

Revisión de la literatura

Posibles alternativas terapéuticas farmacológicas al haloperidol para el Delirium: Revisión de tema.

Possible pharmacological therapeutic alternatives to haloperidol for Delirium: A thematic review.

Isabella Prada-Betancourt^{1,a}, Valentina Pulido-Vivas^{1,a}, Andrés-Felipe Zapata^{1,a}, Juan-José Del Castillo-Pinto^{1,a},
Silverio Garzón-Gaviria^{2,a}

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
 2. Biólogo, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Isabella Prada Betancourt
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3842-9318>
Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali (Colombia).
E-mail: isapb97@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 24 de noviembre de 2022.

ACEPTADO: 08 de mayo de 2023.

RESUMEN

Introducción: El Delirium en un síndrome psiquiátrico con una alta incidencia en Colombia y el mundo, convirtiéndolo en una enfermedad de gran relevancia en el área de urgencias, hospitalización y cuidados intensivos (UCI), su tratamiento farmacológico de primera línea durante muchas décadas ha sido el haloperidol, el cual genera muchos efectos adversos a nivel de sistema nervioso central (SNC), por lo que es adecuado buscar un manejo alternativo. **Objetivo:** Describir las alternativas terapéuticas diferentes al haloperidol para el Delirium de acuerdo a la literatura actual publicada. **Materiales y métodos:** Se realizó una Revisión Narrativa de la literatura actual con artículos de investigación y reporte de casos de las bases de datos Medline y Scielo basados en el estudio de pacientes mayores de 18 años con delirium que consultaron a urgencias, estuvieron hospitalizados o en la unidad de cuidados intensivos (UCI) manejados con haloperidol o diferentes alternativas farmacológicas. Resultados: Se compararon los diferentes estudios sobre el delirium en diferentes áreas hospitalarias manejado con haloperidol y/o con otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas, encontrando que aún faltan investigaciones más profundas y con muestras poblacionales mayores para determinar el nivel de seguridad del haloperidol y su alternativa farmacológica de uso en el futuro. **Conclusiones:** En la literatura actual se encuentran numerosos estudios aleatorizados y observacionales comparando el haloperidol con antipsicóticos de segunda generación, benzodiazepinas, al igual que con otros fármacos más recientes como el Suvorexant y Dexmedetomidina con resultados prometedores. En los metanálisis incluidos en las revisiones las conclusiones son similares: la mayoría de estudios realizados tienen sesgos metodológicos que imposibilitan hasta el día de hoy emitir un esquema farmacológico óptimo para el tratamiento del Delirium.

Palabras clave: Haloperidol, Delirium, farmacología, agentes antipsicóticos, efectos secundarios y reacciones adversas relacionados con los medicamentos, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Background: Delirium is a psychiatric syndrome with a high incidence in Colombia and around the world, making it a disease of significant relevance in emergency, hospitalization, and intensive care (ICU) settings. For many decades, haloperidol has been the first-line pharmacological treatment. However, this medication generates numerous adverse effects on the central nervous system (CNS), necessitating the search for alternative management options. **Aim:** This study aims to describe the different therapeutic alternatives to haloperidol for delirium, based on the current published literature. **Materials and methods:** A Narrative Review of the current literature was conducted, encompassing research articles and case reports from the Medline and Scielo databases. The study focused on patients over 18 years of age with delirium, who sought emergency room consultation, were hospitalized, or admitted to the intensive care unit (ICU), and were managed with haloperidol or different pharmacological alternatives. The objective was to identify and publicize potential agents with better evidence in delirium management and fewer adverse effects in the majority of the population. **Results:** The review compared various studies on delirium in different hospital areas managed with haloperidol and/or other pharmacological and non-pharmacological alternatives. However, it was noted that more in-depth investigations with larger population samples are required to determine the safety level of haloperidol and its pharmacological alternatives in the future. Nevertheless, the study provides valuable guidance for healthcare personnel in selecting the best pharmacological treatment, considering the variables unique to each patient. **Conclusions:** The current literature offers numerous randomized trials and observational studies that compare haloperidol with other antipsychotics, benzodiazepines, and other emerging drugs such as Suvorexant and Dexmedetomidine in delirium management, yielding promising results. The included meta-analyses in the review highlight similar conclusions: the majority of studies exhibit methodological biases, making it challenging to establish an optimal pharmacological scheme for delirium treatment. Therefore, it is crucial to address the underlying pathology of delirium and personalize the pharmacological and non-pharmacological treatment based on the individual needs and characteristics of each patient.

Key words: Haloperidol, Delirium, pharmacology, antipsychotic agents, drug related side effects and adverse reactions, central nervous system.

Prada-Betancourt I, Pulido-Vivas V, Zapata AF, Del Castillo-Pinto JJ, Garzón S. Posibles alternativas terapéuticas farmacológicas al haloperidol para el Delirium: Revisión de tema. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):71-80.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El Delirium es un síndrome psiquiátrico multifactorial reversible que genera disminución de la comprensión, coherencia y capacidad de razonar secundario a una condición clínica subyacente. Es agudo y fluctúa en severidad y sintomatología que van desde la agitación y alucinaciones, hasta la somnolencia e inactividad. Se estima que el Delirium tiene una prevalencia del 15% en pacientes mayores de 65% que se encuentran en las salas de emergencia con un alto costo para los sistemas de salud.¹

Históricamente el Haloperidol ha sido utilizado como terapia farmacológica en el tratamiento del Delirium. Este antagonista de receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT_{2a} es el que presenta mayor toxicidad extrapiramidal dentro de los antipsicóticos de primera generación² y se encuentra entre los fármacos que producen entidades graves como el síndrome neuroléptico maligno.³

