

Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness

Aris Pérez Lucendo. Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

PALABRAS CLAVE: delirio, antipsicóticos, haloperidol, ziprasidona, UCI, pacientes críticos, CAM - ICU.

KEYWORDS: *delirium, antipsychotic, haloperidol, ziprasidone, ICU, critical illness, CAM - ICU.*

Especialidades: Anestesiología, analgesia y sedación. Farmacología, Medicina Intensiva, Psiquiatría

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808217>

ABSTRACT

El delirio es la manifestación más frecuente de disfunción cerebral durante la enfermedad crítica. Afecta al 50-75% de pacientes en UCI con ventilación mecánica. Presentan mayor mortalidad, tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria y efectos deletéreos a largo plazo en cuanto a función cognitiva. Este estudio compara los efectos de haloperidol y ziprasidona vs placebo en el delirio. La hipótesis del estudio es que los antipsicóticos disminuirían la duración de delirio y coma, comparado con placebo.

Delirium is the most frequent manifestation of brain dysfunction during critical illness, affecting 50-75% of patients in the ICU with mechanical ventilation. They present higher mortality, mechanical ventilation time and hospital stay and long-term deleterious effects in terms of cognitive function. This trial compares the effects of haloperidol and ziprasidone vs placebo in delirium. The hypothesis is that antipsychotics would decrease the duration of delirium and coma, compared with placebo.

ARTÍCULO

Se trata de un ensayo clínico, doble ciego, placebo control, en pacientes con fracaso respiratorio agudo o shock y delirio (hipo o hiperactivo) aleatorizados a recibir bolos IV de haloperidol, ziprasidona o placebo. Se incluyeron pacientes mayores de edad, con ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), vasopresores o balón de contrapulsación. Se aleatorizaron en el momento del diagnóstico del delirio. Se excluían si deterioro cognitivo basal, embarazo, lactancia, historia de "torsade de pointes", QTc prolongado, historia de síndrome neuroléptico maligno, alergia a fármacos del estudio, situación terminal, fracaso multiorgánico... El objetivo primario eran los días sin delirio o coma; los secundarios la duración del delirio, tiempo libre de ventilación mecánica, tiempo al alta de UCI, tiempo de reingreso, alta hospitalaria y supervivencia a los días 30 y 90. Estudiaron como puntos de seguridad la incidencia de "torsade de pointes", síndrome neuro-

léptico maligno y clínica extrapiramidal. Evaluaban cada 12 h CAM-ICU y RASS (escalas para diagnóstico de delirio y sedación). Todos los pacientes, además del tratamiento farmacológico, seguían un protocolo de "ABCDE" (control analgesia y sedación, movilización precoz y rehabilitación).

Se obtuvieron 1183 consentimientos informados, se aleatorizaron 566, en los que se desarrolló delirio, de los cuales el 84% era hipoactivo y el 11% hiperactivo. Se asignaron 184 pacientes a placebo, 192 a haloperidol y 190 a ziprasidona. La media de duración de exposición al fármaco o placebo era de 4 días, la dosis diaria de haloperidol $11 \pm 4,8$ mg y ziprasidona $20 \pm 9,4$ mg. El 90% de pacientes recibió una o más dosis de analgesia o sedación (similar en todas las ramas). La media de días libres de delirio era de 8,5 en placebo, 7,9 en haloperidol y 8,7 en ziprasidona, sin valor significativo ($p 0,26$). Los efectos de la medicación antipsicótica en los objetivos secundarios difieren según los grupos de edad, pero este estudio no tiene capacidad para extraer conclusiones en estos subgrupos. En cuanto a los efectos de seguridad: la prolongación de QT es más común en ziprasidona, la "torsade de pointes" se dio en 2 pacientes de haloperidol; sospecha de neuroléptico maligno en 1 paciente de haloperidol; en 1 paciente de cada grupo presentó síntomas extrapiramidales.

Se concluye que no se encuentran evidencias de que el haloperidol (hasta 20 mg diarios) o ziprasidona (40 mg diarios) tengan efecto en duración del delirio entre pacientes con fracaso respiratorio agudo o shock en la UCI.

COMENTARIO

El delirio es la manifestación más frecuente de distinción cerebral en pacientes críticos, cursando con alteración de la atención y consciencia, con pensamiento desorganizado, pudiendo ser fluctuante¹. Su incidencia en pacientes de UCI con ventilación mecánica es del 50 al 75%, el problema es que pasa desapercibido y en muchas ocasiones está infradiagnosticado, puesto que además el mayor porcentaje es la presentación de la forma hipoactiva (alrededor de 85% de pacientes). Usamos para su diagnóstico herramientas validadas, como la escala CAM-ICU, sensible y específica. También es importante lo que se nombra en el estudio como protocolo "ABCDE", no sólo el manejo farmacológico sino la parte no farmacológica de orientación, humanización, buscar causas al delirio como pueden ser el dolor, la ansiedad...

Los principales puntos fuertes del estudio: muestra de gran tamaño, criterios de inclusión amplios, doble ciego, uso de herramientas validadas por personal entrenado.

Las limitaciones más importantes: estudian 2 fármacos antipsicóticos (podrían incluirse otros fármacos para posible reducción del delirio), la dosis de haloperidol elegida es inferior a la recomendada en la literatura (recomiendan hasta 25 mg diarios) para evitar efectos adversos.

El estudio HOPE-UCI² muestra que los días sin delirio o coma no son inferiores con haloperidol vs placebo. El estudio REDUCE³ incluye pacientes con riesgo de delirio, muestra ausencia de beneficio del uso profiláctico del haloperidol. En las guías clínicas no se recomienda de forma habitual el manejo profiláctico con haloperidol.

El estudio de Girard examina una pregunta diferente con relevancia clínica, ¿son útiles los antagonistas dopaminérgicos para el tratamiento inmediato del delirio una vez ha comenzado? En cuanto al resultado principal del estudio es que ningún fármaco es mejor que el placebo para el manejo del delirio (tanto hipo como hiperactivo). Ningún fármaco produce efectos adversos como prolongación de QTc o disquinesias y no reducen el uso coadyuvante de opiáceos o sedantes. Una de las posibles explicaciones a no encontrar evidencias de que el uso de antidopaminérgicos resulte en menos días de delirio vs placebo es porque el mecanismo de disfunción cerebral considerado para el uso de fármacos antipsicóticos puede no tener un papel fundamental en la fisiopatología del delirio.

No hay evidencia científica acerca del tratamiento farmacológico como profilaxis del delirio, lo que sí ha demostrado beneficio son las medidas no farmacológicas⁴, tales como la orientación, movilización precoz, disminución de sedación (manteniendo sedación ligera siempre que sea posible y con fármacos sedantes no benzodiacepínicos)... Otra cosa a tener en cuenta es sospecharlo y pasar las herramientas validadas, la escala CAM-ICU como método diagnóstico. El delirio es una patología frecuente en UCI que debemos sospechar, sobre todo porque su forma de presentación más habitual es la hipoactiva, por tanto, estaremos ante pacientes apáticos, abúlicos... Hay que tener en cuenta el aumento de morbilidad que asocia y deterioro cognitivo a medio- largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
2. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:515-23
3. Van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:680-90.
4. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Executive summary: 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: 1532-48.