



# Eficacia de la profilaxis con haloperidol vs placebo en la prevención de delirio en pacientes con alto riesgo de padecerlo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna

Ruiz-Dangú DG<sup>1</sup>, Tamayo-Illescas AJ<sup>1</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>, Jiménez-Saab NG<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** el delirio es un síndrome clínico transitorio y reversible, ocurre frecuentemente en el marco de un proceso de enfermedad aguda, se caracteriza por la alteración de la conciencia que se acompaña de un cambio en las funciones cognoscitivas, sobreviene a lo largo de un breve periodo, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. El delirio constituye un problema de salud pública importante, se considera 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 la administración de medicamentos para prevenir el delirio en el paciente con enfermedad aguda.

**OBJETIVO:** comprobar la seguridad y eficacia de haloperidol para el tratamiento y profilaxis del delirio.

**MATERIAL Y MÉTODO:** ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, comparativo, en el que se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se calculó la escala PREDELIRIC al ingreso de los pacientes; se incluyeron en el estudio los pacientes con riesgo alto de delirio (PREDELIRIC >50%). Los pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos, en el grupo 1 se aplicaron medidas no farmacológicas de prevención de delirio más la administración de haloperidol profiláctico y el grupo 2 recibió medidas no farmacológicas de prevención de delirio más placebo.

**RESULTADOS:** se incluyeron 84 pacientes, distribuidos en dos grupos, cada uno con 42 pacientes, de los que 33 (40%) eran hombres. El 42% padeció delirio, el tipo mixto fue el más común. La profilaxis con haloperidol no demostró disminuir la incidencia de delirio (54 vs 46%, p=0.51) en comparación con el grupo control. El haloperidol profiláctico no ofreció diferencias significativas comparado con placebo en retrasar el inicio del delirio (media de 6.3 vs 6.8 días, p=0.98), en los días de estancia hospitalaria (mediana 9.5 vs 12 días, p=0.56) o en la duración del delirio (media 3 vs 3.5 días, p=0.32); tampoco tuvo efecto en la mortalidad (20 vs 10%, p=0.21). No se informaron efectos secundarios con la administración de haloperidol.

**CONCLUSIONES:** la administración de haloperidol para la prevención del delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo no demostró

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

**Recibido:** 27 de octubre 2016

**Aceptado:** febrero 2017

## Correspondencia

Dra. Diana Gabriela Ruiz Dangú  
aluxe\_char@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Ruiz-Dangú DG, Tamayo-Illescas AJ, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L, Jiménez-Saab NG. Eficacia de la profilaxis con haloperidol vs placebo en la prevención de delirio en pacientes con alto riesgo de padecerlo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):310-322.



diferencia significativa en comparación con el placebo en disminuir la incidencia de delirio, en retrasar el inicio de los síntomas, en la reducción de su duración, en reducir los días de estancia hospitalaria ni en la mortalidad. De acuerdo con nuestros resultados, por el momento no es posible recomendar la administración de haloperidol en la profilaxis de delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo.

**PALABRAS CLAVE:** delirio, profilaxis, haloperidol.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):310-322.

## Efficacy of prophylaxis with haloperidol vs placebo in the prevention of delirium in patients with risk of suffering it hospitalized in an Internal Medicine service.

Ruiz-Dangú DG<sup>1</sup>, Tamayo-Illescas AJ<sup>1</sup>, Vargas-Ayala G<sup>2</sup>, Rodríguez-López L<sup>2</sup>, Jiménez-Saab NG<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Delirium is a clinical transitory and reversible syndrome, occurs frequently in a setting of an acute disease process, it is characterized by the disorder of the consciousness accompanied by a change in the cognitive functions, it occurs throughout a brief period, usually hours or days and tends to vary during the day. Delirium is an important public health problem and it is considered independent predictor of negative clinical results with increased mortality, hospital stay, attention cost and cognitive damage to long-term. The available evidence does not support the administration of drugs to prevent delirium in patients with acute disease.

