



El uso de quetiapina como adyuvante para el control del delirium en el destete de sedación en pacientes con ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos

Quetiapine as an adjuvant for the control of delirium during the weaning of sedation in patients with invasive mechanical ventilation in the Intensive Care Unit

O uso de quetiapina como coadjuvante para o controle do delirium no desmame da sedação em pacientes com ventilação mecânica invasiva na Unidade de Terapia Intensiva

Lillian Jovana Herrera Parra,* José Eduardo Etulaín González,* Alejandra Esquivel Pineda,* Brenda del Mazo Montero,* Janet Silvia Aguirre Sánchez,* Braulia Aurelia Martínez Díaz*

RESUMEN

Introducción: el delirium es la manifestación más común de disfunción cerebral en el paciente crítico, ésta es una manifestación generalmente poco identificada y desatendida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El control del delirium es uno de los objetivos terapéuticos dentro de las UCI; sin embargo, establecer el tiempo de inicio de un determinado fármaco aún no se conoce. Los antipsicóticos atípicos están comenzando a reemplazar a los agentes neurolepticos como el haloperidol para el tratamiento de condiciones psiquiátricas como resultado de su perfil de seguridad más favorable.

Material y métodos: el estudio incluyó 80 pacientes con ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas y CAM-ICU positivo. El objetivo principal fue analizar la eficacia del uso de quetiapina como adyuvante farmacológico para el control del delirium, durante el destete de la sedación. Como objetivos secundarios se evaluó la duración del delirium, uso de sedoanalgesia y tiempo para destete de ventilación mecánica invasiva (VMI).

Resultados: 83.8% (n = 67) de los pacientes tuvieron un adecuado control del delirium. Se observó que los sujetos que recibieron quetiapina tuvieron una razón de momios de 1.42 (IC95% 0.38-5.22) para control del delirium. Setenta y cinco por ciento (n = 60) de los pacientes con VMI recibió tratamiento coadyuvante con quetiapina durante su estancia en la UCI. No hubo diferencias significativas en el uso de quetiapina en relación con el sexo, edad, motivo de ingreso, antecedente quirúrgico, PRE-DELIRIC, días de sedoanalgesia, ni días de VMI.

Conclusión: los hallazgos sugirieron que la quetiapina es eficaz para el manejo del delirium en pacientes de la UCI bajo VMI, pero no superior a otras medidas farmacológicas y no farmacológicas utilizadas en nuestra unidad.

Palabras clave: delirium, quetiapina, destete, sedoanalgesia, ventilación mecánica invasiva.

(95%CI 0.38-5.22) for delirium control. 75% (n = 60) of patients with invasive mechanical ventilation received adjuvant treatment with quetiapine during their stay in the ICU. There were no significant differences in the use of quetiapine in relation to sex, age, reason for admission, surgical history, PRE-DELIRIC, days of sedation, or days of IMV.

Conclusion: the findings suggested that quetiapine is effective for the management of delirium in ICU patients under VMI, but not superior to other pharmacological and non-pharmacological measures used in our unit.

Keywords: delirium, quetiapine, weaning, sedation, mechanical ventilation.

RESUMO

Introdução: o delirium é a manifestação mais comum de disfunção cerebral no paciente em estado crítico e é uma manifestação comumente subidentificada e negligenciada na UTI. O controle do delirium é uma das metas terapêuticas na UTI; no entanto, o momento de iniciar um determinado medicamento ainda não é conhecido.

Os antipsicóticos atípicos estão começando a substituir os agentes neurolepticos, como o haloperidol, no tratamento de condições psiquiátricas, devido ao seu perfil de segurança mais favorável.

Material e métodos: o estudo incluiu 80 pacientes com ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas e UTI CAM positiva. O objetivo principal foi analisar a eficácia do uso da quetiapina como adjuvante farmacológico para o controle do delirium durante o desmame da sedação. Os objetivos secundários foram avaliar a duração do delirium, o uso de sedoanalgesia e o tempo para o desmame da VMI.

Resultados: 83.8% (n = 67) dos pacientes tiveram controle adequado do delirium. Observou-se que os pacientes que receberam quetiapina tiveram uma razão de chances de 1.42 (IC 95% 0.38, 5.22) para o controle do delirium. 75% (n = 60) dos pacientes com VMI receberam tratamento adjuvante com quetiapina durante sua permanência na UTI. Não houve diferenças significativas no uso da quetiapina em relação a sexo, idade, motivo da admissão, histórico cirúrgico, PREDELIRIC, dias de sedoanalgesia ou dias de VMI.

Conclusão: os resultados sugerem que a quetiapina é eficaz no tratamento do delirium em pacientes de UTI sob VMI, mas não é superior a outras medidas farmacológicas e não farmacológicas usadas em nossa unidade.

Palavras-chave: delirium, quetiapina, desmame, sedoanalgesia, ventilação mecânica invasiva.

ABSTRACT

Introduction: delirium is the most common manifestation of brain dysfunction in critically ill patients; this is a manifestation that is commonly under-identified and neglected in the ICU. Control of delirium is one of the therapeutic objectives within the ICU; however, establishing the onset time of a given drug is not yet known. Atypical antipsychotics are beginning to replace agents neuroleptics such as haloperidol for the treatment of psychiatric conditions as a result of its more favorable safety profile.

Material and methods: the study included 80 patients under invasive mechanical ventilation for more than 24 hours and positive CAM-ICU. The main objective was to analyze the effectiveness of the use of quetiapine as a pharmacological adjuvant for the control of delirium, during weaning from sedation. Secondary objectives were the duration of delirium, use of sedoanalgesia, and time to wean from IMV.

Results: 83.8% (n = 67) of patients had adequate control of delirium. It was observed that patients who received quetiapine had an odds ratio of 1.42

Abreviaturas:

CAM = Confusion Assessment Method (método de evaluación de la confusión)

CAM-ICU = CAM for the Intensive Care Unit (CAM para la Unidad de Cuidados Intensivos)

IC95% = intervalo de confianza de 95%

IQR = rango intercuartílico

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

VMI = ventilación mecánica invasiva

* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 15/09/2023. Aceptado: 24/10/2024.

