



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Utilización del haloperidol en el síndrome confusional y delirium en Cuidados Paliativos.

Uso do haloperidol na síndrome confusional e delirio en Coidados Paliativos.

Use of haloperidol in confusional syndrome and delirium in Palliative Care.

AUTOR/A: MELLA MOSQUERA, IRIA

TITOR/A: FREIRE-GARABAL NÚÑEZ, MANUEL

COTITOR/A : SAN-MARTÍN MOREIRA, JUAN

Departamento: Cuidados Paliativos

Junio 2021

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grao en Medicina.

Índice

1. Resumen
2. Resúmo
3. Abstract
4. Palabras clave
5. Objetivos
6. Introducción
 - 6.1 Haloperidol
 - 6.1.1. Definición del haloperidol
 - 6.1.2. Historia de haloperidol
 - 6.1.3. Metabolismo
 - 6.1.4. Indicaciones
 - 6.1.5. Contraindicaciones
 - 6.1.6. Reacciones adversas
 - 6.1.7. Embarazo y lactancia
 - 6.2 Delirium
 - 6.2.1. Definición y tipos
 - 6.2.2. Fisiopatología y etiopatogenia
 - 6.2.3. Manifestaciones clínicas
 - 6.2.4. Identificación del delirium/ Escalas
 - 6.2.5. Diagnóstico diferencial
 - 6.2.6 Tratamiento
 - 6.3 Cuidados paliativos
 - 6.3.1. Definición
 - 6.3.2 Características de los Cuidados Paliativos
 - 6.4 El delirium en cuidados paliativos.
7. Métodos
8. Resultados y discusión
9. Conclusión
10. Limitaciones
11. Bibliografía

Índice de tablas

- Tabla 1: Causas del delirium
Tabla 2: Criterios DMS V para el diagnóstico del delirium
Tabla 3: Diagnóstico diferencial del delirium
Tabla 4: Resultados

1.Resumen.

Introducción: El delirium es un síndrome muy común en los últimos días en el paciente con enfermedad avanzada, caracterizándose por alteración en la conciencia y en la atención. Este estado confusional agudo, que resulta de una disfunción orgánica cerebral difusa, tiene una incidencia muy elevada en pacientes hospitalizados, sobre todo en los terminales, a los nos referiremos en este trabajo. El fármaco de elección para el tratamiento de este trastorno es el haloperidol, un antagonista dopaminérgico.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es evaluar la eficacia, seguridad del haloperidol en pacientes con delirium que se encuentren en Cuidados Paliativos y valorar si el tratamiento afecta a la supervivencia de los pacientes.

Métodos: Para esta revisión se han escogido 8 artículos de un total de 45 recogidos en Pubmed, publicados en los últimos 5 años que contuviesen las palabras clave “delirium”, “confusional”, “haloperidol”, “palliative care”, “terminal care”.

Resultados: El haloperidol es uno de los fármacos de elección en el tratamiento de los síntomas del delirium y se necesitan estudios para valorar si en pacientes que sufren de una enfermedad avanzada terminal es eficaz el uso de antipsicóticos para tratar estos síntomas. Para esto se han estudiado 8 artículos para establecer si el haloperidol es eficaz en pacientes que presentan delirium que se encuentran en unidades de cuidados paliativos.

Conclusiones: Se necesitan más estudios en este tema, pero lo que se puede deducir de estos estudios es que el haloperidol es eficaz, seguro y no altera la supervivencia de los pacientes.

2. Resumo.

Introdución: o delirio é unha síndrome moi común nos últimos días en pacientes con enfermidade avanzada, caracterizada por alteración da conciencia e da atención. Este estado confusional agudo, que resulta dunha disfunción orgánica difusa do cerebro, ten unha incidencia moi alta en pacientes hospitalizados, especialmente en pacientes terminais, ao que nos referiremos neste traballo. O medicamento elixido para o tratamento deste trastorno é o haloperidol, un antagonista da dopamina.

Obxectivo: o obxectivo desta revisión bibliográfica é avaliar a eficacia e seguridade do haloperidol en pacientes con delirio que están en coidados paliativos e avaliar se o tratamento afecta a supervivencia dos pacientes.

Métodos: para esta revisión, escolléronse 8 artigos dun total de 45 recollidos en Pubmed, publicados nos últimos 5 anos que contiñan as palabras clave "delirio", "confuso", "haloperidol", "coidados paliativo", "coidados terminais" .

Resultados: o haloperidol é un dos medicamentos elixidos no tratamento dos síntomas do delirio e son necesarios estudos para avaliar se o uso de antipsicóticos para tratar estes síntomas é eficaz en pacientes que sofren unha enfermidade terminal avanzada. Para isto, estudáronse 8 artigos para establecer se o haloperidol é eficaz en pacientes con delirio que se atopan en unidades de coidados paliativos.

Conclusións: son necesarios máis estudos sobre este tema, pero o que se pode deducir destes estudos é que o haloperidol é eficaz, seguro e non altera a supervivencia dos pacientes.

3. Abstract.

Introduction: Delirium is a very common syndrome in recent days in patients with advanced disease, characterized by altered consciousness and attention. This acute confusional state, which results from diffuse organic brain dysfunction, has a very high incidence in hospitalized patients, especially in terminal patients, which we will refer to in this work. The drug of choice for the treatment of this disorder is haloperidol, a dopamine antagonist.

Objective: The objective of this bibliographic review is to evaluate the efficacy and safety of haloperidol in patients with delirium who are in Palliative Care and to assess whether the treatment affects the survival of the patients.

Methods: For this review, 8 articles were chosen out of a total of 45 collected in Pubmed, published in the last 5 years that contained the keywords "delirium", "confusional", "haloperidol", "palliative care", "terminal care".

Results: Haloperidol is one of the drugs of choice in the treatment of delirium symptoms and studies are needed to assess whether the use of antipsychotics to treat these symptoms is effective in patients suffering from terminal advanced disease. For this, 8 articles have been studied to establish whether haloperidol is effective in patients with delirium who are in palliative care units.

Conclusions: More studies are needed on this topic, but what can be deduced from these studies is that haloperidol is effective, safe and does not alter the survival of patients.

4. Objetivos.

Valorar el efecto y la seguridad del haloperidol en el tratamiento del delirium en pacientes de cuidados paliativos e intentar contestar si es realmente efectivo.

5. Palabras clave/ Key words.

“Delirium”, “confusional”, “haloperidol”, “palliative care”, “terminal care”.

6. Introducción.

6.1. HALOPERIDOL.

6.1.1. Definición de haloperidol.

El haloperidol es un antipsicótico perteneciente a la familia de las butirofenonas ¹. Este neuroléptico típico es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 muy potente. Así mismo, el haloperidol no tiene actividad antihistamínica ni anticolinérgica ¹. El haloperidol se puede administrar por vía oral en forma de lactato de haloperidol, líquido o en tableta; vía intravenosa como lactato de haloperidol o vía intramuscular en forma de decanoato de haloperidol ¹.

6.1.2. Historia del haloperidol.

Los antipsicóticos empiezan a aparecer a mediados del siglo XX con la llegada de la clorpromazina, la cual era utilizada para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia. Este hecho fue un gran hito para el tratamiento de esta enfermedad que anteriormente lo era con procedimientos muy agresivos como la lobotomía, la terapia electroconvulsiva y la internamiento en centros psiquiátricos ^{2,3}.

Posteriormente, aparece el haloperidol que se sintetiza por primera vez en la década de 1950 por el laboratorio del doctor belga Paul Janssen. Este laboratorio consiguió crear una nueva molécula con efecto calmante y con propiedades parecidas a la clorpromazina, pero sin que la tuviese efectos antimuscarínicos ². Al principio, Janssen se propuso investigar la capacidad analgésica del compuesto R-1625, más tarde conocido como haloperidol, ensayándolo con ratones situados sobre una placa caliente y viendo si éstos se comportaban de igual manera con la administración del compuesto que sin él ⁴. Para su sorpresa los ratones no se movían ni intentaban escapar cuando se le daba el compuesto, por lo que pensó que podría ser utilizado para distintas afecciones del sistema nervioso ⁴. De esta manera, contactó con un amigo psiquiatra y le mandó una muestra. Este psiquiatra, de la Universidad de Lieja, lo utilizó en un joven que sufría de psicosis aguda y, cuando se lo administró, el cuadro psicótico remitió ⁴.

En la década de 1960, el haloperidol empieza a ser utilizado para tratar las manifestaciones psicóticas ³ bajo el nombre comercial de Hadol ⁴. Cuando este fármaco aparece toma una gran ventaja por tener menos reacciones adversas (estreñimiento, visión borrosa, deterioro cognitivo, etc) que otros fármacos que se usaban en ese mismo momento para tratar las mismas afecciones ³. El compuesto químico R-1625 se convertiría en un fármaco de referencia para los científicos que desarrollarían nuevos antipsicóticos más adelante ⁴.

Los efectos adversos han ido desplazando al haloperidol por antipsicóticos más nuevos. Estos son los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación, tales como olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina o paliperidona ³. Algunos de los antipsicóticos atípicos como la paliperidona y la risperidona se originaron también en el laboratorio de Paul Janssen ⁴.

6.1.3 Metabolismo.

El haloperidol es un compuesto altamente permeable al SNC, variando sus niveles en el cerebro según la cantidad de fármaco administrado y la duración del tratamiento ². Posee una biodisponibilidad oral del 60% y una unión a las proteínas plasmáticas del 92% ². La semivida plasmática por administración oral es de 24 horas, mientras que por vía intravenosa es de 14 horas ². El hecho de que un paciente fume, condición muy extendida en trastornos mentales como esquizofrenia, hace que aumente el aclaramiento de este fármaco y que disminuya su concentración hasta un 70 % ².

