

**MEDICAMENTOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL SÍNDROME  
CONFUSIONAL AGUDO (DELIRIUM) EN ADULTOS MAYORES**

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN**

**VERÓNICA GÓMEZ VALENCIA  
ANA MARÍA OQUENDO CASTAÑEDA  
ANDRÉS CAMILO ROJAS**

**ASESORA  
ALEJANDRA RENDÓN MONTOYA**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE CIENCIAS Y BIOTECNOLOGÍA  
MEDELLÍN  
2020**

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el desarrollo del delirium en adultos mayores ha significado un gran reto para los profesionales de la salud. El delirium se define como: “un síndrome cerebral orgánico agudo, caracterizado por un deterioro global de las funciones cognitivas, depresión del nivel de conciencia, trastornos de la atención e incremento o disminución de la actividad psicomotora, que se desarrolla durante un período corto de tiempo (horas o días) con una evolución fluctuante. En todos los casos, es consecuencia de una enfermedad somática aguda, además se considera que hasta la tercera parte de los adultos mayores hospitalizados presentan confusión mental al momento del ingreso o durante la hospitalización.”<sup>1</sup> De acuerdo con dicha postura en relación a este síndrome, se hace necesario tener claridad respecto a las condiciones y las patologías previas a su desarrollo que involucran normalmente al adulto mayor, ya que en estos pacientes es común encontrar una o varias enfermedades las cuales pueden ser de tipo cardiovascular, pulmonar, hepáticas y/o renales, entre otras; por esto, la administración de cierto tipo y cantidad de medicamentos para controlar las mismas y sus síntomas, se convierte en una situación de riesgo para el paciente ya que las terapias farmacológicas generalmente son la principal causa de delirium.

El delirium tiene múltiples factores asociados a él como puede ser la edad avanzada de los pacientes, la polifarmacia, el trastorno cognitivo previo, el déficit sensorial. El síndrome confusional agudo suele presentarse entre un 10 y 30% en los pacientes hospitalizados, sin embargo, este rango puede ampliarse dado que depende del diagnóstico base del paciente y las intervenciones que se le hayan realizado previamente<sup>2</sup>

Muchas veces, cuando los pacientes presentan delirium durante una hospitalización, este diagnóstico y el respectivo manejo se deja en un segundo plano, probablemente sea porque el diagnóstico base con el que ingresa el adulto mayor es el que origina el delirium, por lo tanto lo opaca, lo cual ocasiona complicaciones graves del síndrome; además se requiere por

parte del personal médico de una vasta experiencia y entrenamiento para que se logre detectar el delirium en aquellos pacientes que presentan múltiples patologías; de igual manera los trastornos mentales también pueden dificultar la adecuada evaluación, sobre todo en pacientes geriátricos.<sup>3</sup>

De acuerdo con la situación descrita anteriormente surge un problema, el cual está enmarcado en los aspectos directamente involucrados en el desarrollo de los síntomas del delirium bajo diversas circunstancias, algunos de estos aspectos están determinados por situaciones que son muy comunes como el encierro prolongado, el deterioro neurológico previo a causa de otras patologías relacionadas o la clase y la cantidad de medicamentos prescritos en concentraciones y combinaciones diversas, implementados como terapia para el mejoramiento de una patología base o el manejo del dolor postoperatorio en algunos casos.

Con dicho planteamiento surge entonces la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los medicamentos con mayor incidencia en el desarrollo de delirium en adultos mayores?

## 2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el campo de la salud se encuentra afrontado un problema relacionado con el suministro de cierto grupo de fármacos que puede provocar delirium en los pacientes adultos mayores, cuyo tratamiento es realizado en centros asistenciales u hospitales, sin embargo, para los profesionales de la salud es complicado determinar qué clase de medicamentos emplear en este tipo de pacientes, teniendo en cuenta que estos traen consigo una medicación base y un conjunto de enfermedades las cuales hay que tener en cuenta a la hora de formular su medicación y las cuales hay que sumarle el anteriormente nombrado delirium.

El delirium en la población general es de 0,4% personas que se encuentren en un rango de edad entre los (18-55). Para los adultos mayores de 55 años, el índice corresponde a un 1.1%, a nivel hospitalario encontramos que del 10%-40% de los pacientes mayores a 65 años llegan a presentar delirium.

Dentro de las causas más relevantes para el desarrollo del delirium se pueden mencionar:

- Contexto quirúrgico 10% -50%.
- 25% en pacientes oncológicos.
- 80% pacientes terminales

El presente trabajo pretende entonces relacionar hallazgos significativos respecto a las causas de delirium, para lo cual se fundamenta en la revisión de tema recurriendo a la bibliografía que se pueda encontrar con relación al mismo, por lo tanto, se realiza un rastreo de artículos con fechas de publicación no superiores a cinco años.

### 3. MARCO TEÓRICO

**3.1 SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO (SCA):** denominado también “delirium” ha sido considerado más como un síntoma que se da durante el desarrollo de numerosas patologías correspondientes a las personas de la tercera edad, razón por la cual su presencia es más frecuente en aquellos de avanzada edad y que por su condición de salud, requieren ser hospitalizadas por enfermedades específicas. De acuerdo con esta apreciación no es común que dicho síndrome aparezca en personas menores de 65 años, pero sí muy habitual encontrarse en pacientes de entre los 75 y los 80 años<sup>4</sup>

El delirium como todas las patologías, presenta unos síntomas característicos en los pacientes que lo padecen entre los cuales caben mencionarse: la desorientación espacio-temporal, el pensamiento desorganizado, las alucinaciones, el estado de agitación extrema, el déficit de atención y alteración del sueño como lo expresa Lonergan<sup>5</sup>. Dichos síntomas suelen aparecer de manera inesperada y fluctúan a lo largo del día, pero presentándose con mayor intensidad durante la noche

Como menciona Valdés et al<sup>6</sup>, el delirium se puede presentar con marcada frecuencia en los pacientes de avanzada edad y en algunas ocasiones es probable que este síndrome se presente si el paciente es hospitalizado; el delirium puede darse por diversos factores de riesgo a saber: el envejecimiento cerebral, la presencia de demencia o deterioro cognitivo, la depresión o la ansiedad, la dependencia funcional o carencia de movimiento, el estrés, la hospitalización, las infecciones respiratorias, urinarias y leucocitosis; las enfermedades neurológicas agudas; la insuficiencia hepática o renal, las enfermedades endocrinas, los fármacos, la desnutrición, las cirugías previas y en dolor , entre otras.

“Aunque el SCA ha sido considerado como una entidad reversible y transitoria, la duración y persistencia de los síntomas hacen ver que el cuadro sea más duradero de lo que se creía. La duración media de los síntomas puede ser de una semana, pero en ancianos puede tener una duración de hasta un mes”<sup>7</sup>.

**3.2 MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DELIRIUM:** Teniendo en cuenta el artículo presentado por Zuria<sup>8</sup>, dentro del suministro de fármacos para el tratamiento del delirium en los pacientes que lo requieren están los siguientes:

**3.2.1. Antipsicóticos (AP) típicos:** se refiere a los fármacos de selección entre los cuales están.

2.2.1.1 Haloperidol:

**A. Mecanismo de acción:** Antagonista de los receptores dopaminérgicos cerebrales, clasificado como un medicamento neuroléptico de gran potencia, no posee ninguna actividad antihistamínica ni anticolinérgica.

**B. Indicaciones terapéuticas:** el haloperidol puede ser usado como:

- ✓ Neuroléptico: en algunos tipos de delirios y alucinaciones, delirio hipocondríaco, trastorno de la personalidad.
- ✓ En el tratamiento de la agitación psicomotriz: la manía, la demencia, el retraso mental, el alcoholismo, en trastorno de la personalidad, la agitación, la agresividad, trastornos de la conducta y del carácter, movimientos coreicos, hipo resistente, los tics, el tartamudeo entre otros.
- ✓ En procedimientos con anestesiología: premedicación y mezclas anestésicas.
- ✓ Como antiemético en: tratamiento para náuseas y vómitos de diversa etiología (se elige este medicamento, cuando los fármacos clásicos para el tratamiento de las náuseas y los vómitos no tienen el efecto esperado).
- ✓ En el tratamiento de trastornos de personalidad: esquizoide, antisocial, límite, obsesivo-compulsivo.<sup>9</sup>

**C. Condiciones clínicas:** En las cuales no es conveniente el suministro de haloperidol en determinados pacientes. Entre las contraindicaciones de este medicamento se pueden resaltar: hipersensibilidad al medicamento, estado comatoso, depresión del sistema nervioso central, enfermedad de Parkinson, lesión de los ganglios basales.

**D. Precauciones:** las cuales son importante tener en cuenta a la hora de suministrar el haloperidol: pacientes que presenten hipertiroidismo, en casos de glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, retención urinaria, síndrome del QT prolongado, hipopotasemia, desequilibrio electrolítico, enfermedades cardiovasculares, arritmias ventriculares.<sup>10</sup>

Quando el medicamento es suministrado a un paciente hepático es importante tener en cuenta que dicho medicamento es metabolizado en el hígado (CYP3A4), por lo tanto se recomienda cuando éste vaya a ser suministrado en pacientes con enfermedad hepática se ha de ajustar la dosis teniendo en cuenta el grado de funcionalismo hepático. Esta misma precaución es importante tenerla en cuenta cuando el paciente presenta insuficiencia renal.

**E. Interacciones:**

- ✓ Concentración plasmática aumentada por inhibición de la CYP3A4: fluvoxamina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, verapamil.
- ✓ Concentración aumentada por acción en la CYP2D6: clorpromazina, sertralina
- ✓ Niveles plasmáticos disminuidos: carbamazepina, el fenobarbital, fenitoína, rifampicina los cuales son potentes inductores de la enzima CYP3A4 lo cual causa disminución en su concentración.
- ✓ Disminución de la acción de la adrenalina
- ✓ Altera el efecto antiparkinsoniano de la l-dopa
- ✓ Inhibición del mecanismo de los antidepresivos tricíclicos.
- ✓ Medicamentos gastrointestinales contribuyen a la prolongación del intervalo QT.<sup>11</sup>

**F. Reacciones adversas:** De acuerdo con el catálogo de medicamentos genéricos el uso concomitante de haloperidol y litio, se reportaron los siguientes síntomas: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, trastorno del tallo cerebral, síndrome agudo cerebral, coma. La mayoría de

los síntomas fueron reversibles; sin embargo, se recomienda que en pacientes en los cuales se presenten estos síntomas la terapia deberá suspenderse inmediatamente<sup>12</sup>.

- G. Dosis:** para el suministro del haloperidol es de 5 a 10 mg, su aplicación es vía intramuscular. Se puede repetir en un periodo de tiempo de 15 minutos y posteriormente cada 60 minutos. La dosis máxima por día es de 6 a 8 ampollas de 5 mg.<sup>13</sup>

#### 3.2.1.2 Clorpromazina:

- A. Mecanismo de acción:** Es un antagonista de receptores dopaminérgicos D2 y similares (D3 y D5); dicho fármaco presenta una alta afinidad hacia los receptores D1. Así mismo este medicamento bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT1 y 5-HT2 lo que genera efectos ansiolíticos y antiagresivos pero al mismo tiempo es importante tener precaución en el suministro ya que puede producir hipotensión, sedación, aumento de peso y dificultad en la eyaculación. Se considera este medicamento como un inhibidor pre sináptico de la recaptación de serotonina, lo cual produce efectos antidepresivos y antiparkinsonianos.<sup>14</sup>
- B. Indicaciones terapéuticas:** La clorpromazina es un medicamento que se suministra en situaciones de agitación psicomotriz, procesos psicóticos y cura de sueño. En la agitación psicomotriz se utiliza para tratar: psicosis aguda, crisis maníaca, acceso delirante, síndrome confusional y procesos psicogeríátricos. Como tratamiento de diagnóstico psicótico tales como: esquizofrenia, síndrome delirante crónico.
- C. Dosis:** El suministro de este medicamento debe ser de 25 a 50 mg con aplicación intramuscular. Las siguientes dosis deben ir aumentando por varios días hasta 400mg cada 6 a 8 horas. Después de que el paciente este calmado pasar a la vía oral.<sup>15</sup>
- D. Contraindicaciones:** pacientes que presenten hipersensibilidad a las fenotiazinas, niños menores de 1 año, coma barbitúrico y etílico, riesgo de glaucoma de ángulo agudo o de retención urinaria, antecedentes de agranulocitosis, lactancia.
- E. Precauciones:** riesgo de sedación, hipotensión, efectos extrapiramidales, estreñimiento, hipertrofia prostática y aumento de mortalidad en ancianos con demencia. Riesgo de prolongación QT, hipokalemia, tromboembolismo venoso. En



pacientes con insuficiencia hepática y renal es importante tener en cuenta la dosis suministrada y evitar el riesgo de sobredosificación.