Citar como: Herrera PLJ, Etulaín GJE, Esquivel PA, del Mazo MB, Aguirre SJS, Martínez DBA. El uso de quetiapina como adyuvante para el control del delirium en el destete de sedación en pacientes con ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Crit. 2024;38(4):251-261. <https://dx.doi.org/10.35366/118215>

INTRODUCCIÓN

El delirium es la manifestación más común de disfunción cerebral en el paciente crítico, ésta es una mani-

festación comúnmente poco identificada y desatendida dentro del espectro de disfunción orgánica en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Por un lado, los esquemas de sedoanalgesia permiten la ventilación mecánica, pero por otro contribuyen al desarrollo del delirium. Además, la desorientación temporal y espacial a menudo se considera la norma en pacientes bajo sedación, que pueden estar en salas de la UCI sin ventanas o con vista directa al exterior. Estos factores conducen a una indiferencia sobre esta forma de disfunción cerebral que resulta en el sufrimiento del paciente mucho más allá del alta de la UCI que es vinculado a un mayor riesgo de muerte e impone una carga adicional a la familia y los cuidadores.¹

Salluh y colaboradores, en su revisión y metaanálisis de 2015, identificaron la presencia de delirium en 5,280 de 16,595 (31.8%) pacientes en estado crítico en 42 estudios. En comparación con los sujetos de control sin delirium, los pacientes con delirium tuvieron una mortalidad significativamente mayor durante su estancia, así como mayor duración de la ventilación mecánica y de la estadía en la UCI y en el hospital. Los estudios disponibles indican una asociación entre el delirium y el deterioro cognitivo después del alta.²

La predicción temprana del desarrollo de delirium en el paciente crítico puede facilitar el uso de medidas preventivas destinadas a reducir la incidencia de éste en la UCI entre los pacientes clasificados como de alto riesgo. Esto se puede realizar utilizando el modelo PRE-DELIRIC, el cual arroja su riesgo para la duración completa de su estadía en la UCI.³

En 2018, la Sociedad de Medicina Crítica (SCCM, por sus siglas en inglés) publicó las *Pautas de práctica clínica para la prevención y el manejo del dolor, la agitación/sedación, el delirium, la inmovilidad y la interrupción del sueño en pacientes adultos en la UCI*, conocidas como pautas PADIS; con base en éstas, la SCCM sugiere no usar tratamiento farmacológico para la prevención del delirium. Aunque las guías sugieren no utilizar las intervenciones farmacológicas mencionadas anteriormente, la calidad de la evidencia es baja.⁴

El control del delirium es uno de los objetivos terapéuticos dentro de las unidades de cuidados intensivos; sin embargo, establecer el tiempo de inicio de un determinado fármaco aún no se conoce. Los antipsicóticos atípicos están comenzando a reemplazar a los agentes neurolepticos como el haloperidol para el tratamiento de condiciones psiquiátricas como resultado de su perfil de seguridad más favorable.⁵ Por esta razón, en nuestro trabajo de investigación se compara la eficacia del uso de quetiapina como adyuvante durante el retiro de sedación, en un grupo específico de pacientes críticamente enfermos, teniendo en consideración el uso de esquemas de sedoanalgesia como factor predisponente de delirium.

DELIRIUM

Definición

Según el *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales* (DSM-5), el delirium del latín «*delirare*» (salirse de la línea), se define como una alteración de la atención (principal característica obligatoria) que se desarrolla durante un periodo de tiempo corto.

1. Se asocia con alteraciones en la cognición que no se explican mejor por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución.
2. No ocurre en el contexto de un trastorno que afecte gravemente el nivel del estado de despierto.
3. Sin evidencia en la historia clínica, examen físico o hallazgos de laboratorio que indiquen que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra condición médica, intoxicación por sustancias o abstinencia.

Si uno o más de los criterios de delirio faltan, se puede hacer un diagnóstico de delirium subsindrómico para que el manejo sea similar. Es importante considerar diagnósticos diferenciales como síndrome por abstinencia de alcohol (*delirium tremens*), interrupción de antipsicóticos en pacientes que sufren de enfermedades mentales, alucinaciones aisladas asociadas con el uso de opioides o privación del sueño.^{6,7}

El delirium se cataloga como un cuadro de insuficiencia cerebral aguda que incapacita al paciente a diferenciar la realidad en la que se encuentra y le predispone a presentar ideas extrañas que alteran su comportamiento y puede inducir a complicaciones hospitalarias.⁸ Dentro de sus complicaciones destacadas se encuentran: prolongación de tiempo de hospitalización, lesiones autoinfligidas, preocupación de red familiar y apoyo, mayor utilización de recursos hospitalarios, existiendo riesgo de aumento de mortalidad, por tal razón, es necesario que se realice una evaluación adecuada para detectar de forma precoz el delirium en el paciente crítico.⁹

Tipos

El delirium engloba muy diferentes estados de excitación, clásicamente se dividía en tres tipos, pero recientemente podemos identificar hasta cinco tipos.^{10,11}

Delirium hipoactivo. Representa alrededor de 40% de los casos, más común en pacientes mayores a 65 años, se caracteriza por inactividad, lentitud psicomotriz, lenguaje lento, inexpresivo, letargia, apatía, bradipsiquia, generalmente secundario a causas metabólicas; es el más difícil de identificar y el que más confusión ocasiona al momento de su sospecha y diagnóstico.¹²

Delirium hiperactivo. Representa 1.6-3% de los casos, siendo el más fácil de identificar, se caracteriza por agitación, inquietud, agresividad, altamente combativo y con presencia de alucinaciones.

Delirium mixto. Se reporta su incidencia hasta en 54%, siendo el tipo más común, una combinación del hipoactivo e hiperactivo, se caracteriza por alteraciones en el ciclo sueño-vigilia. Asociado a pacientes con patologías vasculares cerebrales o con antecedentes psiquiátricos.¹¹

Delirium subsindrómico. Se reporta en la literatura hasta en 30% de los casos, predomina en la población geriátrica, nunca desarrollan todos los síntomas necesarios para el diagnóstico de delirium de acuerdo con la definición revisada previamente, pero presentan síntomas asociados a este estado aparentemente normal tales como: ansiedad, irritabilidad, somnolencia, pensamiento desorganizado, además de pesadillas durante el sueño de manera frecuente. Ocurre en pacientes con riesgos similares a los observados con delirium y tiene resultados clínicos asociados que son intermedios.