En la literatura actual existen muchas investigaciones y metanálisis comparando la efectividad y seguridad del Haloperidol frente a otros medicamentos nuevos como tratamiento farmacológico para el Delirium. Sin embargo, todavía no se puede establecer un consenso sobre la terapia de elección,⁴ por lo que es necesario comprender las características del Haloperidol y describir los esquemas propuestos para este síndrome. Por tanto, esta revisión se centra en describir las alternativas terapéuticas diferentes al haloperidol para el tratamiento farmacológico del Delirium de acuerdo a la literatura actual publicada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se consultó en las bases de datos Medline y Scielo estudios controlados aleatorizados, revisiones de tema y metaanálisis que compararon y discutieron los principales fármacos sugeridos hasta el momento para el tratamiento y prevención del Delirium en pacientes críticos y no críticos al igual que en pacientes adultos mayores y en postoperatorio. De igual forma, se consultó en la base de datos de Medline y se recopiló información de ensayos clínicos y metaanálisis sobre el Haloperidol respecto a su papel en la prevención, tratamiento e incidencia de efectos adversos en el Delirium con el fin de encontrar evidencia válida sobre su indicación utilizando el método de búsqueda por palabras claves.

Se realizó una breve descripción sobre el Delirium y el Haloperidol, consultando las bases de datos ya descritas. Posterior a esto se muestran los resultados encontrados en la literatura sobre el Delirium de manera detallada, e igualmente se describen los hallazgos encontrados acerca del Haloperidol y los diferentes tipos de fármacos que se podrían utilizar como terapia alternativa para dicha enfermedad, basándose en su farmacológica, efectos adversos y función en la patología.

Dentro de los criterios de exclusión están los efectos adversos del haloperidol en otros sistemas diferentes al sistema nervioso central y otros trastornos psiquiátricos y neurológicos tratados con haloperidol. El sesgo de información se controló mediante la búsqueda verás de artículos validados por las revistas y bases de datos confiables de ciencias de la salud. El sesgo de selección de cada artículo se trató de minimizar verificando el nivel de evidencia de donde se obtenía la información. La variable dependiente fue “Delirium” y las independientes fueron todas las variables clínicas, factores de riesgo y antecedentes personales, al igual que el haloperidol y los diferentes tipos de medicamentos alternativos estudiados.

RESULTADOS

En Colombia el Delirium tiene una incidencia de 8,3% en los pacientes ingresados al hospital y en la unidad de cuidados intensivos del 7,3%.⁵ En la población general, el Delirium es un marcador de severidad de cualquier enfermedad de base, presentando una prevalencia del 10 al 30%,⁶ en las admisiones hospitalarias varía del 14-24% y durante la estancia hospitalaria aumenta del 6-56% en los hospitales generales.⁷ Con respecto al impacto a largo plazo, un metanálisis donde se incluyeron 3000 personas que fueron seguidas durante una media de 22,7 meses, evidenció que el Delirium fue asociado con un mayor riesgo de muerte de forma independiente;⁸ de igual forma varios estudios han relacionado el Delirium con la función cognitiva a largo plazo.^{9,10}

Delirium

El Delirium se define como un síndrome neuropsiquiátrico que se caracteriza por el desarrollo agudo de un déficit en los procesos cognitivos e incluso se podría definir como una disfunción cerebral aguda.¹¹ Se puede desencadenar por varias causas, desde el uso de medicamentos, consumo de drogas, abstinencia, hasta estrés agudo por trauma o cirugías, generando una alteración de la neurotransmisión y llevando finalmente a los síntomas clínicos evidenciados en estos pacientes, sobre todo en los más frágiles.¹² Sin embargo, la fisiopatología del Delirium aún no es comprendida en su totalidad. Lo que sí está claro es que la interacción entre un predisponente subyacente del paciente acompañado de un estresor agudo es la clave para el desarrollo de este. Los síntomas presentes se pueden clasificar en dos subtipos, hiperactivo o hipoactivo; Estos pueden presentarse con cambios del comportamiento y del estado del ánimo acompañado de agitación severa, hipervigilancia, psicosis y alucinaciones; o se puede presentar como una capacidad reducida de las funciones cognitivas llegando a un nivel cercano al coma.¹³

Un estudio transversal con corte analítico hecho en Bogotá, Colombia, encontró una prevalencia de hasta el 19,95% de Delirium en pacientes en la UCI con un promedio de estancia de cinco

días, mediana de edad de 64,5 años y se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el Delirium y la alteración cognitiva de base, depresión, administración de anticolinérgicos y sepsis.¹⁴ De igual forma, un estudio descriptivo prospectivo de corte transversal realizado en Medellín, Colombia, reveló que el promedio de edad de pacientes con Delirium fue de 64 años, pero con un promedio de estancia más prolongado de 37 días.¹⁵ Se conoce acerca de su prevalencia que aquellos pacientes con alto riesgo que se someten a cirugías mayores, aproximadamente el 20% o más desarrollan Delirium; una revisión sistemática de 32 estudios también reveló cifras similares en cuanto a la prevalencia del desarrollo de Delirium posterior a un accidente cerebrovascular, la cual se encuentra en aproximadamente el 25%. Revisiones sistemáticas de estudios realizados en América del Norte y sur, Europa y Asia informan que la prevalencia de Delirium es alta en unidades de cuidados intensivos, haciendo énfasis en que 50-70% de los pacientes con ventilación mecánica desarrollan este síndrome.¹³

En cuanto al tratamiento y prevención del Delirium, la evidencia sugiere que existen otros pilares diferentes al manejo farmacológico con mejores resultados; La Red de Pautas Intercolegiales Escocesas sugieren una serie de intervenciones no farmacológicas que permiten reducir el riesgo de desarrollo de Delirium en pacientes hospitalizados, entre estos se incluyen la fisioterapia, estimulación cognitiva, movilización temprana, control del dolor, hidratación, nutrición adecuada y preservación de los buenos hábitos del sueño.¹³ La farmacoterapia debe ser vista como coadyuvante por lo que se han estudiado algunos agentes farmacológicos para dicho propósito. El uso del antipsicótico típico Haloperidol, antipsicóticos atípicos o estatinas, no se asociaron con menor duración del Delirium, de ventilación mecánica, estadía en la UCI o mortalidad.¹⁶ En caso tal de que se requiera el uso de Haloperidol a corto plazo, deberá discontinuarse inmediatamente tras la resolución de los síntomas agudos.¹⁷ Algunos de los fármacos propuestos para tales fines son:

