



Capítulo 18/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

# SÍNDROME CONFUSIONAL (DELIRIUM)

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Síndrome confusional (delirium)

*Jason P. Caplan, MD*

*Ned H. Cassem, MA, PhL, MD, SJ, BD*

*George B. Murray, BS, PhL, MS, MSc, MD<sup>†</sup>*

*Theodore A. Stern, MD*

Puntos clave

Incidencia

- El síndrome confusional está causado por una alteración fisiológica subyacente. Puede aparecer en más de la mitad de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Fisiopatología

- La fisiopatología del síndrome confusional sigue siendo incierta, pero la teoría prevalente hoy en día señala una liberación excesiva de dopamina endógena y pérdida de acetilcolina debido a estrés oxidativo.

Hallazgos clínicos

- El síndrome confusional se caracteriza por un curso fluctuante de alteraciones del nivel de conciencia, atención y percepción. Se han descrito variantes hiper- e hipomotoras.

Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial de las causas del síndrome confusional abarca toda la práctica médica. Un remedo clínico importante, aunque infrecuente, del síndrome confusional es la manía delirante.

Opciones terapéuticas

- Se pueden emplear varios medicamentos para tratar el síndrome confusional: los que reciben más respaldo de los datos científicos son los neurolépticos, especialmente el haloperidol.

Complicaciones

- Las complicaciones más graves del síndrome confusional son las correspondientes a una causa somática subyacente no identificada ni tratada. Las manifestaciones del síndrome confusional pueden complicar más el cuadro, ya que la agitación puede resultar en lesiones para pacientes o cuidadores. El problema principal del uso de neurolépticos en el tratamiento del síndrome confusional es la prolongación del intervalo QT corregido y las arritmias cardíacas resultantes.

## Pronóstico

- Si es posible identificar y tratar la causa subyacente del síndrome confusional, el pronóstico suele ser bueno; no obstante, algunos estudios han mostrado deterioro cognitivo leve persistente después del cuadro, especialmente en casos que no son diagnosticados y tratados oportunamente.

## Perspectiva general

El síndrome confusional o delirium probablemente ha reemplazado a la sífilis como «el gran imitador», ya que sus variadas presentaciones han conducido a diagnósticos erróneos pertenecientes a prácticamente todos los grandes grupos de enfermedad mental. Se trata de un síndrome, causado por una alteración fisiológica subyacente (y caracterizado por un curso fluctuante con alteraciones del nivel de conciencia, atención y percepción), que a menudo se confunde con depresión (con afecto «retraído» o «plano»), manía (agitación y confusión), psicosis (alucinaciones y paranoia), ansiedad (inquietud e hipervigilancia), demencia (alteraciones cognitivas) y consumo de drogas (alteración del nivel de conciencia). Con un conjunto de síntomas tan variado, el síndrome confusional ocupa una posición de privilegio diagnóstico en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5.<sup>a</sup> Ed. en cuanto a que es imposible establecer de novo casi ningún otro diagnóstico en su presencia.

Quizá sea incluso más notable el hecho de que el síndrome confusional es un indicador de enfermedad somática (a menudo grave).<sup>1</sup> El síndrome confusional se ha asociado con ingresos más prolongados en hospitales<sup>2</sup> y mayor coste sanitario.<sup>3,4</sup> En pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) los estudios prospectivos han detectado que se produce síndrome confusional en el 31% de los ingresos;<sup>5</sup> cuando se necesita intubación y ventilación mecánica la incidencia se dispara hasta el 81,7%.<sup>1</sup>

El síndrome confusional también recibe los nombres de delirium, estado confusional agudo, encefalopatía tóxico-metabólica o insuficiencia encefálica aguda; sin lugar a dudas, es la causa más frecuente de agitación en el hospital general. El síndrome confusional solo se ve superado por la depresión en la lista de todas las peticiones de interconsulta a psiquiatría. Por su prevalencia y relevancia (morbilidad y mortalidad), la American Psychiatric Association publicó las directrices de práctica para el tratamiento del síndrome confusional en 1999.<sup>6</sup> En este contexto, las consecuencias de un diagnóstico erróneo del síndrome confusional pueden ser graves; el reconocimiento inmediato y exacto de este síndrome es importantísimo para todos los clínicos.

## Diagnóstico

Las características esenciales del síndrome confusional, según el DSM-5, son alteraciones de la atención, conciencia y cognición que se desarrollan a lo largo de un breve período de tiempo, no pueden explicarse por antecedentes o presencia de demencia y se presentan junto con indicios que apuntan a que se deben a un trastorno médico subyacente ([cuadro 18-1](#)).<sup>7</sup> La CIE-10 incluye las alteraciones de la actividad psicomotora, el sueño y las emociones en sus directrices diagnósticas ([cuadro 18-2](#)).<sup>8</sup>

Cuadro 18-1 Criterios diagnósticos del DSM-5: delirium

- A. Una alteración de la atención (p. ej., capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia (orientación reducida al entorno).
- B. La alteración aparece en poco tiempo (habitualmente unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y la conciencia basales, y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día.
- C. Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de la orientación, del lenguaje, de la capacidad visoespacial o de la percepción).
- D. Las alteraciones de los criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un grado de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma.
- E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen datos indicativos de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (debida a un consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías.

Especificar si:

Síndrome confusional por intoxicación por sustancias: Este diagnóstico debe establecerse en lugar de un diagnóstico de intoxicación por una sustancia cuando los síntomas de los criterios A y C predominen en el cuadro clínico y sean suficientemente graves para requerir atención clínica.

• Nota de codificación: En la tabla siguiente se indican los códigos de la CIE-9-MC y la CIE-10-MC para el síndrome confusional por intoxicación [sustancia específica]. Obsérvese que el código de la CIE-10-MC depende de si existe o no algún trastorno por consumo concurrente de una sustancia de la misma clase. Si existe algún trastorno concurrente leve por consumo de una sustancia junto con el síndrome confusional por intoxicación con la sustancia, el carácter en cuarta posición será «1» y el clínico hará constar «trastorno leve por consumo de [sustancia]» delante del síndrome confusional por intoxicación con la sustancia (p. ej., trastorno leve por consumo de cocaína con síndrome confusional por intoxicación inducido por la cocaína). Si existe un trastorno concurrente moderado o grave por consumo de una sustancia junto con el síndrome confusional por intoxicación con la sustancia, el carácter en la cuarta posición será «2» y el clínico hará constar «trastorno moderado por consumo de [sustancia]» o «trastorno grave por consumo de [sustancia]», dependiendo de la gravedad del trastorno concurrente por consumo de una sustancia. Si no existe un trastorno concurrente por consumo de una sustancia (p. ej., después de un consumo importante puntual de la sustancia), entonces el carácter en la cuarta posición será «9» y el clínico solamente hará constar el síndrome confusional por intoxicación con la sustancia.

	CIE-9-MC	CIE-10-MC		
		Con trastorno por consumo, leve	Con trastorno por consumo, moderado o grave	Sin trastorno por consumo
Alcohol	291.0	F10.121	F10.221	F10.921
Cannabis	292.81	F12.121	F12.221	F12.921
Fenciclidina	292.81	F16.121	F16.221	F16.921

	CIE-9-MC	CIE-10-MC		
		Con trastorno por consumo, leve	Con trastorno por consumo, moderado o grave	Sin trastorno por consumo
Otros alucinógenos	292.81	F16.121	F16.221	F16.921
Inhalantes	292.81	F18.221	F18.221	F18.921
Opioides	292.81	F11.121	F11.221	F11.921
Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	292.81	F13.121	F13.221	F13.921
Anfetamina (u otros estimulantes)	292.81	F15.121	F15.221	F15.921
Cocaína	292.81	F14.121	F14.221	F14.921
Otra sustancia (o sustancia desconocida)	292.81	F19.221	F19.221	F19.921

Síndrome confusional por abstinencia de sustancia: este diagnóstico solamente debe establecerse en lugar de un diagnóstico de síndrome de abstinencia de una sustancia cuando los síntomas de los criterios A y C predominen en el cuadro clínico y sean suficientemente graves para requerir atención clínica.

- Codificar síndrome confusional por abstinencia de [sustancia específica]: 291.0 (F10.231) alcohol; 292.0 (F11.23) opioide; 202.0 (F13.231) sedante, hipnótico o ansiolítico; 292.0 (F19.231) otra sustancia o medicamento (o sustancia o medicamento desconocido).

Síndrome confusional inducido por medicamento: Este diagnóstico se aplica cuando los síntomas de los criterios A y C surgen como efecto secundario de un medicamento tomado con receta.