Delirium persistente. Curso prolongado descrito en escenarios clínicos o patológicos de curso crónico, entre ellos pacientes con deterioro cognitivo basal, por patologías psiquiátricas, psicológicas, neurológicas que experimentan delirium como secuelas de nuevos procesos intracraneales, tales como: accidentes cerebrovasculares, traumatismos de cráneo, exéresis de tumores cerebrales que dejaron secuelas.¹³

Epidemiología

La prevalencia del delirium varía considerablemente de acuerdo con el contexto según el paciente, grupo y escenario. Gibb y colaboradores, en su metaanálisis de 2020, encontraron prevalencia de 23% en pacientes hospitalizados de manera generalizada y esta cifra incrementa hasta 75 a 80% en pacientes en áreas de cuidados intensivos en relación con diversas causas.¹⁴

En pacientes postquirúrgicos, se reporta su prevalencia de acuerdo con su estado previo de salud, llegando hasta cifras $\geq 20\%$ en pacientes de alto riesgo o sometidos a cirugía mayor o de urgencia.¹⁵ En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la prevalencia reportada varía de acuerdo con el tipo de procedimiento: 24% en revascularización coronaria, 21.4% para cirugía valvular abierta y 7.2% en reemplazo valvular aórtico transcatóter.¹⁶

En contexto de pacientes en cuidados paliativos hospitalizados se reportan prevalencias altas de delirium, éstas van desde 6 hasta 74%; otra revisión sobre el tema reportó prevalencia de 59-88%, mientras que, en pacientes no hospitalizados, es de 4-12%.¹⁷

Como se comentó previamente, la prevalencia del delirium es alta en cuidados intensivos; en una revisión

sistemática que incluyó estudios de América, Europa y Asia, se reportó prevalencia del 31.8% en pacientes ventilados y no ventilados mecánicamente.¹⁸ La prevalencia de delirium en pacientes con ventilación mecánica es de 50 a 83%, se cataloga como una causa principal para la presencia del delirium, probablemente relacionado con la necesidad de uso de sedoanalgesia y, en ocasiones, relajación muscular, para lograr un adecuado acople ventilatorio.^{19,20}

El rango tan amplio en la prevalencia del delirium en todos los entornos refleja la interacción entre el tipo de pacientes y el número y gravedad de los factores precipitantes.

Factores de riesgo

Podemos dividir los factores de riesgo para delirium en dos grupos: factores premórbidos del paciente, y factores precipitantes, los cuales a su vez se dividen en factores relacionados al padecimiento o enfermedad y factores que ocurren posterior a la admisión hospitalaria.¹⁰

Factores premórbidos

Los factores predisponentes para delirium son: edad avanzada, deterioro cognitivo, demencia, bajo nivel educativo, alta carga de comorbilidad, fragilidad, discapacidad visual-auditiva, depresión y trastornos psiquiátricos, uso de sustancias (alcohol, drogas ilícitas, opioides, benzodiacepinas), mal estado nutricional, antecedente de delirium. El riesgo total depende del número de factores de riesgo en cada individuo y, en su caso, su gravedad.^{21,22}

Además, por medio de estudios de neuroimagen, se ha relacionado el delirium en pacientes con atrofia cerebral y enfermedades con mayor afección en sustancia blanca.²³ No se han identificado genes asociados con el riesgo de delirium, aunque hay pocos estudios al respecto.²⁴

Factores precipitantes

En general podemos agrupar los precipitantes dentro de cuatro categorías, la primera los relacionados con insultos debidos a hospitalización en general como infecciones, deshidratación, alteraciones en balance iónico, lesión renal aguda, falla hepática, abstinencia farmacológica o de alcohol, crisis convulsivas y falla cardíaca; durante el curso de la hospitalización además el uso de dispositivos invasivos como sondas y catéteres, sujeción, insomnio, inmovilidad, riesgo de caídas y el uso de medicamentos (opioides, benzodiacepinas, agentes anticolinérgicos, etcétera).²⁵

Por otro lado, tenemos los factores en el paciente quirúrgico como: el dolor, íleo, transfusiones, tipo de ci-

rugía (cardiovascular, abdominal, aorta, artroplastias, urgencias) y el estrés postquirúrgico.²⁶

En el contexto del paciente críticamente enfermo, se relacionan la gravedad de la enfermedad, la admisión imprevista a cuidados intensivos, el uso de polifarmacia, falta de comunicación con familia y sedoanalgesia en infusión. Por último, uno de los factores más relacionados con el delirium en la UCI es la ventilación mecánica y su duración, influye además el fallo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI).¹⁹

Muchos de estos factores pueden coexistir en los diferentes escenarios de acuerdo con el paciente condicionando la presencia de delirium.

Fisiopatología

Hay múltiples factores y procesos que influyen en el desarrollo del delirium como la hipoxia, inflamación y sedación entre muchos más, por lo que desenredar la contribución de cada uno de sus desencadenantes en estudios clínicos es posible sólo de manera limitada.²⁷

En general, el delirium se asocia con debilitamiento de redes cerebrales, lo cual altera su integración. Esclarecer su fisiopatología es complejo, por lo que se han postulado una serie de teorías para explicar sus mecanismos de manera interconectada entre ellas, las principales son la hipótesis neuroinflamatoria, envejecimiento neuronal, estrés oxidativo, deficiencia de neurotransmisores, neuroendocrina, desregulación diurna y desconexión neuronal.⁹

Wilson y colaboradores, en su revisión, abordan cada una de las teorías mencionadas previamente y proponen la siguiente explicación de estos mecanismos a grandes rasgos, iniciando por inflamación sistémica (que implica un aumento de los proinflamatorios circulantes, citocinas como IL-1, IL-1 β y factor de necrosis tumoral [TNF], patrones moleculares asociados a patógenos y daños, etcétera), hipoxemia, alteración del flujo sanguíneo, alteración de la perfusión tisular y alteración del metabolismo (hipernatremia, hiponatremia e hipoglucemia). Dada su presentación clínica en varios subtipos del delirium, se asume que existe alteración de la función en el sistema excitatorio ascendente; sus núcleos distribuidos en el mesencéfalo y el tronco del encéfalo tienen un fuerte impulso colinérgico que va desde el tegmento hasta el tálamo para la excitación cortical y múltiples núcleos monoaminérgicos que activan la corteza y además modulan e integran la activación cortical. En cuanto a fármacos, destacando hipnóticos y anestésicos GABAérgicos, fármacos anticolinérgicos y antihistamínicos, pueden alterar sustancialmente la excitación cortical y de esta manera contribuir al delirium. La microglía puede ser alterada por patología existente en el cerebro y por la inflamación aguda, estimulando la secreción de más moléculas proinflamatorias como

citocinas, especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno en el tejido cerebral circundante. Estos mediadores pueden afectar directamente la función neuronal, pero también actúan directamente sobre los astrocitos, los cuales pueden perder aspectos del apoyo del metabolismo energético que proporcionan a las funciones neuronales. La vasculatura cerebral puede verse afectada, tanto por patología degenerativa existente como por factores estresantes superpuestos, los cuales conducen a lesión endotelial y alteraciones en la barrera hematoencefálica; con esto, el suministro vascular de oxígeno y glucosa también puede deteriorarse debido a disfunción microvascular y/o deterioro del acoplamiento neurovascular, contribuyendo a la insuficiencia metabólica (bioenergética). Todos estos mecanismos contribuyen a la disfunción neuronal aguda y su consiguiente desintegración.¹⁰