Haloperidol

El Haloperidol es un antipsicótico de primera generación. Es el antipsicótico de primera generación más ampliamente utilizado, su efecto potente en el bloqueo de receptores D2 y en menor medida de receptores 5-HT_{2a}, expandió su uso en la terapia farmacológica de otras entidades incluyendo el Delirium. En Colombia, según los datos arrojados por una encuesta a especialistas en medicina de 2021 sólo 17,8% no usaba terapia farmacológica dentro del esquema de respuesta al Delirium, el medicamento preferido era el Haloperidol y la Quetiapina.¹⁸

Farmacología

Los fármacos antipsicóticos de primera generación tienen su

blanco diana más importante en el sistema dopaminérgico. Estos bloquean el receptor D2 con gran afinidad explicando su potencial.¹⁹ El Haloperidol no sólo funciona como antagonista D2 sino que funciona bloqueando otros receptores nerviosos, sin embargo en el sistema dopaminérgico no se ha demostrado convincentemente que el antagonismo de otro receptor distinto al D2 juegue un papel importante en su mecanismo de acción.²⁰ Otros receptores bloqueados por el Haloperidol son Alfa 1, D4, 5-HT_{2a}, D1 y H1, explicando el uso del Haloperidol en otras condiciones clínicas distintas a la psicosis como el Delirium.

Efectos adversos

Dentro de los efectos adversos más preocupantes, los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía son los más frecuentes y los más estudiados del Haloperidol. Los síntomas extrapiramidales incluyen pseudoparkinsonismo, acatisia y reacciones distónicas agudas mientras que la discinesia tardía se caracteriza por movimientos coreoatetósicos que incluso pueden llegar a ser irreversibles aún con la suspensión del medicamento.²¹ Estos efectos motores ocurren por el bloqueo de receptores dopaminérgicos en la vía nigroestriatal cuando alcanzan el 80% de ocupación de sus receptores D2.²² El síndrome neuroléptico maligno es un efecto adverso que compromete la vida, no hace parte de los síntomas extrapiramidales pero si se ha podido asociar como factor de riesgo para padecer este síndrome.²³

Haloperidol en la prevención del Delirium

El Haloperidol ha sido ampliamente estudiado para la prevención de Delirium en diversos escenarios clínicos. Un estudio Cochrane del 2015 que analizó las diferentes intervenciones para la prevención de Delirium en pacientes que no estuvieran en UCI mostró que sólo la administración de Haloperidol IV no tuvo resultados concluyentes [RR 1,05 CI 0,65-1,60],²⁴ lo que concuerda con la evidencia de estudios más recientes (25). El metanálisis realizado por JAMA en el 2019 concluyó que únicamente Haloperidol no era el mejor tratamiento farmacológico para la prevención de Delirium²⁶ y que el Haloperidol bajo ningún esquema mostraba beneficios en escenarios no críticos.²⁷ En pacientes mayores de 70 años admitidos a salas de emergencia por escenarios agudos el Haloperidol vs placebo tuvo una incidencia de Delirium de 19% vs 14%.²⁸

Algunos estudios muestran que el uso de Haloperidol para la prevención de Delirium en el postoperatorio de adultos mayores ingresados a la UCI tuvo resultados benéficos, sin embargo la calidad de evidencia de estos era de baja grado.²⁹ Un ensayo clínico aleatorizado de 2021 analizando pacientes en postoperatorio con profilaxis de anticolinérgicos mostró que en el grupo con pocos o sin efectos adversos de los anticolinérgicos tuvo una reducción en la severidad y duración de Delirium cuando se agregaba Ha-

loperidol.³⁰ Otros estudios más recientes muestran que no hubo resultados benéficos en su uso.³¹ Una revisión más reciente del 2019 en donde se analizan distintos escenarios postoperatorios concluyó que no era recomendado el uso de Haloperidol para la prevención de Delirium.³²

En el escenario de prevención en cuidados intensivos el Haloperidol ha sido estudiado con resultados contradictorios. Algunos estudios muestran que el uso de Haloperidol vs placebo no previene el Delirium y no consigue beneficios terapéuticos.³³ El ensayo clínico REDUCE publicado en 2018 encontró que cuando se usaba Haloperidol como profilaxis, no había reducción en la mortalidad a 28 días por Delirium vs placebo.³⁴ Por el contrario, otros estudios mostraron una reducción en la incidencia de la patología con este medicamento,³⁵ además, nueva evidencia mostró que la reducción en la incidencia podría estar relacionada a la dosis implementada.³⁶ En cuanto a la duración del Delirium, se tienen resultados contradictorios.²⁵ No obstante, una revisión Cochrane del 2018 concluyó que había poca o ninguna diferencia entre Haloperidol vs placebo en la prevención de Delirium en la UCI pero hacía énfasis en la necesidad de más ensayos clínicos para corroborar los resultados.¹⁶

Haloperidol en el tratamiento del Delirium

Al igual que para la prevención, el tratamiento de Delirium con Haloperidol no ha tenido resultados prometedores. El Haloperidol no es el mejor antipsicótico para el tratamiento de Delirium en pacientes hospitalizados.³⁷ No hay evidencia que soporte que en pacientes no críticos exista diferencia entre este fármaco y los antipsicóticos atípicos y aún más, que ninguno de estos medicamentos ofrecía ventajas sobre el tratamiento con medicamentos diferentes a los antipsicóticos en severidad, resolución y mortalidad.³⁸ La revisión de *Annals of Internal Medicine* encontró estos mismos resultados,³⁹ aunque para pacientes críticos hay estudios cuyos resultados no son capaces de adoptar una postura por la baja calidad de la evidencia,⁴⁰ otros encuentran que el uso de Haloperidol no impacta en el tratamiento del Delirium.^{27,41}

