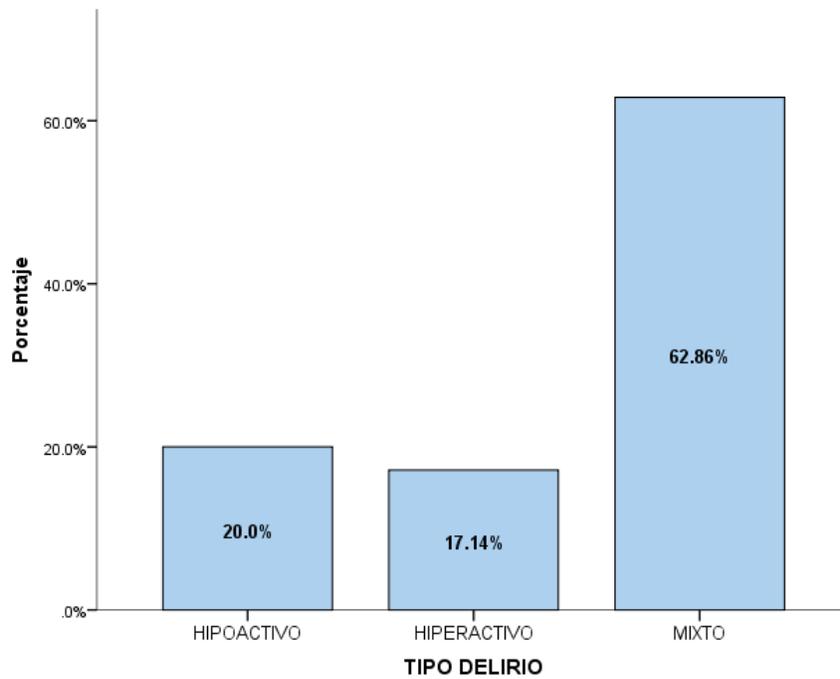
Gráfica 2. Comorbilidades de los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de delirium hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



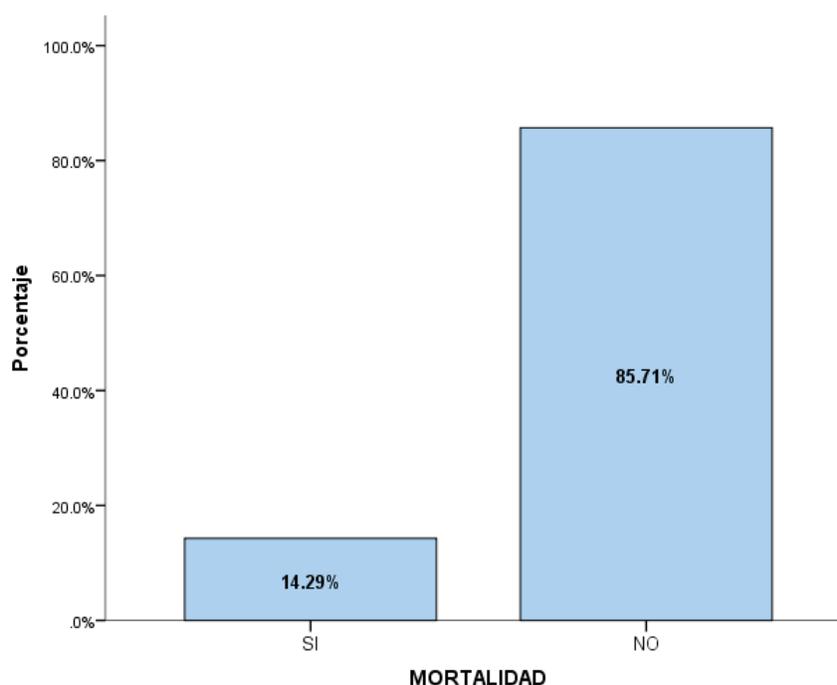
Gráfica 3. Presencia de delirium en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



Gráfica 4. Tipo delirium de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



Gráfica 5. Mortalidad de los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de delirium hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



Al analizar las variables cuantitativas encontramos, el puntaje obtenido en la escala predictora de delirium, PREDELIRIC, fue entre 50% y 79% con una mediana de 58% y un Rango intercuartilar (RIC) de 13%; el tiempo de inicio del delirium fue de 2 a 14 días, con una mediana y RIC de 7 días. La dosis de haloperidol utilizada fue de 0.5 a 1 mg con una mediana y RIC de 0.5 mg. Los días de estancia fueron de 4 a 24 días, con una mediana de 10 días y RIC 8 días. La duración del delirium fue de 2 a 5 días, con una mediana de 3 días y RIC 1 día.