- Nota de codificación: El código de la CIE-9-MC para un síndrome confusional inducido por [medicamento específico] es 292.81. El código de la CIE-10-MC dependerá del tipo de medicamento. Si el medicamento es un opioide tomado tal y como se ha recetado, el código es F11.921. Si el medicamento es un sedante, un hipnótico o un ansiolítico tomado como se ha recetado, el código es F13.921. Si el medicamento es una sustancia anfetamínica u otro estimulante tomado como se ha recetado, el código es F15.921. Para los medicamentos que no pueden incluirse en ninguna de estas clases (p. ej., dexametasona) y en los casos en que se considere que una sustancia es un factor etiológico pero se desconoce la clase específica, el código es F19.921.

293.0 (F05) Síndrome confusional debido a otra enfermedad médica: En la anamnesis, la exploración física o los estudios analíticos se obtienen evidencias de que la alteración puede atribuirse a una consecuencia fisiológica de otra afección médica.

- Nota de codificación: Incluya el nombre de la otra afección médica en el nombre del síndrome confusional (p. ej., 572.2 [K72.90] encefalopatía hepática, 293.0 [F05] síndrome confusional debido a encefalopatía hepática). La otra afección médica también se debe

codificar y citar por separado inmediatamente antes del síndrome confusional debido a ella (p. ej., 572.2 [K72.90] encefalopatía hepática, 293.0 [F05] síndrome confusional debido a encefalopatía hepática).

293.0 (F05) Síndrome confusional debido a múltiples etiologías: En la anamnesis, la exploración física o los estudios analíticos hay indicios de que el síndrome confusional tiene más de una etiología (p. ej., más de una afección médica etiológica; otra enfermedad médica más intoxicación por una sustancia o un efecto secundario de un medicamento).

• Nota de codificación: Utilice varios códigos separados para indicar las etiologías específicas del síndrome confusional (p. ej., 572.2 [K72.90] encefalopatía hepática, 293.0 [F05] síndrome confusional debido a una insuficiencia hepática; 291.0 [F10.231] síndrome confusional por abstinencia alcohólica). Obsérvese que la afección médica etiológica aparece tanto con un código separado que precede al código del síndrome confusional, como citada en el síndrome confusional a causa de otra afección médica.

Especificar si:

Agudo: Dura unas horas o días.

Persistente: Dura semanas o meses.

Especificar si:

Hiperactivo: El individuo tiene un nivel hiperactivo de actividad psicomotora que puede ir acompañado de humor lábil, agitación o rechazo a cooperar con su asistencia médica.

Hipoactivo: El individuo tiene un nivel hipoactivo de actividad psicomotora que puede ir acompañado de lentitud y aletargamiento próximos al estupor.

Nivel de actividad mixto: El individuo tiene un nivel normal de actividad psicomotora aunque la atención y la percepción están alteradas. También incluye individuos cuyo nivel de actividad fluctúa rápidamente.

Reimpreso con autorización a partir de Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5, (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

#### Cuadro 18-2 Directrices diagnósticas de la CIE-10 para el síndrome confusional

Alteración del nivel de conciencia y la atención (en una línea continua desde la obnubilación al coma; capacidad reducida de dirigir, focalizar, mantener y cambiar la atención).

Alteración global de la cognición (distorsiones perceptivas, ilusiones y alucinaciones, visuales con más frecuencia; deterioro del pensamiento abstracto y la comprensión, con o sin delirios transitorios, pero típicamente con cierto grado de incoherencia; alteración de la memoria inmediata y reciente con memoria remota relativamente indemne; desorientación en tiempo y, en los casos más graves, también en lugar y persona).

Alteraciones psicomotoras (hipoactividad o hiperactividad y oscilaciones impredecibles de una a otra; aumento del tiempo de reacción; flujo del lenguaje aumentado o reducido; reacción de sobresalto exagerada).

Alteración del ciclo sueño-vigila (insomnio o, en casos graves, desaparición total del sueño o inversión del ciclo sueño-vigila; somnolencia diurna; empeoramiento nocturno de los síntomas; sueños o pesadillas molestas, que pueden continuar en forma de alucinaciones después de despertarse).

Alteraciones emocionales (p. ej., depresión, ansiedad o temor, irritabilidad, euforia, apatía o plejidad interrogante).

Tomado de World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders, Geneva, Switzerland, 1992, World Health Organization.

La alteración del ciclo sueño-vigilia también es frecuente, en ocasiones con empeoramiento nocturno («fenómeno de la puesta del sol») o incluso con una inversión total del ciclo noche-día, aunque hay que destacar que (a pesar de la afirmación previa) el trastorno del sueño por sí mismo no causa síndrome confusional.<sup>9</sup> Del mismo modo, el término «psicosis de la UCI» ha pasado al vocabulario médico; se trata de un error desafortunado porque se reafirma en la creencia de que el ambiente de la UCI por sí mismo es capaz de inducir síndrome confusional y que la sintomatología de este se limita a la psicosis.<sup>9,10</sup>

A pesar de la gran variabilidad en la presentación del paciente confusional, las características distintivas del síndrome (aunque quizá menos aparentes en un primer vistazo) se mantienen bastante constantes de uno a otro paciente. La inatención puede considerarse el sine qua non del síndrome confusional en tanto que sirve para diferenciar el síndrome de cualquier otro diagnóstico psiquiátrico. Esta inatención (junto con inicio agudo, evolución fluctuante con agravamientos y mejorías, y trastorno global de la conciencia) forma el núcleo central del síndrome confusional, mientras que otros síntomas relacionados (p. ej., afecto retraído, agitación, alucinaciones y paranoia) sirven de «marco», en ocasiones tan prominente que distrae la atención del propio cuadro.

Los síntomas psicóticos (como alucinaciones visuales o auditivas y delirios) son frecuentes en los pacientes con síndrome confusional.<sup>11</sup> En ocasiones los síntomas psiquiátricos son tan extravagantes u ofensivos (p. ej., un paciente furioso y paranoico grita que se están rodando películas pornográficas en la UCI) que distraen del proceso diagnóstico. Es posible que la hipoglucemia de un hombre con diabetes se pase por alto en el servicio de urgencias (SU) si la conducta acompañante es amenazadora, no colaboradora y parecida a la de un borracho.

Aunque la agitación puede distraer a los profesionales de establecer el diagnóstico preciso de síndrome confusional, es casi seguro que una conducta disruptiva llamará la atención por sí misma. El DSM-5 incluye determinantes motores para el diagnóstico de síndrome confusional (hiperactivo, hipoactivo o mixto). La presentación «hipoactiva» es más insidiosa, porque a menudo se tilda al paciente de deprimido o ansioso por su enfermedad médica. Los estudios de pacientes confusionales tranquilos muestran que la experiencia es tan alarmante como la variante agitada;<sup>12</sup> el síndrome confusional tranquilo sigue siendo un indicador de problemas médicos graves.<sup>13,14</sup>

Las similitudes centrales encontradas en los casos de síndrome confusional han llevado a postular una vía neurológica final común para sus síntomas. La teoría actual de la base neurofisiológica del síndrome confusional habla de hiperdopaminergia e hipocolinergia, probablemente como resultado de un mayor estrés oxidativo.<sup>15,16</sup> El sistema reticular activador (SAR) ascendente y sus proyecciones talámicas bilaterales regulan el nivel de alerta, y las aferencias neocorticales y límbicas de este sistema controlan la atención. Como la acetilcolina es el neurotransmisor principal del SAR, los medicamentos anticolinérgicos pueden interferir en su función, resultando en las deficiencias del nivel de alerta y atención que son los heraldos del síndrome confusional. Del mismo modo, se cree que la pérdida de actividad neuronal colinérgica en los ancianos (p. ej., debido a enfermedad microvascular o atrofia) es la base de su mayor riesgo de síndrome confusional. La liberación de dopamina endógena debido al estrés oxidativo se considera la responsable de las alteraciones perceptivas y la paranoia que con tanta frecuencia llevan a que al paciente confusional se le tache erróneamente de «psicótico». Además, la dopamina agrava la agitación al potenciar la

acción neuroexcitadora del glutamato. Como expondremos más adelante, los fármacos colinérgicos (p. ej., fisostigmina) y los antidopaminérgicos (p. ej., haloperidol) han demostrado ser eficaces en el tratamiento del síndrome confusional.