**F. Interacciones de la clorpromazina:**

- ✓ Puede antagonizar los efectos hipotensores de la guanetidina, cuando se suministra de manera concomitante ambos fármacos es importante controlar la presión arterial.
- ✓ En el caso de suministrar litio y clorpromazina puede ocasionarse un síndrome encefalopático.
- ✓ Prolonga los efectos de los barbitúricos y narcóticos que actúan como depresores del sistema nervioso central, en este caso debe reducirse su dosis.
- ✓ Interferencia en el metabolismo de la fenitoína generando mayor toxicidad.
- ✓ Disminución de la eficacia de los anticoagulantes como todas las fenotiazinas, en caso de administrarse warfarina o acenocumarina con clorpromazina es importante monitorear el INR, cuando es administrado concomitantemente clorpromazina con medicamentos que prolongan el intervalo QT aumenta el riesgo de arritmias.
- ✓ Altas dosis de clorpromazina junto con antidiabéticos puede llegar producir una elevación en los niveles de azúcar en sangre lo cual conlleva a una disminución en la liberación de insulina.
- ✓ No se recomienda utilizar concomitantemente la metrizamida con la clorpromazina ya que dicho contraste reduce el umbral convulsivante.<sup>16</sup>

**G. Reacciones adversas:** hiperprolactinemia, amenorrea, aumento de peso, intolerancia a la glucosa, ansiedad, sedación, somnolencia, discinesia, acatisia, excitación motora, convulsión, hipotensión ortostática, resequedad en la boca y estreñimiento.<sup>17</sup>

**3.2.2 AP atípicos:** entre ellos están:

3.2.2.1 Olanzapina:

**A. Mecanismo de acción:** la olanzapina emparentado con la clozapina y se une a los receptores alfa-1, dopaminérgicos, histamínicos H1, muscarínicos y serotoninérgicos

(tipo 5-HT<sub>2</sub>); dicho medicamento tiene efectos cardiovasculares reducidos y es suministrado para tratar los síntomas de la esquizofrenia, la manía aguda con desordenes bipolares, para reducir la agitación y los síntomas psicóticos de la demencia.<sup>18</sup>

Actúa como antagonista de los receptores de dopamina y serotonina de tipo 2 potenciando su efecto antipsicótico; así mismo es dos veces más potentes frente a los receptores serotoninérgicos que frente a los dopaminérgicos lo cual tiene que ver con una menor incidencia de los efectos extrapiramidales razón por la cual dicho medicamento es más efectivo con respecto a la sintomatología negativa de la esquizofrenia. De igual manera al ser menor la actividad del medicamento con respecto a los receptores de dopamina, se entiende la menor actividad como estimulante de la prolactinemia.<sup>19</sup>

**B. Dosis:** Aplicación vía intramuscular u oral, al inicio del tratamiento el medicamento se aplica 10 mg, para ancianos que presentan alteración renal se emplea una dosis de 2.5 a 5 mg y para ancianos con falla hepática la dosis aplicada es de 5 mg. La dosis máxima incluida tanto oral como intramuscular es de 40 mg con un máximo de 3 inyecciones en un periodo de 24 horas y hasta 3 días de tratamiento.

La semivida de eliminación del medicamento está considerada entre 21 y 54 horas. En el evento de que un paciente presente una disfunción hepática grave, el aclaramiento o separación de la olanzapina se verá reducido significativamente; así mismo en los ancianos la semivida de eliminación de este medicamento es 1.5 más larga.<sup>20</sup>

**C. Contraindicaciones:** Este medicamento está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a éste, puede generar efectos sobre el sistema nervioso central por lo que debe de ser prescrita con precaución en los pacientes que hayan presentado enfermedades neurológicas o cerebro-vascular y con antecedentes de epilepsia, así mismo en mujeres lactantes. Puede alterar la capacidad del cuerpo para regular la temperatura corporal, no es conveniente administrarla en pacientes con discinesia tardía, debido al bloqueo de los receptores dopaminérgicos, el tratamiento con

olanzapina puede aumentar los síntomas del Parkinson, así mismo se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas, ya que puede producir hipotensión ortostática y deshidratación; también es importante tener cuidado al suministrar el medicamento en pacientes renales ya que se da una reducción del aclaramiento del medicamento ya que no es eliminada por hemodiálisis; tampoco es recomendado como tratamiento para pacientes con elevaciones de las enzimas hepáticas, ictericia o hepatitis.

Es importante tener presente que son los ancianos los pacientes más propensos a desarrollar reacciones adversas relacionadas con la actividad anticolinérgica del medicamento, razón por la cual el tratamiento con dicho medicamento se debe iniciar con dosis bajas y alargando los intervalos entre los incrementos de las dosis.<sup>21</sup>

#### **D. Interacciones:**

- ✓ No es conveniente suministrarlo con la cisaprida ya que puede provocar alteraciones de la conducción.
- ✓ No se recomienda administrar carbón activo cuando se está haciendo tratamiento con olanzapina dado que el carbón reduce hasta un 60% la biodisponibilidad del antipsicótico, pero el carbón activo puede ser útil en caso de sobredosis.
- ✓ Tampoco se recomienda cuando se ha administrado tramadol ya que se puede dar un descenso del umbral convulsivo.
- ✓ El suministro de olanzapina no debe ser concomitante con otros fármacos como el haloperidol o las fenotiazinas, ya que se pueden potenciar efectos como hipotensión, somnolencia, mareos y efectos extrapiramidales.
- ✓ Inducción de la CYP1A2 por fármacos como la carbamazepina logra reducir la concentración de olanzapina.
- ✓ Inhibición de la enzima por medio de medicamentos como fluvoxamina el cual es un inductor de la CYP1A2 logra causar un aumento en la concentración de la olanzapina<sup>22</sup>

**E. Reacciones adversas:** la somnolencia, la agitación, la acatisia, la constipación, los mareos, los comportamientos objetables no agresivos con inestabilidad emocional, la hipotensión postural y el aumento de peso; cabe resaltarse que no se han detectado alteraciones significativas cuando se suministra la olanzapina de manera intramuscular en lo que tiene que ver con la presión arterial o el electrocardiograma, también algunas reacciones adversas al consumir olanzapina puede causar en el sistema gastrointestinal constipación, xerostomía, náuseas, vómitos, y aumento del apetito; lo cual se presenta debido a los efectos anticolinérgicos del fármaco.

En el sistema nervioso central: la amnesia, la ansiedad, la euforia, la hostilidad, los cambios en el comportamiento, el insomnio, los temblores, las ideas de suicidio.<sup>23</sup>

3.2.2.2 Quetiapina: este medicamento está químicamente emparentado con la clozapina, por lo tanto se formula para mejorar los síntomas negativos o positivos en pacientes que presenten esquizofrenia sin que produzca síntomas extrapiramidales; igualmente, es importante tener en cuenta que este medicamento no ocasiona elevaciones persistentes de la prolactina sérica, razón por la cual este medicamento es considerado como de primera línea en el tratamiento crónico de la esquizofrenia.<sup>24</sup>

**A. Mecanismo de acción:** Actúa como antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>.

“la selectividad de la quetiapina sobre los receptores D<sub>2</sub> y sobre las neuronas mesolímbicas es mayor que la que tiene sobre las neuronas nigroestriadas, lo que ayuda a comprender el perfil atípico de la quetiapina”<sup>25</sup>

Siguiendo con la información propuesta por Armstrong<sup>26</sup> “la quetiapina antagoniza otros receptores en el cerebro, incluyendo los receptores 5-HT<sub>1</sub> de serotonina, D<sub>1</sub> de dopamina, H<sub>1</sub> de histamina y alfa-1-adrenérgicos y alfa-2-adrenérgicos; no afecta los receptores colinérgicos, muscarínicos ni benzodiazepínicos”.

**B. Dosis:** se emplea una dosis en un rango de 25 a 50 mg por vía oral, el cual tiene un comienzo gradual y la dosis se debe reducir en aquellos ancianos que presentan

insuficiencia renal y hepática. La administración de la quetiapina con alimentos conlleva a un aumento de su biodisponibilidad entre un 25% y 15% m; de igual manera dicho fármaco se distribuye con un volumen de 10L/Kg, teniendo una unión a proteínas plasmáticas de 83%.<sup>27</sup>

Respecto al metabolismo de la quetiapina, éste se lleva a cabo en el hígado y es metabolizado por la isoenzima CYP3A4.

Es de anotar que en los ancianos el aclaramiento de este medicamento se reduce en un 40%, en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, el aclaramiento se reduce en un 30 o 25% en comparación con pacientes que tienen dichas funciones normales.<sup>28</sup>

**C. Contraindicaciones:** hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia; su utilización debe ser con precaución en pacientes hipotensos o que presenten enfermedad cerebrovascular y cardiovascular o que hayan padecido isquemia, angina, convulsiones, alteraciones de la conducción, pacientes con Parkinson, epilépticos, entre otros.<sup>29</sup>

**D. Interacciones:** El suministro terapéutico de quetiapina concomitante con inductores enzimáticos como la carbamazepina, la rifampina, ácido valproíco o los barbitúricos, aumenta el aclaramiento de la quetiapina, razón por la cual se requiere aumentar su dosis para mantener el control de los síntomas psicóticos.

- ✓ El suministro de la tioridazina genera el aumento en el aclaramiento de la quetiapina oral situación que amerita aumentar la dosis de la primera si se administra concomitante.
- ✓ Cimetidina reduce el 2% del aclaramiento de la quetiapina.
- ✓ Aumento de los niveles plasmáticos: Ketoconazol, la eritromicina, el fluconazol, actuando como inhibidores de la isoenzima CYP3A4.

✓ Evitar la administración con concomitante de los fármacos depresores del sistema nervioso tales como la entacapona con la quetiapina ya que se puede potenciar la somnolencia.<sup>30</sup>

**E. Reacciones adversas:** Síndrome neuroléptico maligno, el cual se caracteriza por hiperpirexia, la rigidez muscular, alteraciones del estado mental y la inestabilidad automática; de igual manera se puede aumentar la creatina fosfoquinasa sérica, ramiólisis e insuficiencia renal aguda, ganancia de peso, somnolencia, mareos, constipación, hipotensión ortostática, xerostomía, dispepsia, taquicardia sinusal, astenia, dolor abdominal y rinitis entre otras.<sup>31</sup>

### 3.2.2.3 Risperidona:

**A. Mecanismo de acción:** Actúa como un antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>, cuando se da el bloqueo en los receptores dopaminérgicos en el tracto tuberoinfundibular, este ocasiona la secreción de prolactina por lo tanto la risperidona puede conllevar a producir una hiperprolactinemia, ocasionando así una ganancia de peso y en algunas mujeres menstruaciones irregulares.<sup>32</sup>

La risperidona al igual que los antipsicóticos convencionales, ayudan a aliviar los síntomas ocasionados por la esquizofrenia tales como alucinaciones, comportamientos erráticos y delusiones, sin embargo al unirse a receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> se pueden hacer responsables de la aparición de síntomas extrapiramidales.

La esquizofrenia también está relacionada con las vías serotoninérgicas y los efectos terapéuticos alcanzados por la risperidona se debe a la combinación de sus efectos como antagonista en los receptores dopaminérgicos y de serotonina. Cuando la risperidona se une a los receptores alfa-1-adrenergicos, esta puede ocasionar hipotensión.<sup>33</sup>

**B. Dosis:** Se aplica vía oral o intramuscular, en una dosis de 0.25 a 1 mg cada 4 horas dependiendo de la necesidad, el uso de este medicamento puede conllevar a un riesgo cardiovascular.