Modelos de predicción y diagnóstico de delirium en la UCI

A pesar de que el delirium es altamente prevalente en la UCI, varios estudios han reportado su falta de identificación por el personal hasta en 70% de los casos, esto retrasa el diagnóstico y tratamiento y se relaciona con aparición de complicaciones, como prolongación de la ventilación mecánica, estancia en la UCI y mortalidad.²⁸

Las guías y pautas de manejo internacionales recomiendan utilizar escalas validadas como herramientas indispensables para el diagnóstico oportuno del delirium. Más de 50 herramientas de evaluación del delirium han sido desarrolladas, cada una con propósitos específicos. El estándar de referencia para el diagnóstico de delirium consiste en la evaluación especializada del paciente por un psiquiatra mediante la aplicación de los criterios DSM-5 TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition-Revised*); sin embargo, este abordaje en el contexto del paciente críticamente enfermo es poco práctico, ya que se encuentran bajo condiciones particulares. En la UCI contamos con instrumentos de diagnóstico objetivos, confiables, reproducibles, con un buen acuerdo interobservador y que el personal puede aplicar en forma rápida, seriada y sistemática, lo que permite detectar precozmente la presencia de delirium.²⁹ En la UCI las herramientas más utilizadas y con mejor validación son PRE-DELIRIC y CAM-ICU, las cuales se comentarán a detalle.

PRE-DELIRIC

El modelo de predicción del delirium en pacientes de la UCI (PRE-DELIRIC) fue desarrollado y validado en una gran cohorte de pacientes holandeses en la UCI. Este modelo, que se calibró recientemente en una cohorte multinacional, predice de forma fiable el riesgo de de-

lirium de los pacientes de la UCI, implica 10 variables evaluadas a las 24 horas de ingreso a la UCI, incluyendo edad, escala APACHE-II, coma (RASS -4/-5 más de ocho horas), categoría de admisión (quirúrgica, médica, trauma, neurológica), infección, acidosis metabólica, uso de morfina, uso de sedantes, ingreso de urgencia y urea. La capacidad pronóstica del modelo para discriminar entre pacientes con y sin delirium se estimó utilizando el área bajo la curva (AUROC) que resultó de 0.87 y en su calibración de 0.75. Se estadifica cuatro grupos de riesgo diferentes: riesgo bajo, moderado, alto y muy alto.³⁰ Investigadores han validado PRE-DELIRIC en una UCI general de Suecia, y los resultados mostraron un AUROC de 0.77.³¹ Wassenaar y asociados reclutaron 2,178 pacientes de 11 UCI en siete países y mostraron que PRE-DELIRIC tenía un AUROC de 0.74.³

CAM-ICU

En 1990 Inouye y colaboradores desarrollaron la primera herramienta objetiva, sencilla y de uso rápido basada en los principios del manual de diagnóstico de trastornos mentales (DSM-III) y la denominaron CAM por sus siglas en inglés *Confusion Assessment Method*. Con valores de sensibilidad de 94-100%, especificidad de 90-95%; el valor predictivo positivo (VPP) de 91-94%; el valor predictivo negativo (VPN) de 90-100%; y la fiabilidad entre observadores, que fue del 0.81-1.0. Con estos resultados se realizó la validación de esta herramienta; sin embargo, con la importante limitación en cuanto al paciente críticamente enfermo de requerir de comunicación verbal para su aplicación.³²

Posteriormente en el 2001, Ely y asociados llevaron a cabo un estudio con una versión modificada del CAM, teniendo como referencia los criterios diagnósticos del DSM-IV, para usar en pacientes críticamente enfermos denominado CAM-ICU (*CAM for the Intensive Care Unit*). Fue desarrollado con base en las cuatro características de la escala CAM, determinadas por el paciente, la enfermera y la entrevista familiar, incorporando instrumentos de evaluación objetiva no verbal, para pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI). Las evaluaciones fueron realizadas por enfermeras e intensivistas, y el diagnóstico de delirium se comparó con el estándar de referencia para cada paciente, utilizando los criterios DSM-IV. La prueba obtuvo una validez favorable, con sensibilidad de 95-100% y especificidad de 89-93%.³³

En el 2009, Tobar y colegas realizaron un estudio en busca de adaptación cultural y la validación al idioma español para el diagnóstico de delirium. La sensibilidad del CAM-ICU versión española fue de 80-83%, con una especificidad de 96%. Por lo que en la actualidad es una herramienta útil y validada de uso rutinario en la UCI.³⁴

Prevención

Existe buena evidencia de que la implementación de múltiples intervenciones reducen el riesgo de delirium en pacientes hospitalizados en riesgo, existen múltiples propuestas con recomendaciones que varían según los estudios, pero incluyen componentes como fisioterapia, reorientación, estimulación cognitiva, movilización temprana, promoción no farmacológica del sueño, corrección de deficiencias sensoriales, identificación y tratamiento de causas subyacentes o complicaciones postoperatorias, control del dolor, prevención del estreñimiento, hidratación, nutrición y suministro de oxígeno.¹⁰

Para el paciente críticamente enfermo, estas estrategias se han agrupado en la propuesta ABCDEF, un proceso de atención que incluye componentes como destete de sedación temprana, ventilación en modalidad espontánea temprana, entre otros.³⁵ El apego a la propuesta ABCDEF se ha asociado con reducción del delirium al día siguiente y muchos otros resultados importantes en pacientes en estado crítico.

La propuesta ABCDEF constituye una pauta basada en evidencia para que los médicos realicen los cambios necesarios para mejorar la recuperación de los pacientes en la UCI, este incluye *A* evaluar, prevenir y controlar el dolor, *B* ensayos de despertar espontáneo (SAT) y ensayos de respiración espontánea (SBT), *C* elección de analgesia y sedación, *D* delirium: evaluar, prevenir y gestionar, *E* movilidad temprana y ejercicio, y *F* compromiso y empoderamiento de la familia (*Tabla 1*).³⁶

Tratamiento

Varios estudios han examinado la eficacia del tratamiento multimodal del delirium en la UCI, centrándose

Tabla 1: Recomendaciones NO farmacológicas para prevención del delirium.