## Diagnóstico diferencial

El tratamiento depende de una evaluación diagnóstica minuciosa; no hay nada que sustituya a una búsqueda sistemática de la causa específica del síndrome confusional. A menudo, la relación temporal con procesos clínicos es la que aporta las mejores claves sobre posibles causas. Por ejemplo, un paciente que se extubó a sí mismo lo más seguro es que ya estuviera mal antes de la autoextubación. ¿Cuándo cambió realmente su estado mental? Hay que estudiar las notas de enfermería para que nos ayuden a discernir la primera indicación de una anomalía (p. ej., inquietud, confusión leve o ansiedad). Si es posible establecer el momento de inicio como marcador, se examinan otros procesos en busca de una posible relación causal con el cambio del estado mental. La instauración o suspensión de un fármaco, aparición de fiebre o hipotensión, o un empeoramiento agudo de la función renal, si están próximos al momento en que cambia el estado mental, se convierten en los responsables más probables. Varios instrumentos de detección sistemática que pueden ser administrados por el personal de enfermería a la cabecera del paciente de forma repetida permiten la detección precoz del síndrome confusional. De estos, el método de valoración de la confusión-UCI (CAM-ICU, Confusion Assessment Method-ICU) es probablemente el más validado y usado (y está disponible online en [www.icudelirium.org](http://www.icudelirium.org)).<sup>17,18</sup> Estos instrumentos de detección sistemática pueden motivar la interconsulta a psiquiatría y la verificación oportuna del diagnóstico y búsqueda de la causa subyacente.

Sin una conexión temporal convincente es posible que la causa del síndrome confusional se descubra por su probabilidad en la situación clínica individual del paciente. En cuidados intensivos, al igual que en los SU, hay varios estados (potencialmente mortales) que el clínico puede plantearse en todos los casos. Estos son aquellos en los que la intervención tiene que ser especialmente rápida porque la ausencia de diagnóstico puede causar lesiones permanentes del sistema nervioso central (SNC). Estas situaciones son 1) enfermedad de Wernicke; 2) hipoxia; 3) hipoglucemia; 4) encefalopatía hipertensiva; 5) hiper- o hipotermia; 6) hemorragia intracerebral; 7) meningitis/encefalitis; 8) intoxicación (exógena o yatrógena), y 9) estado epiléptico ([cuadro 18-3](#)). Otros trastornos menos urgentes aunque también agudos que requieren intervención son hematoma subdural, sepsis, endocarditis bacteriana subaguda, insuficiencia hepática o renal, tirotoxicosis/mixedema, delirium tremens, psicosis por anticolinérgicos y crisis parciales complejas. Si no se han descartado ya, de estar presentes, estos trastornos son sencillos de comprobar. La [tabla 18-1](#) recoge una revisión amplia de los trastornos frecuentemente asociados al síndrome confusional.

### Cuadro 18-3 Causas de síndrome confusional potencialmente mortales

Enfermedad de Wernicke.  
Hipoxia.  
Hipoglucemia.  
Encefalopatía hipertensiva.  
Hiper- o hipotermia.



Hemorragia intracerebral.  
 Meningitis/encefalitis.  
 Intoxicación (exógena o yatrógena).  
 Estado epiléptico.

Tabla 18-1

Trastornos frecuentemente asociados al síndrome confusional

Infecciones	Encefalitis, meningitis, sífilis, neumonía, infección urinaria
Abstinencia	Alcohol, sedantes-hipnóticos
Metabólicos agudos	Acidosis, alcalosis, alteraciones electrolíticas, insuficiencia hepática o renal
Agresiones	Golpe de calor, quemaduras, postoperatorio
Enfermedades del SNC	Abscesos, hemorragia, crisis epiléptica, accidente cerebrovascular, tumores, vasculitis, hidrocefalia con presión normal
Hipoxia	Anemia, intoxicación por monóxido de carbono, hipotensión, embolia pulmonar, insuficiencia pulmonar o cardíaca
Deficiencias	Vitamina B <sub>12</sub> , niacina, tiamina
Endocrinopatías	Hiper- o hipoglucemia, hiper- o hipofunción de las glándulas suprarrenales, hiper- o hipotiroidismo, hiper- o hipoparatiroidismo
Vasculares agudos	Encefalopatía hipertensiva, shock
Tóxicos o fármacos	Medicamentos, pesticidas, disolventes
Metales pesados	Plomo, manganeso, mercurio

En los ancianos, independientemente del contexto, la aparición de confusión debería hacer pensar en infección, y las candidatas más probables son las infecciones de las vías urinarias (IVU) o neumonía. En un estudio de mujeres ancianas con IVU se encontró que casi la mitad (44,8%) tenían un síndrome confusional activo o habían presentado síntomas de este en el mes anterior.<sup>19</sup> Una vez que el consultor ha eliminado estos trastornos básicos como causas posibles de la función encefálica alterada del paciente hay tiempo de sobra para un enfoque más sistemático del diagnóstico diferencial. Aunque el viejo axioma médico de pensar en caballos si se oyen cascos sigue siendo cierto, una vez que el consultor ha descartado los «caballos» (es decir, los diagnósticos frecuentes), la atención debería pasar a las «cebras» (diagnósticos infrecuentes) y posiblemente a los «unicornios» (diagnósticos leídos en manuales que no se ven habitualmente en la práctica). Sin lugar a dudas, las causas potenciales de estrés oxidativo (y por tanto posibles causas de síndrome confusional) ocupan toda la extensión de la práctica médica (tabla 18-2). Para comprender la reacción aguda del paciente individual hay que comenzar por revisar absolutamente todo el historial médico. Las constantes vitales ponen de manifiesto en ocasiones períodos de hipotensión o fiebre. Las intervenciones quirúrgicas y el uso de anestésicos también pueden inducir un período mantenido de hipotensión o revelar hemorragias inusualmente abundantes y su reposición. Hay que examinar las cifras analíticas en busca de anomalías que pudieran estar relacionadas con un estado encefalopático.

Tabla 18-2

Diagnóstico diferencial del síndrome confusional

Causa general	Causa específica
Vascular	Encefalopatía hipertensiva; arterioesclerosis cerebral; hemorragia o trombosis intracraneal; émbolos debidos a fibrilación auricular, agujero oval abierto o endocarditis valvular; colapso circulatorio (shock); lupus eritematoso sistémico; panarteritis nudosa; púrpura trombótica trombocitopénica; síndrome de hiperviscosidad; sarcoide
Infecciosa	Encefalitis, meningitis bacteriana, vírica o fúngica (criptocócica, coccidio, Histoplasma), sepsis, parálisis general, absceso cerebral/epidural/subdural, malaria, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad de Lyme, fiebre tifoidea, parásitos (toxoplasma, triquinosis, cisticercosis, equinococosis), síndrome de Behçet, parotiditis
Neoplásica	Lesiones ocupantes de espacio, como gliomas, meningiomas, abscesos; síndromes paraneoplásicos; meningitis carcinomatosa
Degenerativa	Demencias seniles y preseniles, como demencia de Alzheimer o Pick, corea de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y de Wilson
Intoxicación	Intoxicación crónica o efectos de la abstinencia de fármacos sedantes-hipnóticos, como bromuros, opiáceos, tranquilizantes, anticolinérgicos, anestésicos disociativos, antiepilépticos, monóxido de carbono por inhalación en incendios
Congénita	Epilepsia, estados poscrisis, estado epiléptico parcial complejo, aneurisma
Traumática	Hematoma subdural y epidural, contusión, laceración, postoperatorio, golpe de calor, síndrome de embolia grasa
Intraventricular	Hidrocefalia con presión normal
Deficiencia de vitaminas	Deficiencias de tiamina (síndrome de Wernicke-Kórsakov), niacina (pelagra), vitamina B <sub>12</sub> (anemia perniciosa)
Endocrino-metabólica	Coma y shock diabético; uremia; mixedema; hipertiroidismo; disfunción paratiroidea; hipoglucemia; insuficiencia hepática o renal; porfiria; alteraciones electrolíticas o acidobásicas graves; síndrome paraneoplásico; síndrome de Cushing/Addison; apnea del sueño; carcinoide; enfermedad de Whipple
Metales	Metales pesados (plomo, manganeso, mercurio); otros tóxicos
Anoxia	Hipoxia y anoxia secundarias a insuficiencia pulmonar o cardíaca; anestesia, anemia
Depresión; otras	Seudodemencia depresiva, histeria, catatonía

Modificado de Ludwig AM. Principles of clinical psychiatry, New York, 1980, Free Press.

No es posible ignorar sin riesgo el historial antiguo, a pesar de su volumen. Algunos pacientes han tenido consultas psiquiátricas por dificultades similares en ingresos anteriores. Otros, en ausencia de consultas psiquiátricas, han causado problemas considerables a sus cuidadores. De un modo similar a los antecedentes psiquiátricos del paciente, los antecedentes psiquiátricos familiares ayudan al diagnóstico, especialmente si están presentes trastornos afectivos mayores, de ansiedad, alcoholismo, esquizofrenia o epilepsia.