**OBJECTIVE:** To prove the safety and efficacy of haloperidol for the treatment and prophylaxis of delirium.

**MATERIAL AND METHOD:** A clinical, controlled, prospective, cross-sectional, comparative study was done, in which patients hospitalized at Internal Medicine service of General Hospital Xoco, Mexico City, were included. Scale PREDELIRIC was calculated at the entering of patients, including in the study those with high risk of delirium (PREDELIRIC >50%). Patients were randomly distributed into two groups, in the group 1 non pharmacological measures of delirium prevention were applied plus the administration of prophylactic haloperidol and group 2 was given non pharmacological measures of delirium prevention plus placebo.

**RESULTS:** There were included 84 patients, distributed into two groups, each one with 42 patients, from which 33 (40%) were male; 42% suffer delirium, mix type was the most common. Prophylaxis with haloperidol did not show to reduce the incidence of delirium (54% vs 46%, p=0.51) compared with control group. Prophylactic haloperidol

did not show significant differences compared to placebo in delaying the beginning of delirium (mean of 6.3 days vs 6.8 days,  $p=0.98$ ), in days of hospital stay (mean 9.5 vs 12 days,  $p=0.56$ ), or in the lasting of delirium (mean 3 vs 3.5 days,  $p=0.32$ ). Prophylaxis with haloperidol did not show either effect on mortality (20% vs 10%,  $p=0.21$ ). There were not secondary effects with haloperidol.

**CONCLUSIONS:** Haloperidol administration to prevent delirium in patients with high risk of having it did not show significant difference compared to placebo in reducing delirium incidence, delaying the starting of symptoms, in reducing their lasting, in reducing the hospital stay nor in reducing mortality. According to our results, by now it is not possible to recommend the administration of haloperidol in the prophylaxis of delirium in patients with high risk of having it.

**KEYWORDS:** delirium; prophylaxis; haloperidol

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

#### Correspondence

Dra. Diana Gabriela Ruiz Dangú<sup>1</sup>  
aluxe\_char@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El delirio es un síndrome clínico transitorio y reversible, ocurre frecuentemente en el marco de un proceso de enfermedad aguda y no puede ser explicado sólo 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 permanentes.<sup>1</sup> La característica esencial del delirio consiste en la alteración de la conciencia que se acompaña de un cambio de las funciones cognoscitivas que no puede explicarse por la preexistencia o aparición de una demencia. La alteración sobreviene a lo largo de un breve periodo, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. A través de la historia clínica, del examen físico o de las pruebas de laboratorio se demuestra que el delirio 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 factores.<sup>2</sup>

El concepto delirio ha evolucionado a través del tiempo, deriva del latín *delirare* que significa “fuera de ruta”, en la actualidad también se llama “estado confusional agudo” o insuficiencia cerebral aguda. El delirio se define, según la quinta edición de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5), con los siguientes criterios:<sup>3</sup>

- A. 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 ocurre en un corto periodo (habitualmente en horas o unos pocos días), representa un cambio de la atención y el conocimiento basal, y tiende a fluctuar en gravedad durante el curso de un día.
- C. 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, como el estado de coma.
- E. Hay evidencia en la historia clínica, 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 se debe a múltiples causas.

El delirio se clasifica de acuerdo con el nivel de alerta y de actividad psicomotora (**Cuadro 1**). La clasificación clínica es:<sup>4,5</sup>

La proporción en cuanto al sexo refleja que la población geriátrica (en la que la proporción de mujeres a varones aumenta con la edad) es el grupo con mayor riesgo de padecer delirio. Los síntomas del delirio 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 delirio completo en un periodo de tres días. El cuadro puede aliviarse en pocas horas o persistir durante semanas, en especial en sujetos con demencia coexistente.<sup>7</sup>

Se ha descrito que en sujetos mayores de 65 años hospitalizados por enfermedad médica, aproximadamente 10% puede padecer delirio en el momento de su admisión, mientras que otro 10 a 15% puede padecerlo durante su estancia hospitalaria.<sup>8</sup>