En la combinación de medicamentos, el esquema de Haloperidol y Lorazepam tuvo los mejores resultados en el tratamiento del Delirium de acuerdo al metaanálisis realizado por *JAMA* en 2019.²⁶ En cuanto a pacientes terminales, el Haloperidol no tuvo mejores resultados vs placebo en el manejo del Delirium y no mostró ser mejor en comparación con otros medicamentos⁴ ni en pacientes en postoperatorio.⁴²

Antipsicóticos de segunda generación

Los antipsicóticos de segunda generación, también conocidos como antipsicóticos atípicos, fueron introducidos luego de los antipsicóticos de primera generación al tener un mejor impacto

en los síntomas de diferentes patologías psiquiátricas, dentro de las cuales se encuentran los síntomas causados por el Delirium.³⁹

Los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central tienen una menor incidencia cuando se comparan con los antipsicóticos de primera generación como el haloperidol, sin embargo también generan múltiples alteraciones a nivel de este sistema cuando se utilizan por un tiempo prolongado, en altas dosis o cuando el paciente no tiene una buena respuesta a estos medicamentos.⁴³ Incluso, algunas revisiones no encuentran diferencias en síntomas extrapiramidales entre típicos y atípicos.³⁸ Dentro de los efectos adversos se encuentran: agitación, efectos anticolinérgicos (mayormente con olanzapina), ataxia, ansiedad, depresión, agresividad, confusión, deterioro en la coordinación, desorientación, mareos, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, letargo, estupor, sedación y dificultad para hablar.

Uno de los medicamentos de este grupo, la Quetiapina, se asoció con una duración más corta de la enfermedad, una agitación reducida y tasas más altas de egreso después de la hospitalización.⁴⁴ Por el contrario, un ensayo aleatorizado que comparó haloperidol, ziprasidona y placebo en pacientes de la UCI encontró que el tratamiento activo no mejoró los resultados cuando se midió por el número de días de vida sin alteración del estado mental o la incidencia de eventos adversos.⁴⁵

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas actúan sobre los receptores gabaérgicos las cuales son canales de ión cloruro, ejercen sobre el SNC una acción tranquilizante, ya que producen sedación, sueño, mejoran la ansiedad, espasmos musculares y previenen las convulsiones, tienen múltiples efectos en diferentes patologías psiquiátricas, aunque también son utilizadas como anestésicos, en cuidados intensivos y como anticonvulsivantes.⁴⁶

Las benzodiazepinas tienen un papel limitado en el tratamiento del Delirium. En una revisión Cochrane sobre benzodiazepinas en el Delirium, encontró que no había efecto terapéutico importante de este grupo farmacológico sobre el Delirium.⁴⁷ Por el contrario, las benzodiazepinas (solas o combinadas con antipsicóticos) que se han utilizado en el tratamiento del Delirium, pueden exacerbar los síntomas en algunos pacientes y cuando se utilizan solas pueden llegar a ser ineficientes.⁴⁸ En caso tal de que se utilicen, se prefiere las benzodiazepinas de acción corta y sin metabolitos activos.⁴⁹

Otros sedantes-hipnóticos (melatonina)

La melatonina es una hormona natural producida y secretada en la glándula pineal y es estructuralmente similar a la serotonina. Su actividad agonista en los receptores MT1 y MT2 conduce al control de los ritmos circadianos y al ciclo de luz-oscuridad; tam-

bién asociado con efecto hipnótico y aumento de la propensión a dormir. Durante episodios de Delirium, se puede dar al paciente un suplemento de esta hormona con el fin de ayudar a sedar y tranquilizar.⁵⁰ Los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios en cuanto a una reducción en la incidencia del Delirium.^{51,52} Para el escenario postoperatorio los resultados tampoco son concluyentes. Un ensayo de 452 pacientes con fractura aguda de cadera y síntomas de Delirium, no tuvo beneficio de la administración de melatonina.⁵³ Sin embargo, en otro ensayo aleatorizado de 2022 se descubrió que la administración preoperatoria de melatonina reduce la incidencia de Delirium postoperatorio en un ensayo aleatorizado de 222 pacientes sometidos a cirugía de cadera.⁵⁴

Antidepresivos (antagonistas de serotonina: Ondansetrón)

Existen teorías acerca de la implicación que tienen los diferentes neurotransmisores de Serotonina en el desarrollo del Delirium siendo que niveles elevados o disminuidos de este neurotransmisor a nivel cerebral pueden llegar a producir Delirium.⁵⁵ En el ensayo clínico que analizaba pacientes UCI en postoperatorio no se encontraron diferencias entre el uso de Ondansetrón y el Haloperidol en cuanto síntomas y resolución del Delirium.⁵⁶ Por el contrario, otros ensayos sí demostraron asociación entre el Ondansetrón y reducción en la incidencia del Delirium.⁵⁷ En medio de estos resultados en conflicto, se le suma la baja calidad de los estudios por lo que no se es capaz de determinar el papel de este fármaco en el Delirium.⁵⁸

Anticonvulsivantes (Ácido valproico)

El uso de anticonvulsivantes como el ácido valproico para el tratamiento del Delirium está siendo investigado puesto que se ha encontrado relación entre el mecanismo de acción de este y lo que se conoce de la fisiopatología del Delirium en donde se ha reconocido la implicación de niveles elevados de la actividad de los receptores del neurotransmisor glutamato y de los receptores N-Metil-D-aspartato. De igual forma también se ha evidenciado que el ácido valproico tiene efectos sobre la liberación de dopamina y esto facilita los procesos de cognición y de estado del ánimo.⁵⁹