Es esencial examinar los fármacos actuales y pasados porque los compuestos farmacológicos (en dosis terapéuticas, sobredosis o abstinencia) pueden producir síntomas psiquiátricos. Además, estas consideraciones deben revisarse siempre, especialmente en pacientes cuyos fármacos se han suspendido por cirugía o ingreso, o cuyas órdenes de tratamiento no se han transmitido en los traslados de un servicio a otro. De todas las causas de un estado mental alterado, el consumo de fármacos y la abstinencia de los mismos probablemente sean las más frecuentes. Algunos compuestos tienen efectos neuropsiquiátricos bien conocidos (p. ej., corticoesteroides), otros son menos notorios como causantes de síndrome confusional (p. ej., antibióticos fluoroquinolonas); por este motivo puede ser aconsejable revisar la bibliografía actual mediante una herramienta de búsqueda online para detectar descripciones de génesis de síndrome confusional relacionada con fármacos de la lista del paciente.<sup>20</sup> Debido a la lista de medicamentos asociados con síndrome confusional, continuamente en aumento, la inclusión de una lista exhaustiva de estos compuestos quedaría muy lejos del objetivo de este volumen.

La lista de fármacos que pueden inducir síndrome confusional de forma directa o indirecta (p. ej., por interacciones farmacológicas) es extensa. Aunque los médicos suelen ser conocedores de estos riesgos, un fármaco de uso frecuente como la meperidina, cuando se usa en dosis superiores a 300 mg/día durante varios días, causa síntomas del SNC por la acumulación de su metabolito excitador, la normeperidina, que tiene una semivida de 30 h y causa mioclonías (el mejor signo de toxicidad por normeperidina), ansiedad y finalmente crisis epilépticas.<sup>21</sup> El tratamiento habitual consiste en suspender el fármaco responsable o reducir la dosis; sin embargo, esto no siempre es posible. Los pacientes ancianos y aquellos con discapacidad intelectual o traumatismo craneoencefálico son más sensibles a los efectos tóxicos de muchos de estos fármacos.

Los síntomas psiquiátricos en enfermedades médicas tienen además otras causas. Además de las anomalías que pueden surgir del efecto de la enfermedad médica del paciente (o su tratamiento) sobre el SNC (p. ej., las anomalías producidas por el lupus eritematoso sistémico o el uso de corticoesteroides en dosis altas), la alteración es en ocasiones el efecto de la enfermedad médica sobre la mente del paciente (SNC subjetivo), como el paciente que cree que ha sido «eliminado» tras un infarto de miocardio, se abandona y se entrega a la desesperanza. El trastorno también puede surgir de la mente, como síntoma de conversión o simulación para conseguir más opiáceos. Por último, la anomalía sería a veces el resultado de interacciones entre el paciente enfermo y su entorno o familia (p. ej., paciente que no se queja de nada hasta que llega la familia, momento en el cual parece estar muy mal y comienza a gemir continuamente). El personal de enfermería es habitualmente conocedor de estos tipos de anomalías, aunque es posible que no queden registradas en el historial médico.

## Exploración del paciente

Hay que valorar la apariencia, nivel de conciencia, pensamiento, lenguaje, orientación, memoria, estado de ánimo, juicio y conducta. En el examen del estado mental (EEM) formal lo primero es explorar el nivel de conciencia. Si el paciente no habla, una prueba de sentido común muy práctica es preguntarse: «¿Me está devolviendo la mirada?». Es posible evaluar formalmente el nivel de conciencia con la escala de coma de Glasgow (v. [capítulo 81, tabla 81-3](#)), medida muy conocida por consultores de otras especialidades.<sup>22</sup>

Si el paciente colabora con el examen, lo primero es explorar la atención porque, si esta se encuentra alterada, otras partes del examen pueden ser inválidas. Se pide al paciente que repita las letras del alfabeto que rimen con «café». (Si el paciente está intubado, pídale que levante la mano o un dedo siempre que la letra del alfabeto recitado rime con café.) A continuación se procede a realizar el resto del EEM. El minexamen del estado mental (MMSE) de Folstein,<sup>23</sup> presentado en la [tabla 2-1](#) del [capítulo 2](#), puede usarse, al igual que la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), que quizá sea más sensible para identificar formas más leves de disfunción cognitiva (la MoCA se encuentra disponible online en distintos idiomas en [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)).<sup>24</sup> Los defectos específicos son más importantes que la puntuación total. La MoCA incluye quizá la prueba más espectacular (aunque difícil de puntuar objetivamente) de las funciones cognitivas, la prueba del reloj, que proporciona una impresión amplia del estado cognitivo del paciente ([fig. 18-1](#)).<sup>25</sup>

Figura 18-1 Prueba del reloj. Se entrega al paciente un papel con una circunferencia y se le pide que dibuje los números tal como aparecen en la esfera de un reloj. Una vez completado este paso, se le indica que coloque las manecillas en una hora determinada (a menudo es la hora «y diez» para comprobar si el paciente es capaz de suprimir el impulso de incluir el número 10). El ejemplo A demuestra una buena planificación y uso del espacio. El ejemplo B presenta cierta impulsividad, ya que los números están dibujados sin prestar atención a su localización real, y la hora «cuatro y diez» se representa con las manecillas apuntando a los números 10 y 4. Obsérvese la perseveración indicada por las espirales adicionales en los números 3 y 6. Impulsividad y perseveración apuntan a disfunción de los lóbulos frontales. El ejemplo C muestra una gran desorganización, aunque el paciente tardó varios minutos en dibujar el reloj y creía que lo había hecho bien.

El problema del paciente también puede implicar síndromes neurológicos graves; sin embargo, la presentación clínica del paciente debería dirigir la exploración. Por lo general, cuanto menos responda el paciente y peor esté, más hay que buscar signos «sólidos». Una búsqueda dirigida de anomalías en ojos y pupilas, rigidez de nuca, hiperreflexia (retirada), reflejos «detenidos» (mixedema), debilidad unilateral o asimetría, marcha (hidrocefalia con presión normal), reflejo de Babinski, tetania, ausencia de sensibilidad vibratoria y de posición, hiperventilación (acidosis, hipoxia o lesiones protuberanciales) y otras claves específicas pueden ayudar a verificar o rechazar hipótesis sobre la causalidad estimuladas por las anomalías de la exploración.

La función de los lóbulos frontales merece su propio párrafo. Los reflejos de prensión palmar, hociqueo, succión y glabellar son útiles cuando están presentes.<sup>26</sup> Los movimientos de la mano que se consideran relacionados con el área premotora (área 8 de Brodmann) pueden identificar deficiencias sutiles. Se pide al paciente que imite con cada mano por separado ciertos movimientos. La mano se mantiene recta, formando un círculo con el pulgar y el índice (signo de «de acuerdo»), a continuación se cierra el puño y se baja hasta la superficie

sobre la que descansa el codo ([fig. 18-2](#), A y B). En la secuencia de Luria ([fig. 18-3](#), A-C) una mano contacta con una superficie (la mesa o la pierna del individuo) en tres posiciones distintas: extendida con los cinco dedos en paralelo («canto»), a continuación en forma de puño, y después plana sobre la superficie («palma»). Por último, ambas manos se colocan en una superficie plana enfrente del paciente, una plana sobre la superficie y la otra haciendo el puño. Entonces las posiciones se alternan entre las manos izquierda y derecha y se pide al paciente que haga lo mismo.

Figura 18-2 Exploración del área premotora.

Figura 18-3 Secuencia de Luria.

En pacientes que responden verbalmente se evalúa su respuesta a la «historia de Frank Jones»: «Un amigo mío, Frank Jones, tiene los pies tan grandes que tiene que ponerse los pantalones por la cabeza. ¿Qué le parece?». Hay tres respuestas generales. El tipo 1 es la normal: el paciente se da cuenta de la incongruencia y sonrío (respuesta límbica) y es capaz de explicar (función neocortical) por qué es imposible. El tipo 2 es anómalo: el paciente sonrío ante la incongruencia (conexión límbica) pero no puede explicar por qué no puede hacerse. El tipo 3 también es anómalo: el paciente no ve la incongruencia ni es capaz de explicar la imposibilidad. Si el paciente está demasiado mal para participar en una entrevista verbal, pueden usarse intentos más directos de valorar la función límbica y neocortical. Disfrazado como prueba de visión, se puede pedir al paciente que cuente el número de dedos que está mostrando el explorador. Si la presencia de solo el dedo corazón provoca una reacción diferente (ya sea una mueca cómplice o mirada de desaprobación), el explorador puede garantizar que el circuito límbico está relativamente intacto.