“La risperidona y su metabolito principal se distribuye en la corteza frontal y el cuerpo estriado del cerebro siendo su semi-vida de permanencia en estos tejidos mayor que la semi-vida plasmática. La risperidona tiene una semi-vida plasmática de 3 horas, mientras que la 9-hidroxi-risperidona tiene una semivida de 2 horas”<sup>34</sup>

**C. Contraindicaciones:** La risperidona está contraindicada para ser usada en pacientes que presentan hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes.

Teniendo en cuenta que la risperidona inhibe los mecanismos vasoconstrictores dado que genera un bloqueo alfa-1-adrenérgico produciendo vasodilatación, razón por la cual el medicamento se debe de utilizar con precaución en pacientes hipotensos o que presenten enfermedades cerebrovasculares o cardiovasculares, isquemia, infarto o anomalías de la conducción, pacientes con Párkinson.

**D. Interacciones:** “La risperidona se metaboliza por la acción isoenzima CYP2D6 del citocromo CYP450, los fármacos que inducen esta enzima, pueden acelerar su metabolismo y reducir su eficacia terapéutica”<sup>35</sup>

La amiodarona, la cimetidina, la clomipramina, la desipramina, la propafenona, la quinidina, el ritonavir, la tioridazina actúan como inhibidores de la CYP2D6, que al ser suministrados con risperidona generan el aumento de sus efectos adversos.

Algunos medicamentos usados para el tratamiento del Párkinson tales como bromocriptina, levodopa, pergolide, pramipexol o ropinirol sus efectos pueden ser inhibidos al administrarse concomitantemente con risperidona.

Cuando se inicia un tratamiento con risperidona una de las reacciones adversas al inicio puede ser la hipotensión siendo los pacientes de tercera edad los más propensos a esta reacción adversa, algunos pacientes tratados con risperidona pueden presentar convulsiones.

**E. Reacciones adversas:** sobre el sistema nervioso central producidas por la risperidona pueden ser similares a los síntomas neurológicos de algunas enfermedades del SNC; algunos pacientes manifiestan somnolencia, agitación, ansiedad, insomnio y jaquecas

36

**3.3. FÁRMACOS ASOCIADOS AL DELIRIUM:** los fármacos son una de las causas más comunes de delirium, de acuerdo con distintos investigadores del tema, prácticamente todos los medicamentos pueden considerarse deliriogénicos. Por lo tanto, existen ciertos medicamentos con mayor incidencia en el desarrollo de este síndrome. A continuación se describen los fármacos que tienen mayor probabilidad de influir en el desarrollo del delirium

**3.3.1. Benzodiazepinas (BZD):** esta familia de fármacos se emplea en pacientes que presentan abstinencia alcohólica o de BZD y también en aquellos pacientes que presentan una intoxicación por adrenérgicos tales como la cocaína o las anfetaminas.

3.3.1.1 BZD de elección parenteral: el fármaco de uso frecuente por la vía parenteral es el lorazepam el cual es una benzodiazepina empleada con frecuencia para tratar diagnóstico de convulsiones epilépticas y ansiedad.

**A. Mecanismo de acción:** El lorazepam al pertenecer a las benzodiazepinas y ser suministrada, actúa en las regiones límbicas, talámica e hipotalámica del cerebro y genera sedación, hipnosis, relajación muscular, actividad anticonvulsionante y coma. Estos efectos farmacológicos del medicamento se generan por el efecto de GABA que es un neurotransmisor inhibitorio.<sup>37</sup>



“Al momento de actuar alostéricamente los receptores benzodiazepínicos con los receptores GABA-érgicos, se potencia el efecto del GABA con la correspondiente inhibición del sistema reticular ascendente; las benzodiazepinas bloquean los efectos corticales y límbicos que se dan al estimular las vías reticulares”<sup>38</sup>

Es importante tener en cuenta que el lorazepam es considerado como la benzodiazepina parental de primera instancia teniendo en cuenta que su semi-vida de eliminación es más corta que la del diazepam, razón por la cual sus efectos sobre el sistema nervioso central son mucho más duraderos

**B. Dosis y administración:** El suministro del lorazepam puede ser por vía intramuscular, intravenosa, parenteral y oral; el suministro del medicamento por vía oral se absorbe rápidamente y se distribuye por los tejidos corporales, razón por la cual el 91% del lorazepam que está en la circulación se encuentra unido a proteínas plasmáticas.

La dosis empleada esta entre 0,02 y 0,06 mg/kg entre 2 y 6 horas. Este puede repetirse a intervalos de 30 a 120 minutos, hasta que el paciente se calme; es importante tener precaución cuando se presente depresión respiratoria caso en el cual no puede superar los 4 a 6 mg en 90 minutos, ni 10 mg/día.<sup>39</sup>

**C. Contraindicaciones:** El medicamento en forma inyectable no es recomendado suministrarse a pacientes con depresión respiratoria preexistente, casos de shock o coma; tampoco se debe suministrar a pacientes con enfermedades pulmonares, la apnea del sueño, pacientes con tendencia suicida o en casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado, pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que dicho medicamento experimenta un metabolismo conjugativo en contraposición al metabolismo oxidativo.

La eliminación del lorazepam tiene una notable reducción en los ancianos; la eliminación retardada intensifica las reacciones adversas de dicho fármaco y en muchas ocasiones es probable que se produzca caídas en las personas mayores que lo consumen.<sup>40</sup>

**D. Interacciones:** La administración simultánea del lorazepam con otros fármacos depresores del sistema nervioso central tales como el alcohol, los barbitúricos, antipsicóticos, hipnóticos/sedantes, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos, entre otros generan el aumento del efecto depresor.

- ✓ Cuando se usa concomitante con la clozapina puede generar excesiva sedación, hipotensión, ataxia, delirio, fallo respiratorio.
- ✓ Reducción de dosis a la mitad cuando se suministra concomitante con valproato ya que aumenta las concentraciones plasmáticas y disminuye el aclaramiento del lorazepam, razón por la cual se debe de reducir su concentración al 50%; cuando se administra concomitantemente con provenecid resulta en una acción más prolongada y rápida del lorazepam ya que aumenta el tiempo de vida media; de igual manera es importante tener en cuenta que medicamentos como la teofilina o la aminofilina reducen los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Por el contrario, los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas como el CYP450 potencia la actividad de las benzodiazepinas.<sup>41</sup>

**E. Reacciones adversas:** cefalea, somnolencia, ataxia, mareo, confusión, síncope, fatiga, temblores y vértigo.

#### 3.3.1.2 Clonazepam:

**A. Mecanismo de acción:** Es un medicamento que actúa a nivel límbico, talámico e hipotalámico del cerebro que produce sedación, hipnosis, relajación muscular, actividad anticonvulsivante y coma.

Como lo menciona Nardie<sup>42</sup>, los efectos farmacológicos del Clonazepam se deben al efecto en GABA un neurotransmisor inhibitorio; al interactuar alostéricamente los receptores benzodiazepínicos con los receptores GABA-érgicos, se potencia el efecto del GABA con la

correspondiente inhibición del sistema reticular ascendente; este medicamento bloquea los efectos corticales y límbicos que tiene lugar al estimular las vías reticulares

El Clonazepam tiene una capacidad de absorción rápida y se distribuye por todos los tejidos; se une a las proteínas del plasma en un 85%; con respecto a la semi-vida de eliminación del Clonazepam está considerado entre 19 y 50 horas en los adultos. La metabolización del medicamento se hace en el hígado a través de una reducción del grupo nitro y en dicho proceso se obtiene diversos metabolitos inactivos los cuales se eliminan a través de la orina.<sup>43</sup>

**B. Dosis:** El suministro de Clonazepam en adultos mayores, inicialmente no puede exceder los 0,05 mg/día y debe dividirse en tres o cuatro dosis.

**C. Contraindicaciones:** Pacientes con depresión respiratoria, casos de shock o coma pues dicho fármaco ocasiona efectos depresores sobre la respiración y el sistema nervioso; de igual manera no se debe suministrar a pacientes con apnea del sueño; o con tendencias suicidas.<sup>44</sup>

Cuando dicho medicamento se suministra en pacientes con cuadros de epilepsia, es probable que se aumente la incidencia de convulsiones generalizadas tonicoclónicas o generar el inicio de éstas. Se contraindica el medicamento para pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado, pero se recomienda para pacientes con glaucoma de ángulo abierto; el aclaramiento de este medicamento esta disminuido por lo cual puede incidir en caídas principalmente de ancianos que lo consumen.

**D. Interacciones:** Entre las interacciones que se dan entre el clonazepam y la fenitoína, la carbamazepina y en general los inductores del citocromo 450 aumentan el metabolismo del clonazepam ocasionando una reducción de un 30% de sus niveles plasmáticos.<sup>45</sup>

“La cimetidina, el disulfiram o la eritromicina pueden reducir el metabolismo hepático del clonazepam cuando se administra concomitantemente, debiéndose comprobar si los pacientes muestran una respuesta exagerada de la benzodiazepina cuando se inicia el tratamiento con el segundo fármaco.”<sup>46</sup>

**E. Reacciones adversas:** jaquecas, la somnolencia, la ataxia, los mareos, la confusión, la depresión, la disartría, el síncope, la fatiga, los temblores, el vértigo entre otros.

#### 3.3.1.3 Diazepam:

**A. Mecanismo de acción:** este medicamento es utilizado para tratar trastornos de ansiedad y como relajante del músculo esquelético. Cuando dicho medicamento se suministra por vía parenteral, se hace para tratar la ansiedad, como anticonvulsivo o como sedante.<sup>47</sup>

El diazepam es un medicamento que actúa en las regiones límbica, tálamo e hipotálamo del sistema nervioso central y a su vez puede generar distintos tipos de depresión del sistema nervioso central tales como la sedación y la hipnosis.

“La evidencia reciente indica que dicho medicamento ejerce sus efectos a través de la fijación del ácido gamma-aminobutírico al receptor complejo GABA”<sup>48</sup>

Este medicamento contrarresta la toxicidad cardiovascular de la cloroquina; se considera que este aumenta el aclaramiento urinario de cloroquina durante el mejoramiento de la función electrográfica y hemodinámica.

**B. Dosis:** Empleada entre 5 y 10 mg. Se puede administrar vía oral, vía intramuscular o vía intravenosa. El suministro puede repetirse cada 1 o 2 horas.<sup>49</sup>

Los antipsicóticos más las benzodiazepinas pueden resultar muy útiles, en algunos pacientes se debe utilizar menores dosis y por lo tanto disminuir la aparición de efectos secundarios que cualquiera de los dos grupos por separados.

El diazepam es un medicamento que tiene la capacidad de distribuirse con los niveles de LSR similares a los niveles plasmáticos.

El metabolismo del diazepam se lleva a cabo en el hígado, he implica la desmetilación por las isoenzima CYP2C19 y CYP3A4 y la 3- hidroxilación por la CYP3A4.

**C. Contraindicaciones:** pacientes con depresión del sistema nervioso central, pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, pacientes con depresión respiratoria, EPOC, apnea del sueño, pacientes con miastenia gravis, enfermedad hepática, con insuficiencia renal, con enfermedad de Párkinson entre otras. las contraindicaciones de este medicamento son iguales a las mencionadas para las benzodiazepinas que se han descrito en párrafos anteriores.

El aclaramiento y la eliminación retardada pueden prolongar las acciones de las reacciones adversas del medicamento.

**D. Interacciones:** antidepresivos, hipnóticos, antihistamínicos, sedantes; es posible que se potencien los efectos centrales.