Un estudio retrospectivo de cohortes del 2018, en pacientes con edad aproximada de 66 años que fueron ingresados a cuidado intensivos y que recibieron ácido valproico durante un tiempo mayor a o igual a 24 horas a una dosis media de 750 mg/d o 9,6 mg/kg/d (250mg tres veces al día), demostró que 55% de los pacientes tuvo resolución del Delirium, su duración media fue de seis días.⁶⁰

Opioides

Los opioides son fármacos ampliamente reconocidos por su uso en el tratamiento del dolor y se ha propuesto que el mecanismo

de esta sensación es un elemento para el desarrollo del Delirium,⁶¹ por tanto mitigar la percepción del dolor ayudaría en el tratamiento o prevención del Delirium. Paradójicamente en la práctica clínica se ha evidenciado lo contrario. En varias revisiones, se ha puesto de manifiesto la asociación entre la administración de analgésicos opioides con el desarrollo de un episodio de Delirium principalmente en escenarios posquirúrgicos. En muchos estudios se ha concluido que a mayor días de exposición al opioide más se incrementa el riesgo de presentar Delirium, cuestionando así el dolor como factor de la fisiopatología de este cuadro clínico.⁶² Algunos trabajos han abordado al uso del tramadol y los diferentes efectos que se han evidenciado en relación con el desarrollo del Delirium sugiriendo incluso que la administración de este opioide es un factor de riesgo muy significativo para que se desarrollará el Delirium en los postoperatorios.⁶³

Otros (Suvorexant, Dexmedetomidina, Terapia no farmacológica)

La Dexmedetomidina es un agonista Alfa-2 disminuyendo la liberación de noradrenalina. En la actualidad, se ha estudiado la potencial relación que este medicamento puede tener con el Delirium. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo demostró que la administración nocturna a dosis bajas de dexmedetomidina en pacientes adultos críticamente enfermos puede reducir el Delirium y además reducir la necesidad de administrar medicamentos adyuvantes como opioides.⁶⁴ Por otro lado, para la prevención del Delirium la Dexmedetomidina tiene resultados contradictorios cuando es aplicado intraoperatorio,⁶⁵⁻⁶⁷ más al parecer cuando son aplicados en conjunto con inhibidores de la COX1 si reduce la aparición de este.⁶⁸

El Suvorexant, es un fármaco antagonista dual de los receptores de orexina específicamente OX1 y O2 los cuales se han descrito como implicados en los mecanismos de la vigilia. Varios ensayos clínicos han mostrado una reducción en la incidencia del Delirium con el Suvorexant⁶⁹⁻⁷² y un ensayo aleatorizado mostró beneficios en su tratamiento.⁷³ De igual forma, las revisiones y metanálisis recientes de 2020 y 2022 refuerzan estos resultados.⁷⁴⁻⁷⁶ De igual forma, se pueden implementar medidas no farmacológicas en pacientes que no muestran mejoría clínica a pesar de la terapia farmacológica, un metanálisis reciente identificó una reducción del 53% en la incidencia de Delirium con la implementación intencional y meticulosa de intervenciones no farmacológicas.⁷⁷ Pequeños estudios en pacientes hospitalizados han demostrado que mejorar el sueño, al minimizar la interrupción nocturna, la exposición al ruido y la luz y/o el uso de máscaras para los ojos y tapones para los oídos, se asocia con episodios reducidos de Delirium.^{78,79} En consecuencia, incluir medidas diferentes a la terapia farmacológica clásica estudiada impacta en gran manera en la morbilidad de los pacientes con Delirium y no se deben dejar a un lado.

DISCUSIÓN

El Delirium es una patología muy común que con el paso de los años ha cobrado mayor importancia en nuestro medio por la alta prevalencia en urgencias, servicios de hospitalización y en unidades de cuidados intensivos. Los resultados en el presente estudio reportan una incidencia de 8,3% en Colombia de los pacientes ingresados al hospital y 7,3% de pacientes en la unidad de cuidados intensivos⁵ Aunque las manifestaciones clínicas del Delirium, junto con la farmacodinamia, farmacocinética y los efectos adversos del Haloperidol son bien conocidos, la utilidad clínica del Haloperidol en Delirium muestra resultados controversiales y es necesario mayor evidencia.⁸⁰

Cabe resaltar que el pilar del tratamiento del Delirium es la resolución de la condición clínica subyacente. El tratamiento se debe individualizar a las necesidades, antecedentes y cuadro clínico de cada paciente y ante todo utilizar medidas no farmacológicas para ayudar a la mejoría de la persona.⁸¹ Aunque la terapia farmacológica no hace parte del pilar de tratamiento del Delirium, es una herramienta que los clínicos pueden usar para una mejoría de los síntomas. Por tanto, determinar el mejor esquema farmacológico es relevante en la práctica clínica y ofrece alternativas a los escenarios de difícil manejo.

Al revisar los diferentes estudios sobre el Delirium y el haloperidol encontrados en la literatura, las conclusiones hechas por la mayoría de estudios incluidos afirman que aún faltan investigaciones más profundas, con muestras poblacionales mayores y con menos sesgos para determinar qué tan seguro es el uso del haloperidol y por cual alternativa farmacológica se podría sustituir en un futuro.

La Dexmedetomidina ha tenido resultados prometedores en el tratamiento más no en la prevención del Delirium y el Suvorexant, por los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones y metanálisis hasta la fecha, han demostrado reducción en la incidencia del Delirium y reducción en la necesidad de administrar medicamentos adyuvantes como opioides.⁶⁹ Aunque se necesita más evidencia que soporte los resultados vistos hasta el momento, el Suvorexant previene el Delirium⁶⁹⁻⁷² y la Dexmedetomidina ayuda en el tratamiento de este.⁶⁴

CONCLUSIONES

Dentro de las alternativas farmacológicas para el tratamiento y prevención del Delirium se encuentran antipsicóticos de segunda generación, Benzodiazepinas, Melatonina, Ondansetrón, ácido valproico, Opioides y algunos fármacos considerados recientemente como Suvorexant y Dexmedetomidina. En la revisión realizada sobre estos medicamentos se encuentran estudios con resultados contradictorios y la mayoría con sesgos metodológicos. Para el Suvorexant y la Dexmedetomidina los estudios realizados

hasta la fecha no pueden declararse mejor que el Haloperidol más los resultados son prometedores.