Hay que revisar minuciosamente los estudios analíticos, prestando especial atención a los indicadores de infección o alteraciones metabólicas. Los paneles de tóxicos también suelen ser útiles al permitir incluir o descartar la intoxicación o abstinencia de compuestos del diagnóstico diferencial. Aunque son menos frecuentes, un número creciente de descripciones han documentado encefalitis autoinmunitarias como causa de síndrome confusional.<sup>27,28</sup> Si un estudio básico descarta efectivamente otras causas más frecuentes de síndrome confusional, pueden incluirse los marcadores de esos procesos autoinmunitarios en la siguiente fase de la investigación ([tabla 18-3](#)). Las pruebas de neuroimagen resultan útiles para detectar procesos intracraneales que alteran el estado mental. De todas las pruebas diagnósticas existentes, quizá la más útil en el diagnóstico del síndrome confusional sea el electroencefalograma (EEG). Engel y Romano<sup>29</sup> describieron en 1959 sus hallazgos (actualmente clásicos) del EEG en el síndrome confusional, en concreto, ralentización generalizada hasta el intervalo  $\theta$ - $\delta$  en el paciente confusional, constancia de este hallazgo a pesar de la gran variabilidad de los trastornos subyacentes, y resolución de estos ritmos lentos con el tratamiento eficaz del síndrome confusional. Los hallazgos del EEG pueden incluso aclarar la etiología de un síndrome confusional, porque el delirium tremens se asocia con actividad rápida de voltaje bajo superpuesta sobre las ondas lentas, la toxicidad por sedantes-hipnóticos produce actividad  $\beta$  rápida ( $> 12$  Hz) y la encefalopatía hepática se asocia clásicamente con ondas trifásicas.<sup>30</sup> Un hallazgo característico en el EEG denominado patrón  $\delta$  en cepillo se ha asociado con la encefalitis autoinmunitaria antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).<sup>31</sup>

Tabla 18-3

Anticuerpos detectados en las encefalitis autoinmunitarias y sus trastornos asociados

Anti-Hu	<p>Carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP)</p> <p>Adenocarcinoma de colon</p> <p>Timoma</p> <p>Carcinoma de pulmón no de células pequeñas</p> <p>Cáncer de próstata</p> <p>Neuroblastoma</p> <p>Rabdosarcoma</p>
Anti-anfifisina	<p>CPCP</p> <p>Cáncer de mama</p>
Anti-Ma2	<p>Cáncer de testículo</p> <p>Cáncer de mama</p> <p>Cáncer de pulmón no de células pequeñas</p>
Anti-CV2	<p>CPCP</p> <p>Timoma</p> <p>Cáncer de mama</p>
Anti-Ri	<p>Carcinoide endobronquial</p> <p>Teratoma ovárico</p> <p>Cáncer de mama</p> <p>CPCP</p>
Anti-complejo VGKC (incluidos anti-LGI1 y anti-CASPR2)	<p>Timoma</p> <p>Cáncer de próstata</p> <p>Síndrome de Morvan (específico de anti-CASPR2)</p>
Anti-NMDAr	Teratoma de ovario
Anti-mGluR5	Linfoma de Hodgkin

Anti-GABA(B)	CPCP
Anti-tiroperoxidasa	Encefalopatía respondedora a corticoesteroides asociada con tiroiditis (encefalopatía de Hashimoto)
Anti-tiroglobulina	Encefalopatía respondedora a corticoesteroides asociada con tiroiditis (encefalopatía de Hashimoto)

Modificado de Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic limbic encephalitis, *Psychosomatics* 50(2):108–113, 2009.

## Estrategias terapéuticas específicas para el síndrome confusional

Las medidas psicosociales o ambientales casi nunca son eficaces en el tratamiento de un síndrome confusional auténtico de causa incierta o desconocida. A pesar de todo, es aconsejable que las habitaciones de hospital cuenten con ventanas, calendarios, relojes y unos pocos recuerdos del hogar en las paredes; una luz suave y tenue por la noche ayuda con los que empeoran «al ponerse el sol», y, sobre todo, la presencia de una familia que muestra su preocupación, tranquiliza y reorienta al paciente. A menudo se llama al consultor psiquiátrico porque las medidas psicosociales no han logrado prevenir o tratar el síndrome confusional del paciente. También existen dispositivos de contención (p. ej., sillas geriátricas, «chalecos», cascos, fijaciones de cuero con llave), y resultan bastante útiles para impedir que los pacientes se hagan daño a sí mismos o a otros. Con frecuencia ya se están usando una o más de estas cuando llega el consultor. Un resultado deseado de la interconsulta es que pueda reducirse o eliminarse el uso de esos dispositivos. El nombre poco apropiado y desafortunado de contención química se aplica a menudo al grupo de fármacos más útil en el síndrome confusional (los neurolépticos). Sin embargo, los médicos no usan contenciones físicas (es decir, gas lacrimógeno, aerosol de pimienta, gas pimienta o gas nervioso) en el tratamiento de los pacientes agitados.

Cuando la causa del síndrome confusional es obvia, el tratamiento se centra en la resolución o control de la causa subyacente. Una deficiencia detectada puede ser resuelta (p. ej., de sangre, oxígeno, tiamina, vitamina B<sub>12</sub>, levotiroxina o glucosa). Los trastornos patológicos se tratan (p. ej., diuréticos para el edema de pulmón, antibióticos en la neumonía o diálisis en la intoxicación aguda por litio). Los fármacos implicados (como la meperidina) se suspenden o reducen.

Algunos antídotos específicos son capaces de revertir el síndrome confusional causado por algunos fármacos. El flumacénilo y la naloxona revierten los efectos de las benzodiazepinas y los analgésicos opioides, respectivamente. No obstante, hay que ser cauteloso porque el uso de flumacénilo puede desencadenar crisis epilépticas en un paciente con dependencia de benzodiazepinas, y la naloxona también precipita la abstinencia de opiáceos en pacientes dependientes de estos compuestos.

El síndrome confusional por anticolinérgicos puede revertirse con fisostigmina intravenosa (i.v.), en dosis de inicio de 0,5-2 mg. Es esencial ser cauteloso al usar este fármaco porque el sistema nervioso autónomo de los enfermos médicos suele ser menos estable que en pacientes sanos con un síndrome confusional anticolinérgico debido a sobredosis voluntaria o

accidental. Por este motivo, el uso habitual de la fisostigmina se limita típicamente a estos casos de intoxicación. Además, si hay una cantidad razonablemente alta de un fármaco anticolinérgico que se está eliminando del sistema lentamente, el efecto terapéutico de la fisostigmina, aunque en ocasiones es bastante espectacular, suele ser breve. La reacción colinérgica a la fisostigmina administrada por vía i.v. puede causar bradicardia marcada e hipotensión, multiplicando así las complicaciones.<sup>32,33</sup> También hay que mencionar que la perfusión i.v. continua de fisostigmina ha resultado útil para tratar un caso de intoxicación por anticolinérgicos.<sup>34</sup> Por la utilidad diagnóstica de este compuesto es posible que queramos usarlo aunque sus efectos serán breves. Si se emplea una inyección i.v. de 1 mg de fisostigmina, se puede aportar protección frente a una reacción colinérgica excesiva administrando una inyección i.v. de 0,2 mg de glucopirrolato antes de la fisostigmina. Este anticolinérgico no atraviesa la barrera hematoencefálica y debería proteger al paciente de las acciones colinérgicas periféricas de la fisostigmina.

Si bien algunas descripciones anecdóticas y estudios de escaso tamaño han apuntado a la utilidad de los inhibidores de la colinesterasa orales indicados en la demencia de Alzheimer (p. ej., donepecilo, rivastigmina, galantamina),<sup>35,36</sup> un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de rivastigmina en el síndrome confusional tuvo que ser finalizado bruscamente debido a la mortalidad significativamente mayor del grupo que recibió el inhibidor de la colinesterasa.<sup>37</sup> El mecanismo de esta mortalidad más alta sigue siendo incierto. De acuerdo con los datos obtenidos antes de la suspensión del estudio, la rivastigmina no reducía la duración del síndrome confusional. En ausencia de indicios de utilidad clínica y con la sospecha de que podría aumentar la mortalidad, no se recomienda el uso de estos compuestos en el síndrome confusional.

## Tratamiento farmacológico

Con demasiada frecuencia la causa del síndrome confusional no se identifica ni se trata inmediatamente. Estas situaciones requieren el tratamiento de los síntomas del síndrome confusional hasta que pueda instaurarse otro más específico y eficaz. Contamos con opioides, benzodiazepinas, neurolépticos, barbitúricos, bloqueantes neuromusculares, anestésicos inhalados y una miscelánea de compuestos (como propofol, ketamina, isoflurano, hidrato de cloral y clonidina), todos ellos por separado o en combinaciones creativas.