Tabla 2. Características de los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de delirium hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación estándar	RIC	<i>p</i>
PREDELIRIC	84	50	79	59.5	58	7.39	13	< 0.01*
Tiempo inicio delirium	35	2	14	6.5	7	3.77	7	< 0.01**
Dosis Haloperidol	42	0.5	1	0.74	0.5	0.25	0.5	< 0.01**
Días estancia	84	4	24	11.3	10	4.75	8	< 0.01*
Duración del delirium	35	2	5	3.23	3	0.91	1	< 0.01**

* Kolmogorov-Smirnov. **Shapiro-Wilk.

De los pacientes que desarrollaron delirium, 13 (37.1%) eran hombres y 22 (62.9%) mujeres (Ver Gráfica 6), con una relación mujer:hombre para delirium de 1.7:1. De los paciente que desarrollaron delirium, a 19 (54.3 %) se les administro haloperidol profilactico y a 16 (47.7 %) se les administro placebo. (Ver Gráfica 7).

En cuanto a la mortalidad, de los pacientes que tenían delirium, 7 (20%) fallecieron y de los que no tenían delirium 5 (10.2%) fallecieron (Ver Gráfica 8).

Al hacer el análisis bivariado (Ver Tabla 3) encontramos que ser mujer da un 17% de exceso de riesgo de tener delirium con intervalos de confianza imprecisos, no siendo esta asociación estadísticamente significativa. La no administración de haloperidol profiláctico en pacientes con alto riesgo para su desarrollo da un 34% de menor riesgo de desarrollarlo, con intervalos imprecisos, no siendo esta asociación estadísticamente significativa (54.3% vs.45.7%, $p = 0,51$); mientras que dar 0.5mg de haloperidol da un 2% de exceso de riesgo de tener delirium. Los pacientes que desarrollan delirium tienen 2.2 % de riesgo de morir, no siendo esta asociación estadísticamente significativa con intervalos de confianza imprecisos (20% vs 10.2 % $p= 0.21$) (Ver Tabla 4)

Tabla 3. Análisis bivariado de asociación de delirium en pacientes de hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.

Variable	Delirium		RMP	IC 95%	p*
	Si n, (%)	No n, (%)			
Genero					
Masculino	13, (37.1)	20, (40.8)	1		
Femenino	22, (62.9)	29, (59.2)	1.17	0.48 - 2.85	0.73
Haloperidol					
Si	19, (54.3)	23, (46.9)	1		
No	16, (45.7)	26, (53.1)	1.34	0.56 - 3.2	0.51
Haloperidol					
0.5 mg	10, (52.6)	12, (52.2)	1.02	0.3 - 3.4	0.98
1 mg	9, (47.4)	11, (47.8)	1		