Reconocimiento de factores de riesgo
Monitoreo diario para delirio
Orientación ambiental (sensorial, auditiva, prótesis dental, tiempo, eventos, visitas familiares y música)
Mantener una hidratación normal
Regulación de la función vesical e intestinal
Establecimiento temprano de una dieta normal
Corrección de trastornos metabólicos
Optimización cardiorrespiratoria (con aporte de oxígeno, si procede)
Detección temprana de la infección
Tratamiento efectivo del dolor
Movilización diaria
Evitar las benzodiazepinas y procurar dosis mínima necesaria de sedación
Reducción de visitas nocturnas para favorecer el sueño
Fomentar el sueño (máscara para los ojos y tapones para los oídos)
Retiro temprano de dispositivos (intravasculares y de vía aérea)
Evitar las sujeciones físicas

predominantemente en la propuesta ABCDEF. En la actualidad el tratamiento farmacológico no está respaldado por las guías actuales ni por la evidencia; es decir, no hay consenso en que el delirium diagnosticado deba ser tratado con uno o más fármacos. En la práctica, el tratamiento multimodal es la base de todo tratamiento, el cual puede incluir o recomendar el uso de fármacos en el paciente crítico con delirium.³⁷

No existen suficientes datos sobre el tratamiento farmacológico efectivo del delirium, por lo tanto, la base de éste se centra en el tratamiento temprano de las enfermedades que afectan la homeostasis, que condicionan el mismo. El delirium se trata con medicamentos antipsicóticos, típicos (haloperidol) y atípicos (quetiapina, olanzapina) y dexmedetomidina (agonista central del receptor alfa-2); sin embargo, el número de estudios que confirmen su eficacia es muy limitada.³⁸

QUETIAPINA

La quetiapina es un antipsicótico atípico de segunda generación, su uso para trastornos psiquiátricos con evidencia es desde alrededor de 1996; se utiliza para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos de la personalidad. Si bien, el enfoque principal para controlar el delirium implica identificar y abordar las causas subyacentes, los medicamentos como la quetiapina pueden desempeñar un papel en el alivio de los síntomas angustiantes asociados con el delirium.

Su administración es enteral, se absorbe rápidamente, alcanza su concentración plasmática máxima en una a dos horas. Su biodisponibilidad es cercana a 100%, con efectos inapreciables con su toma con alimentos. Se une aproximadamente al 83% de proteínas plasmáticas. Se elimina con una vida media terminal de cerca de siete horas a través de metabolismo hepático por medio de citocromo. No causa muchos síntomas extrapiramidales y carece de bloqueo anti-muscarínico, por lo que puede tolerarse mejor que el haloperidol.

En 2010, Devlin y colaboradores publicaron su estudio clínico aleatorizado doble ciego en el cual compararon el uso de quetiapina con haloperidol para el tratamiento del delirium en pacientes críticos. El estudio mostró que la quetiapina se asoció con un tiempo más corto para la resolución del delirium, una duración reducida del delirium y una más favorable disposición al alta hospitalaria.³⁹

En un estudio de cohorte retrospectivo, realizado entre agosto de 2013 y septiembre de 2014 en tres unidades de cuidados intensivos, en el cual 52 pacientes recibieron al menos una dosis de quetiapina durante su curso de delirium hipoactivo y 61 sujetos no recibieron tratamiento farmacológico para el delirium, se demostró que la duración media del delirium y el tiempo de extu-

bación fueron menores en el grupo tratado con quetiapina, en comparación con el grupo sin quetiapina.⁴⁰

Mecanismo de acción

La quetiapina actúa sobre ciertos neurotransmisores en el cerebro, generando un bloqueo selectivo de los receptores de serotonina-2A y receptores de dopamina-2. Tiene efectos antagonistas sobre los receptores de dopamina y efectos antagonistas moderados sobre los receptores de serotonina. Este mecanismo combinado ayuda a regular el equilibrio de estos neurotransmisores, que juegan un papel importante en la regulación del estado de ánimo y la cognición.³⁹

Indicaciones

Esquizofrenia: ayuda a controlar síntomas como alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado y monotonía emocional.

Trastorno bipolar: la quetiapina se usa para estabilizar el estado de ánimo en pacientes que experimentan episodios maníacos o mixtos, y también puede ayudar a prevenir la recurrencia de estos episodios.

Trastorno depresivo mayor (como tratamiento adjunto): se puede prescribir en combinación con otros medicamentos antidepresivos cuando los antidepresivos tradicionales por sí solos no han sido efectivos.

Efectos secundarios

Como cualquier medicamento, la quetiapina puede tener efectos secundarios. Los efectos secundarios comunes incluyen somnolencia, mareos, boca seca, estreñimiento y aumento de peso. También puede provocar efectos secundarios más graves, como cambios en los niveles de azúcar en la sangre, aumento de los niveles de colesterol y, en casos raros, un mayor riesgo de ciertos problemas relacionados con el corazón.

Precauciones: la quetiapina debe usarse con precaución en personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes o predisposición a las convulsiones. A menudo se recomienda el control regular de los parámetros metabólicos (como peso, presión arterial, azúcar en la sangre y niveles de colesterol) durante el tratamiento.

Abstinencia

Es importante no suspender la quetiapina repentinamente, ya que esto puede provocar síntomas de abstinencia o un resurgimiento de los síntomas. Si es necesario suspender el medicamento, debe hacerse bajo la supervisión de un profesional de la salud y de manera gradual.

Interacciones

La quetiapina puede interactuar con otros medicamentos, afectando potencialmente su eficacia o causando efectos adversos.⁴⁰

Justificación de su uso como tratamiento para delirium

Propiedades antipsicóticas: la quetiapina es un medicamento antipsicótico atípico con efectos sedantes y calmantes. Estas propiedades pueden ayudar a controlar la agitación, las alucinaciones y los trastornos emocionales que se observan comúnmente en los pacientes con delirium. Al reducir estos síntomas, la quetiapina puede mejorar la comodidad del paciente y el manejo general.

Efectos anticolinérgicos mínimos: la quetiapina tiene una afinidad relativamente menor por los receptores muscarínicos en comparación con otros medicamentos antipsicóticos. Esto es importante porque los medicamentos anticolinérgicos pueden exacerbar el delirium o interferir con el tratamiento de las causas subyacentes. El perfil de la quetiapina la convierte en una opción potencialmente más segura en pacientes que son susceptibles a los efectos secundarios anticolinérgicos.

Sedación y promoción del sueño: el delirium a menudo interrumpe los patrones normales de sueño, lo que puede contribuir al empeoramiento de los síntomas. Los efectos sedantes de la quetiapina pueden ayudar a promover el sueño y mejorar el ciclo general de sueño y vigilia del paciente, lo que podría ayudar a resolver el delirium.

Dosificación individualizada: la dosificación de quetiapina se puede individualizar en función de las necesidades y la respuesta del paciente. En pacientes críticamente enfermos, se pueden hacer ajustes de dosis para lograr el nivel deseado de sedación y control de síntomas mientras se minimizan los posibles efectos secundarios.