Este fármaco se metaboliza en el hígado siguiendo varias rutas de metabolización, siendo la vía principal la glucuronidación. Esta vía principal da como resultado el glucurónido de haloperidol ². Las otras vías importantes para la metabolización son la oxidación por citocromo P450 y la reducción reversible del haloperidol a haloperidol reducido. Algunas de las enzimas importantes implicadas en estas vías son la carbonil reductasa, uridinafosfato glucuronil transferasa (UGT) y la citocromo P450 ya antes mencionada ².

Teniendo en cuenta su metabolismo hepático, podemos entender que la degradación del fármaco no ocurrirá de la misma forma en una persona con el hígado sano y sin medicación que en una persona con afectación hepática o que esté recibiendo múltiples medicaciones ⁵. Este último grupo de pacientes son los que generalmente están dentro del servicio de Cuidados Paliativos. En el artículo de Franken ⁵ se llevó a cabo un estudio con 28 pacientes de cuidados paliativos que recibieron haloperidol para llegar a conocer la farmacocinética y las posibles variables que podían llegar a influir a la hora de administrar este fármaco ⁵. Según este estudio, hay una variabilidad entre los pacientes, tanto en la farmacocinética como en la vida media del haloperidol. Lo que afirma este artículo es que la vida media estaría alrededor de 30 horas y se eliminaría todo el fármaco a los 6 días ⁵. A grandes rasgos, este estudio concluyó que hacen falta más investigaciones para hacer alguna recomendación y que no había ninguna variable significativa, aunque cabe destacar que no se recogió el peso de los participantes y que en esta fase terminal pocos pacientes usaban medicación a la vez que el haloperidol ⁵.

6.1.4 Indicaciones terapéuticas.

El haloperidol se utiliza como neuroléptico en trastornos como esquizofrenia ¹, paranoia ¹, síndrome confusional ¹, síndrome de Korsakoff ¹, delirio hipocondríaco ¹, trastornos de la

personalidad tanto paranoide ¹, como esquizoide ¹, antisocial ¹, esquizotípica ¹, límite ¹ y otras. Además, es utilizado en el tratamiento de la agitación psicomotriz en la manía, demencia, trastornos de la personalidad, movimientos coreicos, tics y tartamudez ^{1,6}.

En niños es utilizado para controlar la agresividad persistente cuando esta está asociada a autismo u otros problemas generales. En este grupo de menor edad también se usa para tratar los tics, así como en el síndrome de Gilles de la Tourette ⁶.

En anestesiología es utilizado para mezclas anestésicas. También es ampliamente usado como antiemético en náuseas y vómitos cuando otros fármacos no resultan efectivos ¹.

6.1.5 Contraindicaciones.

En caso de presentar hipersensibilidad al fármaco o alguno de sus excipientes se contraindica de manera inmediata su aplicación ¹. Así mismo, en caso de presentar enfermedad en los ganglios de la base, estado comatoso o depresión del Sistema Nervioso Central por sustancias depresoras también se dejaría de tomar dicho fármaco ¹.

6.1.6 Reacciones adversas.

El haloperidol provoca, en ciertas ocasiones, claros síntomas extrapiramidales, tales como discinesia ², acatisia ², parkinsonismo ², distonía ². En comparación con los antipsicóticos más nuevos, el haloperidol provoca más síntomas extrapiramidales, especialmente en pacientes con Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy ⁷.

También pueden llegar a producirse un alargamiento del QT largo ², un ritmo cardíaco anormal llamado Torsade de Pointes⁷ y, en los peores casos, puede incluso provocar la muerte. Aunque esto no suele ser lo habitual, la disforia también puede aparecer al tomar haloperidol.

A menos de un 0,5% de los pacientes que son tratados con haloperidol les aparece un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno, que consiste en rigidez muscular, disfunción autonómica, fiebre y alteración de conciencia ². Cabe destacar que por su menor afinidad a los receptores H1, este fármaco favorece que no produzca cambios demasiado significativos en el peso de las personas que lo toman ². Otro efecto adverso es que con la toma de haloperidol se puede llegar a producir una leve hiperprolactinemia en determinados casos, aunque no es una elevación demasiado significativa en comparación con otros fármacos ².

6.1.7 Embarazo y lactancia.

Cabe tener mucho cuidado con el haloperidol durante el embarazo, sobre todo en el último trimestre ya que puede producir síntomas extrapiramidales en los recién nacidos ¹. El fármaco también puede pasar a la leche materna produciendo síntomas extrapiramidales en el niño, al igual que ocurre en el embarazo ¹. En caso de utilizar haloperidol durante el embarazo el beneficio que se puede obtener tiene que ser mayor que el riesgo para el feto dado que se ha visto en animales que puede ocasionar malformaciones ¹.

6.2 DELIRIUM.

6.2.1 Definición de delirium y tipos.

El delirium o delirio es una disfunción cerebral global que afecta mayoritariamente al nivel de conciencia y al nivel de atención/ concentración, pudiendo afectar también a la memoria, percepción, emociones, ciclo sueño-vigilia, pensamiento o la motilidad ⁸. Suele tener un inicio brusco y curso fluctuante.

El delirium se diferencia de la demencia porque esta última no suele ser reversible y el delirium puede llegar a serlo ⁸.

El delirium también se puede denominar síndrome confusional agudo, síndrome orgánico cerebral agudo, estado confusional, entre otros.

En el delirium podemos encontrarnos tres tipos: delirium hipoactivo, delirium hiperactivo y mixto ⁹. El hipoactivo se caracteriza por bajo nivel de conciencia, sedación y raramente se asocia a alucinaciones. El delirium hiperactivo se caracteriza por agitación, puede llegar a presentar alucinaciones, hiperactividad y desorientación. El subtipo mixto es una mezcla de los dos anteriores siendo frecuente presentar estupor durante el día y agitación por la noche ^{10, 11}.

La forma hiperactiva es la que mejor llegamos a reconocer ¹² pero la hipoactiva es más común, aunque no se reconoce tan fácilmente ¹³.

6.2.2 Fisiopatología y etiopatogenia.

El delirium se puede considerar una respuesta inespecífica y repetida del cerebro a ciertos ataques. Puede presentarse en personas que no tienen ninguna lesión cerebral o que nunca han presentado delirium, pero es más frecuente en aquellas que tienen una enfermedad de base o personas con edad avanzada ^{14,15}.

Los tumores pueden llegar a afectar la fisiología cerebral a través de los productos de la inflamación o de las citoquinas, aunque esto no está del todo claro ^{14, 15}.

En 1946 empezaron a aparecer datos interesantes sobre la fisiopatología del delirium gracias a Engel y Romano. Su trabajo consistía en que en el delirium la actividad cerebral iba más lento de lo normal, asociándose con el grado de deterioro cognitivo. Este deterioro podría llegar a ser reversible ¹⁴.

Actualmente hay varias hipótesis que tratan de definir la fisiopatología del delirium, siendo la más aceptada la hipótesis colinérgica. Ésta explica que en el delirium existe una disminución de la acetilcolina y un aumento de la dopamina. Esto apoya el hecho de que los anticolinérgicos pueden llegar a provocar este síndrome y los agonistas colinérgicos lo revierten. Esta teoría

también justifica el hecho de que los antidopaminérgicos como el haloperidol mejoren el cuadro ^{14, 15}.

El receptor GABA también parece involucrado en el delirium en ciertos casos como la encefalopatía hepática ¹⁴.

En el cáncer avanzado las causas del delirium son múltiples ¹⁵. Solo un caso de cada tres se puede explicar por una única causa, en los otros dos pacientes el delirium se explicará por varias causas concomitantes ¹⁴. Los opioides son una de las causas que más frecuentemente están implicados en los pacientes con delirium, las alteraciones metabólicas podrían contribuir en alrededor del 50% ¹⁴ de los casos, las infecciones un poco menos que las segundas, la cirugía reciente en un 32% ¹⁴ y las lesiones estructurales en un porcentaje menor de un 15% ¹⁴.

Causas del delirium:

Causas:	
Sistema nervioso central (SNC)	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumores cerebrales primarios ⁸ ● Diseminación metastásica al SNC ⁸ ● Traumatismos ¹⁴ ● Accidente cerebrovascular agudo ¹⁴ ● Infecciones ¹⁵
Enfermedades sistémicas	<ul style="list-style-type: none"> ● Uremia ¹⁵ ● Encefalopatía hepática ¹⁵ ● Anemia ⁸ ● Déficits de vitaminas (Ejemplo: vitamina B12) ⁸ ● Alteración de los electrolitos (Ejemplo: hiponatremia o hipercalcemia) ⁸ ● Hipercapnia, hipoxia ¹⁴ ● Sepsis ¹⁴ ● Insuficiencia cardíaca ¹⁴ ● Deshidratación ¹⁵ ● Politraumatismos ¹⁴
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> ● Anticolinérgicos ⁸ ● Antihistamínicos ¹⁵ ● Antieméticos ¹⁵ ● Insulina ¹⁴ ● Opiáceos ⁸ ● Neurolépticos ¹⁴ ● Esteroides ⁸ ● Abstinencia de sustancias ¹⁵ ● Quimioterapia ⁸ ● Otros
Tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> ● metales pesados ¹⁴ ● intoxicación de CO ¹⁴

Tabla 1: Causas del delirium

6.2.3 Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas del delirium son muchas y muy variadas. No a todo el mundo le provoca los mismos síntomas ni en el mismo grado. Así mismo, el delirium se puede presentar con síntomas casi inapreciables, como intranquilidad o dificultad para dormir, que

podrían solucionarse retirando alguno de los fármacos que pudieran llegar a provocar el cuadro o pautando algún tratamiento farmacológico ¹⁴.