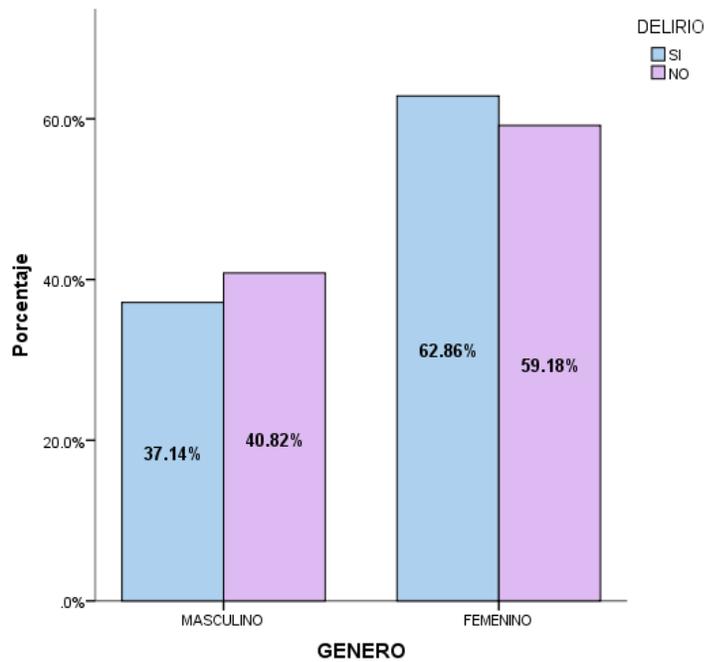
* Chi cuadrada

Tabla 4. Análisis bivariado de asociación mortalidad con delirium en pacientes de hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.

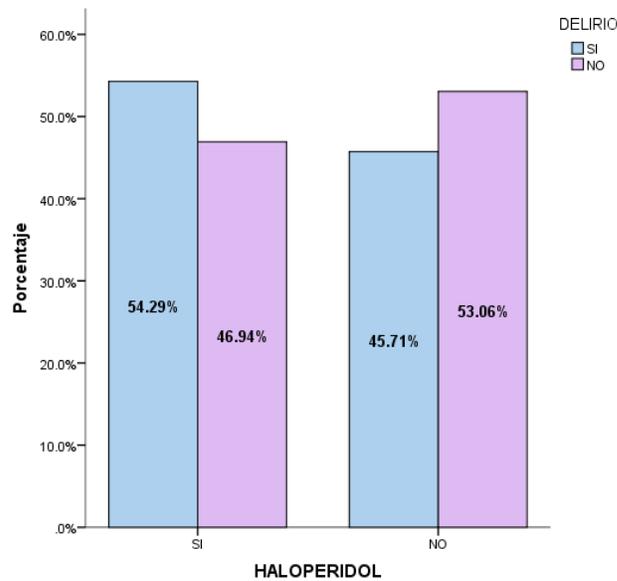
Variable	Mortalidad		RMP	IC 95%	p*
	Si n, (%)	No n, (%)			
Delirium					
Si	7, (20)	28, (80)	1		
No	5, (10.2)	44, (89.8)	2.2	0.64 - 7.61	0.21

* Chi cuadrada

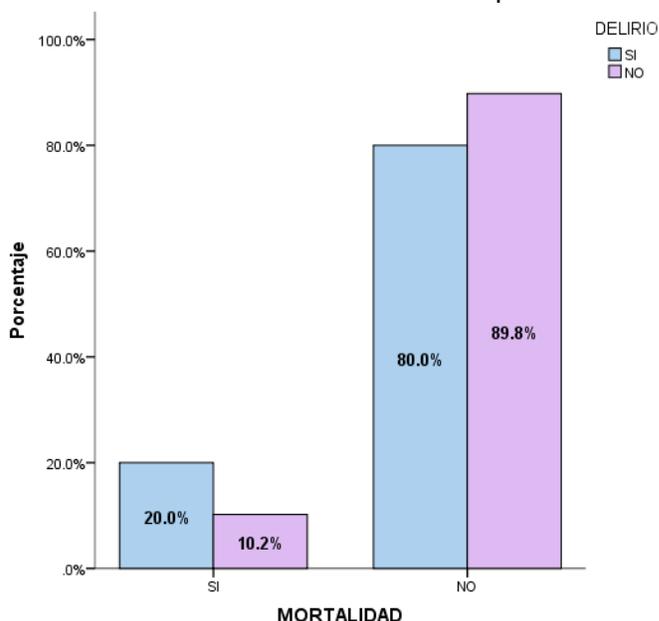
Gráfica 6. Asociación entre género y delirium en pacientes de hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



Gráfica 7. Asociación entre haloperidol y delirium en pacientes de hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



Gráfica 8. Asociación entre mortalidad y delirium en pacientes de hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.



Al comparar las variables cuantitativas de los grupos haloperidol y placebo obtenemos la media en el inicio del delirium que fue de 6.3 y 6.8 días respectivamente. Siendo la distribución de ambos grupos similar ($p=0,98$),. En cuanto a los días estancias, tenemos para uso haloperidol una mediana de 9.5 y en los pacientes con placebo de 12, con una distribución homogénea en ambos sexos ($p=0,56$) En cuanto a la duración del delirium encontramos que para uso de haloperidol la media fue de 3 y para los pacientes con placebo fue una media de 3.5 encontrándose una distribución similar ($p=0,32$) (ver tabla 5)

Tabla 5. Características de pacientes con alto riesgo para el desarrollo de delirium y haloperidol hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Xoco.