- ✓ Si el medicamento es concomitante con el alcohol se puede potenciar el efecto sedante.
- ✓ este medicamento puede alterar la eliminación metabólica de la fenitoína, puede causar inhibición de la levodopa.
- ✓ La aclaración del diazepam se ve afectada por la concomitancia con el ritonavir y el amprenavir.<sup>50</sup>
  
- ✓ El ministerio de salud<sup>51</sup> habla que entre el diazepam y los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (citocromo P450 III), se da una interacción que puede potenciar y prolongar los efectos sedantes. Se ha demostrado esta interacción con cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxectina, omeprazol, eritromicina, isoniazida, rifampicina

**E. Reacciones adversas:** apnea, hipotensión y paro cardíaco. De otro lado la suspensión abrupta del medicamento cuando éste ha sido de uso prolongado puede llegar a causar convulsiones en pacientes susceptibles.<sup>56</sup>

### 3.3.2. Difenhidramina

**A. Mecanismo de acción:** la difenhidramina antagoniza competitivamente con los efectos de la histamina sobre los receptores H1 en el tracto digestivo, útero, vasos sanguíneos grandes y el musculo bronquial. La difenhidramina causa sedación a través de la depresión del sistema nervioso central<sup>51</sup>

**B. Dosis:** administración oral, en adultos y adolescente la dosis recomendada es de 25 a 50 mg, de tres a cuatro veces al día en intervalos de 4 a 6 horas; en niños con un peso mayor a 9.1 kg, la dosis recomendada es de 12.5 a 25 mg de tres a cuatro veces al día. La dosis máxima es de 300 mg por día. El uso más frecuente de este medicamento es para el tratamiento de la rinitis alérgica, urticaria, síntomas asociados al resfriado común. Cuando se requiere administrar el medicamento por vía intravenosa o intramuscular, la dosis en adultos y adolescentes recomendada es de 10 a 50 mg de 4 a 6 horas, según sea la necesitada. Se pueden dar dosis únicas de 100 mg si fuese necesario<sup>52</sup>.

**C. Contraindicaciones:** la actividad colinérgica de los antagonistas H1 pueden generar un espesamiento de las secreciones bronquiales en las vías respiratorias, lo cual agrava un ataque agudo de asma o el EPOC.

Debe evitarse el suministro de difenhidramina en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, dado que puede aumentar la presión ocular, precipitando un ataque agudo de glaucoma; de igual manera este medicamento, debido a sus efectos anticolinérgicos, puede empeorar los síntomas de pacientes que presentan obstrucción de la vejiga, obstrucción gastrointestinal o íleo, hipertrofia prostática benigna; los ancianos son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos de los fármacos, dado que en ellos hay una disminución de la actividad colinérgica endógena que se produce con la edad<sup>53</sup>.

**D. Interacciones:** la difenhidramina se puede utilizar para compensar las reacciones extrapiramidales en pacientes tratados con clozapina, haloperidol, loxapina, alta dosis de metoclopramida y molindola; esta interacción medicamentosa es deseable en dichos pacientes. Este medicamento suministrado con otros depresores del sistema nervioso central como etanol, barbitúricos, ansiolíticos, sedantes, antipsicóticos, agonistas opiáceos, incrementan su efecto depresor<sup>54</sup>.

**E. Reacciones adversas:** la depresión del sistema nervioso central inducida por la difenhidramina se manifiesta como somnolencia, sedación y/o mareos; cada paciente debe ser informado del posible deterioro de la agudeza mental. Los pacientes geriátricos pueden estar mayormente predispuestos a la depresión del sistema nervioso central. Teniendo en cuenta que la difenhidramina posee un alto grado de efectos anticolinérgicos, es importante tener presente que puede generar un engrosamiento de las secreciones bronquiales, xerostomía, retención urinaria, insomnio y/o nerviosismo<sup>55</sup>

### 3.3.3. Meperidina:

**A. mecanismo de acción:** el efecto analgésico de la meperidina sigue el mismo mecanismo que la morfina, actuando como un agonista  $\mu$  opioides. Además de los fuertes efectos opioidérgicos y anticolinérgicos, tienen actividad anestésica local, los cuales están en relación con los canales iónicos de sodio. La meperidina tiene efectos estimulantes, los cuales se generan por medio de la inhibición del transportador de dopamina y noradrenalina.<sup>56</sup>

**B. Dosis:** el medicamento meperidina, se utiliza para el tratamiento del dolor moderado a intenso; la dosis que se administra en adultos por vía oral debe ser ajustada de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. Usualmente son dosis de 50 a 150 mg cada tres o cuatro horas, estas dosis se reducen a la mitad si son administradas concomitantemente con fenotiazinas u otros tranquilizantes. Cuando es necesario administrar el medicamento en adultos por vía parenteral, la dosis a suministrar se encuentra en el rango de entre 15 y 35 mg por hora<sup>57</sup>.

**C. Contraindicaciones:** la meperidina está contraindicada en pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Una sobredosis del medicamento se caracteriza porque causa depresión respiratoria, somnolencia extrema que progresa a estupor o coma, flacidez muscular, hipotermia y a veces bradicardia e hipotensión. En casos de sobredosis graves, principalmente cuando el medicamento es suministrado por vía intravenosa, puede darse apnea, paro cardíaco, colapso circulatorio y la muerte.

Este fármaco es contraindicado en pacientes que han recibido inhibidores de la monoaminoxidasa, algunos casos se caracterizan por causar coma, depresión respiratoria severa, cianosis e hipotensión<sup>58</sup>.

**D. Interacciones:** el medicamento meperidina administrado con dextroanfetamina, puede mejorar la analgesia inducida por un agonista opiáceo; se pueden potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos y se pueden utilizar de manera concomitante con precaución (ajustar dosis).

Los agonistas opiáceos pueden disminuir los efectos de los diuréticos en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La administración de la meperidina con isoniazida, puede agravar los efectos de la isoniazida.<sup>59</sup>

**E. Reacciones adversas:** entre las principales reacciones que presenta el uso del medicamento meperidina están: la depresión respiratoria, la depresión circulatoria, parada respiratoria, shock y paro cardíaco, producidos ocasionalmente. En el sistema nervioso puede generar cambios importantes en el estado de ánimo, debilidad, dolor de cabeza, agitación, temblores, convulsiones severas, delirium y trastornos visuales. En el sistema cardiovascular, este medicamento puede causar taquicardia, bradicardia, palpitaciones, hipotensión, síncope<sup>60</sup>.

**3.3.4. Antibióticos:** los antibióticos son fármacos utilizados para combatir infecciones que han sido causadas por bacterias. Estos fármacos actúan matando las bacterias o impidiendo



su reproducción. Entre los antibióticos que pueden estar relacionados con el desarrollo del delirium están:

#### 3.3.4.1 Levofloxacin

**A. Mecanismo de acción:** este medicamento inhibe la topoisomerasa IV y la DNA girasa bacteriana. Las topoisomerasas alteran el ADN induciendo pliegues helicoidales en el DNA de doble cadena, facilitando el desenrollado de las mismas, la DNA girasa tiene dos subunidades codificadas por el gen *gyrA*, y actúa rompiendo las cadenas de cromosoma bacteriano y luego las pliega, una vez se ha formado la superhélice. Este medicamento muestra un efecto post antibiótico, por lo cual las bacterias no pueden reiniciar su crecimiento durante unas cuatro horas, aunque los niveles del antibiótico sean indetectables<sup>61</sup>

**B. Dosis:** la Levofloxacin es un medicamento que se prescribe para tratar infecciones ligeras, moderadas y graves producidas por cepas susceptibles como la sinusitis maxilar aguda causadas por *streptococcus pneumoniae*, bronquitis aguda *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, infecciones de la piel y tejidos blandos como abscesos celulitis, heridas infectadas producidas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

La dosis de administración por vía oral es de 500 mg cada 24 horas por un periodo de 7 a 14 días, según la gravedad y características de la infección; por vía intravenosa la dosis es de 500 mg en una infusión de 60 minutos cada 24 horas<sup>62</sup>.

**C. Interacciones:** los antiácidos, sucralfatos, el salicilato de magnesio o cualquier medicamento que contenga estereato de magnesio interfiere con la absorción de la levofloxacin. La administración concomitante de warfarina, puede ocasionar un aumento del tiempo de protrombina, se recomienda vigilar estrechamente a dichos pacientes. Cuando se administra cimetidina a pacientes tratados levofloxacin se puede observar un aumento en su área bajo la curva y la semivida de la levofloxacin. No es recomendable la utilización del medicamento con fármacos anti-arrítmicos de la clase IA como la quinidina o de clase III como la aminodarona. La administración conjunta de la levofloxacin con antidepresivos,

con algunos antipsicóticos, con verapamil, con claritromicina, pueden prolongar el intervalo QT<sup>63</sup>

**D. Reacciones adversas:** entre los efectos adversos, presentados con mayor frecuencia al suministrar la levofloxacin están las náuseas, el vómito, la diarrea y las cefaleas. Las quinolonas pueden aumentar la presión intracraneal y estimular al sistema nervioso central ocasionando temblores, ansiedad, confusión, insomnio, alucinaciones y en algunas ocasiones convulsiones. La levofloxacin puede alterar la flora intestinal ocasionando colitis pseudomembranosa como consecuencia del crecimiento excesivo del *Clostridium difficile*.- la inyección intravenosa rápida puede producir hipotensión.<sup>64</sup>

**3.3.4.2 Tigeciclina:** este medicamento es un derivado modificado de la minociclina.

**A. Mecanismo de acción:** la tigeciclina es bacteriostática contra la mayoría de cepas susceptibles, la tigeciclina es activa contra patógenos gram positivo, gram negativo, anaerobios y microorganismos resistentes a múltiples microbianos. Ejerce su acción al unirse a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano bloqueando así el ingreso del aminoacil RNAt dentro del sitio A del ribosoma, inhibiendo la síntesis de proteínas<sup>65</sup>

**B. Dosis:** la dosis recomendada para adultos de este medicamento es de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas por un periodo de 5 a 14 días, dependiendo de la gravedad, el lugar de infección y la respuesta clínica del paciente. En pacientes de entre 8 y 12 años, la dosis recomendada es de 1.2 mg/kg; su administración es por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas por un periodo de 5 a 14 días. El medicamento se debe administrar por vía intravenosa por un tiempo entre 30 a 60 minutos<sup>66</sup>.

**C. Contraindicaciones:** la tigeciclina puede desencadenar hipersensibilidad en pacientes que sean hipersensibles a las tetraciclinas.

**D. Interacciones:** la tigeciclina no se metaboliza ampliamente, por lo tanto el aclaramiento no se ve afectado por medicamentos que inhiban o induzcan la actividad de las isoformas CYP450. La dosis administrada de tigeciclina no modifica la absorción ni el aclaramiento de la digoxina.<sup>67</sup>

**E. Reacciones adversas:** entre las reacciones adversas que pueden presentarse en pacientes que se les suministre el medicamento se encuentran: neumonía, shock séptico, hipoglucemia, mareos, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, fallo hepático, ictericia<sup>68</sup>.

**3.3.5. Inhibidores selectivos de la captación de serotonina:** son los antidepresivos que con mayor frecuencia son prescritos para tratar síntomas de depresión, cuando esta se torna de moderada a grave y también para tratar la distimia, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno post traumático; estos medicamentos son considerados como el tratamiento de primera elección para estos tipos de patologías mentales<sup>69</sup>.

Estos medicamentos son considerados agonistas funcionales serotoninérgicos, es decir, que realizan un bloqueo activo en las bombas de recaptación de serotonina en el cerebro y tienen poco efecto sobre el transportador de noradrenalina. Existen numerosos inhibidores selectivos de la captación de serotonina, algunos de ellos son citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina.

La administración de ISRS junto con fármacos que presentan acción serotoninérgica como los inhibidores de la MAO, algunos opiáceos, antagonistas de la 5HT1 pueden desencadenar la presentación de síndrome serotoninérgico, por lo tanto está contraindicado su administración conjunta<sup>70</sup>.

El citalopram y el escitalopram son capaces de prolongar el intervalo QT, por lo tanto se contraindica la acción de la amiodarona. La administración de ISRS y los antagonistas de la vitamina K pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los inhibidores de la proteasa pueden disminuir el metabolismo de los ISRS por inhibición de la CYP3A4 y la CYP2D6 pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de éstos<sup>71</sup>

Entre las reacciones adversas que pueden darse por el uso de estos fármacos se dan diarrea, vomito, úlceras gastrointestinales, alteraciones en el sueño, síndrome serotoninérgico,

comportamiento y pensamiento suicidas, disfunción sexual, disnea, prolongación del intervalo QT y alteraciones pulmonares<sup>72</sup>

**3.3.6. Beta-bloqueadores:** son una familia de distintos compuestos farmacológicos que presentan diversas propiedades y que comparten la característica de unión a los receptores beta-adrenérgicos. Entre estos fármacos se encuentra el metoprolol, que hace parte de beta-bloqueadores B1, los cuales se encuentran en el corazón, los riñones y el tejido adiposo.