Por otro lado, también se puede llegar a manifestar con una enorme agitación que sería fácilmente reconocible por los facultativos pero que, en caso de presentar alucinaciones o percepciones anormal, no sería tan distinguible. De presentar agitación en un paciente con cáncer avanzado, esta situación supondría una urgencia ¹⁵. Al tratarse de síntomas tan variados, y algunos de ellos difícilmente reconocibles, el personal sanitario encargado de estos pacientes tiene que saber distinguir estos síntomas y no sobretratar a estas personas ya que se podría caer en un ciclo vicioso.

Clínicamente, el paciente puede parecer temeroso o intranquilo con movimientos repetidos y seguidos, quitándose la ropa, levantándose, etc. A veces, lo único que puede llegar a calmarlos es un susurro o una caricia ¹⁴. La desinhibición también está presente en este tipo de pacientes. Es durante la noche es cuando estos pacientes se suelen alterar más, y cuando más síntomas suelen padecer, alterándose también el ritmo sueño-vigilia ¹⁴.

Aunque lo que más se llegue a reconocer son los estados en los que el paciente se encuentra agitado, cabe mencionar que no siempre los pacientes se presentan en esta situación. También se pueden encontrar con un estado hipoactivo; son más difíciles de identificar dado que el paciente se puede llegar a hallar tranquilo, reservado, somnoliento, responder con monosílabos. ¹⁴ A veces este estado se puede llegar a confundir con depresión psicológica, sobre todo en pacientes terminales ¹⁴.

Aunque haya formas de delirium hipoactivo y de delirium hiperactivo, también es frecuente que nos encontremos con formas mixtas en las que el paciente variará de un estado hiperactivo con agitación a formas hipoactivas como el estupor ¹⁴. Estas fluctuaciones variarán a lo largo del día.

El delirium en ocasiones solo se reconoce como una confusión. Se habla de que el paciente está confuso o desorientado en tiempo, persona, o lugar ¹⁴. No consigue llegar a acatar órdenes sencillas como abrir los ojos ni tampoco mantener la atención. Puede ser muy llamativa la forma en que el paciente no llega a reconocer voces o personas que tendrían que resultar familiares. Si se llega a explorar más a fondo, se advertirá que está alterada la capacidad de cálculo, de memoria, el lenguaje - siendo este caótico y desorganizado - y la percepción ¹⁴.

En múltiples estudios se ha reseñado que alrededor de la mitad de los pacientes con delirium llegan a experimentar alucinaciones los últimos días de vida. Estas pueden consistir en ver personas a su lado o en la cama, sufrir alucinaciones táctiles, auditivas o ilusiones (a partir de un objeto se construye una percepción errónea) ¹⁴. Estos estados de alucinación suelen intercalarse con periodos de lucidez. Hay que estar muy atento a la hora de valorar si el enfermo presenta alucinaciones ya que a veces el paciente no las va a referir por miedo a ser catalogado como paciente psiquiátrico. Un simple cambio de actitud puede revelar un cuadro de alucinosis por lo que familiares, allegados y personal sanitario tendrá que estar atento a todos los posibles comentarios, incoherencias o cambios extraños que deriven del enfermo para poder identificarlas. En otras ocasiones será el enfermo quien comente las alucinaciones a cuidadores o facultativos ¹⁴.

6.2.4 Identificación del delirium y escalas.

El delirium a veces puede pasar desapercibido y no ser reconocido por el médico. Estudios han afirmado que entre un 22-50% de los casos pasan inadvertidos ¹⁴. Algunas de las razones que ayudan a que el delirium no se detecte son la edad avanzada, demencia previa, alteraciones sensoriales y presentar delirium hipoactivo ¹⁴. Se estudió la capacidad de las enfermeras y enfermeros para detectar el delirium y se llegó a la conclusión de que tienen una gran sensibilidad (aproximadamente de un 90-99%) ¹⁴, pero baja especificidad (15-30%)¹⁴.

El diagnóstico del delirium es fundamentalmente clínico y se basa en recoger información de los acontecimientos. Es necesaria la información previa para ver el estado mental anterior al episodio de delirium. En un primer momento se tendrá que hablar con los familiares o cuidadores del paciente para que, en la medida de lo posible, relaten lo más detalladamente posible los acontecimientos previos al inicio de los síntomas. En este momento se tendrán que hacer preguntas concretas sobre orientación, lenguaje, nivel de consciencia, etc. ¹⁴

Criterios DMS V para el diagnóstico del delirium ¹⁶:

1	Alteración del nivel de consciencia con reducción de la capacidad de atención ¹⁶ .
2	Alteración en las funciones cognitivas o alteraciones perceptivas que no se entienden por demencia previa o actual ¹⁶ .
3	Inicio de días o horas y fluctuación a lo largo del día ¹⁶ .
4	1 y 3 no se explican por una enfermedad neurocognitiva anterior ¹⁶ .
5	Demostración de que el delirium deriva de un efecto directo de una enfermedad actual a partir de exámenes de laboratorio, historia clínica y exploración del paciente ¹⁶ .

Tabla 2: Criterios DMS V

Criterios CIE 10 para el diagnóstico del delirium:

1. Trastorno de la consciencia con alteración de la atención ¹⁶.
2. Desorden cognitivo que tiene que presentar tanto alteración de la memoria inmediata y reciente sin verse afectada la memoria tardía junto con desorientación en persona, lugar o tiempo ¹⁶.
3. Por lo menos tener una de las siguientes: -Aumento del tiempo de reacción ¹⁶, -Cambio rápido de hiperactividad a hipoactividad ¹⁶, - Aumento o disminución del flujo del discurso ¹⁶, -Aumento de las reacciones de sobresalto ¹⁶.
4. Alteración del sueño en el que al menos se de uno de los siguientes: -Insomnio¹⁶, -Peor estado de los síntomas por la noche ¹⁶, - Pesadillas que pueden continuar con alucinaciones o ilusiones ¹⁶.
5. Síntomas con inicio rápido y fluctuaciones a lo largo del día ¹⁶.
6. Hay evidencia de que una enfermedad preexistente pueda llegar a producir de forma razonable la causa de los síntomas de 1 y 4 ¹⁶.

Se han diseñado ciertas escalas que nos ayudan a identificar más rápidamente el delirium.

- Mini examen cognoscitivo (MEC) o minimental: es muy utilizado en varias especialidades y se ha utilizado para diagnosticar el delirium en pacientes con cáncer avanzado que toman opioides ¹⁴. Esta escala valora básicamente la función cognitiva y tiene una puntuación máxima de 35 puntos por eso se han creado otras escalas más cortas como la MEC-30 ¹⁴.
- La Delirium Rating Scale (DRS): tiene 10 ítems ¹⁷ y la puntuación máxima es de 32 puntos ¹⁸. Una puntuación de 12 o más podría ser compatible con un diagnóstico de delirium ¹⁸.
- DRS-98: tiene 16 ítems. Estos se clasifican en dos partes, una que aborda la gravedad del delirium y otra el diagnóstico. Puede llegar a diferenciar la demencia de la depresión ¹⁸. Esta escala consiguió mejorar las deficiencias de la escala anterior, DRS ¹⁷.
- Escala del delirium (Escala D): consta de 58 ítems ¹⁸.
- Escala de severidad del delirium (DSS): Mide la gravedad del delirium ¹⁸.
- Delirium-O-Meter: Consta de 12 ítems que evalúan la atención sostenida, la variación del sueño, la agitación psicomotora, alucinaciones entre otros ¹⁸. La puntuación máxima es de 36 puntos ¹⁸.
- Entrevista de los síntomas del delirium (DSI): consta de 107 ítems de los cuales 63 son preguntas ¹⁸.
- Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS): tiene 10 elementos que miden el deterioro cognitivo ¹⁸. Cada ítem se puede puntuar de 0 a 3 ¹⁴. Esta escala ha demostrado ser útil en pacientes terminales ¹⁴. Los 10 ítems son: 1-reducción del nivel de conciencia ¹⁹, 2-desorientación ¹⁹, 3- deterioro de la memoria a corto plazo ¹⁹, 4-deterioro de la amplitud de los dígitos ¹⁹, 5-disminución o alteración del nivel de atención ¹⁹, 6-pensamiento desorganizado ¹⁹, 7-alteración de la percepción ¹⁹, 8-delirio¹⁹, 9-disminución o aumento de la actividad psicomotora ¹⁹, 10-alteración del ciclo sueño vigilia ¹⁹. Es una escala de evaluación de 10 elementos validada para la evaluación del delirium en pacientes con cáncer. Una puntuación total de 13 o más indica delirium ²².
- Escala de confusión NEECHAM: es una escala que se diseñó para que los enfermeros y enfermeras la utilizaran ¹⁸. La puntuación máxima es de 30 ¹⁸.
- Escala de detección del delirium en enfermería (Nu-DESC): consta de 5 ítems y cada uno se puntúa de 0 a 2. La puntuación total se valora cada 24 horas ¹⁸.
- Síndrome Cerebral Orgánico: en un principio se utilizaba para evaluar la demencia. Tiene dos subescalas: OBS1 y OBS2. La OBS1 se encarga de valorar la orientación con 16 preguntas.¹⁸ LA OBS2 valora la confusión ¹⁸.