Función complementaria: la quetiapina se puede utilizar como terapia complementaria junto con intervenciones no farmacológicas destinadas a controlar el delirium, como optimizar la información sensorial, mantener un entorno estable y abordar el dolor y la incomodidad.

Consideraciones importantes

Cuando se usa quetiapina para el delirium en el entorno de cuidados intensivos, se deben tener en cuenta varias consideraciones importantes:

Monitoreo regular: los pacientes deben ser monitoreados de cerca para determinar la respuesta al trata-

miento, así como cualquier posible efecto secundario, incluidos los cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los parámetros metabólicos.

Individualización: la dosificación y la administración de quetiapina deben adaptarse a la condición del paciente, historial médico y medicamentos concomitantes.

Uso a corto plazo: la quetiapina generalmente se usa para el tratamiento a corto plazo de los síntomas agudos. Una vez que se identifican y tratan las causas subyacentes del delirio, se debe reevaluar la necesidad de continuar con la medicación.

Enfoque multidisciplinario: el uso de quetiapina debe integrarse en una estrategia integral de manejo del delirium que incluya la colaboración entre médicos de cuidados intensivos, psiquiatras y otros especialistas relevantes.

Se puede justificar el uso de quetiapina en el tratamiento del delirio en entornos de cuidados intensivos debido a sus propiedades antipsicóticas, sedantes y promotoras del sueño. Sin embargo, la evaluación cuidadosa del paciente, el seguimiento y la colaboración con un equipo multidisciplinario son esenciales para su uso seguro y eficaz.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo sobre pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de nuestra unidad a partir de octubre de 2021 a diciembre de 2022 con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Se recabaron datos del expediente clínico físico y electrónico de los pacientes sobre características demográficas, antecedentes, laboratorios y estudios de gabinete. Se realizó evaluación clínica para la identificación del delirium por medio de escala CAM-ICU en pacientes con suspensión de la sedoanalgesia bajo ventilación mecánica y se determinó la relación que existe entre el uso de quetiapina como adyuvante en el destete y el control de delirium en el paciente crítico.

Posterior a la aceptación del protocolo por el comité de ética, se inició el plan de medición y recolección de información de sistema médico TIMSA y base de datos hospitalaria OnBase en pacientes con cumplimiento de criterios inclusión, registros de laboratorio, registro en base de datos interna de PRE-DELIRIC a las 24 horas de ingreso y CAM-ICU positivo, registro de ventilación mecánica invasiva en formato digital y físico.

Se compararon pacientes con delirium y uso de quetiapina como adyuvante frente a pacientes sin uso de quetiapina de acuerdo con definiciones y variables descritas a continuación.

Criterios de inclusión. 1) Pacientes mayores de 18 años y menores de 85 años; 2) pacientes que recibieron

ventilación mecánica, más de 24 horas, bajo sedoanalgesia; 3) pacientes en quienes se aplicó la escala de PRE-DELIRIC; 4) pacientes en quienes se realizó la escala CAM-ICU para diagnóstico de delirio con resultado positivo; 5) pacientes en los que se realizó destete de la sedoanalgesia y ventilación mecánica invasiva.

Criterios de exclusión. 1) Pacientes con antecedentes de alergia a los fármacos sedantes y analgésicos (propofol, fentanilo, midazolam, o dexmedetomidina); 2) sujetos con enfermedades neurológicas significativas (demencia, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos, trastornos auditivos, trastornos visuales, discapacidad mental); 3) casos con insuficiencia renal crónica, disfunción orgánica grave; 4) pacientes que no cumplen con criterios diagnósticos estándares de delirio, como del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5ª edición del Método de Evaluación de Confusión (CAM), en Unidades de Cuidados Intensivos; 5) pacientes en quienes no se ha aplicado la escala de PRE-DELIRIC antes de inicio de antipsicóticos.

Tipo de estudio. Cohorte retrospectiva, observacional, longitudinal.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas; y de frecuencia y proporciones para las variables categóricas. Se determinó la distribución de los datos con la prueba de Shapiro-Will. Se compararon las características evaluadas utilizando la prueba χ^2 de Pearson para las variables categóricas y prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student para aquellas con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney como opción no paramétrica; en el caso de comparaciones con más de dos estratos se utilizó la prueba ANOVA o Kruskal-Wallis, respectivamente. Se estimó la razón de momios con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se consideró para todas las estimaciones un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 25.0.

RESULTADOS

Se evaluó la información de 80 pacientes con ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Centro Médico ABC durante el periodo de octubre de 2021 a diciembre de 2022, para evaluar el uso de quetiapina como adyuvante para el control del delirium durante el destete de sedación. La muestra estuvo conformada en 55% ($n = 44$) por hombres y 45% ($n = 35$) por mujeres. La edad mostró una mediana de 66 años (IQR 55, 76), con un rango de 24 a 84 años. En la *Tabla 2* se muestran los motivos de ingreso a la UCI. Las causas respiratorias, neurológicas y

Tabla 2: Motivo de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con ventilación mecánica invasiva y CAM-ICU positivo.

Motivo de ingreso	n (%)
Respiratorio	26 (32.2)
Neurológico	22 (27.5)
Cardiovascular	15 (18.8)
Gastrointestinal	7 (8.8)
Sepsis	6 (7.5)
Metabólico	2 (2.5)
Musculoesquelético	1 (1.3)
Ginecológico	1 (1.3)

CAM = *Confusion Assessment Method* (método de evaluación de la confusión).

CAM-ICU = CAM for the Intensive Care Unit (CAM para la Unidad de Cuidados Intensivos)

cardiovasculares fueron las más frecuentes con 32.5% ($n = 26$), 27.5% ($n = 22$) y 18.8% ($n = 15$), respectivamente; y 31.3% ($n = 25$) contaba con antecedente quirúrgico previo al ingreso a la UCI. De acuerdo con el PRE-DELIRIC, se observó una mediana de 85.5% (IQR 71.5, 93.0), con un rango de 12 a 100%; 72.5% ($n = 58$) de los pacientes registraron un PRE-DELIRIC de 75-100%. El tiempo mediano de sedoanalgesia fue cinco días (IQR 6-6) con rango de uno a 18 días, mientras que para ventilación mecánica invasiva fue de siete días (IQR 5, 9) con rango de dos a 32 días.