Dado las limitaciones metodológicas en los ensayos clínicos, los estudios que se incluyeron en esta revisión todavía no eliminan el Haloperidol de la práctica clínica en pacientes con Delirium, ni tampoco aseguran la implementación de nuevos fármacos que lo puedan reemplazar ya que aún son necesarios más estudios sin sesgos.

Es por esto que se recomienda decidir cuál será el medicamento de elección en cada paciente de acuerdo a los hallazgos descritos sobre cada fármaco y considerar las variables presentes en cada paciente para escoger el esquema farmacológico más adecuado en el tratamiento de esta enfermedad. De igual forma, la mayoría de los autores recomiendan considerar las variables presentes en cada caso en particular con el fin de instaurar medidas tempranas y evitar los desenlaces no esperados. Las medidas no farmacológicas también son de gran importancia en este grupo de pacientes y se deben considerar a la hora de escoger un tratamiento de elección, esto argumentado por los múltiples estudios que han demostrado la efectividad de la implementación de dichas medidas tanto en única terapia como en manejo dual con fármacos.

RECOMENDACIONES

El Delirium como síndrome requiere de la atención y resolución del problema subyacente. En definitiva, abordar la patología que conlleva al Delirium es más efectiva que tratar la sintomatología de este. Es importante tener en cuenta las recomendaciones de la guía PADIS para realizar un abordaje completo y multifactorial de los pacientes con Delirium en la UCI, la cual utiliza intervenciones múltiples enfocadas. En casos de Delirium con síntomas leves, los autores no recomiendan el uso rutinario de fármacos con el fin de reducir sintomatología en pacientes UCI, no-UCI y pacientes terminales; en estos casos se podrían implementar medidas no farmacológicas que han tenido buena evidencia hasta la fecha. La evidencia hasta el momento soporta el hecho de que antipsicóticos atípicos y típicos u otros fármacos para el Delirium no brindan mayores beneficios en cuanto a resolución, efectos adversos y complicaciones. De ser necesario en casos más comprometidos, los autores recomiendan el uso de Haloperidol más Lorazepam o Dexmedetomidina como tratamiento y el Suvorexant como fármaco para prevenir el Delirium. Se hace énfasis en que la evidencia hasta el momento es de mala calidad y los autores concuerdan con la comunidad científica de que más estudios son necesarios para tener directrices más robustas

REFERENCIAS

1. Chen F, Liu L, Wang Y, Liu Y, Fan L, Chi J. Delirium prevalence in geriatric emergency department patients: A systematic review

- and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022 Sep;59:121-128. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.05.058
2. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of Delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care.* 2015; 13(4):1079-85. DOI: 10.1017/S1478951514001059
 3. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(11):973-981. DOI: 10.1177/1060028016657553
 4. Finucane AM, Jones L, Laurent B, Sampson EL, Stone P, Tookman A, Candy B. Drug therapy for Delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 1 (CD004770).
 5. Franco JG, Molano JC, Rincón H, Velasquez Tirado JD, Cardeño C, Patarroyo Rodríguez L, Oviedo Lugo GF, Bernal Miranda J, Rojas Moreno M. Consensus of the Liaison-Psychiatry Committee of the Colombian Psychiatric Association on the Diagnosis and Treatment of Delirium in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2020; 51(3):245-55. DOI: 10.1016/j.rcp.2020.11.008.
 6. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006; 354(11):1157-65
 7. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clin Geriatr Med* 1998; 14:745-64.
 8. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304:443-451.
 9. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, *et al.* Cognitive trajectories after postoperative Delirium. *N Engl J Med* 2012; 367:30-39 -
 10. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-1316.
 11. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med.* 2020; 173(7):ITC49-ITC64. DOI: 10.7326/AITC202010060
 12. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am.* 2018; 41(1):1-17. DOI: 10.1016/j.psc.2017.10.001
 13. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C *et al.* Delirium. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6:90. DOI: 10.1038/s41572-020-00223-4
 14. Yenny Rocío CB, Laura CM. Prevalencia de Delirium en población adulta en cuidado intensivo [Internet]. Universidad del Rosario; 2015 [citado el 5 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10644>.
 15. Restrepo Bernal Diana, Cardeño Castro Carlos, Páramo Duque Lina, Ospina Ospina Sigifredo, Calle Bernal Jorge. Delirium: incidencia y características clínicas y epidemiológicas en un hospital universitario. *rev.colomb.psiquiatr.* [Internet]. 2009; 38(3):471-487.
 16. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, Svenningsen H, Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit Delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11(11):CD009783.
 17. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Arjen ;., Slooter JC, *et al.* Resumen ejecutivo: Guías de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación/sedación, el Delirium, la inmovilidad y las alteraciones del sueño en pacientes adultos en la UCI [Internet]. *Sccm.org.* [citado el 5 de octubre de 2022].
 18. Franco JG, Oviedo Lugo GF, Patarroyo Rodríguez L, Bernal Miranda J, Carlos Molano J, Rojas Moreno M, Cardeño C, Velasquez Tirado JD. Survey of psychiatrists and psychiatry residents in Colombia about their preventive and therapeutic practices in Delirium. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2021; 50(4):260-272. DOI: 10.1016/j.rcpeng.2020.02.002
 19. Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull.* 2009; 35(4):789-97
 20. Seeman MV. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action. *World J Psychiatry.* 2021; 11(7):355-364. DOI: 10.5498/wjp.v11.i7.355
 21. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician.* 2010 Mar 1;81(5):617-22. PMID: 20187598.
 22. Lako IM, van den Heuvel ER, Knegetering H, Bruggeman R, Taxis K. Estimating dopamine D₂ receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(5):675-81. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182983ffa
 23. Beach SR, Gross AF, Hartney KE, Taylor JB, Rundell JR. Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020; 67:42-50. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2020.08.008
 24. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing Delirium in hospitalized non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3:CD005563. DOI: 10.1002/14651858.CD005563
 25. Chen Z, Chen R, Zheng D, Su Y, Wen S, Guo H, Ye Z, Deng Y, Liu G, Zuo L, Wei X, Hou Y. Efficacy and safety of haloperidol for Delirium prevention in adult patients: An updated meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2020; 61:109623.
 26. Wu YC, Tseng PT, Tu YK, Hsu CY, Liang CS, Yeh TC, Chen TY, Chu CS, Matsuoka YJ, Stubbs B, Carvalho AF, Wada S, Lin PY, Chen YW, Su KP. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76(5):526-535. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4365
 27. Kim MS, Rhim HC, Park A, Kim H, Han KM, Patkar AA, Pae CU, Han C. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of Delirium: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020; 125:164-176. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.012.
 28. Schrijver EJM, de Vries OJ, van de Ven PM, Bet PM, Kamper AM, Diepeveen SHA, van Marum RJ, van Strien AM, Anten S, Lagaay AM, Boelaarts L, Bloemers FW, Kramer MHH, Nanayakkara PWB.