- Lista de verificación del delirium de Saskatoon (SDC) ¹⁸.
- Escala analógica visual para la confusión aguda: esta escala es muy subjetiva ¹⁸.
- Confusion Assessment Method (CAM): los ítems que valora esta escala son la atención, pensamiento, alteración de conciencia y inicio agudo o curso fluctuante ¹⁴.
- Blessed Orientation Memory Concentration Test (BOMC) ¹⁴.
- Bedside Confusion Scale (BSCS) ¹⁴.
- Escala de agitación - sedación de Richmond (RASS): esta escala de calificación numérica validada de 10 puntos que varía de -5 a 4. Las definiciones de puntuación fueron las siguientes: -5, no se puede despertar ²⁰; -4, sedación profunda ²⁰; -3, sedación moderada ²⁰; -2, sedación ligera ²⁰; -1, somnoliento ²⁰; 0, alerta y tranquilo ²⁰; 1, inquieto ²⁰; 2, agitado ²⁰; 3, muy agitado ²⁰; 4, combativo ²⁰.
- ESAS: Sistema de Evaluación de Síntomas de Edmonton. La puntuación va de 0 a 10. Los puntajes más altos indican mayor gravedad ²⁰.
- La Escala de síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos (DIEPSS): consta de nueve ítems calificados en una escala de 5 puntos (0, ninguno a 4, grave). Cuanta más puntuación mayor es la gravedad ²¹.
- CCS y ADS: estas escalas son utilizadas por los observadores para cuantificar los niveles de capacidad de comunicación y angustia por agitación en pacientes con cáncer terminal con delirium ²¹. Originalmente, la CCS se conceptualizó para evaluar a los pacientes la capacidad para comprender sus circunstancias y expresar adecuadamente sus intenciones, e incluyó una escala de 5 ítems. El ADS incluye una escala de 6 ítems ²¹.
- Delirium Experience Questionnaire: fue diseñado por Breitbart para evaluar la experiencia de delirium de las personas cuando se recuperan del delirium ²².

6.2.5 Diagnóstico diferencial.

	Delirium ¹⁴	Depresión ¹⁴	Psicosis ¹⁴	Demencia ¹⁴
Inicio	Agudo ¹⁴	Variable ¹⁴	Variable ¹⁴	Insidioso ¹⁴
Atención y memoria	Mala memoria, falta de atención ¹⁴	Memoria conservada, pobre atención ¹⁴	Memoria conservada, pobre atención ¹⁴	Pobre memoria inmediata ¹⁴
Curso	Fluctuante ¹⁴	Variable durante el día ¹⁴	Variable ¹⁴	Progresivo ¹⁴
Nivel de	Desorientado,	Intacto ¹⁴	Intacto, aunque con	No alterado hasta

consciencia y orientación	obnubilado ¹⁴		variaciones en fase aguda ¹⁴	estadios finales ¹⁴
Síntomas psicóticos	Frecuentes ¹⁴	Raros ¹⁴	Frecuente siendo los síntomas psicóticos paranoides ¹⁴	Menos frecuentes ¹⁴
EEG	Anormal: Enlentecimiento difuso ¹⁴	Anormal, Enlentecimiento difuso ¹⁴	Sin alteraciones ¹⁴	Sin alteraciones ¹⁴

Tabla 3: Diagnóstico diferencial del delirium

6.2.6 Tratamiento.

Una vez se haya reconocido que el paciente presenta delirium hay que tratarlo. El delirium se empezará a tratar lo más rápido posible, aunque no se sepa la causa que lo provoca ¹⁵. Si se llega a ver una causa clara se procederá a eliminar esa causa. Muchas veces esta causa llega a ser un fármaco por lo que se tendrá que retirar, sustituir o disminuir la dosis ²³. Se tendrán que manejar los síntomas y mejorar el entorno del paciente para que sienta lo más cómodamente posible de igual modo que identificar la causa del delirium ¹⁵. En primer lugar, el delirium se tendría que tratar con medidas no farmacológicas y si estas no llegaran a dar resultado pasar a la utilización de los fármacos. Los fármacos que se podrían utilizar para tratar los síntomas del delirium son los neurolepticos, las benzodiazepinas o los psicoestimulantes. Los neurolepticos como el haloperidol suelen ser eficaces en ambos tipos de delirio, hiperactivo e hipoactivo. Este fármaco suele ser la primera opción para tratar el delirio ya que permite reducir la agitación, permitiendo que el paciente llegue a descansar ¹⁵. Es un fármaco que se puede administrar tanto en vía oral, intramuscular e intravenosa ¹⁵. Si el delirium no se llega a pasar usando haloperidol se procederá a utilizar otros neurolepticos más potentes como son la olanzapina o levomepromazina ¹⁵.

Por otro lado, las benzodiazepinas son eficaces cuando el delirium se presenta con convulsiones o ansiedad ¹⁵. Puede llegar a resultar extremadamente útil la asociación de haloperidol junto con lorazepam si el paciente presenta bastante agitación ²³. Una consideración para tener en cuenta es que estos fármacos pueden llegar a provocar delirio, por lo que hay que tener mucho cuidado.

Otro grupo de fármacos que pueden llegar a ser útiles son los psicoestimulantes, sobre todo en el delirium hipoactivo ¹⁵.

Por último, si el delirium es muy persistente y no se llega a tratar con ninguno de estos fármacos, en pacientes terminales, se puede utilizar anestésicos como el propofol o fenobarbital ¹⁵.

6.3 CUIDADOS PALIATIVOS.

6.3.1 Definición.

Los cuidados paliativos son todas aquellas medidas encaminadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad avanzada, progresiva y compleja y sus familiares. Estas pueden ser cuidados médicos, actos quirúrgicos, psicológicos, espirituales y sociales que traten de prevenir o aliviar el sufrimiento cuando el tratamiento curativo no tiene cabida²³. En una situación ideal, los cuidados paliativos tendrían que empezar en las fases tempranas de una enfermedad avanzada y compleja (EAC)²⁴ diagnosticada, pero esto no siempre resulta así. En muchas ocasiones las medidas paliativas también se llevan a cabo mientras se ejercen medidas curativas sin que esto resulte incompatible. Según el Plan Gallego de Cuidados Paliativos²⁴ una enfermedad avanzada y compleja es aquella que por sus características origina en el paciente y allegados un gran impacto físico, psicológico, social, espiritual y unas necesidades que son difíciles de resolver²⁴.

Los cuidados paliativos pueden llevarse a cabo en el medio hospitalario a través de unidades de cuidados paliativos, unidades de soporte de cuidados paliativos y otros servicios. Así mismo, los cuidados paliativos también se pueden ejercer en el propio domicilio a través del servicio de atención primaria, equipos de soporte de cuidados paliativos y unidades de hospitalización a domicilio²⁴.

6.3.2 Características de los cuidados paliativos.

Las características de los cuidados paliativos son:

- Pretenden mejorar la calidad de vida y aliviar el dolor²³.
- Observan la muerte como un proceso normal y no pretenden apresurar o posponer la muerte²³.
- Incorporan aspectos espirituales y psicosociales a los cuidados del paciente²³.
- No solo tratan de ofrecer ayuda al paciente sino también a sus familiares y allegados²³.
- Ofrecen ayuda para que los pacientes puedan vivir una vida lo más activa que se pueda hasta su muerte²³.
- Las medidas se aplican desde las fases tempranas de la enfermedad²³.

6.4 EL DELIRIO EN CUIDADOS PALIATIVOS.

El delirium en los últimos días de vida es un síntoma muy frecuente. Más de un 80 % de los pacientes en los últimos días de vida experimenta delirium⁵. El síndrome confusional agudo es una de las causas responsables más importantes de que los pacientes ingresen en el servicio de Cuidados Paliativos y, además, es el cuadro psiquiátrico más habitual en los últimos días de vida¹⁴. Así mismo, la gran mayoría de las guías y especialistas establecen el haloperidol como el fármaco de primera elección para tratar el delirio⁵. Por lo tanto, hacemos esta revisión para intentar establecer la eficacia del haloperidol en pacientes que se encuentren en los últimos días de vida y que muestren síntomas de delirium.

7. Material y métodos.

Este trabajo es una revisión bibliográfica en la cual se ha realizado una búsqueda en Pubmed con esta estrategia de búsqueda: (("Haloperidol"[Mesh]) OR (haloperidol)) AND (((((terminal*) OR ("Terminal Care"[Mesh]) OR ("Palliative Care"[Mesh]) OR (palliative care)) AND ((((((delirium) OR ("Delirium"[Mesh]) OR (confusion)) OR (distress OR distressed)) OR (delirious)) OR (acute brain syndrome)) OR (((acute brain syndrome) OR (confusion)) OR (distress OR distressed)))))) Filters: in the last 5 years.

En total se han encontrado 45 artículos, de los cuales hemos escogido a través de los títulos y los resúmenes 13 artículos. De estos 13 artículos se han estudiado finalmente 8 por adaptarse a los criterios de inclusión y a los objetivos del estudio.

La pregunta que se plantea en primer lugar y la que se intenta contestar en este trabajo es: ¿Es eficaz y seguro el uso del haloperidol en el delirium que se produce en pacientes con enfermedad avanzada terminal?

Criterios de inclusión:

- Artículos en los últimos 5 años.
- Artículos en español y inglés.
- Los artículos seleccionados contienen las palabras clave.
- La información de los artículos hace referencia al tema tratado en este trabajo.
- Documentos que hagan referencia al ámbito de Cuidados Paliativos.
- Estudios con pacientes de 18 o más años que tengan síntomas de delirio.
- Se han utilizado ensayos clínicos, estudios de farmacovigilancia, estudios post hoc análisis y estudios transversales.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no tratan del tema a tratar: uso del haloperidol en el delirium en cuidados paliativos.
- Artículos en idiomas diferentes del inglés y español.
- Artículos que tengan pacientes adultos sin enfermedad avanzada.
- Artículos duplicados.
- Cualquier documento que sea resumen de ensayos, revisiones sistemáticas o notas de autor.

Después de pasar estos filtros, se ha confeccionado una tabla con los artículos escogidos poniendo el nombre del autor, año de publicación y país, tipo de intervención, participantes, tratamiento farmacológico utilizado, escala y resultados principales.

8.Resultados.