Setenta y cinco por ciento ($n = 60$) de los pacientes con ventilación mecánica invasiva recibió tratamiento coadyuvante con quetiapina durante su estancia en la UCI (*Figura 1*). Respecto a otras medidas para controlar el delirium, se registró que se administró dexmedetomidina en 55.5% ($n = 44$) de los pacientes y haloperidol en 8.8% ($n = 7$), mientras que en 36.3% ($n = 29$) no se utilizó tratamiento farmacológico. Entre los pacientes que recibieron quetiapina, el tiempo mediano de inicio de tratamiento posterior al inicio de sedación fue de cuatro días (IQR 3, 7) con rango de uno a 13 días. La dosis inicial fue de 1-25 mg/24 horas en 73.8%, y de 26-50 mg/24 horas en 21.3%; sólo 3.8% requirió dosis mayores. Sesenta punto siete por ciento de los pacientes que recibieron quetiapina egresaron de la UCI con dicho tratamiento, de los cuales, 78.4% lo hizo con una dosis de 1-25 mg/24 horas y 30.6% requirió una dosis mayor. De los pacientes que recibieron quetiapina, 68.9% no reportó ningún efecto adverso, mientras que el síntoma más frecuente fue hipotensión en 14.8%, seguido de somnolencia en 13.1% y bradicardia en 3.3%; no se reportaron otros efectos adversos. No hubo diferencias significativas en el uso de quetiapina en relación con el sexo, edad, motivo de ingreso, antecedente quirúrgico, PRE-DELIRIC, días de sedoanalgesia ni días de ventilación mecánica invasiva (*Figura 2*).

Ochenta y tres punto ocho por ciento ($n = 67$) de los pacientes tuvieron un adecuado control del delirium. Se

observó que los pacientes que recibieron quetiapina tuvieron una razón de momios de 1.42 (IC95% 0.38-5.22) para control del delirium. Por otro lado, el uso de quetiapina tampoco se asoció con los días de extubación orotraqueal (EOT) después de CAM-ICU, días de estancia en la UCI, ni días de hospitalización; cuyos tiempos medianos en la muestra fueron de dos (IQR 2, 5), 12 (IQR 10, 18) y 16 días (IQR 12, 22), respectivamente.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestro estudio fue comparar el control del delirium identificado mediante la escala CAM-ICU en pacientes con uso de sedoanalgesia y ventilación mecánica por más de 24 horas con el uso de quetiapina como tratamiento. La proporción de pacientes con resultados esperados fue 76 y 69% en los casos en los que se utilizaron otras medidas como manejo, siendo éste un resultado no estadísticamente significativo; sin embargo, la proporción de control es bastante alta. Como se mencionó, a pesar de que el porcentaje de éxito en el control del delirium con el uso de quetiapina fue alto, éste no se relacionó con una disminución en el tiempo para el destete de sedoanalgesia o extubación exitosa, siendo estos tiempos parecidos en ambos grupos.

Dentro de otros resultados a destacar de nuestro estudio, se encontró que la quetiapina fue la medida (no farmacológica y farmacológica) más usada para el manejo del delirium en pacientes bajo sedoanalgesia y ventilados durante el periodo de destete identificados mediante CAM-ICU; en cambio, las medidas más recomendadas en la actualidad por la literatura, las no

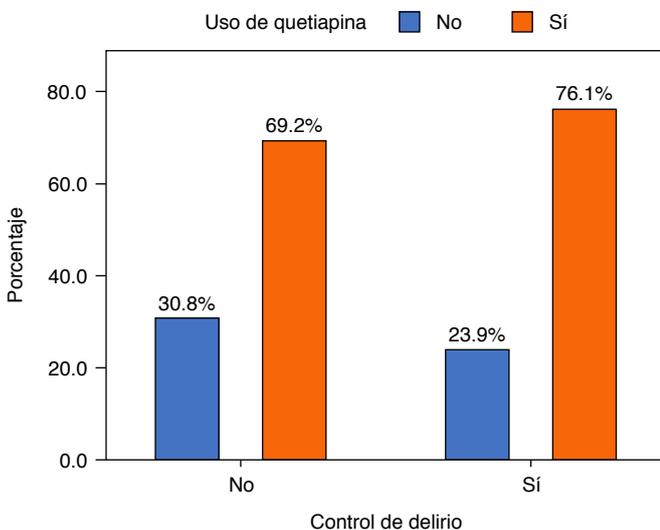


Figura 1: Comparación de control de delirium con el uso de quetiapina en pacientes con ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos.

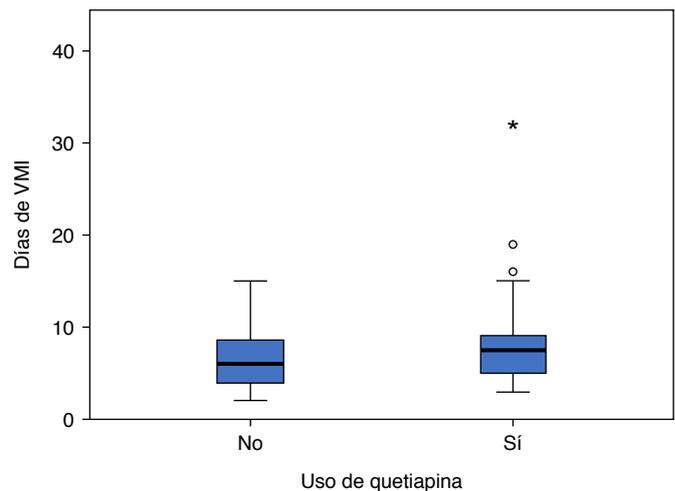


Figura 2: Comparación de tiempo de ventilación mecánica invasiva (VMI) con el uso de quetiapina en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos.

farmacológicas se aplicaron en 36% de la población de nuestro estudio.

Los motivos de ingreso de los pacientes de nuestra población con mayor incidencia de delirium fueron las causas respiratorias y padecimientos neurológicos, siendo éstos los que requieren de manera general mayor proporción de ventilación mecánica y sedoanalgesia, con múltiples esquemas y maniobras adicionales durante su manejo y estabilización.