### Epidemiología

El delirio tiene incidencia elevada 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 delirio puede ser, incluso, de 14%. Entre los pacientes hospitalizados ocurre en 10 a 34% de los que se encargan del cuidado de instalaciones a largo plazo, en 30% de los sujetos en departamentos de urgencias, y en 10 a 42% durante la estancia hospitalaria. Complica 17 a 61% de los procedimientos quirúrgicos

**Cuadro 1.** Tipos de delirio

	Hiperactivo	Hipoactivo	Mixto
Síntomas	Alucinaciones, delirio, agitación psicomotriz	Somnoliento, decaído, bradipsíquico	Combinación de ambos
Causa	Síndromes de abstinencia, consumo de esteroides	Encefalopatías metabólicas, intoxicación por benzodiacepinas, deshidratación	Combinación de ambos
Fisiopatología	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
Porcentaje en UCI	1.6	43.5	54.1
Pronóstico	Bueno	Malo	Variable
Edad	Jóvenes	Ancianos	Cualquier edad
Alteración del ciclo sueño-vigilia	Común	Poco común	Común

Tomado de las referencias 6 y 7.

mayores y afecta a 25-83% de los pacientes al final de la vida.

Más de 7 millones de pacientes hospitalizados sufre delirio cada año. Entre los pacientes hospitalizados que supervivieron a su episodio de delirio, las tasas de delirio persistente son altas (45%), de 33% al primer mes, de 26% a los tres meses y de 21% a los seis meses.

El delirio 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 Estados Unidos. Es un importante factor de predicción independiente de resultados clínicos negativos, que incluyen aumento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, del costo de la atención y del deterioro cognitivo a largo plazo consistente con un estado de demencia similar.<sup>5</sup>

En 1996 Inouye y Charpentier<sup>9</sup> identificaron los factores de riesgo precipitantes de delirio en una población de 160 pacientes mayores de 70 años ingresados en un hospital. La incidencia de delirio fue de 18%. Los factores de riesgo asociados con su aparición fueron: limitación física, desnutrición, administración de tres o más fármacos, sonda vesical y un evento iatrogénico. Al tomarlos como referencia, se desarrolló y validó un modelo predictivo, asignando un punto por cada factor. La tasa de delirio por persona en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fue de 3, 20 y 59%, respectivamente.<sup>10</sup> Los factores de riesgo pueden dividirse en modificables y no modificables (**Cuadro 2**).<sup>11</sup>

#### Diagnóstico

La vigilancia de los pacientes críticos con instrumentos de evaluación para el delirio válidos y fiables permite a los médicos detectar y tratar el delirio en un periodo menor y mejorar los resultados del tratamiento global del paciente.

Se evalúan alteraciones en la orientación, atención, memoria, lenguaje y nivel de conciencia. No debe limitarse la valoración a la impresión subjetiva del facultativo y tampoco utilizar pruebas psicométricas como el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) al no estar validadas para evaluar el delirio.<sup>12</sup> Se recomienda, por el contrario, el uso de escalas de valoración que estén validadas para apoyar el diagnóstico y evaluar su gravedad (**Cuadro 3**). El patrón de referencia para el diagnóstico son los criterios DSM-V-TR, pero disponemos de otros instrumentos más sencillos en la práctica clínica, de ellos, el que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad es el CAM (*Confusion Assessment Method*).<sup>11</sup>

PRE-DELIRIC (*PREDiction of DELIRium for Intensive Care patients*) es un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirio en pacientes críticos. Integra 10 factores de riesgo: edad, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), daño neurológico, tipo de paciente quirúrgico, médico o traumatizado), infección, acidosis metabólica, administración de opioides, sedantes (benzodiazepinas o propofol), uremia y admisión urgente (**Cuadro 4**).<sup>13</sup> 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 riesgo alto e iniciar de manera temprana medidas preventivas dirigidas.<sup>10</sup>