Autor	Año/ País
1-Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, Tokoro A, Kanemura S, Watanabe M, Tsujio I, Maeda I, Takei K, Nakajima S, Taira T, Tokuyama M, Kai T, Okamoto Y, Goya S, Kashiwagi Y. ¹⁹	2014/ Japón
2-Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, Tagami K, Uemura K, Nakahara R, Akechi T; Phase-R Delirium Study Group. ²¹	2019/ Japón
3- Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, Sanderson C, Hardy J, Le B, Eckermann S, McCaffrey N, Devilee L, Fazekas B, Hill M, Currow DC. ²⁵	2016/ Australia.
4-Matsuoka H, Agar M, Vandersman Z, Good P, Fazekas B, Brown L, Hardy J, Weil J, Currow DC. ⁷	2019
5-Hui D, De La Rosa A, Wilson A, Nguyen T, Wu J, Delgado-Guay M, Azhar A, Arthur J, Epner D, Haider A, De La Cruz M, Heung Y, Tanco K, Dalal S, Reddy A, Williams J, Amin S, Armstrong TS, Breitbart W, Bruera E. ²²	2020/ UU. EE.
6-Felton MA, Jarrett JB, Hoffmaster R, D'Amico FJ, Sakely H, Pruskowski J. ²⁶	2018/ UU. EE.
7-Ferraz Goncalves JA, Almeida A, Costa I, Silva P, Carneiro R. ²⁷	2016/ Portugal
8-Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, Walker P, Zhukovsky DS, Delgado-Guay M, Vidal M, Epner D, Reddy A, Tanco K, Williams J, Hall S, Liu D, Hess K, Amin S, Breitbart W, Bruera E. ²⁰	2016/ UU. EE.

Tipo de intervención
Estudio transversal, observacional y multicéntrico.
Estudio farmacovigilancia con registros prospectivos y sistemáticos.
Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, de brazos paralelos, entre 2014- 2018.
Post hoc análisis realizado en tres ensayos controlados aleatorios y dos estudios de cohorte consecutivos.
Ensayo aleatorizado, de un solo centro, doble ciego, de grupos paralelos, entre 2017-2019.
Una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes de 65 años o más ingresados en uno de los nueve hospitales del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh (UPMC), entre 2014 y 2015
Estudio aleatorizado
Ensayo clínico aleatorizado, de un solo centro, doble ciego, de grupos paralelos, entre 2014-2016.

Participantes
<p>-27 participantes hospitalizados con cáncer que presentan delirium.</p> <p>- Pacientes con 20 años o más.</p> <p>-Edad media:71,23 años.</p> <p>-Los participantes se dividieron en grupos según el tratamiento que estaban tomando:</p> <p>-Según la vida media del fármaco.</p> <p>-Si los antipsicóticos se dirigen o no frente a receptores de acción múltiple (MARTA o no MARTA).</p>
<p>- 223 pacientes con cáncer avanzado que padecían delirium hipoactivo.</p>
<p>-247 participantes de los cuales 218 tenían cáncer y presentaron delirium.</p> <p>-Edad media :74.9 años.</p>
<p>-494 sujetos que la mayoría tenían cáncer metastásico avanzado y presentaron delirium.</p>
<p>-998 pacientes fueron ingresados en la Unidad de cuidados paliativos y apoyo y de esos solo 116 pacientes fueron totalmente elegibles, 68 (59%) fueron inscritos y asignados al azar inmediatamente.</p> <p>-Pacientes mayores de 18 años, la mayoría con cáncer avanzado que presentaban delirium hiperactivo o mixto.</p>
<p>476 pacientes que presentaron delirium y que acudieron al Servicio de Cuidados Paliativos. En el análisis final se quedaron 304 participantes.</p>
<p>-79 participantes divididos en dos grupos. En el grupo A se puso en marcha el protocolo A (haloperidol + midazolam) y en el participaron 49 pacientes. En el grupo B en el que se usó el protocolo B (solo haloperidol) participaron 30.</p> <p>-Edad media del grupo A: 64,7. Edad media del grupo B:65,9.</p>
<p>-93 pacientes con cáncer avanzado y delirium agitado.</p> <p>-Pacientes con delirium hiperactivo o mixto.</p>

Tratamiento
<p>-7 pacientes tratados con haloperidol. -6 pacientes tratados con risperidona. -3 pacientes tratados con olanzapina. -11 pacientes tratados con quetiapina.</p>
<p>-82 Haloperidol, -51 Quetiapina, -27 Clorpromazina, 23 Olanzapina, -20 Risperidona, 10 trazodona, -7 Aripiprazol, 3 pirospirona</p>
<p>Los fármacos empleados fueron risperidona oral, haloperidol y placebo. El tratamiento se fijó de manera aleatoria. -82 participantes recibieron risperidona. -81 participantes recibieron haloperidol. -84 participantes recibieron placebo.</p>
<p>El medicamento utilizado fue el haloperidol.</p>
<p>Se dividieron en varios grupos: El primer grupo se trató con dosis escalonadas de haloperidol n = 23; en el segundo grupo se rotaron los neurolepticos n = 22; y el tercer grupo se usó una terapia combinada (haloperidol y clorpromazina) n = 23.</p>
<p>Se dividieron los participantes en tres grupos: El primer grupo se trató con haloperidol (grupo HAL); el segundo grupo se trató con olanzapina, risperidona o quetiapina (grupo NHAP); y en el tercer grupo no hubo intervención farmacológica (NH).</p>
<p>En el grupo A se usó un protocolo de combinación del haloperidol + midazolam. En el grupo B se empleó sólo el haloperidol.</p>
<p>Fueron asignados en una proporción 1: 1 para recibir lorazepam + haloperidol o placebo + haloperidol como tratamiento.</p>

Escala
-MDSA
-NUDESC RASS-PAL -DRSR98 -Escala de subtipos motores del delirio -ADS y CCS -Escala de síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos (DIEPSS).
-MDAS -NUDESC -RASS
-AKPS
-RASS
-La Edmonton Symptom Assessment Scale.
-Escala de nivel de conciencia para cuidados paliativos
-RASS -MDSA

Principales resultados	
-Los antipsicóticos utilizados fueron útiles para el para tratar el delirium.	
	-En este estudio se llega a la conclusión de que la utilización de farmacoterapia (en concreto para esta revisión el haloperidol) para el delirium hipocativo en pacientes terminales con cáncer avanzado es ineficaz y que puede llegar a exacerbar los síntomas del delirium.
	-Los participantes que recibieron placebo tuvieron más supervivencia que los que recibieron haloperidol. -Los pacientes que recibieron haloperidol y risperidona presentaron más efectos extrapiramidales que los que recibieron placebo. -Los pacientes que recibieron haloperidol y risperidona tuvieron un puntaje mayor en MDAS (gravedad del delirium) que los que recibieron placebo. -Los pacientes que recibieron haloperidol frente a placebo tuvieron una puntuación mayor en la Escala de Agitación de Richmond (RASS). -Los resultados de este estudio proporcionaron resultados negativos para el uso del haloperidol para el delirium.
	-Se encontró que las estrategias de rotación neuroleptica con clorpromazina, escalada de dosis de haloperidol y terapia de combinación con haloperidol y clorpromazina administrados en dosis aproximadamente equivalentes se asociaron con una reducción significativa en Puntaje RASS a las 24 h y mayor comodidad, percibida por cuidadores y enfermeras de cabeceira. -Los pacientes en el grupo de rotación tuvieron menos episodios de inquietud revolucionaria, requirieron menos dosis de rescate y tuvieron menos probabilidades de requerir un aumento del nivel de dosis. -Las tres estrategias fueron útiles para tratar los síntomas del delirium.
	-En un primer momento la estancia media de los tres grupos fue significativamente diferente, pero en un segundo análisis se vio que el grupo NH tenía una estancia menor que los grupos HAL y NHAP. -La probabilidad de sedación en el grupo HAL y NHAP era mayor que en el de NH. -En este estudio, no se pudo verificar la eficacia para mejorar el delirium.
	-El protocolo de combinación fue significativamente más eficaz que el fármaco único: la combinación controló muchos más episodios de agitación con la primera dosis. El protocolo usado en la unidad A controló 101 de 121 episodios de agitación con solo la primera dosis, mientras que el protocolo usado en la unidad B controló 47 de 74 episodios de agitación con solo la primera dosis.
	-La adición de lorazepam al haloperidol en comparación con el haloperidol solo dio como resultado una reducción significativamente mayor de la agitación a las 8 horas -El grupo de Lorazepam + haloperidol usó menos medicamentos de rescate.

Tabla 4: Resultados

En el estudio de Tanimukai ¹⁹ se pretende comparar la eficacia de los 4 antipsicóticos principales y establecer si había alguna diferencia significativa a la hora de utilizar uno u otro en pacientes con cáncer avanzado que presentaban delirium. En este trabajo participaron 27 pacientes de los cuales 7 fueron tratados con haloperidol, 6 con risperidona, 3 con olanzapina y 11 con quetiapina. Estos pacientes se dividieron en grupos: según la vida media (vida media corta serían los pacientes tratados con quetiapina y vida media larga serían los tratados con risperidona, haloperidol y olanzapina) y si los antipsicóticos se dirigen o no a receptores de acción múltiple (si se dirigen a estos receptores, como es el caso del olanzapina y quetiapina, el grupo se llamaría MARTA y si no, como el caso del haloperidol y la risperidona, se llamaría grupo no MARTA) ¹⁹.

Los resultados fueron evaluados a través de la Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) en el día 0, el día 3 y el día 7 ¹⁹. La puntuación total de MDAS en el día 0 de los grupos no fueron significativamente diferentes. No hubo efectos adversos aparentes en ningún grupo. Tanto el grupo de la vida media larga como el de la vida media corta tuvieron una mejoría relevante entre el día 0 y el 3, pero solo el grupo de la vida media corta tuvo una mejoría significativa hasta el día 7. Algunos ítems del MDAS presentan una mejoría en el grupo de vida media corta ¹⁹.