La mayor proporción de la población incluida en nuestro estudio se catalogó dentro del rubro de alto riesgo para el desarrollo de delirium de acuerdo al modelo PRE-DELIRIC, 72.5% (n = 58) de los pacientes registraron un PRE-DELIRIC de 75-100%, demostrando ser un buen sistema de tamizaje dentro de nuestra población para detección de riesgo y medidas de prevención.³⁰

En cuanto a otra de las medidas farmacológicas más usadas para el control del delirium en nuestra unidad, la dexmedetomidina –ideal por sus propiedades ansiolíticas y de sedación ligera– fue usada sólo en 65% de nuestra población, siendo 10% menos que la quetiapina; esto puede deberse a que las recomendaciones para su uso son en el contexto de prevención de delirium y ciertos grupos específicos como postquirúrgicos cardiacos.⁴¹ Por otro lado, el antipsicótico clásico por excelencia, el haloperidol fue usado sólo en 8.8% de nuestra población, a pesar de contar con más estudios y literatura que respalda su uso en el paciente críticamente enfermo; esto puede deberse a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos de primera generación.⁴²

En nuestro estudio no se reportaron eventos adversos graves en el grupo de pacientes con uso de quetiapina. Los principales efectos secundarios fueron hemodinámicos menores como hipotensión transitoria, esto probablemente asociado con las dosis del fármaco, las

cuales se mantuvieron dentro de rango bajo 1-25 mg/24 horas, y las características de la población estudiada.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio se pueden destacar la importancia de la implementación de modelos de predicción para delirium en el paciente crítico para su prevención y consideración temprana sobre las opciones de manejo y uso de medidas no farmacológicas, sobre todo en la era de la humanización de las unidades de terapia intensiva. Otra fortaleza importante es el desarrollo de potenciales hipótesis y asociaciones para futuros estudios sobre el tema, los cuales son escasos en nuestra población, y para estudios prospectivos y estandarización del uso de modelos de predicción, modelos de tratamiento no farmacológico y fármacos como la quetiapina, ya que nuestro estudio demostró bajo porcentaje de efectos adversos y alto índice de éxito en el control del delirium.

Las limitaciones más notables de nuestro estudio es que es unicéntrico con una población pequeña. Otra limitación es la dificultad para controlar los factores de confusión como el tiempo en el que se inició el manejo farmacológico posterior a la identificación del delirium y las dosis de fármaco administradas no estandarizadas. Por último, otra limitación importante es la falta de registro de las medidas no farmacológicas utilizadas en estos pacientes para el control del delirium, ya que su implementación ha demostrado gran impacto en el curso de su control.

A raíz de nuestro estudio se abre un área importante de investigación en nuestra población y se pueden generar nuevas hipótesis para realización de estudios prospectivos con estandarización de tiempos y manejos farmacológicos, tanto para la prevención y para el manejo de pacientes con delirium en la Unidad de Cuidados Intensivos.

CONCLUSIONES

La prevalencia del delirium en cuidados intensivos es alta y está principalmente condicionada por factores como: sedoanalgesia, uso de ventilación mecánica invasiva, edad mayor de 65 años, género masculino y patologías respiratorias. El uso de antipsicóticos como la quetiapina durante el destete de los esquemas de sedoanalgesia no mostró ser más eficaz que para el control del delirium en los pacientes ventilados, constituyendo un factor de riesgo para la persistencia de éste; sin embargo, no debemos descartar su uso en pacientes con escala PRE-DELIRIC alta.

El antipsicótico de mayor uso, para el control del delirium es la quetiapina, un antipsicótico atípico, con propiedades similares al haloperidol, de fácil administración y con menos efectos adversos.

Como recomendación podemos concluir que es importante la realización en el futuro de estudios clínicos

aleatorizados de intervención, doble ciego, que permitan verificar si la intervención con un determinado fármaco, como es la quetiapina, en un tiempo exacto de hospitalización ayude al control del delirium en pacientes críticamente enfermos.

REFERENCIAS

1. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(10):1089-1103.
2. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h2538.
3. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJ, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1048-1056.
4. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873.
5. Abraham MP, Hinds M, Tayidi I, Jeffcoach DR, Corder JM, Hamilton LA, et al. Quetiapine for delirium prophylaxis in high-risk critically ill patients. *Surgeon.* 2021;19(2):65-71.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association; 2013.
7. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):1020-1022.
8. Setters B, Solberg LM. Delirium. *Prim Care.* 2017;44(3):541-559.
9. Flaherty JH, Yue J, Rudolph JL. Dissecting delirium: phenotypes, consequences, screening, diagnosis, prevention, treatment, and program implementation. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):393-413.
10. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):90.
11. Meagher D. Motor subtypes of delirium: past, present and future. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(1):59-73.
12. Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. *BMJ.* 2017;357:j2047.
13. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):1007-1013.
14. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age Ageing.* 2020;49(3):352-360.
15. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(4):386-396.
16. Abawi M, Pagnesi M, Agostoni P, Chiarito M, van Jaarsveld RC, van Dongen CS, et al. Postoperative delirium in individuals undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(12):2417-2424.
17. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med.* 2013;27(6):486-498.
18. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(12):2029-2035.

19. Almeida IC, Soares M, Bozza FA, Shinotsuka CR, Bujokas R, Souza-Dantas VC, et al. The impact of acute brain dysfunction in the outcomes of mechanically ventilated cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e85332.
20. Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):49.
21. Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Bowen J, Norton S, et al. Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(4):403-415.
22. Persico I, Cesari M, Morandi A, Haas J, Mazzola P, Zamboni A, et al. Frailty and delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):2022-2030.
23. Nitchingham A, Kumar V, Shenkin S, Ferguson KJ, Caplan GA. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1458-1478.
24. McCoy TH Jr, Hart K, Pellegrini A, Perlis RH. Genome-wide association identifies a novel locus for delirium risk. *Neurobiol Aging*. 2018;68:160.e9-160.e14.
25. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-922.
26. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A, et al. Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33(4):500-509.
27. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):213-222.
28. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lutz A, MacGuill M, Wernecke KD, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1584-1595.
29. De J, Wand AP. Delirium screening: a systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *Gerontologist*. 2015;55(6):1079-1099.
30. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, et al. Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2014;40(3):361-369.
31. Hanison J, Umar S, Acharya K, Conway D. Evaluation of the PRE-DELIRIC delirium prediction tool on a general ICU. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 1):P479.
32. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med*. 1993;119(6):474-481.
33. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-2710.
34. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT, et al. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med Intensiva*. 2010;34(1):4-13.
35. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-1882.
36. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF bundle in critical care. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):225-243.
37. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med*. 2019;47(1):3-14.
38. Kottis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(2):160-167.
39. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. 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):419-427.
40. Michaud CJ, Bullard HM, Harris SA, Thomas WL. Impact of quetiapine treatment on duration of hypoactive delirium in critically ill adults: a retrospective analysis. *Pharmacotherapy*. 2015;35(8):731-739.
41. Shi M, Miao S, Gu T, Wang D, Zhang H, Liu J. Dexmedetomidine for the prevention of emergence delirium and postoperative behavioral changes in pediatric patients with sevoflurane anesthesia: a double-blind, randomized trial. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:897-905.
42. Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, Wetterslev J, Estrup S, Hastbacka J, et al. Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients. *N Engl J Med*. 2022;387(26):2425-2435.

Financiamiento: esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, privado, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses: este estudio no tiene ningún conflicto de intereses con ninguna marca comercial o farmacéutica.

Correspondencia:

Lillian Jovana Herrera Parra

E-mail: lillianherrera@gmail.com