En la práctica clínica para la vigilancia y diagnóstico del delirio 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 con el Método de Evaluación de Confusión en la UCI (CAM-ICU). Todos los pacientes con respuesta mínima con la escala *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) de -3 a +4 serán valorados con el CAM-ICU.<sup>14</sup>

**Cuadro 2.** Factores de riesgo

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad avanzada	Deterioro sensorial (visión/audición)
Sexo masculino	Consumo o dependencia de tóxicos y fármacos (sobre todo hipnóticos, narcóticos, fármacos anticolinérgicos, corticoesteroides). Enolismo
Deterioro cognitivo o demencia	Polifarmacia
Antecedentes de delirio. Depresión o ansiedad	Malnutrición. Deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas
Deterioro funcional, trastorno de la marcha, inmovilidad, caídas	Factores relacionados con la hospitalización: Inmovilidad, uso de medidas de contención física, dolor, uso de sondas y vías. Estrés psicosocial o privación de sueño
Múltiples comorbilidades	
Ictus, enfermedad neurológica	
Enfermedad hepática o renal crónica	
Cirugía reciente. Fractura de cadera	
Enfermedad terminal	

**Cuadro 3.** Escalas de valoración de delirio

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

La escala de *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) fue desarrollada en 1999 por un equipo multidisciplinario 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 delirio 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.<sup>14</sup>

La mejor herramienta para diagnóstico de delirio, 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 delirio de otros tipos de deterioro cognitivo.

La validación concurrente con diagnóstico psiquiátrico reveló sensibilidad de 94 a 100% y especificidad de 90 a 95%. El CAM se correlacionó significativamente con el Mini Examen del

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

El riesgo de delirio se calculará con la fórmula riesgo de delirio=1/(1+ exp<sup>-</sup> [-6.31])

- +0.04×edad
- +0.06×APACHE 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 con traumatismo craneoencefálico
- +1.05 infección
- +0.29 acidosis metabólica (pH<7.35 con HCO<sub>3</sub> <24 mmol/L)
- 0 no administración de morfina
- +0.41 para dosis de morfina 0.01 a 0.71 mg/24 h
- +0.13 para dosis de morfina 0.72 a 18.6 mg/24 h
- +0.51 para dosis de morfina >18.6/24h
- +1.39 por consumo de sedantes
- +0.03×urea plasmática (mmol/L)
- +0.40 ingreso urgente

Adaptado de la referencia 13.

Esta herramienta puede aplicarse en menos de cinco minutos. Se correlaciona estrechamente con los criterios del DSM-IV para el delirio. Hay una tasa de falsos positivos de 10% y el instrumento no se ha probado ampliamente como una herramienta de cabecera para los evaluadores de enfermería. La herramienta identifica la presencia o ausencia de delirio, pero no evalúa la gravedad de la condición, por lo que es menos útil para detectar la mejoría clínica o deterioro.<sup>16</sup>

### Tratamiento

El primer paso en el tratamiento del delirio 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, retiro temprano de catéteres, estimulación visual y auditiva, manejo adecuado del dolor y minimización del ruido y la luz artificial. Con estas intervenciones se reduce la incidencia del delirio incluso en 40%.<sup>10</sup>

Estado Mental, la Escala Analógica Visual para la confusión y la prueba de retención de dígitos.<sup>15</sup>

En la actualidad no existe tratamiento farmacológico aprobado por la Dirección de Alimentos y

**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 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

Adaptado de la referencia 38.