Variable	HALOPERIDOL SI						HALOPERIDOL NO						
	N	Media	Mediana	Desviación estándar	RI C	P	N	Media	Mediana	Desviación estándar	RIC	p	P
Tiempo inicio delirium	19	6.3	5	3.7	7	0.12**	16	6.8	7	3.9	12	0.2**	‡ 0.98
Días estancia	42	10.6	9.5	4.9	8	< 0.01**	42	11.9	12	4.5	7	0.2**	∞ 0.56
Duración del delirium	19	3	3	0.9	2	< 0.01**	16	3.5	3	0.89	1	< 0.01**	∞ 0.32

* Kolmogorov-Smirnov. **Shapiro-Wilk.

‡ t student ∞ U Mann-Whitney

DISCUSIÓN

El delirium constituye un problema de salud pública importante, y un predictor independiente de resultados clínicos negativos con incremento de la mortalidad, la estancia hospitalaria, el costo de la atención y el deterioro cognitivo a largo plazo. La evidencia disponible no apoya el empleo de medicamentos para prevenir el delirium en el paciente con patología aguda.

Los agentes antipsicóticos, administrados como profilaxis y en dosis bajas se han estudiado y se han asociado con inconsistente mejoría en la incidencia, la gravedad y la duración del delirium^{28,32-35}. El haloperidol se recomienda como fármaco para el tratamiento del delirium, sin embargo su papel en la profilaxis no está bien establecido.

Milbrandt et al⁵, en un estudio de cohorte encontró que en 1,000 pacientes con ventilación mecánica de más de 48 horas de duración, el haloperidol se asoció a una reducción en la mortalidad hospitalaria comparado a los que no recibieron este medicamento, el efecto protector del haloperidol se mantuvo después de controlar otros importantes factores pronóstico como edad, comorbilidades, puntuación de gravedad, disfunción de órganos y el diagnóstico de ingreso.

3 meta-análisis reportaron datos inconsistentes, Teslyar et al²⁹ encontró en cinco estudios, una reducción del 50% en el riesgo relativo de delirio entre los que recibieron la medicación antipsicótica en comparación con el placebo en pacientes en el postoperatorio de edad avanzada. Gilmore et al³⁰ encontraron que el tratamiento antipsicótico profiláctico en pacientes quirúrgicos, disminuye ligeramente la incidencia de delirio, pero no la duración de la estancia hospitalaria, la duración del delirio o su gravedad. Neufeld et al³¹ en 2016, realizaron un metaanálisis que incluyó 19 estudios, siete de ellos comparan los antipsicóticos vs placebo o ningún tratamiento para la prevención del delirio después de una cirugía; el uso de antipsicóticos no tuvo efecto significativo sobre la incidencia de delirio, no se asoció con el cambio en la duración, la gravedad, o reducción de los días de estancia en UCI, con una alta heterogeneidad entre los estudios.

Nuestro estudio intento demostrar si el haloperidol podría jugar un papel profiláctico en el delirium y dado los resultados variables en la literatura, decidimos seleccionar aquellos pacientes con varios factores de riesgo y por lo tanto alto riesgo para su desarrollo, aplicando para dicho fin una escala predictora (PREDELIRIC), incluyendo en el estudio aquellos paciente con riesgo alto > 50 %. Nuestros resultados sugieren que el tratamiento profiláctico con haloperidol en pacientes con alto riesgo para delirium, no ofrece diferencias significativas comparado con placebo en disminuir la incidencia de delirium; en aquellos pacientes que desarrollaron delirium, el uso de haloperidol no demostró reducción de la duración del delirium, no demostró reducción del inicio de los síntomas, días estancias, ni tuvo impacto sobre la mortalidad.