Las benzodiazepinas (p. ej., 2,5 mg de diazepam i.v. o 0,5-1 mg de midazolam) suelen ser eficaces en la agitación leve en el caso de abstinencia de compuestos que actúan en el receptor del alcohol, benzodiazepinas y barbitúricos. La morfina también se usa con frecuencia porque calma la agitación y es fácil de revertir si aparecen hipotensión o depresión respiratoria. Especialmente en dosis altas, estos fármacos pueden causar o exacerbar la confusión en pacientes ancianos.

Los neurolépticos son el fármaco de elección en el síndrome confusional. El haloperidol es probablemente el compuesto más usado para tratar el síndrome confusional agitado en cuidados intensivos; sus efectos sobre la presión arterial, la presión de la arteria pulmonar, la frecuencia cardíaca y la respiración son más leves que los propios de las benzodiazepinas, lo cual lo convierte en un fármaco excelente para pacientes confusionales con alteraciones cardiorrespiratorias.<sup>38</sup>

Aunque el haloperidol se puede administrar por vía oral o parenteral, el síndrome confusional agudo con agitación extrema requiere típicamente el uso de fármacos parenterales. La



administración i.v. es preferible a la intramuscular (i.m.) porque es posible que la absorción del fármaco sea mala en músculos distales si el síndrome confusional se asocia con afectación circulatoria o casi shock. El músculo deltoides es probablemente una zona mejor de inyección i.m. que el glúteo, pero ninguno es tan fiable como la vía i.v. Además, dado que el paciente agitado suele estar paranoico, las inyecciones i.m. dolorosas y repetidas pueden aumentar la sensación del paciente de estar siendo atacado por fuerzas enemigas. Por otra parte, las inyecciones i.m. complican la interpretación de análisis de enzimas musculares si el fraccionamiento enzimático no está disponible. Finalmente, y más importante, el haloperidol tiene menos probabilidades de producir síntomas extrapiramidales (SEP) cuando se administra i.v. que al usarse por vía i.m. u oral (p.o.), al menos en pacientes sin trastornos psiquiátricos graves previos.<sup>39</sup>

A diferencia de la sedación inmediatamente obvia de las benzodiazepinas i.v., el haloperidol i.v. tiene un tiempo medio de distribución de 11 min en voluntarios sanos;<sup>40</sup> este podría ser incluso mayor en pacientes con enfermedades críticas. La semivida media de la siguiente fase del haloperidol i.v., más lenta, es de 14 h. Esta sigue siendo una tasa metabólica más rápida que las semividas medias globales de 21 y 24 h para las vías i.v. y p.o.

El haloperidol no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para administración i.v. A pesar de ello, el haloperidol i.v. lleva varias décadas siendo el tratamiento de referencia en el síndrome confusional y está incluido en las directrices de práctica de varias organizaciones profesionales.<sup>6,41,42</sup> Además, cualquier fármaco aprobado puede usarse en una indicación o vía no aprobada en el hospital general si se justifica como «tratamiento innovador».

El uso de haloperidol se ha asociado con pocos efectos adversos sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o diuresis, y se ha relacionado con pocos SEP. Se desconoce el motivo de esto último. Los estudios sobre el uso de haloperidol i.v. en pacientes psiquiátricos no han mostrado que estos efectos secundarios sean menores. El motivo de su aparición infrecuente con la administración i.v. en pacientes con enfermedades médicas podría deberse al hecho de que muchos de estos pacientes tienen otros fármacos en su sistema, especialmente benzodiazepinas (protectoras frente a los SEP) o que los pacientes con trastornos psiquiátricos son más proclives a los SEP.<sup>39</sup>

Antes de la administración de haloperidol i.v. hay que lavar la vía i.v. con 2 ml de solución salina normal. La fenitoína precipita con el haloperidol y no deben mezclarse ambos en la misma vía. Ocasionalmente, el haloperidol también puede precipitar con la heparina y, como en las UCI muchas vías están heparinizadas, se recomienda el lavado con 2 ml. La dosis del bolo inicial de haloperidol oscila habitualmente entre 0,5 y 20 mg; por lo general, se usan de 0,5 (para ancianos) a 2 mg en la agitación leve, 5 mg en la moderada y 10 mg en caso de agitación grave. La única ocasión en que debe usarse una dosis inicial mayor es si el paciente ya ha sido tratado sin éxito con dosis razonables de haloperidol. Para ajustar según el tiempo de retraso del haloperidol las dosis suelen separarse al menos 30 min. Si una dosis (p. ej., de 5 mg) no calma a un paciente agitado tras 30 min, hay que administrar la siguiente dosis mayor, de 10 mg. El resultado deseado es que el paciente se calme. Un control parcial de la agitación no suele ser apropiado, y aspirar a esto únicamente prolonga el síndrome confusional o garantiza que se usarán dosis totales más altas de haloperidol a lo largo de la evolución más prolongada.

El haloperidol puede combinarse cada 30 min con dosis simultáneas de loracepam parenteral (empezando con 1-2 mg). Como los efectos del loracepam son observables en 5-10 min, cada dosis precedería a la de haloperidol, observando su efecto sobre la agitación y aumentándola

si es más eficaz. Al menos un estudio aleatorizado doble ciego ha demostrado que la combinación conduce a una eficacia más rápida y menor dosis total de cada fármaco.<sup>43</sup>

Una vez logrado que el paciente se calme, la agitación debería ser el indicativo para una dosis de repetición. Lo ideal es que la dosis total de haloperidol el segundo día sea una fracción de la usada el día 1. Cuando se ha conseguido la lucidez completa el paciente solo necesita protección frente al síndrome confusional por la noche, con dosis bajas de haloperidol (1-3 mg) que pueden administrarse p.o. Al igual que en el tratamiento del delirium tremens, se recomienda al consultor que ponga fin a la agitación rápida y completamente al inicio, en lugar de esperar unos días. No se ha establecido la dosis máxima total de haloperidol i.v. para usarla como límite superior, aunque se han administrado dosis en bolo único de 200 mg, y hasta 1.600 mg en un período de 24 h.<sup>44</sup> También se ha utilizado la perfusión continua de haloperidol para tratar el síndrome confusional grave y resistente.<sup>45</sup>

Cuando el síndrome confusional no responde y la agitación no disminuye tal vez nos preguntemos si el neuroléptico está produciendo acatisia. La mejor indicación de si el tratamiento está causando agitación es la descripción del paciente de una necesidad irresistible de moverse, habitualmente las extremidades, las inferiores más que las superiores. Si el diálogo es posible, incluso afirmar o negar con la cabeza (siempre que el paciente entienda la pregunta) puede confirmar o descartar este síntoma. En caso de que el paciente sea incapaz de comunicarse, las opciones son limitadas: reducir la dosis o aumentarla y juzgar por la respuesta. En nuestra experiencia es mucho más frecuente que el paciente reciba más haloperidol y mejore.

Los episodios de hipotensión tras la administración de haloperidol i.v. son infrecuentes y casi siempre se deben a hipovolemia. Lo habitual es que esto se compruebe fácilmente en pacientes de UCI que cuentan con catéteres permanentes en la arteria pulmonar, pero, como la agitación probablemente se repetirá, es necesaria la reposición de volumen antes de administrar más dosis. No se producen efectos cáusticos locales en las venas. El haloperidol i.v. es seguro por lo general en pacientes con epilepsia y traumatismo craneoencefálico, a menos que estén contraindicados los psicotrópicos porque el paciente precisa vigilancia neurológica exhaustiva. Aunque puede usarse haloperidol i.v. sin problemas en pacientes que reciben perfusiones de epinefrina (adrenalina), con dosis altas de haloperidol hay que usar otro hipertensor distinto (p. ej., norepinefrina [noradrenalina]) para evitar la actividad  $\beta$ -adrenérgica sin oposición. El haloperidol i.v. no bloquea un incremento del flujo sanguíneo renal mediado por dopamina. También parece ser el fármaco más seguro en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El haloperidol se ha asociado con prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y desarrollo de torsades de pointes (TDP).<sup>46-48</sup> Se han detectado efectos similares con todos los neurolépticos debido a su unión con el canal de potasio rectificador demorado en el músculo cardíaco. Hay que vigilar el QTc cuando se usa haloperidol, y se recomienda ser especialmente cauteloso si las concentraciones de potasio y magnesio son bajas, en presencia de afectación hepática o cuando existe una anomalía cardíaca específica (p. ej., prolapso de la válvula mitral o dilatación ventricular). Las mujeres premenopáusicas son las que tienen más riesgo de TDP debido a los efectos prolongadores del QTc de los estrógenos. Un ensanchamiento progresivo del QT tras la administración de haloperidol debe ponernos en guardia ante el peligro, aunque sea muy infrecuente en la práctica (4 de cada 1.100 casos en una unidad).<sup>47</sup> Los pacientes con síndrome confusional candidatos a recibir haloperidol i.v. requieren una evaluación minuciosa. El potasio y magnesio séricos deben estar en el intervalo normal y hay que comprobar el QTc pretratamiento en el electrocardiograma (ECG) basal.