**Cuadro 6.** Escala CAM (*Confusion Assessment Method*)

1. Inicio agudo y curso fluctuante
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente?</li> <li>• ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alterando periodos normales con estado de confusión de severidad variable?</li> </ul>
2. Desatención
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿El paciente tiene dificultades para fijar la atención? (por ejemplo, se distrae fácilmente, es difícil mantener una conversación; las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa, contesta una por otra o tiene dificultad para saber de qué estaba hablando)</li> </ul>
3. Pensamiento desorganizado
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿El paciente tiene un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de manera impredecible?</li> </ul>
4. Alteración del nivel de conciencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Qué nivel de conciencia (como capacidad de ser influido por el entorno) muestra el paciente?           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alerta (normal)</li> <li>• Vigilante (hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)</li> <li>• Letárgico (inhibido, somnoliento)</li> <li>• Estuporoso (es difícil despertar)</li> </ul> </li> </ul>

Para el diagnóstico de delirio se necesitan los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento del delirio. No se dispone de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo que hayan establecido la eficacia o seguridad de cualquier agente antipsicótico en el tratamiento del delirio en pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

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 anecdóticos.<sup>17</sup>

El haloperidol es una butirofenona con efecto antimicótico. No suprime el reflejo respiratorio y actúa como antagonista dopamínérgico 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) se han estudiado extensamente en pacientes graves. En pacientes en la unidad de cuidados intensivos se recomienda iniciar con dosis bajas por vía intravenosa de haloperidol, 2.5 a 5 mg en intervalos de 20 a 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 vigilancia estrecha 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 laringeos, hipertermia maligna, efectos anticolinérgicos y desregulación del metabolismo de la glucosa y lípidos.<sup>18</sup>

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 vía intravenosa o intramuscular y reevaluar en 30 a 90 minutos, repetir dosis si es necesario. Otros fármacos prescritos son risperidona 0.25-1 mg vía oral cada 12 horas, quetiapina 25-50 mg vía oral cada 12 horas, planzapina 2.5-5 mg vía oral, intravenosa o intramuscular cada 24 horas.<sup>19</sup>

Lonergan y su grupo<sup>20</sup> compararon el haloperidol vs risperidona, olanzapina y quetiapina en el tratamiento del delirio. Los resultados no demostraron diferencia significativa en el efecto global de los antipsicóticos atípicos en el control del delirio en comparación con el haloperidol (OR 0.63 [IC95%: 0.29 a 1.38]). En relación con los efectos adversos el haloperidol a dosis bajas no tuvo incidencia de eventos adversos mayor que los antipsicóticos atípicos. El haloperidol a

dosis altas ( $>4.5$  mg/día) se asoció con mayor incidencia de efectos extrapiramidales en comparación con la olanzapina.

Reade y colaboradores<sup>21</sup> evaluaron la administración de dexmedetomidina vs haloperidol en 20 enfermos con fracaso de “destete” por agitación. Los pacientes asignados al grupo de dexmedetomidina se extubaron más rápidamente que los del grupo de haloperidol. La dexmedetomidina disminuyó de manera significativa la estancia en la unidad de cuidados intensivos.

No existen datos sólidos acerca de la administración de haloperidol en pacientes no ingresados en la unidad de cuidados intensivos; carecemos de ensayos prospectivos que hayan comprobado la seguridad y eficacia del haloperidol para el tratamiento y profilaxis del delirio en los pacientes, por lo que se requieren más investigaciones para determinar la seguridad y eficacia de la administración de antipsicóticos en general, incluido el haloperidol, para tratar y prevenir el delirio.<sup>9,22-29</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, comparativo para determinar la eficacia terapéutica del haloperidol vs placebo en la prevención del delirio en individuos con alto riesgo de padecerlo. Se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se calculó la escala PREDELIRIC a su ingreso, incluyendo en el estudio a los pacientes con riesgo alto de delirio (PREDELIRIC $>50\%$ ). Los pacientes se dividieron en dos grupos, en el grupo 1 se aplicaron medidas no farmacológicas de prevención de delirio más la administración de haloperidol 1 mg/8 h IV, excepto los pacientes mayores de 80 años de edad, con peso menor de 50 kg, Cr mayor de 150 mmol/L, bilirrubina sérica mayor de 50 mmol/L a quienes se administró 0.5 mg/8 h IV.