- Haloperidol versus placebo for Delirium prevention in acutely hospitalised older at risk patients: a multi-centre double-blind randomised controlled clinical trial. *Age Ageing*. 2018; 47(1):48-55.
29. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med [Internet]*. 2017; 45(2):171-8.
 30. Tillemans MPH, Butterhoff-Terlingen MH, Stuffken R, Vreeswijk R, Egberts TCG, Kalisvaart KJ. The effect of the anticholinergic burden on duration and severity of Delirium in older hip-surgery patients with and without haloperidol prophylaxis: A post hoc analysis. *Brain Behav*. 2021; 11(12):e2404. DOI: 10.1002/brb3.2404
 31. Liu Y, Li XJ, Liang Y, Kang Y. Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Mar 14; 2019:9607129.
 32. Oh ES, Needham DM, Nikoobie R, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, Neufeld KJ. Antipsychotics for Preventing Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2019; 171(7):474-484. DOI: 10.7326/M19-1859
 33. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, Devlin JW. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med*. 2016; 44(3):583-91. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001411.
 34. van der Woude MCE, Besselink A, Hofstra LS, Spronk PE, van den Bergh W, Donker DW, Fuchs M, Karakus A, Koeman M, van Duijnhoven M, Hannink G. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(7):680-690. DOI: 10.1001/jama.2018.0160.
 35. Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, Ji FH. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract*. 2018; 27(3):250-259. DOI: 10.1159/000488243
 36. Duprey MS, Devlin JW, van der Hoeven JG, Pickkers P, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, van den Boogaard M. Association Between Incident Delirium Treatment With Haloperidol and Mortality in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2021; 49(8):1303-1311. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004976.
 37. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of Delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(7):767-74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311049
 38. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, Fergusson DA, Bell C, Rose L. Antipsychotics for treatment of Delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6(6):CD005594. DOI: 10.1002/14651858.CD005594.pub3
 39. Nikoobie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, Needham DM. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2019; 171(7):485-495. DOI: 10.7326/M19-1860
 40. Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, Andersen-Ranberg NC, Mathiesen O, Jakobsen JC, Perner A, Wetterslev J. Haloperidol for the treatment of Delirium in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020; 64(2):254-266. DOI: 10.1111/aas.13501
 41. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Banifadel M, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, Aburahma A, Bachuwa G, Seedahmed E. Haloperidol for the management of Delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2019; 50:280-286. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.01.009
 42. Mu JL, Lee A, Joynt GM. Pharmacologic agents for the prevention and treatment of Delirium in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015; 43(1):194-204. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000673
 43. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for Delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005594. DOI: 10.1002/14651858.CD005594.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6:CD005594. PMID: 17443602
 44. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with Delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010; 38(2):419-27. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302
 45. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit Delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010; 38(2):428-37. DOI: 10.1097/ccm.0b013e3181c58715
 46. O'brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 Suppl 2:28-33.
 47. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, Wyller TB. Benzodiazepines for Delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD006379. DOI: 10.1002/14651858.CD006379.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006379. PMID: 19160280
 48. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of Delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):231-7. DOI: 10.1176/ajp.153.2.231
 49. Menza MA, Murray GB, Holmes VF. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung*. 1988;17:238-41
 50. Khaing K, Nair BR. Melatonin for Delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021; 133:181-190. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.020