Estudios previos de estas características se han publicado poco, Boggard et al²³ encontraron que el tratamiento profiláctico con haloperidol a dosis bajas en pacientes críticamente enfermos con un alto riesgo para el delirio, probablemente tiene efectos beneficiosos. Aunque el beneficio potencial puede verse en poblaciones con alto riesgo de delirio y críticamente enfermos, dado el modesto efecto protector de los antipsicóticos y sus posibles reacciones adversas, no hay pruebas suficientes para apoyar su uso universal como un agente preventivo. Consideramos se debe investigar si algún otro tipo

de población se podrían beneficiar del uso de haloperidol, por ejemplo, si los pacientes quirúrgicos se benefician más que los pacientes médicos, debido al mayor riesgo de delirio en estos pacientes, o las diferencias en el mecanismo subyacente de delirio.

Este estudio reportó características demográficas similares a las reportadas en la literatura, mayor riesgo a mayor edad, más frecuente en pacientes con múltiples comorbilidades, la principal causa desencadenante fue proceso infeccioso y el tipo de delirium más frecuente es el mixto. Se utilizó el modelo de predicción delirium (PREDELIRIC) con un alto valor predictivo a pesar de ser un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirium en pacientes críticos.

El presente estudio tiene varias limitaciones, ser unicéntrico, el tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal. Los resultados de nuestro estudio deben ser confirmados en un estudio con un diseño óptimo, en el presente estudio no demostramos la confiabilidad entre calificadores de las pruebas de detección CAM por nuestras enfermeras, algunas variables que podrían alterar los resultados y no fueron tomadas en cuenta como son, el uso de sondas y catéteres, polifarmacia, el estado cognitivo y funcional previo de los pacientes, red de apoyo de los familiares, estado nutricional.

Se deben realizar estudios, destacando si cuanto mayor es el riesgo predicho, la profilaxis es más eficaz con el haloperidol, si se benefician más de los pacientes quirúrgicos; dado los pocos efectos secundarios del haloperidol a dosis baja, considerar el efecto de una dosis profiláctica más alta.

CONCLUSIONES

El uso del haloperidol para la prevención del delirium en pacientes con alto riesgo para su desarrollo, no demostró diferencia significativa en comparación con el placebo en disminuir la incidencia de delirium en este estudio. No se demostró diferencia en la reducción de la duración del delirium en comparación al placebo. No se demostró reducción del inicio de los síntomas de delirium. No se demostró reducción en los días de estancia hospitalaria y no tuvo impacto en la mortalidad.

Consideramos que se requieren de estudios multicéntricos que incluyan una mayor cantidad de pacientes con los criterios empleados en este estudio, así como la comparación cabeza a cabeza con otros agentes antipsicóticos. Por lo que, por el momento, con los resultados que se obtuvieron en este estudio, no es posible recomendar el empleo del haloperidol en la profilaxis de delirium en pacientes con alto riesgo para su desarrollo.

PERSPECTIVAS

Se diseñaran nuevos estudios con mayor tamaño de muestra, idealmente metacéntrico para determinar la seguridad y eficacia del uso de antipsicóticos en general, incluyendo haloperidol, para tratar y prevenir el delirium en diversos tipos de población con alto riesgo para desarrollar delirium.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz-Santana Julio Alberto, Carrillo-Esper. Raúl. Delirium y disfunción cognitiva en el enfermo neurológico grave. Revista Mexicana de Anestesiología. Volumen 38, Suplemento 3, octubre- diciembre 2015
2. APA. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition, Text Revision ed.. American Psychiatric Association; Washington, DC: 2000
3. APA. DSM-V-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition, Text Revision ed. American Psychiatric Association; Washington, DC: 2013
4. Mary Ganguli, Deborah Blacker, Dan G. Blazer, ET.AL. Classification of Neurocognitive Disorders in DSMz-5: A Work in Progress. Am J Geriatr Psychiatry. Author. 2011 March ; 19(3): 205–21
5. Peter Jackson, Akra, Khan. Delirium in Critically Ill Patients. Crit Care Clin 31 (2015) 589–603
6. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. Semin Clin Neuropsychiatry 2000;5:75–85
7. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc 2006;54:479–84.
8. Juliana Barr, Gilles L. Fraser, Kathleen Puntillo, E. Wesley Ely, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. CriticalCare Medicine journal. January 2013, Volume 41, Number
9. Celis-Rodríguez E, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. Med Intensiva. 2013.
10. Martinez Relg Marta, Alfonso Silguero Sergio, Juncos Martínez Gema. Síndrome confusional agudo. Manual de residentes de Geriátría. Planta 28037 Madrid. 2011
11. Peter G. Lawlor, Shirley H. Bush. Delirium diagnosis, screening and management.. General supportive and palliative care Volume 8 Number 3 September 2014
12. Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al. Development and validation of PREDELIRIC (Prediction of Delirium in ICU Patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. BMJ 2012;344:e420.
13. Sandeep Grover, Natasha Kate. Assessment scales for delirium: A review. World J Psychiatr 2012 August 22; 2(4): 58-70