El grupo 2 recibió medidas no farmacológicas de prevención de delirio 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 los pacientes que padecieran delirio. Al momento de padecer delirio se clasificó el tipo de delirio de acuerdo con la escala RASS (hipoactivo, hiperactivo o mixto). El estudio se realizó con base en las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y previa aprobación por el Comité de Ética de la unidad.

## RESULTADOS

Se estudiaron 84 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco (**Cuadro 7**), distribuidos en dos grupos, cada uno con 42 pacientes.

Encontramos que 35 pacientes (42%) padecieron delirio, el delirio mixto fue el tipo más común de manifestación en 22 pacientes (63%). Los pacientes que recibieron haloperidol no padecieron eventos adversos. En cuanto a la mortalidad, 12 pacientes fallecieron (14%), aunque por causas diferentes al delirio.

De los 35 pacientes que padecieron delirio, 13 (37%) eran hombres, con relación mujer:hombre de 1.7:1.

Al hacer el análisis bivariado (**Cuadro 8**) encontramos que padecieron delirio 19 pacientes del grupo que recibió haloperidol profiláctico y 16 de los que recibieron placebo, con intervalos imprecisos, esta asociación no fue estadísticamente significativa (54 vs 46%, p=0.51).

Al comparar las variables cuantitativas de los grupos haloperidol y placebo obtuvimos la media en el inicio del delirio que fue de 6.3 y 6.8

**Cuadro 7.** Características de los pacientes

Variable	Frecuencia (%)
<b>Género</b>	
Masculino	33 (39)
Femenino	51 (61)
<b>Diagnóstico al ingreso</b>	
Infeccioso	58 (69)
No infeccioso	26 (31)
<b>Comorbilidades</b>	
Sí	83 (99)
No	1 (1)
<b>Delirio (CAM)</b>	
Sí	35 (42)
No	49 (58)
<b>Tipo de delirio</b>	
Hipoactivo	7 (20)
Hiperactivo	6 (17)
Mixto	22 (63)

**Cuadro 8.** Análisis bivariado de asociación de delirio

Haloperidol	Delirio		RMP	IC 95%	p
	Sí, núm. (%)	No, núm. (%)			
Sí	19 (54)	23 (47)	1		
No	16 (46)	26 (53)	1.34	0.56 - 3.2	0.51

 $\chi^2$ 

RMP: razón de momios de prevalencia.

días, respectivamente. La distribución de ambos grupos fue similar ( $p=0.98$ ). En cuanto a los días estancias, en el grupo de haloperidol la mediana fue de 9.5 días y en los pacientes con placebo fue de 12 días, con distribución homogénea en ambos sexos ( $p=0.56$ ). En cuanto a la duración del delirio encontramos que en los que recibieron haloperidol la media fue de 3 días y en los pacientes que recibieron placebo la media fue de 3.5 días, con distribución similar ( $p=0.32$ ).

**Cuadro 9**

## DISCUSIÓN

El delirio 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 la administración de medicamentos para prevenir el delirio en el paciente con afección aguda.

Los agentes antipsicóticos, administrados como profilaxis y en dosis bajas se han estudiado y asociado con inconsistente disminución en la incidencia, la gravedad y la duración del delirio.<sup>30-34</sup> El haloperidol se recomienda como fármaco para el tratamiento del delirio; sin embargo, su papel en la profilaxis no está bien establecido.

En un estudio de cohorte,<sup>5</sup> se encontró que en 1,000 pacientes con ventilación mecánica de más de 48 horas de duración, el haloperidol se asoció con reducción en la mortalidad hospitalaria en comparación con los que no recibieron este medicamento, el efecto protector del haloperidol se mantuvo después de controlar otros importantes factores de pronóstico, como edad, comorbilidades, puntuación de gravedad, disfunción de órganos y el diagnóstico de ingreso.