**A. Mecanismo de acción:** el mecanismo de acción del metoprolol compete con los neurotransmisores adrenérgicos como las catecolaminas en los puntos de unión de los receptores del sistema simpático. Este medicamento actúa bloqueando los receptores Beta- 1 que se encuentran en el corazón y en el músculo vascular, lo cual genera una disminución en la frecuencia cardiaca, presión arterial y gasto cardíaco<sup>73</sup>.

**B. Dosis:** este medicamento se puede suministrar como monoterapia o asociado a un diurético (hidroclotiazida). La dosis más efectiva usualmente oscila entre 100 y 450 mg por día. Para tratar el infarto agudo de miocardio en adultos se inicia con tres bolos intravenosos de 5 mg/bolo cada dos minutos, 15 minutos después de la dosis intravenosa se administra una dosis oral de 50 mg cada 6 horas durante 48 horas.

La dosis recomendada de este medicamento, para el tratamiento la angina inestable, es de 5 mg en un bolo lento cada 5 minutos, hasta una dosis inicial de 15 mg; una vez hayan transcurrido entre una y dos horas, la dosis es administrada por vía oral y es de 25 a 50 mg cada 6 horas<sup>74</sup>.

**C. Contraindicaciones:** la suspensión abrupta del metoprolol puede ocasionar una isquemia del miocardio, infarto y arritmias ventriculares en pacientes susceptibles a dichas patologías. La utilización del fármaco debe hacerse con mucha precaución en pacientes con hipertiroidismo o tirotoxicosis que puedan enmascarar la taquicardia propia de estas enfermedades. El metoprolol tiene efecto mínimo en la glucogenólisis y puede prologar los episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes.<sup>75</sup>

**D. Interacciones:** el efecto beta-bloqueante puede ser reducido por la estimulación cardiaca que produce la lioironina, la administración de clonidina concomitantemente con

el metoprolol, siendo los efectos hipotensores aditivos. La fluvoxamina puede incrementar los efectos farmacológicos del metoprolol con el correspondiente aumento de la bradicardia. La rifampina es un potente inductor de las enzimas hepáticas, lo cual altera la farmacocinética.<sup>76</sup>

**E. Reacciones adversas:** las reacciones adversas inducidas por el metoprolol, se manifiestan al iniciarse el tratamiento y disminuyen o desaparecen con el tiempo. Generalmente las reacciones adversas son mareo, fatiga, depresión mental, alucinaciones y psicosis<sup>77</sup>.

**3.4 INTERACCIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL TRATAMIENTO DE DELIRIUM.** Teniendo en cuenta que los adultos mayores presentan multiplicidad de síntomas y trastornos, con frecuencia se ven expuestos a la utilización de varios fármacos a la vez, los cuales son suministrados en esquemas complejos de dosificación generando otros síntomas.

En la actualidad y a nivel global existe una creciente preocupación por determinar tratamientos en los adultos mayores con una cantidad menor de fármacos, buscando evitar aquellos que se consideran inadecuados porque pueden generar otros problemas de salud secundarios.

Es importante tener en cuenta que para la salud pública, la seguridad de los pacientes es una preocupación latente y constante, pero lastimosamente los profesionales de la salud sólo detectan efectos adversos mínimos, situación que se presenta en aquellos pacientes ambulatorios. De igual manera los antecedentes dan indicio de que “balancear el riesgo de la prescripción de varios medicamentos con la subutilización de medicamentos apropiados, es un desafío importante al definir la terapia para un paciente adulto mayor” Arriagada<sup>78</sup>.

Teniendo en cuenta la postura de Dickman<sup>79</sup>, con respecto a la interacción entre los medicamentos, éste expresa que se dan diferentes reacciones adversas a los medicamentos suministrados en pacientes ambulatorios mayores que tienen claras consecuencias clínicas,

económicas, humanísticas y para el sistema de salud, los cuales pueden desencadenar en el uso de medicamentos adicionales, discapacidad, desmejora en la calidad de vida, disminución de la funcionalidad, hospitalización y en última instancia la muerte. Se sabe también que dos tercios de las reacciones adversas son predecibles y un tercio de las mismas prevenible.

### **3.5 USO DE PSICOFÁRMACOS EN EL ANCIANO**

Arriagada et al<sup>80</sup>, definen el uso de psicofármacos en el anciano teniendo en cuenta aspectos como los cambios farmacodinámicos asociados a la edad. Se ha encontrado que en estos pacientes disminuye la sensibilidad y la densidad de los receptores muscarínicos y dopamínicos, la actividad de enzimas del SNC a excepción de la monoaminoxidasa  $\beta$  que aumenta la barrera hematoencefálica que se hace más permeable permitiendo el acceso de medicamentos que en edades más tempranas no la atraviesan y disminuyen la actividad de la P-glicoproteína que participa en el flujo de algunos medicamentos en el cerebro.

Es importante tener en cuenta que los adultos mayores por la condición inherente a su estado físico generalmente presentan una disminución en el metabolismo hepático de fase 1, reacciones que son necesarias para que el sistema nervioso central sea afectado por muchos fármacos de la manera esperada de acuerdo con su diagnóstico.

Entre uno de los medicamentos que con mayor frecuencia se prescribe al adulto mayor son las benzodiazepinas (BDZ). Entre los efectos adversos de estos medicamentos en el adulto mayor están las caídas, los accidentes, las alteraciones cognitivas y de conducta, las hospitalizaciones entre otros.

Aquellas benzodiazepinas que por sus características químicas tienen vida media tienen un efecto residual mayor, razón por la cual debería restringirse la prescripción de dichos medicamentos a los adultos mayores, en consecuencia, es recomendable prescribir aquellas benzodiazepinas con vida corta para que conexas a ella se dé un efecto residual menor,

evitándose los efectos adversos mencionados anteriormente y propendiendo por una calidad de vida en mejores condiciones para el adulto mayor.

### **3.7 PSIQUIATRÍA DE ENLACE.**

Aspectos conceptuales de la psiquiatría de enlace, la define como: “el área de la psiquiatría que incluye todas las actividades diagnósticas, terapéuticas, pedagógicas y de investigación en los servicios no psiquiátricos de un hospital”<sup>81</sup>.

De acuerdo con esta postura la psiquiatría de enlace debe generar un impacto en el paciente en cuanto al alivio de los síntomas del padecimiento y el alivio del dolor emocional, de tal manera que se estimule y facilite la movilización de los procesos emocionales, cognitivos y familiares con respecto a la posición asumida frente a la enfermedad.

La intervención del psiquiatra está relacionada con la ayuda que debe brindarle al paciente con respecto a las habilidades psicoterapéuticas y psicofarmacológicas de tal manera que pueda adaptarse a la enfermedad y a optimizar los resultados con respecto al tratamiento, generando en el paciente estados de ánimos positivos, esperanza, motivación y por ende la adherencia del mismo.

En el mismo artículo la autora define como funciones del psiquiatra las siguientes:

- ✓ Ayudar al paciente y a su núcleo familiar para que afronten de manera asertiva la enfermedad padecida teniendo en cuenta que la experiencia emocional es una reacción inherente al ser humano.
- ✓ Ayudar al paciente para que supere positivamente el temor y la negación.
- ✓ Acompañar al paciente para que aumente la capacidad de tolerar la dependencia, la cronicidad, el aislamiento y los cambios en el estilo de vida de su padecimiento.
- ✓ Tratar específicamente reacciones de angustia y/o depresión, síndromes confusionales y alteraciones en el patrón del sueño.
- ✓ Acompañar al paciente para que comprenda su estado de enfermedad.
- ✓ Servir de puente entre el paciente y el equipo de salud.

### **3.8 ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PARA PREVENIR EL DELIRIUM.**

En la actualidad una preocupación relevante en el campo hospitalario es la búsqueda de alternativas y estrategias farmacológicas que puedan prevenir la aparición del síndrome confusional agudo (SCA) o delirium en adultos mayores y de esta manera evitar los efectos adversos con el tratamiento de base. De acuerdo con estudios realizados y la hipótesis de la fisiopatología del delirium Restrepo<sup>82</sup>, menciona que las alteraciones de varios neurotransmisores pueden generar una alteración transitoria de la actividad neuronal normal, se proponen diversos grupos de fármacos que presentan diferentes mecanismos de acción buscando prevenir y tratar el delirium. Entre estos cabe mencionarse: Inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, melatonina, agonistas  $\alpha_2$ , entre otros. Hasta el momento los resultados obtenidos con los pacientes intervenidos con dichos tratamientos no son tan positivos, razón por la cual se continúa en la búsqueda de nuevas estrategias que permitan obtener mejores resultados y que puedan incidir positivamente en la calidad de vida de los pacientes adultos mayores.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Caracterizar los medicamentos asociados al desarrollo del síndrome confusional agudo en adultos mayores.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Identificar los principales medicamentos asociados al desarrollo de delirium en adultos mayores
- Analizar la información existente sobre medicamentos asociados al desarrollo del delirium en adultos mayores.





## **5. METODOLOGÍA**

### **Tipos de estudios**

Fueron incluidos para el análisis artículos de tipo exploratorio, descriptivo o analítico (cohorte, transversal o casos y controles) que incluían la descripción de la evaluación de los pacientes diagnosticados con delirium de cualquier tipo, tanto farmacológico como los métodos alternos de terapias psicológicas, entre otros; fue necesario que el artículo describiera las causas del desarrollo de delirium en cada uno de los casos, además de la descripción completa de cada uno de los fármacos suministrados al paciente si se determinó el desarrollo de SCA a causa de los medicamentos; la duración del ensayo y el número de mediciones no fueron un factor considerable en la selección de ensayos para el estudio ya que las conclusiones y análisis fueron de carácter descriptivo y cualitativo únicamente.

### **Criterios de inclusión**

- Estar indexados en las bases de datos EBSC, SCIELO, MEDLINE o CINAHL
- Estar publicados en español o inglés entre el año 2015 al 2020,
- Estar disponibles en texto completo
- Ser artículos originales
- Estudios con pacientes adultos mayores con diagnóstico de delirium netamente causado por medicamentos de cualquier tipo suministrados al paciente por cualquier tipo de enfermedad o condición clínica.

Dentro de los criterios de exclusión se encontraron los artículos donde solo fue posible consultar el resumen, así como aquellos en los cuales la población objeto de estudio desarrollara algún otro tipo de desorden psiquiátrico diferente al SCA, además de aquellos que incluyeran población pediátrica o de edad intermedia.

### **Tipos de participantes**

Para el análisis se incluyeron todos los pacientes adultos mayores con cualquier tipo de enfermedad, de ambos sexos y que fueron diagnosticados con Delirium, causado únicamente

por el uso de medicamentos de cualquier tipo; la presencia y el tipo de delirium será identificado de acuerdo con las clasificaciones proporcionadas por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en sus diferentes versiones (DSM) y se excluyeron pacientes pediátricos. Los participantes incluidos fueron tratados en cualquier entorno ambulatorio, intrahospitalario, incluidas salas médicas y quirúrgicas, centros de cuidados paliativos, urgencias y UCI; no se consideró necesario que el artículo incluyera el tratamiento o terapia empleada en el manejo de los síntomas del delirio de los pacientes posterior al diagnóstico de SCA.

### **Tipos de intervenciones**

Se incluyeron los artículos que evaluaban la influencia de la intervención farmacológica de cualquier tipo, en cualquier dosis y administrada por cualquier vía a pacientes en cualquier ámbito, en el desarrollo de Delirium; Así mismo las comparaciones directas entre diferentes condiciones con evidente riesgo de generar delirium. No se exigió un período mínimo de tratamiento para la inclusión de los estudios.