Por otro lado, la puntuación de MDAS en los grupos MARTA y no MARTA fue prácticamente igual en ambos grupos, pero solo el grupo MARTA mantuvo la mejoría hasta el día 7. Algunos ítems de la escala MDAS presentan una mejoría en el grupo MARTA, pero no el no MARTA ¹⁹.

Como conclusión, este estudio afirma que para el delirium a corto plazo ambos grupos fueron útiles para tratar el delirium, pero solo el grupo de vida media corta y el grupo MARTA tuvieron una mejoría en la puntuación de la MDAS a los 7 días. Así mismo, solo el grupo MARTA y el de vida media corta obtuvieron una mejoría en ítems individuales de la escala MDAS.

En el estudio de Okuyama ²¹ se estudió a 218 pacientes que presentaban cáncer avanzado y que fueron diagnosticados con delirium hipoactivo. Las evaluaciones de los pacientes se realizaron en los días 0, el día 3 y día 7 a través de las escalas DRS-R98, CCS, ADS, Nu-DESC y RASS-PAL ²¹. A los pocos días de empezar el tratamiento se evaluó el delirium a través de la DRS-R98 y se vio que 121 pacientes empeoraron los síntomas, pero no significativamente. Las puntuaciones de las escalas de Nu-DESC y RASS-PAL disminuyeron significativamente, pero en las escalas ADS y CCs no hubo cambios significativos.

El fármaco más usado para tratar el delirium fue el haloperidol seguido de la quetiapina. El efecto adverso que más se observó en este grupo de pacientes fue la sedación. También se observó que la estimación del pronóstico y la insuficiencia orgánica fueron significativas para la etiología del delirium.

Como conclusión, este estudio reveló que no es conveniente usar tratamiento farmacológico para el delirium hipoactivo sobre todo si el pronóstico del paciente es malo.

En el estudio de Agar ²⁵ se pretende conocer la eficacia de la risperidona, el haloperidol y el placebo para los síntomas del delirium en pacientes de cuidados paliativos. En este estudio participaron 247 pacientes de los cuales 82 recibieron risperidona, 81 haloperidol y 84 placebo. La duración del tratamiento fue de 72 horas y se evaluó su evolución a través de las escalas NuDESC y MDAS.

Los resultados que se obtuvieron fueron que los pacientes que recibieron risperidona y haloperidol tuvieron más síntomas de delirium que los que se trataron con placebo. En concreto, las puntuaciones de delirium en el grupo de la risperidona fueron en promedio 0.48 unidades más alto (IC del 95%, 0,09-0,86; P = . 02)²⁵ al final del estudio y el grupo del haloperidol las puntuaciones de los síntomas del delirium fueron en promedio 0,24 unidades más altas (IC del 95%, 0,06-0,42; P = . 009)²⁵ que en el brazo de placebo. Los pacientes que recibieron haloperidol y risperidona tuvieron más efectos extrapiramidales que los que se trataron con placebo (risperidona, 0,73; IC del 95%, 0,09-1,37; P = . 03; y haloperidol, 0,79; IC del 95%, 0,17-1,41; P = . 01)²⁵. En el grupo de pacientes que tomó haloperidol frente al grupo que tomó placebo hubo una diferencia significativa en las puntuaciones de la escala de agitación de Richmond, pero esto no ocurrió con el grupo de la risperidona (-0,05; IC del 95%, -0,19 a 0,09; P = . 52)²⁵. La supervivencia se vio afectada en el grupo del haloperidol y en el grupo risperidona en comparación con el grupo del placebo (murieron 9 en el grupo placebo, 9 en el grupo haloperidol y 16 en el grupo risperidona). Asimismo, los rescates con midazolam fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con placebo que aquellos que fueron tratados con haloperidol y risperidona.

Como conclusión, este estudio revela que lo principal sería usar las medidas no farmacológicas en un primer momento para tratar los síntomas del delirium y que no hay que usar fármacos antipsicóticos para controlar los síntomas del delirium que se sabe que están asociados con la angustia del paciente que se encuentra en cuidados paliativos.

El estudio de Matsuoka ⁷ es un post hoc análisis que se llevó a cabo en tres ensayos aleatorizados, y 2 estudios de cohortes de fase IV colaborativos. Solo un ensayo aleatorizado y uno de los de cohortes hablaban del delirium. En él participaron 494 pacientes, la gran mayoría con cáncer metastásico avanzado, que presentaron síntomas de delirium o náuseas y vómitos a tratamiento con haloperidol. El objetivo de este estudio era determinar si el haloperidol producía daños inmediatos y a corto plazo. En general el medicamento fue tolerado bien por los pacientes, siendo la somnolencia el efecto adverso que más se observó.

En conclusión, este estudio considera que se debería usar haloperidol en dosis bajas para tratar las náuseas y vómitos, pero no apoya el uso del haloperidol en pacientes con cáncer avanzado metastásico para tratar el delirium.

El estudio de Hui ²² es un ensayo aleatorizado en el que participan 45 pacientes, de los cuales 15 de ellos recibieron una escalada de haloperidol intravenoso 2 mg cada 4 horas, 16 de ellos rotación de neurolépticos con clorpromacina a 25 mg cada 4 horas y 14 recibieron una combinación de haloperidol combinado 1mg y clorpromacina a 12,5 mg cada 4 horas. Se estableció una puntuación RASS de 1 como punto de corte para la administración de la medicación. Los resultados se evaluaron a través de la escala RASS y esta puntuación

disminuyó significativamente en 30 minutos, permaneciendo baja a las 24 h en el grupo de escalada, en el grupo de rotación y grupo de combinación.

Se evaluaron los efectos adversos cada 8 horas en las primeras 24h y luego cada 12h a través de la versión 4.03 de los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE). De esta manera se pudo determinar que no hubo efectos adversos graves. De igual manera, no hubo muertes que estuviesen relacionadas con el tratamiento y la supervivencia entre los tres grupos fue similar.

El grupo de rotación necesitó en menos pacientes un aumento de la dosis en las primeras 24 horas y el grupo de combinación requirió medicación de rescate con una mayor probabilidad que los otros grupos.

Los cuidadores percibieron una mejoría significativa en la comodidad de los pacientes entre el día antes del tratamiento y el día después. De igual manera, los cuidadores evaluaron la gravedad del delirium con la Escala de Evaluación del Delirio.

También se observó que en el grupo de rotación hubo menos pacientes que tuvieron inquietud en las primeras 4 horas y en las primeras 8 h en relación con los grupos de escalada y combinación.

Las tres estrategias fueron eficaces para tratar la agitación sin que una fuera superior a otra, pero en análisis posteriores vieron que la rotación a clorpromazina podría mejorar el control de los síntomas del delirium en comparación con el grupo de escalada y el grupo de combinación.

En conclusión, este estudio apoya el uso del haloperidol por sí solo, el de clorpromazina por sí sola o ambos juntos; ya que los tres grupos demostraron ser útiles en el tratamiento de la agitación.

El estudio de Felton ²⁶ es una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes de 65 años o más ingresados en uno de los nueve hospitales del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh desde 2014 a 2015 que presentaron delirium y consultaron en Cuidados Paliativos. En este estudio se incluyeron cuatrocientos setenta y seis, pero por fallecimiento o exclusión se quedaron 304 pacientes en el análisis final. Estos participantes se dividieron en tres grupos: el primer grupo se trató con haloperidol (HAL), el segundo grupo se trató con olanzapina, risperidona o quetiapina (grupo NHAP) y en el tercer grupo no hubo intervención farmacológica (NH). La dosis diaria media de haloperidol fue 1,5 mg (día 1), 2,0 mg (día 2), 1,5 mg (día 7) en preparaciones orales o parenteralmente ²⁶.

En un primer momento no se mostraron diferencias estadísticas en la duración media de la estancia después del delirium entre las tres estrategias, pero en un análisis posterior el grupo NH tuvo una duración menor del delirio en comparación con los otros dos grupos [grupo NP (4,9 días; IC del 95%: 3,9 a 5,9) en comparación con HAL (6,7 días; IC del 95%: 5,5-7,7) y NHAP (6,0 días; 95% IC: 4,8-7,2)]²⁶. Los antipsicóticos haloperidol y no haloperidol aumentaron significativamente las probabilidades de prolongación del intervalo QT [HAL 15,0%, NHAP 14,6% y NP 4,2% (p $\frac{1}{4}$ 0,007)]²⁶. Las probabilidades de que el grupo HAL pudiese producir una prolongación del QTc frente a NP fue de 4,2 (IC del 95%: 1,5,12,5)²⁶. De

manera similar, las probabilidades de que el grupo NHAP llegase a producir una prolongación del QTc versus NP fue de 4.0 (IC del 95%, 1.3 - 13.2)²⁶. Ningún paciente en ningún grupo experimentó Torsades des Pointes durante la hospitalización. Por otro lado, la sedación es el efecto adverso que más se produjo entre los grupos, sobre todo en el grupo HAL y NHAP.

En conclusión, este estudio propone que los antipsicóticos debieran utilizarse cuando las terapias no farmacológicas fracasan, pero no para el tratamiento del delirium en pacientes de cuidados paliativos.

El trabajo de Ferraz²⁷ es un estudio prospectivo y sistemático en el que participaron 79 pacientes divididos en dos grupos: el grupo A, con 49 pacientes, se puso en marcha el protocolo A y el grupo B, con 30 pacientes, en el que se usó el protocolo B. El protocolo A consistía en la combinación de haloperidol + midazolam y en el protocolo B se administraba sólo haloperidol.

El protocolo A²⁷:

1. Haloperidol mg IM + midazolam mg IM. Si la situación no se controla pasar al número 2²⁷.
2. Haloperidol mg SC + midazolam mg SC, hasta x dosis. Si sigue sin controlarse pasar al número 3²⁷.
3. Midazolam mg SC cada hora hasta que la situación se controle²⁷.