Tres metanálisis reportaron datos inconsistentes, Teslyar y su grupo<sup>35</sup> encontraron en cinco estudios reducción de 50% en el riesgo relativo de delirio entre los que recibieron la medicación antipsicótica en comparación con el placebo en pacientes de edad avanzada en el período posoperatorio. Gilmore y colaboradores<sup>36</sup> 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. En 2016 Neufeld y colaboradores<sup>37</sup> realizaron un metanálisis que

**Cuadro 9.** Características de pacientes con riesgo alto de delirio según el grupo de estudio

Variable	Con haloperidol					Sin haloperidol					
	Núm.	Media	Mediana	Desviación estándar	RIC	Núm.	Media	Mediana	Desviación estándar	RIC	P
Tiempo de inicio del delirio	19	6.3	5	3.7	7	16	6.8	7	3.9	12	≤ 0.98
Días de hospitalización	42	10.6	9.5	4.9	8	42	11.9	12	4.5	7	≥ 0.56
Duración del delirio	19	3	3	0.9	2	16	3.5	3	0.89	1	≥ 0.32

RIC: rango intercuartil.

incluyó 19 estudios, siete de ellos comparan los antipsicóticos vs placebo o ningún tratamiento para la prevención del delirio después de una cirugía; la administración de antipsicóticos no tuvo efecto significativo en la incidencia de delirio, no se asoció con el cambio en la duración, la gravedad, o reducción de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, con alta heterogeneidad entre los estudios.

Nuestro estudio intentó demostrar si el haloperidol podría jugar un papel profiláctico en el delirio y debido a los resultados variables en la bibliografía, decidimos seleccionar a los pacientes con varios factores de riesgo y, por tanto, riesgo alto de padecerlo, aplicando para tal fin una escala de predicción (PREDELIRIC), e incluimos en el estudio a los pacientes con riesgo mayor de 50%. Nuestros resultados sugieren que el tratamiento profiláctico con haloperidol en pacientes con riesgo alto de delirio no ofrece diferencias significativas en comparación con placebo en disminuir la incidencia de delirio; en los pacientes que padecieron delirio la administración de haloperidol no demostró reducción de la duración del delirio, del inicio de los síntomas, de los días de hospitalización, ni tuvo efecto en la mortalidad.

Estudios previos de estas características se han publicado poco, Booggard y su grupo<sup>30</sup> encontraron que el tratamiento profiláctico

con haloperidol a dosis bajas en pacientes críticamente enfermos con riesgo alto de delirio probablemente tiene efectos benéficos. Aunque el beneficio potencial puede verse en poblaciones con riesgo alto de delirio y críticamente enfermos, debido al modesto efecto protector de los antipsicóticos y sus posibles reacciones adversas, no hay pruebas suficientes para apoyar su administración universal como un agente preventivo. Consideramos que se debe investigar si algún otro tipo de población podría beneficiarse con la administración 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 bibliografía, mayor riesgo a mayor edad, más frecuente en pacientes con múltiples comorbilidades, la principal causa desencadenante fue el proceso infeccioso y el tipo de delirio más frecuente es el mixto. Se utilizó el modelo de predicción de delirio (PREDELIRIC) con un valor predictivo alto a pesar de ser un modelo desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirio en pacientes críticos.

Este estudio tiene varias limitaciones, ser unicéntrico, el tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal. Los resultados de nuestro



estudio deben confirmarse en un estudio con un diseño óptimo, en éste no demostramos la confiabilidad entre calificadores de las pruebas de detección CAM por nuestras enfermeras, algunas variables que podrían alterar los resultados y no se tomaron en cuenta, como el uso de sondas y catéteres, polifarmacia, el estado cognitivo y funcional previo de los pacientes, red de apoyo de los familiares y el estado nutricional.

Deben realizarse estudios que destaque si cuanto mayor es el riesgo predicho, la profilaxis es más eficaz con el haloperidol, si se benefician más los pacientes quirúrgicos y, debido a los pocos efectos secundarios del haloperidol a dosis baja, consideren el efecto de una dosis profiláctica más alta.