- 14 Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 941-8

- 15 Wei LA, Fearing MA, Sternberg E, Inouye SK. The Confusion Assessment Method (CAM): A systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:823-830.

16. Carrillo Esper Raúl, . Carrillo Córdova Jorge Raúl. Delirio en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21(1):38-44

17. Rodríguez Soto Yuliana. Delirium postoperatorio: implicación clínica y manejo. *Revista medica de costa rica y centroamerica LXX* (605) 19-23, 2013

18. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T (2007) Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD005594.

19. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S. et L. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubed patients: a randomised open-label trial. *CritiCare* 2009;13: R75

20. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, Weissfeld LA, Clermont G, Fink MP. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *CriticalCareMed* 2005;33:226-229

21. Kotaro Hatta, Yasuhiro Kishi, Ken Wada, Toshinari Odawara, ET. AL . Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 253–262

22. Doracheung, Brianwolfe, Heidiwald, Unsafe use of intravenous haloperidol: evaluation of recommendation- concordant care in hospitalized elderly adults. *jags* january 2013–vol. 61, no.

23. Shirley H. Bush, Salmaan Kanji, Jose I. Pereira , Daniel H.J. Davis et al. Treating an Established episode of delirium in palliative care: expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *Journal of pain and symptom management.* 2013.

24. Yoanna Skrobik . Can critical-care delirium be treated pharmacologically. *thelancet* Vol 1 September 2013

25. Benchalak Maneeton, Narong Maneeton, Manit Srisurapanont, et. al. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7 657–667

26. Hyung-Jun Yoon, Kyoung-Min Park, Won-Jung Choi, Soo-Hee Choi, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013 13:240

27. Valerie J Page, E Wesley Ely, Simon Gates, Xiao Bei Zhao, Timothy Alce, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 515–23
28. Boogaard Mark van den, Schoonhoven Lisette, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* 2013, 17:R9
29. Polina Teslyar MD, Veronika M, Stock M.D. Christopher M Wilk M.D. Ulas Camsari M.D. et al. Prophylaxis with Antipsychotic Medication Reduces the Risk of Post-Operative Delirium in Elderly Patients: A Meta-Analysis. *Psychosomatics* 2013; 54:124-131
30. Marshal, Gilmore M.S.N, David J. Wolfe, General Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence-but- no duration- in high-incidence samples: A meta-analysis *Hospital Psychiatry* 35 (2013) 370-375
31. Neufeld Karin J, Jirong Yue, Thomas N. Robinson. et al Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAGS* 64:705–714, 2016
32. Mark van den Boogaard, Lisette Schoonhoven, Theo van Achterberg, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* 2013, 17:R9
33. Shinji Fukata, Yasuji Kawabata, Ken Fujisiro, Yuichi Katagawa, Kojiro Kuroiwa, Hirotohi, et al Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Springer Japan* 2014
34. M. Gosch • J.A. Nicholas. *Zeitschrift für. Pharmacologic prevention of postoperative delirium. Gerontologie und Geriatrie* 2 • 2014
35. Mark Van Den Boogaard, Arjen J. Slooter, Roger JM. Brüggemann, Lisette Schoonhoven. Prevention of ICU delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials journal*/14/1/400 2013
36. E.W. Ely, B. Truman, A. Shintani, J.W.W. Thomason, A.P. Wheeler, S. Gordon. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) *JAMA*, 289 (2003), pp. 2983-2991
37. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Delirium en el anciano hospitalizado. México. Secretaria de salud. 2011