El protocolo B²⁷:

1. Haloperidol mg IM. Si la situación no se controla pasar al número 2²⁷.
2. Haloperidol mg SC hasta x dosis. Si la situación no se controla pasar al número 3²⁷.
3. Midazolam mg SC cada hora hasta que la situación se controle²⁷.

Los protocolos se emplearon unas 179 veces en 79 pacientes, usando el protocolo A unas 121 veces y el protocolo B unas 74. El protocolo utilizado en la unidad A controló 101 de 121 episodios de agitación con solo la primera dosis, mientras que el protocolo elegido en la unidad B controló 47 de 74 episodios de agitación con solo la primera dosis. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($P = .002$)²⁷, con una potencia analizada post hoc de 0,88²⁷. La media de tiempo desde que se usó la primera dosis hasta que se controló la agitación fue de 15 minutos en la unidad A, mientras que con el protocolo B fue de 60 minutos. Ninguno de los protocolos produjo grandes efectos adversos ni toxicidad. Con el protocolo B el estado de conciencia de los pacientes, una vez se controló la agitación, fue normal. Con el protocolo A se mantuvo un nivel de conciencia más bajo.

En conclusión, el protocolo A, que consistía en haloperidol + midazolam, fue más efectivo en cuanto a control más rápido del delirium que el protocolo B.

El estudio de Hui y Frisbee-Hume²⁰ es un ensayo clínico aleatorizado de un solo centro, doble ciego, de grupos paralelos entre los años 2014 y 2016. Los 93 pacientes fueron escogidos del servicio de cuidados paliativos que presentaban cáncer avanzado y delirium agitado. Todos los pacientes fueron tratados con haloperidol (2 mg) cada 4 horas por vía intravenosa y otros 2 mg cada hora según fuera necesario para la agitación. Fueron evaluados a través de la escala RASS cada 2 horas hasta que la puntuación fue de 2 o más y se necesitó medicación de rescate según

el criterio de la enfermera. Una vez que el paciente alcanza este umbral, se pauta lorazepam o placebo de manera aleatoria.

El grupo de pacientes que fueron tratados con lorazepam + haloperidol tuvieron una reducción significativamente mayor de la puntuación RASS a las 8 horas que el grupo de placebo + haloperidol [-4,1 puntos para el grupo lorazepam + haloperidol frente a -2,3 puntos para el grupo placebo + haloperidol; diferencia de medias, -1,9 puntos (95% IC, -2,8 a -0,9); $P < .001$]²⁰. El grupo placebo + haloperidol tuvo una disminución menor de las puntuaciones RASS a los 30 minutos y a las 8 horas. La proporción de pacientes que desarrollaron una puntuación RASS de 1 o más en cualquier momento durante las primeras 8 horas fue significativamente menor en el grupo de lorazepam + haloperidol. De igual manera, los pacientes del grupo de lorazepam + haloperidol necesitaron dosis más bajas de medicamentos de rescate en las primeras 8 horas. La escala ESAS en ambos grupos no mostró diferencias considerables. En las primeras 8 horas tras la administración de los fármacos, la puntuación MDAS y la frecuencia respiratoria no difirieron entre los grupos de estudio y permanecieron estables a lo largo del tiempo. Los efectos adversos más frecuentes fueron la hipocinesia y acatisia. Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia entre grupos.

Por otro lado, los pacientes del grupo de lorazepam + haloperidol fueron percibidos como más cómodos después de la administración de la medicación del estudio tanto por los cuidadores como enfermería [cuidadores: 84% en el grupo de lorazepam + haloperidol versus 37% en el grupo de placebo + haloperidol; diferencia, 47% (IC del 95%, 14% a 73%), $P = .007$; enfermería: 77% en el grupo de lorazepam + haloperidol vs 30% en el grupo de placebo + haloperidol; diferencia media, 47% (95% IC, 17% a 71%), $P = .005$]²⁰.

Como conclusión, la adición de lorazepam al haloperidol en comparación con el haloperidol solo dio como resultado una reducción significativamente mayor de la agitación a las 8 horas.

9. Discusión

En el estudio de Tanimukai¹⁹ nos encontramos con que la puntuación en la escala de MDSA presenta una mejoría al tercer día en los grupos vida media corta y larga, pero solo el grupo de vida media corta mejora en el día 7. Esto nos puede dejar ver que ambos grupos fueron eficaces para el control del delirio a corto plazo. En este estudio también podemos observar que en estos pacientes hubo un cambio en el ciclo sueño-vigilia, siendo los de T 1/2 corto los que menos alteraron el ciclo en comparación con los de vida media larga. Asimismo, cabe destacar que la duración del fármaco en el organismo depende en gran medida de las funciones metabólicas y excretoras que dependen también del envejecimiento.

En el estudio de Okuyama²¹ se observó que los síntomas del delirio hipoactivo se deterioraron un poco cuando se empezó a dar la medicación en casi la mitad de los pacientes. Además, en los pacientes no mejoró la gravedad, la comunicación ni la angustia por lo que no se recomienda el uso de farmacoterapia. Todavía no se ha establecido un tratamiento adecuado para los pacientes terminales que presentan delirio hipoactivo, por lo que hay que seguir investigando

en esta área. Este estudio también plantea que el delirium hipoactivo podría deberse al proceso de muerte normal, de manera que sería un motivo más para no usar tratamiento farmacológico.

En el estudio de Agar ²⁵ las puntuaciones en el MDSA fueron más altas en los pacientes que fueron tratados con antipsicóticos que los que fueron tratados con placebo. Además, se emplearon 72 horas, lo que podría no haber sido suficiente para evaluar la eficacia a largo plazo. Lo que sí quedó claro es que el uso de la risperidona y el haloperidol frente al placebo produjo más efectos extrapiramidales, más síntomas de delirium y el uso de más rescates, por lo que el haloperidol y demás antipsicóticos deberían ser usados cuando las medidas no farmacológicas no puedan paliar los síntomas del delirio y cuando la agitación sea severa.

En el estudio de Matsuoka ⁷ no aporta demasiada información sobre el efecto del haloperidol en relación con el delirium. Deja claro que el haloperidol fue bien tolerado a corto plazo y que se puede utilizar a bajas dosis para las náuseas y vómitos en cuidados paliativos.

En el estudio de Hui ²² demostró que los tres grupos (la escalada de haloperidol, rotación de neurolepticos y combinación de haloperidol y clorpromazina) eran eficaces para tratar los síntomas del delirium en pacientes ingresados en unidades de Cuidados Paliativos. Todas estas estrategias consiguieron disminuir la puntuación RASS a las 24 horas, siendo las puntuaciones de la escala RASS muy parecidas entre ellas. Cuanta mayor reducción en la puntuación RASS, mayor comodidad fue percibida por los cuidadores y enfermería. También se evidenció que la utilización de altas dosis de haloperidol y clorpromazina condujeron a una reducción significativa de la agitación en los pacientes. Asimismo, se utilizaron dosis altas de neurolepticos porque se seguía produciendo agitación y inquietud a pesar del tratamiento previamente utilizado.

En el estudio de Felton ²⁶ se compara el uso con haloperidol, el de otros antipsicóticos diferentes al haloperidol y ninguna intervención farmacológica. La estancia de los pacientes fue la misma con las tres estrategias de tratamiento. También se evaluó la duración del delirio con las tres opciones y se observó que el grupo de pacientes que no recibió ninguna intervención farmacológica tuvo una duración del delirium menor. Además, se intentó investigar si el tratamiento producía un alargamiento del intervalo QT, observándose un alargamiento en los pacientes que recibieron alguna intervención farmacológica. Hay que destacar que los pacientes de cuidados paliativos reciben más fármacos que los antipsicóticos que estamos analizando en nuestro estudio y esto puede afectar de alguna forma la prolongación del intervalo QT. Sin embargo, el riesgo de padecer una arritmia mortal fue bajo.

En el estudio de Ferraz ²⁷ se intentó establecer qué protocolo para tratar el delirium en una unidad de cuidados paliativos era más eficaz, el de haloperidol + midazolam o con haloperidol. El protocolo B (haloperidol solo) pudo controlar los casos de agitación, pero el protocolo A (haloperidol + midazolam) lo hizo mucho mejor y más rápidamente. Estos protocolos se utilizan para tratar las crisis y se necesita que actúen rápidamente para que los pacientes puedan interactuar con los profesionales sanitarios y el entorno del paciente, por lo que el protocolo A fue mucho más efectivo.

En el estudio de Hui y Frisbee-Hume ²⁰ se utilizó haloperidol + lorazepam o haloperidol solo. Se observó que los pacientes tratados con haloperidol + lorazepam tuvieron una reducción

significativa de la agitación a las 8 horas en comparación con los pacientes tratados con haloperidol. Además, el grupo de haloperidol + lorazepam necesitó menos medicación de rescate.

10. Conclusión

El estudio de Tanimuka ¹⁹ afirma que para el delirium a corto plazo ambos grupos fueron útiles para tratarlo, pero solo el grupo de vida media corta (quetiapina) y el grupo MARTA (olanzapina y quetiapina) tuvieron una mejoría en la puntuación de la MDAS a los 7 días. Así mismo, solo el grupo MARTA y el de vida media corta obtuvieron una mejoría en ítems individuales de la escala MDAS. Por lo tanto, el haloperidol es eficaz para tratar el delirium a corto plazo en los pacientes de este estudio, pero no a largo plazo.

El artículo de Okuyama ²¹ reveló que no es conveniente usar tratamiento farmacológico para el delirio hipoactivo sobre todo si el pronóstico del paciente es malo ya que no mejora la gravedad.