51. Jaiswal SJ, McCarthy TJ, Wineinger NE, Kang DY, Song J, Garcia S, van Niekerk CJ, Lu CY, Loeks M, Owens RL. Melatonin and Sleep in Preventing Hospitalized Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med.* 2018; 131(9):1110-1117.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.04.009
52. Campbell AM, Axon DR, Martin JR, Slack MK, Mollon L, Lee JK. Melatonin for the prevention of postoperative Delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019; 19(1):272. DOI: 10.1186/s12877-019-1297-6
53. de Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC, Kloen P, van Rees C, Wolvius R, van Velde R, Levi M, de Haan RJ, de Rooij SE; Amsterdam Delirium Study Group. Effect of melatonin on incidence of Delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ.* 2014; 186(14):E547-56. DOI: 10.1503/cmaj.140495
54. Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative Delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth.* 2010; 4(3):169-73. DOI: 10.4103/1658-354X.71132
55. Alonso Ganuza, Z., González-Torres, M. Á., & Gaviria, M. (2012). El Delirium: Una revisión orientada a la práctica clínica. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(114), 247-259.
56. Bakri MH, Eman AI, Ibrahim A. Comparison of dexmedetomidine or ondansetron with haloperidol for treatment of postoperative Delirium in trauma patients admitted to intensive care unit: randomized control trial. *Anaesth, Pain Intens Care.* 2015;19(2):118-23
57. Papadopoulos G, Pouangare M, Papathanakos G, *et al.* The effect of ondansetron on postoperative Delirium and cognitive function in aged orthopedic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 80(4):444-51.
58. Haque N, Naqvi RM, Dasgupta M. Efficacy of Ondansetron in the Prevention or Treatment of Post-operative Delirium-a Systematic Review. *Can Geriatr J.* 2019; 22(1):1-6. DOI: 10.5770/cgj.22.266
59. Crowley KE, Urben L, Hacobian G, Geiger KL. Valproic Acid for the Management of Agitation and Delirium in the Intensive Care Setting: A Retrospective Analysis. *Clin Ther.* 2020; 42(4):e65-e73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.02.007
60. Quinn NJ, Hohlfelder B, Wanek MR, Duggal A, Torbic H. Prescribing Practices of Valproic Acid for Agitation and Delirium in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother.* 2021 Mar;55(3):311-317. DOI: 10.1177/1060028020947173. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748626
61. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53. PMID: 18443637
62. Pavone KJ, Jablonski J, Cacchione PZ, Polomano RC, Compton P. Evaluating Pain, Opioids, and Delirium in Critically Ill Older Adults. *Clin Nurs Res.* 2021 May;30(4):455-463. DOI: 10.1177/1054773820973123. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33215518
63. Rughooputh N, Griffiths R. Tramadol and Delirium. *Anaesthesia.* 2015; 70(5):632-3. DOI: 10.1111/anae.13090. PMID: 25866048.
64. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(9):1147-1156. DOI: 10.1164/rccm.201710-1995OC65.
- Deiner S, Luo X, Lin H-M, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, *et al.* Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative Delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA Surg [Internet].* 2017; 152(8):e171505. Disponible en: DOI: 10.1001/jamasurg.2017.1505,
66. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, Zhu X, Zhu SN, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of Delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10054):1893-1902. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30580-3
67. Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL, Granholm A, Piticaru J, Al Duhailib Z, Chaudhuri D, Spatafora L, Yuan Y, Centofanti J, Spence J, Rochweg B, Perri D, Needham DM, Holbrook A, Devlin JW, Nishida O, Honarmand K, Ergon B, Khorochkov E, Pandharipande P, Alshahrani M, Karachi T, Soth M, Shehabi Y, Møller MH, Alhazzani W; GUIDE group. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2022; 48(7):811-840. DOI: 10.1007/s00134-022-06712-2
68. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O'Gara B, Banner-Goodspeed V, Gallagher J, Gasangwa D, Patxot M, Packiasabapathy S, Mathur P, Eikermann M, Talmor D, Marcantonio ER. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321(7):686-696. DOI: 10.1001/jama.2019.0234. Erratum in: *JAMA.* 2019; 322(3):276.
69. Tamura K, Maruyama T, Sakurai S. Preventive Effect of Suvorexant for Postoperative Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 25(1):26-31. DOI: 10.5761/atcs.0a.18-00038.
70. Azuma K, Takaesu Y, Soeda H, Iguchi A, Uchida K, Ohta S, Mishima S, Inoue T, Inoue Y, Oda J. Ability of suvorexant to prevent Delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute Med Surg.* 2018; 5(4):362-368. DOI: 10.1002/ams2.368.
71. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Ito S, Kurata A, Murakami K, Sugita M, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group. Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78(8):e970-e979. DOI: 10.4088/JCP.16m11194
72. Izuhara M, Izuhara HK, Tsuchie K, Araki T, Ito T, Sato K, Miura S, Otsuki K, Nagahama M, Hayashida M, Hashioka S, Wake R, Kimura T, Tsumoto S, Saito Y, Inagaki M. Real-World Preventive Effects of Suvorexant in Intensive Care Delirium: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry.* 2020; 81(6):20m13362. DOI: 10.4088/JCP.20m13362
73. Tachibana M, Inada T, Ichida M, Kojima S, Arai T, Naito K,

- Ozaki N. Significant decrease in Delirium referrals after changing hypnotic from benzodiazepine to suvorexant. *Psychogeriatrics*. 2021; 21(3):324-332. DOI: 10.1111/psyg.12672
74. Adams AD, Pepin MJ, Brown JN. The role of suvorexant in the prevention of Delirium during acute hospitalization: A systematic review. *J Crit Care*. 2020; 59:1-5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.05.006
75. Tian Y, Qin Z, Han Y. Suvorexant with or without ramelteon to prevent Delirium: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*. 2022; 22(2):259-268. DOI: 10.1111/psyg.12792
76. Xu S, Cui Y, Shen J, Wang P. Suvorexant for the prevention of Delirium: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(30):e21043. DOI: 10.1097/MD.00000000000021043
77. Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital elder life program: systematic review and meta-analysis of effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry Of J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2018; 26(10):1015-1033. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.06.007
78. Locihová H, Axmann K, Padyšáková H, Fejfar J. Effect of the use of earplugs and eye mask on the quality of sleep in intensive care patients: a systematic review. *J Sleep Res* . 2018; 27(3):e12607. DOI: 10.1111/jsr.12607 11
79. Litton E, Carnegie V, Elliott R, Webb SAR. The efficacy of earplugs as a sleep hygiene strategy for reducing Delirium in the ICU: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2016; 44(5):992-999. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001557
80. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of Delirium in hospitalized adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc [Internet]*. 2016; 64(4):705-14. Disponible en: DOI: 10.1111/jgs.14076
81. Chou, ST., Pogach, M. & Rock, L.K. Less pharmacotherapy is more in Delirium. *Intensive Care Med*.2022; 48:743-745. DOI: 10.1007/s00134-022-06707-z