## CONCLUSIONES

La administración de haloperidol para la preventión del delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo no demostró diferencia significativa en comparación con el placebo en disminuir la incidencia de delirio en este estudio. No se demostró diferencia en la reducción de la duración del delirio en comparación con el placebo. No se demostró reducción del inicio de los síntomas de delirio ni en los días de estancia hospitalaria y no tuvo efecto en la mortalidad.

Consideramos que se requieren estudios multicéntricos que incluyan mayor cantidad de pacientes con los criterios usados 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 la administración del haloperidol en la profilaxis de delirio en pacientes con riesgo alto de padecerlo.

## PERSPECTIVAS

Se diseñarán nuevos estudios con mayor tamaño de muestra, idealmente metacéntrico, para determinar la seguridad y eficacia de la administración de antipsicóticos en general, incluido el haloperidol, para tratar y prevenir el delirio en diversos tipos de población con riesgo alto de padecer delirio.

## REFERENCIAS

1. Cruz-Santana JA, Carrillo-Esper R. Delirium y disfunción cognitiva en el enfermo neurológico grave. Revista Mexicana de Anestesiología 2015;38(Suplemento 3).
2. APA. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Text Revision ed. American Psychiatric Association, Washington, DC: 2000.
3. APA. DSM-V-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Text Revision ed. American Psychiatric Association; Washington, DC: 2013.
4. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, et al. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: A work in progress. Am J Geriatr Psychiatry 2011 March;19(3):205-21.
5. Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. Crit Care Clin 2015;31:589-603.
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. Barr J, Fraser GL, Puntillio K, Wesley E, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013;41.
9. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, et al. Multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 1999;340(9):669-76.
10. 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.
11. Martínez-Relg M, Alfonso-Silguero S, Juncos-Martínez G. Síndrome confusional agudo. Manual de residentes de Gariatria. Planta 28037 Madrid, 2011.
12. Lawlor PG, Bush SH. Delirium diagnosis, screening and management. Curr Opin Support Palliat Care 2014;8(3):286-295.
13. 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.

14. Sandeep Grover, Natasha Kate. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatr* 2012;2(4):58-70.
15. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
16. 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.
17. Carrillo Esper R, Carrillo Córdova JR. Delirio en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21(1):38-44.
18. Rodríguez Soto Y. Delirium postoperatorio: implicación clínica y manejo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2013:LXX(605):19-23.
19. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Delirium en el anciano hospitalizado. México: Secretaría de Salud, 2011.
20. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD005594.
21. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
22. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, Weissfeld LA, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005;33:226-229.
23. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, 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.
24. Cheung D, Wolfe B, Wald H, et al. Unsafe use of intravenous haloperidol: evaluation of recommendation-concordant care in hospitalized elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:160-161.
25. Bush SH, Kanji S, Pereira JI, Davis D, 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. *J Pain Symptom Manage* 2013.
26. Skrobik Y. Can critical-care delirium be treated pharmacologically. *Lancet* 2013.
27. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:657-667.
28. Hyung-Jun Y, Kyoung-Min P, Won-Jung C, Soo-Hee C, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical anti-psychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013;13:240.
29. Page VJ, Ely EW, Gates S, Bei Zhao X, 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;1:151-23.
30. Boogaard M, Schoonhoven L, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* 2013;17:R9.
31. Boogaard M, Schoonhoven L, Achterberg T, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* 2013;17:R9.
32. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, et al. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. Springer Japan 2014.
33. Gosch M, Nicholas JA. Pharmacologic prevention of postoperative delirium. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47:105-109.
34. van den Boogaard M, Slooter AJ, Brüggemann RJ, et al. Prevention of ICU delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:400.
35. Teslyar P, Stock VM, Wilk C, Camsari U, et al. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of postoperative delirium in elderly patients: A meta-analysis. *Psychosomatics* 2013;54:124-131.
36. Gilmore M, Wolfe DJ. General antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence –but no duration– in high-incidence samples: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:370-375.
37. Neufeld KJ, Jirong Y, Robinson T, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *JAGS* 2016;64:705-714.
38. 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.