

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA



ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO EN
ANCIANOS ≥ 65 AÑOS) CON PATOLOGÍA MÉDICA, QUE SE HOSPITALIZAN,
INGRESANDO POR EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO SAN IGNACIO

MARIA LUCIA SAMUDIO

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO GERIATRA

ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA
BOGOTÁ, DC
NOVIEMBRE, 2015

NOTA DE ADVERTENCIA

"La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia".

Artículo 23 de la Resolución No13 de julio de 1946.

**ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO EN
ANCIANOS \geq 65 AÑOS) CON PATOLOGÍA MÉDICA, QUE SE HOSPITALIZAN,
INGRESANDO POR EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO SAN IGNACIO**

APROBADO:

CARLOS ALBERTO CANO

Director del postgrado Geriatría

Jurado 1

RODRIGO ALBERTO HEREDIA

Médico Geriatra

Jurado 2

DIEGO ANDRES CHAVARRO CARVAJAL

Médico Geriatra

AUTOR:

MARIA LUCIA SAMUDIO

**ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO EN
ANCIANOS \geq 65 AÑOS) CON PATOLOGÍA MÉDICA, QUE SE HOSPITALIZAN,
INGRESANDO POR EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO SAN IGNACIO**

MARIA LUCIA SAMUDIO

MERY BERMUDEZ

Decana Académica de la facultad de Medicina

JUAN GUILLERMO CATAÑO

Directo de Postgrados de la facultad de Medicina

TABLA DE CONTENIDO

0 RESUMEN EJECUTIVO

1 INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN DEL ESTUDIO

1.1 Fundamentación del estudio

1.1.1 Descripción general del Delirium.

1.1.2 Tratamiento del Delirium

1.1.3 Fundamentos de selección del haloperidol y dosis usada en estudio

1.2 Hipótesis de investigación

1.3 Objetivos

2 CONSIDERACIONES ÉTICAS

2.1 Buenas Prácticas Clínicas

2.2 Consejo de Revisión Institucional/Comité de Ética

2.3 Consentimiento informado

3 PLAN DE INVESTIGACIÓN

3.1 Diseño y duración del estudio

3.2 Población del estudio

3.3.1 Criterios de inclusión

3.3.2 Criterios de exclusión

4. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

4.1.1 Haloperidol

4.1.2 Placebo

4.1.3 Manejo y dispensado

4.1.4 Envasado y etiquetado

4.2 Método de asignación de la identificación del paciente

5. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

5.1 Diagrama de flujo/ Cronograma de tiempos y eventos

5.2 Materiales del estudio

5.3 Evaluaciones de seguridad

5.3.1 Evaluaciones de eventos adversos

5.3.2 EKG

6. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICA

7. INFORME DE CIERRE DEL ESTUDIO

RESUMEN EJECUTIVO

Título	Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego en ancianos ≥ 65 años) con patología médica, que se hospitalizan, ingresando por el servicio de urgencias del Hospital Universitario San Ignacio.	
Investigador principal: nombre	Grados (¹)	Cargo en HUSI(²)
Carlos Alberto Cano Gutiérrez	Medico Geriatra	Jefe Unidad Geriatria Director Intellectus Tiempo Completo
Co-investigadores:	Grados (¹)	Cargo en HUSI(²)
Co-investigadores estudiantes: nombres	Programa	Año o semestre
María Lucia Samudio Brigard	Residente Geriatria	Cuarto año
Juan Guillermo Sarmiento	Residente Medicina Interna	Tercer año

Fecha de Aprobación del protocolo	Septiembre 12 2012
Fecha de Inicio del reclutamiento	Octubre 27 2014
Fecha de Terminación del reclutamiento	Enero 21 2015
Fecha de cierre	Enero 22 2015
Motivo del cierre	Decisión del Investigador con base a las bajas cifras de reclutamiento debidas al rechazo de los pacientes a participar en el estudio

PROBLEMA CIENTÍFICO

El delirium es edad dependiente por lo que hace parte de uno de los síndromes geriátricos y es una condición frecuente en pacientes hospitalizados. Su prevalencia es variable, de acuerdo al ámbito donde se estudie, en cuidados críticos se han reportado cifras entre el 20 y el 80% y en los servicios de urgencias entre 10 y 30%, asociada esta variabilidad a la comorbilidad.