El estudio de Agar ²⁵ revela que no hay que usar fármacos antipsicóticos para controlar los síntomas del delirium que se sabe que están asociados con la angustia del paciente que se encuentra en cuidados paliativos, y apoya el uso de medidas de detección precoz del delirium y medidas no farmacológicas.

El estudio Matsuoka ⁷ considera que se debería usar haloperidol en dosis bajas para tratar las náuseas y vómitos, pero no apoya el uso del haloperidol en pacientes con cáncer avanzado metastásico para tratar el delirium.

El estudio de Hui ²² apoya el uso del haloperidol por sí solo, el uso de clorpromazina por sí sola o ambos juntos. Ambas estrategias fueron eficaces para controlar los síntomas del delirium. Los neurolepticos aún pueden tener un papel en el tratamiento del delirium al proporcionar una rápida reducción de la inquietud y la agitación en los últimos días de vida.

El estudio de Felton ²⁶ propone que los antipsicóticos deberían utilizarse cuando las terapias no farmacológicas fracasasen pero no utilizar de primera línea los antipsicóticos para el tratamiento del delirium en pacientes de cuidados paliativos.

El artículo de Ferraz ²⁷ concluye que el haloperidol + midazolam fue más efectivo en cuanto a control más rápido que el haloperidol solo, aunque ambos tratamientos fueron seguros.

El estudio de Hui y Frisbee-Hume ²⁰ concluyó que la adición de lorazepam al haloperidol en comparación con el haloperidol solo dio como resultado una reducción significativamente mayor de la agitación a las 8 horas.

Hay una gran discrepancia entre artículos a la hora de afirmar si el haloperidol es o no eficaz para tratar los síntomas del delirium en pacientes de cuidados paliativos, por lo que se recomienda hacer más estudios sobre este tema.

En el único estudio que nos habla del delirium hipoactivo nos dice que no es eficaz el tratamiento de este con tratamientos antipsicóticos y que podría aumentar los síntomas, por lo tanto, la conclusión que sacamos en este trabajo es que en este tipo de delirium no se emplearía el haloperidol para su tratamiento.

En general, para el delirium que cursa con agitación podemos concluir que en un primer momento se podrían agotar las vías no farmacológicas para tratar los síntomas, pero que en caso de utilizar haloperidol este es un fármaco seguro y eficaz a corto plazo para tratar el delirium en pacientes con enfermedad avanzada terminal. Si a este fármaco le añadimos una benzodiazepina se potencia la eficacia.

Por otra parte, los participantes de los estudios no presentaron efectos adversos graves con el tratamiento con haloperidol y la supervivencia de estos no se vio afectada por el tratamiento en la gran mayoría de los estudios.

Podemos afirmar entonces y respondiendo a la pregunta que se establecía en nuestro estudio que el haloperidol es eficaz en el tratamiento del delirium en pacientes que se encuentran en unidades de Cuidados Paliativos.

Por último, solo me queda decir que los cuidados paliativos son un área de gran importancia porque tratan de paliar el sufrimiento de personas que presentan una enfermedad irreversible y ayudar al entorno a sobrellevar la enfermedad y el duelo. Asimismo, ayudan a los pacientes a vivir lo más activamente posible y contribuyen a mejorar la calidad de vida. Por estos motivos, las Unidades de Cuidados Paliativos deberían recibir mayores recursos de los que disponen.

11.Limitaciones

Esta revisión presenta algunas limitaciones.

1. La mayor dificultad fue encontrar estudios que sólo hablasen del haloperidol, por lo tanto, se tuvieron que incluir estudios que comparasen más antipsicóticos o estudios que asocian el haloperidol a benzodiazepinas.
2. La mayoría de los estudios no distinguieron a los pacientes con delirium hipoactivo, hiperactivo o mixto siendo este un problema dado que el hiperactivo suele responder bien a los antipsicóticos, mientras que el hipoactivo no.
3. Las propias limitaciones internas de los estudios.
4. Cada estudio fue evaluado por escalas diferentes, siendo esto un problema a la hora de comparar los resultados.

12. Bibliografía.

1. Vademecum España. Haloperidol. 2016. [último acceso el 26/05/2016]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-haloperidol-N05AD01>
2. Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. ACS Chem Neurosci. 2017 Mar 15;8(3):444-453.
3. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002852.
4. García A. Encuentro fortuito con el haloperidol. iSanidad. 2021. [último acceso el 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://isanidad.com/181110/encuentro-fortuito-con-el-haloperidol/>
5. Franken LG, Mathot RAA, Masman AD, Baar FPM, Tibboel D, van Gelder T, Koch BCP, de Winter BCM. Population pharmacokinetics of haloperidol in terminally ill adult patients. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Oct;73(10):1271-1277.
6. Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica del haloperidol. [última fecha de renovación: 06/08/2009]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33488/33488_ft.pdf
7. Matsuoka H, Agar M, Vandersman Z, Good P, Fazekas B, Brown L, Hardy J, Weil J, Currow DC. Harms From Haloperidol for Symptom Management in Palliative Care-a Post Hoc Pooled Analysis of Three Randomized Controlled Studies and Two Consecutive Cohort Studies. J Pain Symptom Manage. 2019 Sep;58(3):e6-e8.
8. Agar M, Bush SH. Delirium at the End of Life. Med Clin North Am. 2020 May;104(3):491-501.
9. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, Riba M. Management of delirium in palliative care: a review. Curr Psychiatry Rep. 2015 Mar;17(3):550.
10. Breitbart W, Strout D. Delirium in the terminally ill. Clin Geriatr Med. 2000 May;16(2):357-72.
11. Casarett DJ, Inouye SK; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus Panel. Diagnosis and management of delirium near the end of life. Ann Intern Med. 2001 Jul 3;135(1):32-40.
12. Gonçalves F, Almeida A, Pereira S. A Protocol for the Control of Agitation in Palliative Care. Am J Hosp Palliat Care. 2016 Dec;33(10):948-951.

13. Hirst JM, Vaughan CL, Irwin SA. Delirium: Use Antipsychotics When Appropriate and Appropriately. *J Palliat Med.* 2017 Aug;20(8):799.
14. Centeno C, Vara F, Pérez P, Sanz A, Bruera E. Presentación clínica e identificación del delirium en el cáncer avanzado. *Medicina Paliativa.* 2003;10(1):24-35.
15. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med.* 2004 Apr;18(3):184-94.
16. Trapero J, Gallardo M. Delirium o síndrome confusional agudo. AMF. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Disponible en: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1472
17. De J, Wand AP. Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist.* 2015 Dec;55(6):1079-99.
18. Adamis D, Sharma N, Whelan PJ, Macdonald AJ. Delirium scales: A review of current evidence. *Aging Ment Health.* 2010 Jul;14(5):543-55.
19. Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, Tokoro A, Kanemura S, Watanabe M, Tsujio I, Maeda I, Takei K, Nakajima S, Taira T, Tokuyama M, Kai T, Okamoto Y, Goya S, Kashiwagi Y. Novel Therapeutic Strategies for Delirium in Patients With Cancer: A Preliminary Study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2016 Jun;33(5):456-62.
20. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, Walker P, Zhukovsky DS, Delgado-Guay M, Vidal M, Epner D, Reddy A, Tanco K, Williams J, Hall S, Liu D, Hess K, Amin S, Breitbart W, Bruera E. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Sep 19;318(11):1047-1056.
21. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, Tagami K, Uemura K, Nakahara R, Akechi T; Phase- R Delirium Study Group. Current Pharmacotherapy Does Not Improve Severity of Hypoactive Delirium in Patients with Advanced Cancer: Pharmacological Audit Study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). *Oncologist.* 2019 Jul;24(7):e574-e582.
22. Hui D, De La Rosa A, Wilson A, Nguyen T, Wu J, Delgado-Guay M, Azhar A, Arthur J, Epner D, Haider A, De La Cruz M, Heung Y, Tanco K, Dalal S, Reddy A, Williams J, Amin S, Armstrong TS, Breitbart W, Bruera E. Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):989-998.
23. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. 1st. ed. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. 2008.

Disponible en:

https://www.ojsakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_publicaciones/eu_ar_gital/adjuntos/lehen/cuidadosPaliativos.pdf

24. Villar J, Ares S. Plan Galego de Coidados Paliativos. 2007. 2nd. ed. Santiago de Compostela: Ofelmaga SL. 2007.
25. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, Sanderson C, Hardy J, Le B, Eckermann S, McCaffrey N, Devilee L, Fazekas B, Hill M, Currow DC. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017 Jan 1;177(1):34-42.
26. Felton MA, Jarrett JB, Hoffmaster R, D'Amico FJ, Sakely H, Pruskowski J. Comparison of haloperidol, non-haloperidol antipsychotics, and no pharmacotherapy for the management of delirium in an inpatient geriatric palliative care population. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2018 Jun-Sep;32(2-3):141-148.
27. Ferraz Gonçalves JA, Almeida A, Costa I, Silva P, Carneiro R. Comparison of Haloperidol Alone and in Combination with Midazolam for the Treatment of Acute Agitation in an Inpatient Palliative Care Service. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2016 Dec;30(4):284-288.
28. Shrikant Kulkarni N. Lorazepam Added to Haloperidol Effective for Agitated Delirium in End-of-Life Cancer Patients. *Am Fam Physician.* 2018 Feb 15;97(4): Online.
29. Morgan AA, Sinclair CT. Neuroleptics for Delirium: More Research Is Needed. *JAMA Intern Med.* 2017 Jul 1;177(7):1054-1055.
30. Hui D, Dev R, Bruera E. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016 Dec;10(4):316-323.
31. Lee J, Holbrook A. In patients receiving palliative care, risperidone or haloperidol increased delirium symptoms vs placebo. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 21;166(6):JC32.
32. Gonçalves F, Almeida A, Pereira S. A Protocol for the Control of Agitation in Palliative Care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2016 Dec;33(10):948-951.