En algunos pacientes con hepatopatía alcohólica se produce la prolongación del QTc; este hallazgo se asocia con resultados adversos (p. ej., muerte súbita cardíaca).<sup>49</sup> Hay que reseñar que de los neurolépticos existentes se ha encontrado que el haloperidol es el que tiene la menor prolongación del QTc por dosis equivalente (tabla 18-4).<sup>50,51</sup>

Tabla 18-4

Cambio medio del QTc inducido por neurolépticos en el estado de equilibrio

Fármaco	Cambio en el QTc (ms)
Haloperidol	4,7
Olanzapina	6,8
Risperidona	11,6
Quetiapina	14,5
Ciprasidona	20,3
Tioridacina	35,6

Modificado de Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death, Am J Psychiatry 158(11):1774–1782, 2001.

Aparte de los efectos antidopaminérgicos del haloperidol, hallazgos recientes han apuntado otro posible mecanismo por el cual podría ejercer un efecto terapéutico en los estados confusionales. El receptor  $\sigma_1$  se identificó por primera vez en la década de los setenta y entonces se consideró un receptor opioide.<sup>52</sup> Las investigaciones de la última década han demostrado que el antagonismo del receptor  $\sigma_1$  estabiliza la membrana neuronal en condiciones de estrés oxidativo. A diferencia de otros neurolépticos, las butirofenonas (es decir, el haloperidol y el droperidol) han demostrado ser antagonistas del receptor  $\sigma_1$ .<sup>53</sup> Un estudio con modelo animal logró demostrar que el haloperidol disminuía significativamente el volumen de la lesión isquémica debido a la inducción de un accidente cerebrovascular estandarizado, comparado con un compuesto inactivo.<sup>54</sup> La capacidad de limitar la muerte neuronal y, por tanto, prevenir la consiguiente liberación de dopamina o pérdida de actividad colinérgica podría ser un factor esencial en la utilidad del haloperidol en el síndrome confusional.

La existencia de formulaciones inyectables de olanzapina y ciprasidona ha promovido un interés creciente por el uso de antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento del síndrome confusional.<sup>55</sup> La risperidona es la que cuenta con más datos disponibles a favor de su uso: múltiples estudios muestran que es eficaz y segura para el tratamiento del síndrome confusional,<sup>56-58</sup> un estudio aleatorizado doble ciego de pequeño tamaño no encontró diferencias significativas de eficacia al compararla con haloperidol.<sup>59</sup> Los demás miembros de este grupo (olanzapina, ciprasidona, quetiapina, clozapina y aripiprazol) tienen muchos menos datos en su favor, aunque algunos estudios de escaso tamaño parecen indicar cierta promesa en el tratamiento del síndrome confusional.<sup>60-64</sup> La agranulocitosis asociada con la clozapina y la regulación resultante de su uso elimina eficazmente su uso habitual en el tratamiento del síndrome confusional. Todos los fármacos de este grupo contienen una

advertencia especial de la FDA que indica un mayor riesgo de muerte cuando se usan para tratar problemas conductuales en pacientes ancianos con demencia. En el caso de la risperidona, la olanzapina y el aripiprazol, hay advertencias similares sobre un posible riesgo aumentado de problemas cerebrovasculares. Con las décadas de experiencia clínica en el uso de haloperidol, y dada la escasez de datos sobre los fármacos más recientes, el haloperidol sigue siendo el neuroléptico de elección para el tratamiento del síndrome confusional.

La dexmedetomidina es un agonista selectivo  $\alpha_2$ -adrenérgico usado para sedación y analgesia en la UCI. Su acción sobre receptores del locus cerúleo resulta en ansiólisis y sedación, mientras que el agonismo de receptores de la médula espinal produce analgesia. Este mecanismo de acción exclusivo permite un tratamiento eficaz de la agitación sin los riesgos de depresión respiratoria, dependencia y génesis de síndrome confusional propios de las benzodiacepinas que se han usado clásicamente en la UCI.<sup>65</sup> Varios estudios controlados y aleatorizados han indicado una incidencia significativamente menor de síndrome confusional cuando se usaba dexmedetomidina para sedación, comparada con midazolam, loracepam o propofol.<sup>65-67</sup> Otro estudio aleatorizado abierto que comparó dexmedetomidina con haloperidol para el tratamiento del síndrome confusional en pacientes intubados demostró una reducción significativa en el tiempo hasta la extubación y alta de la UCI cuando se usaba dexmedetomidina.<sup>68</sup> El elevado coste del fármaco podría limitar su uso habitual para el síndrome confusional, pero dos estudios han respaldado su rentabilidad, señalando que la reducción de los costes asociados con los ingresos prolongados en las UCI supera el precio del propio fármaco.<sup>65,69</sup>

Hasta la fecha apenas hay datos que respalden la profilaxis farmacológica del síndrome confusional en los enfermos críticos, aunque un grupo pequeño de estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo ha demostrado cierta eficacia de los neurolépticos para limitar el síndrome. Un estudio que investigó el uso preoperatorio de haloperidol en pacientes ancianos sometidos a cirugía de cadera indicó una reducción de la gravedad y duración del síndrome confusional, así como de la duración del ingreso, pero no había un descenso estadísticamente significativo de la incidencia real de síndrome confusional.<sup>70</sup> Otro evaluó la administración profiláctica de olanzapina en pacientes ancianos sometidos a intervenciones de artroplastia de cadera y demostró una incidencia menor de síndrome confusional y mayor frecuencia de alta al domicilio (en vez de a un centro con cuidados de enfermería) en el grupo que recibió el compuesto activo.<sup>71</sup> Un estudio de risperidona tras cirugía cardíaca puso de manifiesto una reducción significativa en la incidencia de síndrome confusional, en comparación con placebo.<sup>72</sup>

Una creencia mantenida desde hace tiempo sobre la evolución del síndrome confusional era que, una vez controlados los síntomas y detectada y tratada la causa subyacente, la cognición volvía a la normalidad. Resumiendo, el síndrome confusional se consideraba un síndrome reversible limitado en el tiempo. Datos más recientes indican que este planteamiento podría ser demasiado optimista, ya que las pruebas cognitivas de seguimiento en los pacientes que presentaron un síndrome confusional revelaron una probabilidad muchísimo mayor de recibir posteriormente un diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia que los controles equiparables que no habían sufrido síndrome confusional.<sup>73,74</sup> No está claro si el síndrome confusional causaba esas alteraciones cognitivas permanentes o los pacientes con deterioro cognitivo previo no diagnosticado eran más proclives a desarrollar un síndrome confusional.

## **Síndrome confusional en enfermedades específicas**

Los pacientes críticamente enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) podrían ser más proclives a los SEP del haloperidol y al síndrome neuroléptico maligno (SNM),<sup>75-77</sup> lo que llevó a un grupo con experiencia a recomendar el uso de molindona.<sup>78</sup> Este fármaco se asocia con menos efectos de ese tipo; aunque solo existe una formulación oral, pueden prescribirse de 5 a 25 mg con intervalos apropiados o, en situaciones más agudas, 25 mg/h hasta que el paciente se calme. La risperidona (0,5-1 mg en cada dosis) es otro compuesto p.o. recomendado. Si se precisa medicación parenteral, 10 mg de clorpromacina han resultado eficaces. La perfenacina también está disponible para uso parenteral, y pueden emplearse dosis de 2 mg con eficacia.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson constituyen un problema especial porque el bloqueo dopaminérgico agrava su enfermedad. Si es posible el tratamiento p.o. del síndrome confusional o la psicosis, la clozapina, empezando por una dosis baja de 6,25 o 12,5 mg, es probablemente el fármaco más eficaz que no empeora el trastorno. Con el riesgo de agranulocitosis inherente al uso de clozapina, la quetiapina podría ser útil en esta población, porque es menos probable que agrave la enfermedad, dada su bajísima afinidad por los receptores dopaminérgicos.<sup>79</sup>