### **Tipos de medidas de los resultados**

Los resultados de la respuesta al tratamiento farmacológico de los pacientes que presentan síntomas de delirio, fueron medidos utilizando uno o varios de los siguientes criterios:

- La escala de calificación del delirium (Trzepacz 1988)
- Criterios en DSM IV o DSM III (APA 1994)
- Criterios en ICD- 10 (OMS 1993)
- Síntomas de delirium dentro de las 24 horas y entre 24 y 48 horas
- Número de eventos adversos, incluidos los efectos extrapiramidales.
- Incidencia de efectos adversos, como síntomas parkinsonianos, alteración de la conciencia y efectos adversos seleccionados por los investigadores
- Período de tiempo desde el inicio de la terapia al momento en que iniciaron los síntomas.

- Subanálisis debía incluir: tipo de delirio, causa del delirio.

## **Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios**

### Búsqueda electrónica

Los ensayos fueron identificados a partir de una búsqueda exhaustiva utilizando los términos de búsqueda: Delirium, síndrome confusional, fármacos, antipsicóticos, adulto mayor, terapia farmacológica, causa de delirio; de esta manera fueron seleccionados los artículos de las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (1996 a 2020/04)
- SCIELO
- PUBMED
- EMBASE (OVID) 1974 A ABRIL 2020
- CINAHL (EBSCO) 1982 A ABRIL 2020
- PSYCINFO (OVID) 1806 A ABRIL 2020

## **Otros métodos de búsqueda**

Fueron verificadas las listas de referencias de todos los estudios incluidos para obtener más estudios potencialmente elegibles; no se contó con datos de estudios no publicados o estudios publicados solo como resúmenes de congresos, charlas, entre otros.

## **Recopilación y análisis de datos**

### Selección de estudios

Los autores Verónica Gómez, Andrés Camilo Rojas y Ana María Oquendo seleccionaron de forma independiente los títulos y resúmenes de todas las citas identificadas por la estrategia de búsqueda y los archivaron en una biblioteca común para su posterior revisión; seguidamente se inició con la labor de obtener el texto completo de cualquier artículo potencialmente elegible para su inclusión, y fueron descartados los que no cumplieron con

dichas especificaciones; además se analizaron los artículos duplicados y se descartaron una de las copias. Finalmente los revisores seleccionaron por relevancia y contra los criterios de inclusión definidos.

#### Extracción de los datos

- En los estudios en los que el número de pacientes que abandonen el estudio fue demasiado pequeño para afectar los resultados, los analistas no eliminaron el estudio de la inclusión en la presente revisión.
- Por considerarse innecesario analizar la seguridad de la terapia farmacológica y la eficacia de esto posterior al desarrollo del delirio no se extraen los datos de períodos superiores de seguimiento.

#### **Análisis de sesgo en los estudios incluidos:**

##### **Problemas de la unidad de análisis**

En consideración la única unidad de análisis fue cada uno de los participantes incluidos en los estudios, en donde se consideraron dos comparadores activos: el tratamiento farmacoterapéutico implementado en cada caso en comparación con cada intervención causante de síntomas delirantes.

## **6. CONSIDERACIONES ETICAS**

Teniendo en cuenta que el principio del trabajo se fundamenta en la revisión de tema, las consideraciones éticas a tener en cuenta son la declaración de Helsinki de 2008 y la resolución 008430 de Octubre 4 de 1993

Los principios establecidos en la declaración de Helsinki de 2008 busca el respeto hacia cada individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones una vez que se le haya informado claramente los pros y contras, riesgos y beneficios de su participación o no en la investigación. Dichos riesgos deberán ser monitoreados, evaluados y posteriormente documentados por los investigadores.

El presente trabajo basado en la resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, se clasifica como una investigación sin riesgo, dado que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se va a realizar ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Se tienen también en cuenta algunos principios éticos en investigación biomédica, en los cuales se establece que la investigación realizada tiene un valor para la comunidad científica, ya que se pretende aportar mejoras en cuanto al conocimiento de la información con relación al tema tratado.

Otro principio expresado en la misma resolución tiene que ver con la validez científica donde se busca que el contenido del estudio, exprese resultados confiables.

Se llevó a cabo una evaluación independiente, en la cual la investigación clínica fue revisada por un personal calificado el cual no está afiliado a la investigación, con esto se pretendía reducir el impacto potencial de que la investigación puede tener sobre los participantes del estudio; dicha revisión garantizó que los sujetos fueran tratados éticamente.

La revisión de tema se llevará a cabo una vez se obtenga la autorización por parte del comité de ética de la universidad Ces

## 7. RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla 1 se muestran 12 artículos en los cuales se consideran variables como el tipo de paciente, sus patologías en el momento de ingreso al centro hospitalario, los medicamentos suministrados de acuerdo con su diagnóstico y los síntomas que presentó durante su estancia, cuyos síntomas estuvieron asociados al delirio.

**Tabla 1.** Medicamentos asociados al delirio

Referencia	Tipo de estudio	Paciente	Edad	Diagnostico	Medicación	Síntomas	Observación
Yuppa DP, Nichols S. (2015) <sup>83</sup>	Reporte de caso	Hombre	62 años	Hipertensión, enfermedad coronaria, fibrilación auricular y adenocarcinoma en estadio IV	Alprazolam 1mg Temazepam 30mg Venlafaxina 37,5 mg Amlodipino 10 mg Metoprolol 50 mg Oxicodona HCl 15 mg Amiodarona 100mg	Inquietud Desorientación Impulsividad Nivel de excitación deteriorada. Ilusiones intermitentes. (no visuales)	Después de la suspensión de amiodarona los síntomas mejoraron.
Odeh M, Kogan Y, Paz A, Elias N (2019) <sup>84</sup>	Reporte de caso	Hombre	76 años	Bronquitis aguda, fiebre, disnea, tos con esputo amarillo en los últimos 4 días.	Aspirina Ramipiril Bisoprolol Atorvastatina Levofloxacina	Irritabilidad Confusión Desorientación. Baja capacidad de atención.	24 horas después de la interrupción de la levofloxacina se mostró una

Referencia	Tipo de estudio	Paciente	Edad	Diagnostico	Medicación	Síntomas	Observación
				Cardiopatía isquémica HTA Hipercolesterolemia. Insuficiencia renal leve		Alucinaciones visuales	mejoría en su condición neurológica
Zheng X, Jiang H, Xue L, Qiu F, Zhu S, Li X. (2019) <sup>85</sup>	Reporte de caso	Hombre	77 años	Enfermedad renal terminal, exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Consumo de alcohol y fumador	Tigeciclina Moxifloxacina cambiada por meropenem	Confusión. Desorientación. Dificultad para comprender instrucciones. Agitación. Alucinaciones	Cuando se suspende la Tigeciclina el día siguiente los síntomas de delirio mejoraron
Crane, J.H., Suda, K.J. (2015) <sup>86</sup>	Reporte de caso	Hombre	78 años	Insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus tipo 2, neuropatía diabética, hipertensión, anemia, hiperparatiroidismo primario, dislipidemia	Acetaminofén. Baclofeno. Cinacalcet. Clonidina. Colchicina. Furosemida. Oxicodona	Agitación. Confusión	Con la suspensión de la Oxicodona se vio la mejoría en los síntomas de delirio.
Ram D, Raman R, Gowdappa B. (2017) <sup>87</sup>	Reporte de caso	Mujer	60 años	Trastorno por consumo de alcohol de 10 años durante una ingesta de alcohol de 15 unidades/ día	Inicio del tratamiento con una inyección intravenosa de lorazepam 2mg	Inquietud. Dificultad para mantener la concentración.	Después de una hora recibe una inyección intravenosa de haloperidol 5mg mostrando una mejoría



Referencia	Tipo de estudio	Paciente	Edad	Diagnostico	Medicación	Síntomas	Observación
							significativa en los síntomas
Slatkin N, Rhiner M (2015) <sup>88</sup>	Reporte de caso	Mujer	60 años	Cáncer de ovario recurrente y metástasis peritoneal complicada por obstrucción crónica parcial del intestino delgado.	Fentanilo transdermico 125 µg/h. Morfina oral 30mg. Alprazolam 0.5mg Gabapentina 300mg Fluoxetina 80mg Trazadona 100mg	Confusión. Desorientación. Delirio	Disminución de la dosis de opioides y se infundo vía intravenosa 1 mg de fisostigmina mostrando que los síntomas mejoraron.
Hanna J, Swetter S. (2018) <sup>89</sup>	Reporte de caso	Hombre	70 años	Hepatitis C crónica e hipertensión, trastornos por uso de alcohol y opioides	Metadona. Fluoxetina. Gabapentina. Naltrexona	Agitación. Desorientación. Angustia física.	Después de la suspensión de la Naltrexona se notó una mejoría en lo síntomas de delirio
Shokri H, Ali I. (2020) <sup>90</sup>	Ensayo observacional prospectivo.	294 pacientes entre hombres y mujeres	60 a 70 años	Sometidos a bypass de arteria coronaria.	Infusión de Dexmedetomidina o Clonidina (control) después de la operación	Perturbación en el nivel de conciencia durante un periodo de horas o días	La infusión postoperatoria de dexmedetomidina tiene mayor incidencia en el desarrollo de delirium que la clonidina.

Referencia	Tipo de estudio	Paciente	Edad	Diagnostico	Medicación	Síntomas	Observación
Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK (2015) <sup>91</sup>	Estudio de cohorte prospectivo	426 pacientes entre hombres y mujeres	70 años o más	Ingreso por consulta general.	114 pacientes recibieron difenhidramina durante su estancia hospitalaria	Dichos pacientes presentaron falta de atención, habla desorganizada, o alteración de la conciencia	La administración de difenhidramina en pacientes hospitalizados mayores es asociada con un alto riesgo de provocar delirio
Herazo-Bustos M, Aparicio-Turbay S, Patarroyo Edith L (2016) <sup>92</sup>	Reporte de caso	Mujer	64 años	Lupus eritematoso sistémico	Prednisona 50mg Prednisolona 5mg	Discurso desorganizado. Pensamiento ilógico, incoherente. Interpretaciones delirantes. Alucinaciones auditivas. Introspección nula.	Tratamiento con quetiapina y disminución de la dosis de prednisolona hasta 10mg. Al momento de ser dada de alta es diagnosticada con delirio inducido por esteroides.
Fisher AA, Davis M, Jeffery I (2015) <sup>93</sup>	Reporte de caso	Hombre	89 años	Síndrome coronario agudo, hipertensión, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica estable, osteoartritis y tabaquismo	Aspirina 150mg Mononitrato de isosorbida 120mg diarios. Parches transdermico de trinitato de glicerilo 5 mg, celecoxib 200 mg diarios, tiroxina	Confusión Desorientación Agitación	Se suspendió el metoprolol y en las 20 horas siguientes se notó una mejoría en los síntomas de delirio

Referencia	Tipo de estudio	Paciente	Edad	Diagnostico	Medicación	Síntomas	Observación
					sódica 0.1 mg ranitidina 150 mg Metoprolol 25 mg		
Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PMC, van der Kooi AW, Ong DSY (2015) <sup>94</sup>	Estudio de cohorte	1112 pacientes	60 o más	Gravemente enfermos	Administración de benzodiazepinas	Clasificación del estado mental de cada paciente: despierto sin delirio. Delirio. Coma. Descarga de UCI. Muerte.	Las probabilidades de transición al delirio fueron mayores con las BDZ de uso continuo en comparación con las que son usadas de forma intermitente. Las BDZ aumentan el riesgo de delirio en pacientes adultos críticos.
Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G (2016) <sup>95</sup>	Estudio de cohorte prospectivo	541 hombres y mujeres	60 a 80 años	Fractura de cadera	Sulfato de morfina Meperidina	El delirio se identificó por medio de una entrevista con una revisión de la historia clínica	Pacientes que recibieron Meperidina mostraron un mayor riesgo de desarrollar delirium en comparación con los pacientes que

Referencia	Tipo de estudio	Paciente	Edad	Diagnostico	Medicación	Síntomas	Observación
							recibieron otro opioide.