Las benzodiacepinas i.v. (sobre todo el diacepam, el clordiacepóxido y el loracepam) se usan habitualmente para tratar los estados de agitación, en especial delirium tremens y la abstinencia de alcohol.<sup>80</sup> También se han usado los neurolépticos con éxito, y ambos han sido combinados con clonidina. El alcohol i.v. es asimismo extremadamente eficaz en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, especialmente si el paciente no parece responder tan rápido como sería de esperar a las dosis altas de benzodiacepinas. El inconveniente intrínseco es que el alcohol es tóxico para el hígado y el encéfalo, aunque su uso puede ser bastante seguro si estos órganos no dan muestras de un daño excesivo (y en ocasiones bastante seguro incluso si lo presentan). A pesar de todo, el uso de alcohol i.v. debe reservarse para casos extremos de abstinencia de alcohol cuando otras medidas menos tóxicas hayan fracasado. Una solución de alcohol al 5% mezclada con glucosa al 5% en agua, con una velocidad de 1 ml/min a menudo logra que el paciente se calme rápidamente. El uso de alcohol oral (p. ej., cerveza, vino y licores) para prevenir la agitación secundaria a abstinencia de alcohol debe evitarse debido a la toxicidad de la sustancia, la dificultad inherente de ajustar la dosis y las implicaciones prácticas de proporcionar el volumen suficiente que se asemeje al consumo ambulatorio típico del paciente (que puede consistir en una caja de cerveza, o 4 l o más de licor diariamente).<sup>81</sup>

Si un síndrome confusional es resistente a las estrategias terapéuticas habituales y no es posible identificar una causa somática subyacente, un remedo importante del síndrome confusional que debe considerarse es la manía confusional o manía de Bell. Este síndrome podría mejorar con el uso de eutimizantes combinados con benzodiacepinas. Si los síntomas siguen siendo resistentes al tratamiento, se plantea la terapia electroconvulsiva.<sup>82</sup>

## Conclusión

De todos los diagnósticos psiquiátricos, el síndrome confusional es el que demanda una atención más inmediata porque el retraso en su identificación y tratamiento podría dar lugar a la progresión de alteraciones fisiopatológicas graves e irreversibles. Por desgracia, con demasiada frecuencia al síndrome confusional se le resta importancia, se diagnostica mal o se pasa por alto por completo en el hospital general.<sup>83-85</sup> Ciertamente, hasta las últimas

ediciones, los manuales médicos y quirúrgicos principales no habían corregido los capítulos que señalaban que el síndrome confusional era el resultado de ansiedad o depresión, en vez de tener una causa somática subyacente que precisa un estudio inmediato. A la vista de esta tradición de información errónea, a menudo recae en el psiquiatra consultor la tarea de identificar y tratar el síndrome confusional, al mismo tiempo que debe alertar y educar a los demás sobre su relevancia.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291:1753–1762.
2. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care*. 2005;9:R375–R381.
3. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32:955–962.
4. Franco K, Litaker D, Locala J, et al. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. 2001;42:68–73.
5. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:591–598.
6. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5 Suppl):1–20.
7. American Psychiatric Association *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. ed 5 Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
8. World Health Organization *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
9. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, et al. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med*. 2000;160:906–909.
10. Tesar GE, Stern TA. Rapid tranquilization of agitated intensive care unit patients. *J Intensive Care Med*. 1988;3:195–201.
11. Webster R, Holroyd S. Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics*. 2000;41:519–522.

12. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*. 2002;43:183–194.
13. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care*. 2004;2(2):171–179.
14. 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(3):479–484.
15. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):132–148.
16. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, et al. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics*. 2006;47(1):56–61.
17. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370–1379.
18. Gusmao-Flores D, Figueira Salluh JI, Chalhub RA, et al. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115.
19. Eriksson I, Gustafson Y, Fagerström L, et al. Urinary tract infection in very old women is associated with delirium. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):496–502.
20. Fluoroquinolones. psychiatric adverse effects. *Prescrire Int*. 2008;17(93):20.
21. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther*. 2002;9(1):53–68.
22. Barlow P. A practical review of the Glasgow Coma Scale and score. *Surgeon*. 2012;10(2):114–119.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-Mental State,” a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.
24. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):15–18.
25. Matsuoka T, Narumoto J, Okamura A, et al. Neural correlates of the components of the clock drawing test. *Int Psychogeriatr*. 2013;16:1–7.

26. Nicolson SE, Chabon B, Larsen KA, et al. Primitive reflexes associated with delirium: a prospective trial. *Psychosomatics*. 2011;52(6):507–512.
27. Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Psychosomatics*. 2009;50(2):108–113.
28. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: A case and review. *Psychosomatics*. 2011;52(2):99–108.
29. Engel GL, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis*. 1959;9:260–277.
30. Jacobson S, Jerrier H. EEG in delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:86–92.
31. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094–1100.
32. Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med*. 1980;9:588–590.
33. Boon J, Prideaux PR. Cardiac arrest following physostigmine. *Anaesth Intensive Care*. 1980;8:92–93.
34. Stern TA. Continuous infusion of physostigmine in anticholinergic delirium: case report. *J Clin Psychiatry*. 1983;44:463–464.
35. Dautzenberg PL, Mulder LJ, Olde Rikkert MG, et al. Adding rivastigmine to antipsychotics in the treatment of a chronic delirium. *Age Ageing*. 2004;33(5):516–517.
36. Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, et al. A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: a safe alternative. *BMC Neurol*. 2008;8:34.
37. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9755):1829–1837.
38. Sos J, Cassem NH. The intravenous use of haloperidol for acute delirium in intensive care settings. In: Speidel H, Rodewald G, eds. *Psychic and neurological dysfunctions after open heart surgery*. Stuttgart: George Thieme Verlag; 1980.
39. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, et al. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:278–280.



40. Forsman A, Ohman R. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man. *Curr Therap Res.* 1976;10:319.
41. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119–141.
42. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med.* 2004;164(13):1405–1412.
43. Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med.* 1997;15(4):335–340.
44. Tesar GE, Murray GB, Cassem NH. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1985;5:344–347.
45. Fernandez F, Holmes VF, Adams F, et al. Treatment of severe, refractory agitation with a haloperidol drip. *J Clin Psychiatry.* 1988;49:239–241.
46. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13:128–132.
47. Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, et al. Torsades de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med.* 1993;119:391–394.
48. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsades de pointes: three cases and a literature review. *Psychosomatics.* 1995;36:541–549.
49. Day CP, James OFW, Butler TJ, et al. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet.* 1993;341:1423–1428.
50. Glassman AH, Bigger Jr JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1774–1782.
51. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1–13.
52. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma-1 receptor ligands. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(4):344–366.
53. Luedtke RR, Perez E, Yang SH, et al. Neuroprotective effects of high affinity sigma-1 receptor selective compounds. *Brain Res.* 2012;1441:17–26.
54. Schetz JA, Perez E, Liu R, et al. A prototypical sigma-1 receptor antagonist protects against brain ischemia. *Brain Res.* 2007;1181:1–9.

55. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002;43:171–174.
56. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, et al. Treatment for delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:289–292.
57. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, et al. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:348–353.
58. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:662–667.
59. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45:297–301.
60. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 1998;39:422–430.
61. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2:10–12.
62. Leso L, Schwartz TL. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002;43:61–62.
63. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*. 2002;43:175–182.
64. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: treatment of delirium in the critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30:444–449.
65. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50(3):206–217.
66. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644–2653.
67. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489–499.
68. 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(3):R75.
69. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(2):497–503.

70. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1658–1666.
71. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51(5):409–418.
72. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):714–719.
73. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):1–8.
74. Jackson JC, Mitchell N, Hopkins RO. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. *Crit Care Clin*. 2009;25(3):615–628.
75. Fernandez F, Levy JK, Mansell PWA. Management of delirium in terminally ill AIDS patients. *Int J Psychiatr Med*. 1989;19:165–172.
76. Breitbart W, Marotta RF, Call P. AIDS and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet*. 1988;2:1488–1489.
77. Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, et al. Neuroleptic malignant syndrome in the critical care unit. *Crit Care Med*. 2002;30:2609.
78. Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus: case reports. *Gen Hosp Psychiatry*. 1993;15:31–35.
79. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:801–825.
80. Awissi DK, Lebrun G, Coursin DB, et al. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary. *Intensive Care Med*. 2013;39(1):16–30.
81. Rosenbaum M, McCarty T. Alcohol prescription by surgeons in the prevention and treatment of delirium tremens: historic and current practice. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24:257–259.
82. Jacobowski NL, Heckers S, Bobo WV. Delirious mania: detection, diagnosis, and clinical management in the acute setting. *J Psychiatr Pract*. 2013;19(1):15–28.

83. Farrell KR, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Arch Intern Med*. 1995;155:2459–2464.

84. Swigart SE, Kishi Y, Thurber S, et al. Misdiagnosed delirium in patient referrals to a university-based hospital psychiatry department. *Psychosomatics*. 2008;49(2):104–108.

85. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22:115–126.

(Stern, 20171024, pp. 171.e1-183.e2)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.