## 8. DISCUSION

La revisión de tema presentada proporciona al personal médico una estimación con mayor precisión acerca del riesgo de aparición de delirio en adultos mayores relacionado con el uso de algunos medicamentos para tratar diversas patologías presentadas en los pacientes al ingreso hospitalario y considerando las variadas preocupaciones metodológicas de dicho personal acerca de los análisis previos sobre el delirio

A partir de los hallazgos encontrados, se acepta que existe relación de dependencia entre el síndrome confusional agudo y los medicamentos suministrados para patologías como cardiopatías, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares, diabetes, cáncer, hepatitis, hipertensión arterial, entre otras, en los adultos mayores que tuvieron estancia hospitalaria por diversas condiciones de salud.

Estos resultados guardan relación con lo que sostiene, Lonergan<sup>9</sup> y Valdés<sup>10</sup> quienes señalan que el delirio se puede presentar con marcada frecuencia en los pacientes de avanzada edad.

Los hallazgos encontrados son acordes con lo establecido en el presente trabajo en cuanto a los fármacos asociados al delirio tales como las benzodiazepinas, difenhidramina, meperidina, algunos antibióticos como la levofloxacina y tigeciclina y beta bloqueadores como el Metoprolol, entre otros; ya que con base en la información obtenida en los artículos referenciados (tabla 1) se muestra que el suministro de estos medicamentos en adultos mayores si desencadenaron síntomas de delirium.

Dentro de las concordancias con el trabajo de Nichols se hace referencia a la disminución de los síntomas del delirio una vez se suspende el medicamento amiodarona, lo cual reafirma que dicho medicamento desarrolla delirio tal como se determina en el presente trabajo.

Los antibiótico como la tigeciclina y levofloxacina muestran una alta incidencia en el desarrollo de delirium en pacientes que fueron tratados con éstos, se comprueba con base en los reportes realizados por Odeh y Zheng que en efecto estos antibióticos si están relacionados con el desarrollo de delirium ya que una vez suspendidos estos fármacos los síntomas de delirium en los pacientes mejoraron notoriamente.

De acuerdo con Crane y Morrison los cuales confirman que tanto la meperidina como oxycodona que hacen parte del grupo de los opioides se encuentran asociados al desarrollo del delirium porque en pacientes tratados con dichos medicamentos presentaron agitación, confusión síntomas relacionados con el delirio y mostraron mejoría una vez fueron suspendidos estos tipos de opioides. Slatkin en su estudio también mostro que los opioides si tienen incidencia en la presencia de síntomas de deliro ya que una vez se infundo un inhibidor de la acetilcolinesterasa los síntomas del paciente mejoraron.

Las benzodiazepinas son empleadas en pacientes para tratar la ansiedad aguda, insomnio entre otras; en los reportes de Ram y Zaal confirman que el uso de benzodiazepinas aumentan el riesgo de delirio en pacientes adultos críticos o en pacientes que tratan la abstinencia alcohólica, estos autores ratifican que medicamentos como el haloperidol generan mejoría en los síntomas de delirio causadas por benzodiazepinas.

Cuando un paciente está siendo tratado por trastornos por uso de alcohol y opioides se le suministra naltrexona la cual es un antagonista de los receptores opioides, dicho medicamento puede desencadenar el desarrollo de delirium; de acuerdo con Hanna se confirma que la suspensión del medicamento genera una mejoría en los síntomas de delirium.

En el ensayo observacional prospectivo presentado por Shokri expone que la infusión postoperatoria dexmedetomidina proporciona una opción más factible para el control del delirio que la clonidina.

De acuerdo con Agostini se reafirma que el uso de antihistamínicos como la difenhidramina durante la estancia hospitalaria en pacientes mayores es asociado con un alto riesgo de provocar síndrome confusional agudo, tal como se había planteado en el presente trabajo.

Uno de los efectos adversos por el uso de corticoesteroides como la Prednisona y prednisolona puede ser la aparición de delirio en pacientes adultos mayores que son tratados con éstos, de acuerdo con Herazo se corrobora que la disminución en la dosis de corticoesteroides y la adición de quetiapina conlleva a una mejoría de los síntomas del delirio, este aspecto tratado en el trabajo reafirma que la quetiapina es un tratamiento eficaz en la mejora de los síntomas de delirio.

Los beta bloqueadores como el metoprolol, el cual es un medicamento utilizado principalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, entre sus reacciones adversas presenta agitación, confusión, desorientación, las cuales están asociados a la presencia de delirium; en el estudio presentado por Fisher se demuestra que al suspender el metoprolol en el tratamiento del paciente, sus síntomas relacionados con el delirio fueron desapareciendo, lo cual comprueba que en efecto el medicamento si tiene una incidencia significativa en el desarrollo de delirio.

## **9. CONCLUSIONES**

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos durante la revisión de tema, fue posible determinar que en efecto, algunos tipos de medicamentos como las benzodíacepinas, los opioides, los beta bloqueadores, entre otros; son algunos de los grupos farmacológicos con mayor incidencia en la aparición de los síntomas de delirium en adultos mayores, generalmente diagnosticado con dicho síndrome durante su estancia hospitalaria; al disminuirse o eliminarse dichos medicamentos desaparecen los síntomas del síndrome.

El delirium en la actualidad se encuentra bien caracterizado y descrito; se presenta con relativa frecuencia en pacientes con enfermedades críticas los cuales pueden desarrollar no solo una, sino varias veces los síntomas asociados al delirium; pero es poco lo que se ha estudiado o documentado el efecto de los fármacos en este síndrome y el mecanismo de acción que lo explica.



### 10. CRONOGRAMA.

NOMBRE DE LA ACTIVIDAD	MES																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Planteamiento del problema y objeto de investigación																								
Metodología																								
Marco teórico																								
Desarrollo del modelo final																								
Recolección de datos																								
Análisis de datos																								
Conclusiones																								
Exposición del Proyecto																								

## REFERENCIAS

1. A. Villafaina, E. Gavilán Pacientes poli-medicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 35 (2011), pp. 114-123
2. Ramírez v. [Internet]. *Binasss.sa.cr*. 2006 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/619/art34.pdf>
3. Carrasco M, Zalaquett M. Delirium: una epidemia desde el servicio de urgencia a la unidad de paciente crítico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. marzo de 2017;28(2):301-10.
4. T R. Delirium: an important (but often unrecognized) clinical syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2017 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003683>
5. Rollason V, Vot N. Reduction of polypharmacy in the elderly. A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003; 20: 817-832
6. Castro-Rodríguez JA, Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. 15 de octubre de 2015;6.
7. Diaz k. [Internet]. *cielo*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2686/TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
9. Zuria Alonso Ganuzaa; Miguel Ángel González-Torresb; Moisés Gavia Rev. *Asoc. Esp. Neuropsiq.* vol.32 no.114 Madrid abr./jun. 2012.
10. Pham C, Dickman R. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician* 2007; 76:1837-44. 12.

11. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 20:817-32
12. Spain V. Haloperidol [Internet]. *Vademecum.es*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-haloperidol-n05ad01>
13. Monsalve g. Haloperidol [Internet]. *Facmed.unam.mx*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Haloperidol.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Haloperidol.htm)
14. Benedetti m. [Internet]. *Janssen.com*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: [https://www.janssen.com/argentina/sites/www\\_janssen\\_com\\_argentina/files/product/pdf/halopidol\\_](https://www.janssen.com/argentina/sites/www_janssen_com_argentina/files/product/pdf/halopidol_)
15. Mind salud [Internet]. *Minsalud.gov.co*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20manejo%](https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20manejo%20de%20la%20enfermedad%20de%20Alzheimer)
16. Ferreira A. Relación entre la ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 y el desarrollo de síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con antipsicóticos. 2015; Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl\\_10803\\_385737/afrn1del1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_385737/afrn1del1.pdf)
17. Clorpromazina - *Pediamécum* [Internet]. *Pediamécum*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <http://pediamecum.es/clorpromazina/>
18. *Cima.aemps.es*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/19622/19622\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/19622/19622_ft.pdf)
19. Spain V. Clorpromazina [Internet]. *Vademecum.es*. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-clorpromazina-n05aa01>
20. Bastidas D. Seguridad sobre el uso del medicamento Olanzapina. 19 de agosto de 2015;3.
21. Spain V. Olanzapina [Internet]. *Vademecum.es*. 2019 [cited 5 May 2019]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-olanzapina-n05ah03>

22. Ricardo de la Vega Cotarelo A. Olanzapina: ficha de producto [Internet]. Hipocampo.org. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.hipocampo.org/olanzapina.asp>
23. Ricardo de la Vega Cotarelo A. Olanzapina: ficha de producto [Internet]. Hipocampo.org. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.hipocampo.org/olanzapina.asp>
24. Spain V. Quetiapina [Internet]. Vademecum.es. 2019 [cited 11 October 2018]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-quetiapina-n05ah04>
25. Navarro Pacheco BV, Montejo González AL, Martín Carrasco M. Utility of quetiapine in tardive dyskinesia] *Actas Esp Psiquiatr* . 2003 Nov-Dec;31(6):347-52. Review
26. Weintraub D, Hurtig HI.; Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct; [Internet] [CITADO EL 01 DE MARZO DE 2019] Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2007.07040715>
27. Spain V. Quetiapina [Internet]. Vademecum.es. 2019 [cited 11 October 2018]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-quetiapina-n05ah04>
28. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* . 2002 May-Jun;43(3):171-4. Review.
29. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J.; Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; [Internet] [CITADO EL 01 DE MARZO DE 2019] Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004367.pub2/abst>
30. Us A, Committee O, Committee E, Groups W, Assessment D, Letter T et al. [79] ¿El uso de quetiapina para dormir está basado en la evidencia? | Therapeutics Initiative [Internet]. Therapeutics Initiative. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from: <https://www.ti.ubc.ca/es/2011/05/17/el-uso-de-quetiapina-para-dormir-esta-basado-en-la-evidencia/>
31. Spain V. Risperidona [Internet]. Vademecum.es. 2019 [cited 3 May 2019]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-risperidona-n05ax08>

32. West L ; Waldrop J. Risperidone use in the treatment of behavioral symptoms in children with autism. *Pediatr Nurs*, 2006 Nov-Dec; Vol. 32 (6), pp. 545-9
33. Ciudad, A.; Álvarez, E.; Bousoño, M.; Olivares, J. M.; Gómez, J. C. Seguridad y tolerabilidad de olanzapina y risperidona: un estudio aleatorizado de 1 año de duración en pacientes con esquizofrenia y sintomatología negativa prominente tratados de manera ambulatoria. *Actas Españolas de Psiquiatría*, (2007), Vol. 35 Issue 2, p105-114
34. Casas M, Gutiérrez M. Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. Risperidona en la prevención de recaídas a largo plazo en 215 pacientes con esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, jul-ago2001; [Internet] [CITADO EL 02 DE MARZO DE 2019] Available from: <https://medes.com/publication/1736>
35. Brunner E, Gargoloff P, Caro O, González C, Landa E, González CH, Barahona A, Soria D, Tamayo J, Rovner J, Adrianzen C, Silva H, Hodge A, O'Halloran R, Assunção SS. M Estudio observacional intercontinental de los resultados de salud en pacientes ambulatorios con esquizofrenia (IC-SOHO): hallazgos iniciales de 6 meses de la muestra en Latinoamérica. *Actas Españolas de Psiquiatría*, jan2006, Vol. 34 Issue 1; [Internet] [CITADO EL 02 DE MARZO DE 2019] Available from: [https://www.researchgate.net/publication/7252224\\_The\\_intercontinental\\_schizophrenia\\_outpatient\\_health\\_outcomes\\_study\\_ICSOHO\\_Initial\\_6\\_month\\_findings\\_of\\_the\\_sample\\_in\\_Latin\\_America](https://www.researchgate.net/publication/7252224_The_intercontinental_schizophrenia_outpatient_health_outcomes_study_ICSOHO_Initial_6_month_findings_of_the_sample_in_Latin_America)
36. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC et al. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnestic and anxiolytic effects. *J Clin Oncol* 1985;3:864—9.
37. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, et al. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340:915—9.
38. A. Villafaina, E. Gavilán Pacientes poli-medicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 35 (2011), pp. 21-33
39. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1995;23:1596—1600.

40. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update  
Int Clin Psychopharmacol. 2006 May;21(3):131-42.
41. Ricardo de la Vega Cotarelo A. Olanzapina: ficha de producto [Internet].  
Hipocampo.org. 2019 [cited 14 May 2019]. Available from:  
<https://www.hipocampo.org/olanzapina.asp>
42. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996;334:168—75
43. Joy MS: clonazepam: benzodiazepine therapy for the restless legs syndrome. ANNA  
J. 1997 Dec;24(6):686-9. Review.
44. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep:  
diagnosis and treatment .Neurologist. 2007 Sep;13(5):294-301
45. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC et al. Lorazepam in cancer patients treated with  
cisplatin: a drug having antiemetic, amnestic and anxiolytic effects. J Clin Oncol  
1985;3:864—9.
46. Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine  
dependence. Br Med J 1985;291:688—90.
47. Riou B, Barriot P, Rimailho A et al. Treatment of severe chloroquine poisoning. N  
Engl J Med 1988;318:1—6.
48. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996;334:168—75
49. Agencia Española de Medicamentos. Diazepam. 2019; Disponible en:  
[https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos\\_psicotropicos\\_estupefacientes/protocolos/protocolo\\_diazepam.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_diazepam.pdf)
50. Lefebvre RA, Flouvat B, Karolac-Tamisier S, et al. Influence of lansoprazole  
treatment on diazepam plasma concentrations. Clin Pharmacol Ther 1992;52:458—  
63.
51. Méndez DP. La polimedicación y prescripción inadecuada en adultos mayores.  
2016;6.
52. J. Alejandro Castro, A. Rodríguez, J.P. Orozco, D. Marín; Polifarmacia y  
prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. Internista  
Geriatra, IPS Universitaria - Clínica León XIII Medellín, Colombia. Programa de  
Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. Fecha de

Recepción: 15/08/2015 Fecha de Solicitud de Correcciones: 30/09/2015 Fecha de Aceptación: 15/10/2015

53. Farmacovigilancia y efectos secundarios de medicamentos 10/07/2017 Por: Valentina Restrepo Tabares - Vicerrectoría de Investigación. . [Internet] [CITADO EL 28 DE OCTUBRE DE 2018] [http://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia/!ut/p/z0/rY4\\_D4IwEMW\\_ig6MpBUBcSQOGuPgYAx2MWd74Cm0](http://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia/!ut/p/z0/rY4_D4IwEMW_ig6MpBUBcSQOGuPgYAx2MWd74Cm0)
54. M. Valdés King, J. González, M. Salisu. Rev Cubana Med General e Integral vol.33 no.4 Ciudad de La Habana oct.-dic. 2017. Prevalencia de depresión y factores de riesgo asociados a deterioro cognitivo en adultos mayores. Policlínico Universitario "Héroes de Girón". La Habana, Cuba.
55. Jiménez MA, Santeodoro AG, Lancho EV. Delirium a síndrome confusional agudo. :10.
56. L. Arriagada;M. Jirón A; I. Ruiz A; Uso de medicamentos en el adulto mayor. Sección de Geriatria, HCUCh. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. [Internet] [CITADO EL 28 DE OCTUBRE DE 2018] Available from [www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/uso\\_medicamentos\\_adulto\\_mayor.pdf](http://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/uso_medicamentos_adulto_mayor.pdf)
57. S. Bersh. Aspectos conceptuales de la Psiquiatria de Enlace [Internet] [CITADO EL 28 DE OCTUBRE DE 2018] Available from <http://psiquiatria.org.co/web/wp-content/uploads/2012/06/aspectos-conceptuales.pdf>
58. D. Restrepo Bernal; J. Andrés Nino; G. y D. Ortiz Estévez. Prevención del delirium. Universidad CES, Colombia Universidad Industrial de Santander, Colombia Hospital Mutual de Seguridad, Departamento de Medicina del Trabajo, Chile. Revista Colombiana de Psiquiatria.
59. Farmacopea; Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general. [Internet] [CITADO EL 28 DE FEBRERO DE 2019] Available from: <https://www.farmacopea.org.mx/Repositorio/LegislacionFiles/CMGInter17ago98>.

60. Vademécum; Monografías de Principio Activo; [Internet] [citado el 28 de febrero de 2019] Available from: [https://www.vademecum.es/principios-activos-atc-a\\_1](https://www.vademecum.es/principios-activos-atc-a_1)
61. Goetting MG( 1 ), Thirman MJ( 2 ). Neurotoxicity of meperidine. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. [citado el 28 de febrero 2020];14(10):1007–9. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0022343992&lang=es&site=eds-live&scope=site>
62. Mather LE( 1,2 ), Tucker GT( 1,2 ). Systemic availability of orally administered meperidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. [citado el 28 de febrero 2020];20(5):535–40. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0017190425&lang=es&site=eds-live&scope=site>
63. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin: Its Use in Infections of the Respiratory Tract, Skin, Soft Tissues and Urinary Tract. *Drugs* [Internet]. 1998 [citado el 28 de febrero 2020];56(3):487. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edssjs&AN=edssjs.627FAF8B&lang=es&site=eds-live&scope=site>
64. Kawada Y( 1 ), Murakami S( 2 ), Aso Y( 3 ), Machida T( 4 ), Saito I( 5 ), Ishibashi A( 6 ), et al. Studies on the clinical value of levofloxacin in the treatment of genitourinary tract infections. *CHEMOTHERAPY* [Internet]. [citado el 28 de febrero 2020];40:249–69. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0026725530&lang=es&site=eds-live&scope=site>
65. Matsuda S( 1 ), Oh K( 1 ), Hirayama H( 1 ), Shimizu T( 2 ), Kimura H( 2 ), Hasegawa T( 2 ), et al. Clinical study of levofloxacin (LVFX) on the infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology. *CHEMOTHERAPY* [Internet]. [citado el 28 de febrero 2020];40:311–25. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0026656593&lang=es&site=eds-live&scope=site>



66. Ana S, Min C, Michael D. B, Corinne P, Pierre G, Rene J. R. More on Fluoroquinolone Antibiotics and Tendon Rupture. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 1995 [citado el 28 de febrero 2020];(3):193. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edsovi&AN=edsovi.00006024.199501190.00027&lang=es&site=eds-live&scope=site>
67. Curcio D, Istúriz R. Tigeciclina, la primera glicilciclina [Internet]. 2020 [citado el 28 Febrero 2020]. Available from: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/tigeciclina\\_la\\_primera\\_glicilglicina.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/tigeciclina_la_primera_glicilglicina.pdf)[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/tigeciclina\\_la\\_primera\\_glicilglicina.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/tigeciclina_la_primera_glicilglicina.pdf)
68. Ficha técnica tigeciclina mylan 50mg polvo para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82794/FT\\_82794.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82794/FT_82794.html)
69. Vademecum. ★ Tigeciclina [Internet]. 2016 [citado 24 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tigeciclina-j01aa12>
70. Diomedes P. A. La experiencia clínica con tigeciclina. Una breve revisión. 2009; Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v26s1/art04.pdf>
71. El tipo de antidepresivo que se receta más comúnmente [Internet]. Mayo Clinic. 2019 [citado 24 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/depression/in-depth/ssris/art-20044825>
72. Barea JM. Future challenges and perspectives for applying microbial biotechnology in sustainable agriculture based on a better understanding of plant-microbiome interactions. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*. 2015;22.
73. Waagstein F, Bristow MR. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* [Internet]. [citado el 28 de febrero 2020 ];342(8885):1441. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=9403230824&lang=es&site=eds-live&scope=site>
74. Rationale, design, and organization of the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). The International Steering

Committee. The American journal of cardiology [Internet]. 1997 Nov 13 [citado el 28 de febrero 2020];90(9B):54J–58J. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=9375952&lang=es&site=eds-live&scope=site>

75. Sharma R, Raghuram TC, Rao UB, Moffatt RJ, Krishnaswamy K. The effect of fat intake and antihypertensive drug therapy on serum lipid profile: a cross-sectional survey of serum lipids in male and female hypertensives. *Molecular and Cellular Biochemistry: An International Journal for Chemical Biology in Health and Disease* [Internet]. 2010 [citado 28 de febrero 2020];343(1–2):37. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edssjs&AN=edssjs.BD459AA3&lang=es&site=eds-live&scope=site>
76. Pérez V, Speranza N. Perfil de riesgo de los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [Internet]. *Scielo.edu.uy*. 2020 [citado el 28 de febrero 2020]. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a03.pdf>
77. De Freitas O, Lenz O, Fornoni A, Materson BJ. The use of metoprolol CR/XL in the treatment of patients with diabetes and chronic heart failure. *Vascular health and risk management* [Internet]. 2006 [citado el 28 de febrero 2020];2(2):139–44. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=17319457&lang=es&site=eds-live&scope=site>
78. Shaddy RE. Beta-blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *American heart journal* [Internet]. 1998 Jul [citado el 28 de febrero 2020];136(1):19–21. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=9665213&lang=es&site=eds-live&scope=site>
79. Yuppa DP, Nichols S. Amiodarone-Induced Delirium in Advanced Cancer: A Case Report. *Psychosomatics* [Internet]. [cited 2020 Jun 15];54(3):294–6. Available from:

<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselec&AN=edselec.2-52.0-84877817340&lang=es&site=eds-live&scope=site>

80. Odeh M, Kogan Y, Paz A, Elias N. Delirium induced by levofloxacin. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Jun 15];66:262–4. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=medc&AN=31178301&lang=es&site=eds-live&scope=site>
81. Zheng X, Jiang H, Xue L, Qiu F, Zhu S, Li X. Delirium induced by tigecycline treatment for *Acinetobacter baumannii* infection: A case report. *Medicine* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Jun 15];98(19):e15399. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=medc&AN=31083168&lang=es&site=eds-live&scope=site>
82. Crane JH, Suda KJ. Oxycodone induced delirium and agitation in an elderly patient following total right knee arthroplasty. *International journal of clinical pharmacy* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Jun 15];33(5):733–6. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=medc&AN=21853363&lang=es&site=eds-live&scope=site>
83. Ram D, Raman R, Gowdappa B. Lorazepam precipitated alcohol withdrawal delirium - Two case report. *Asian journal of psychiatry* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Jun 15];30:98–9. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=medc&AN=28846885&lang=es&site=eds-live&scope=site>
84. Slatkin N, Rhiner M. Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: a case report. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Jun 14];27(3):268–73. Available from: <http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselec&AN=S0885392403005153&lang=es&site=eds-live&scope=site>
85. Hanna J, Swetter S. A Case of Delirium and Rhabdomyolysis in Severe Iatrogenic Opioid Withdrawal. *Psychosomatics* [Internet]. [cited 2020 Jun 15];59(4):405–7.

Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-85044367570&lang=es&site=eds-live&scope=site>

86. Shokri H, Ali I. A randomized control trial comparing prophylactic dexmedetomidine versus clonidine on rates and duration of delirium in older adult patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Clinical Anesthesia* [Internet]. [cited 2020 Jun 15];61. Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-85074537434&lang=es&site=eds-live&scope=site>
87. Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Archives of internal medicine* [Internet]. 2015 Sep 24 [cited 2020 Jun 15];161(17):2091–7. Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=11570937&lang=es&site=eds-live&scope=site>
88. Herazo-Bustos M( 1 ), Aparicio-Turbay S( 2 ), Patarroyo Edith L( 2 ). Glucocorticoid-induced psychotic disorder: A report of 2 cases and review of the literature. *Psiquiatria Biologica* [Internet]. [cited 2020 Jun 14];23(1):40–3. Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-84962071214&lang=es&site=eds-live&scope=site>
89. Fisher AA, Davis M, Jeffery I. Acute Delirium Induced by Metoprolol. *Cardiovascular Drugs and Therapy* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 15];16(2):161. Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edssjs&AN=edssjs.363FD01C&lang=es&site=eds-live&scope=site>
90. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PMC, van der Kooi AW, Ong DSY, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 15];41(12):2130. Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=edssjs&AN=edssjs.BDBEEB00&lang=es&site=eds-live&scope=site>

91. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Jun 15];58(1):76–81. Available from:  
<http://search.ebscohost.com.bdigital.ces.edu.co:2048/login.aspx?direct=true&db=medc&AN=12560416&lang=es&site=eds-live&scope=site>