Su gran impacto está asociado a pérdida funcional y dependencia, aumento de deterioro cognoscitivo, mayor estancia hospitalaria y mortalidad, al igual que un incremento en el número de pacientes que ingresan a unidades de cuidado crónico y aumento de los costos de atención en salud. Por lo anterior, la importancia que tiene un adecuado manejo para disminuir estas complicaciones

es indiscutible para la optimización del manejo de la población geriátrica que presenta esta patología. Se conoce claramente el beneficio de protocolos de prevención no farmacológica para el delirium (Guías NICE Delirium), sin embargo no se sabe si los pacientes se beneficiarían de recibir profilaxis farmacológica para disminuir su incidencia, siendo ésta la pregunta de investigación.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de haloperidol profiláctico disminuye la incidencia de delirium en pacientes geriátricos hospitalizados por patología médica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar las características demográficas de la población estudiada
2. Definir el tiempo de inicio del síntomas de delirium
3. Establecer la prevalencia del delirium en urgencias del paciente ingresado con enfermedad médica
4. Evaluar si la administración profiláctica del haloperidol disminuye la mortalidad
5. Evaluar el número de días libres de delirium
6. Establecer la frecuencia de efectos adversos cardiovasculares (prolongación qt) con el haloperidol oral en dosis bajas de manera profiláctica
7. Evaluar el número de días de estancia hospitalaria.

JUSTIFICACIÓN

El delirium es una patología frecuente en ancianos que se comporta como un indicador de gravedad de la enfermedad subyacente y como factor de peor pronóstico. La frecuencia y distribución del delirium varía de acuerdo con la edad del paciente y el lugar donde se evalúe. En personas mayores de 85 años varía entre 10-30% en urgencias. Dentro de los factores precipitantes para desarrollar delirium están: polifarmacia, cirugía, infecciones, Demencia, Ataque Cerebro Vascular, neoplasias, trastornos metabólicos, dolor, impactación fecal, y hospitalización, factores todos presentes en los pacientes que se encuentran en el servicio de urgencias.

Los costos de atención de los pacientes con delirium hospitalizados siguen siendo altos por lo que se ha venido investigando las ventajas de realizar prevención farmacológica. Esta pregunta ya se ha intentado responder en pacientes quirúrgicos, sometidos principalmente a intervenciones ortopédicas, cirugías cardíacas y gastrointestinales, sin existir un consenso al respecto. En los pacientes con patología médica, actualmente se está realizando en Dinamarca desde 2013 el estudio clínico multicéntrico, aleatorizado doble ciego, randomizado denominado Harpoon, donde se evalúa en pacientes quirúrgicos y médicos que ingresan al servicio de urgencias por medicina general, la disminución de la

incidencia y severidad del delirium en estos pacientes. Sin embargo en la actualidad los estudios que existen no establecen con claridad el beneficio o el riesgo de realizar esta intervención que permitan dar recomendaciones, al respecto, en la práctica clínica.

ENFOQUE METODOLÓGICO

Tipo o de estudio:

- Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego. I
- Incluye ancianos (≥ 65 años) con patología médica que ingresen por urgencias y tengan orden de hospitalización.
- Intervención: dosis bajas haloperidol oral o placebo.
- Desenlace primario: impacto sobre incidencia de delirium hasta el egreso de la hospitalización

Criterios de inclusión:

1. Ingresa por patología médica por el servicio de urgencias
2. Mayor de 65 años
3. Que tengan orden de hospitalización

Criterios de exclusión:

1. Cumple criterios de delirium (CAM)
2. Patología Quirúrgica
3. Diagnóstico ACV
4. Diagnóstico de demencia severa
5. Diagnostico TCE severo
6. Tiene síndrome extrapiramidal
7. Tiene Esquizofrenia
8. Prolongación del QTc > 430 msec en hombres y > 450 msec mujeres en EKG de base.

Nota: (Se reporta que el Qtc aumenta en promedio 4.3-7.4 segundos con el uso de 15mg haloperidol oral. Este riesgo es menor que el reportado con el uso de ziprasidona que esta reportado en 0.006 (Psychosomatics 54:1, January-February 2013)

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

El Haloperidol en forma profiláctica será efectivo en la disminución de la incidencia de delirium en los pacientes ancianos que ingresan a urgencias con patología médica.

INTERVENCIÓN

Se aleatorizarán los pacientes en dos grupos: 5 gotas de placebo cada 8 horas durante 3 días o 5 gotas de haloperidol (0.5 mgs) cada 8 horas durante 3 días

Todos los pacientes tendrán intervenciones no farmacológicas para la prevención de delirium, según guías de práctica clínica institucionales adaptadas al estudio

Variables:

Desenlace primario

- Incidencia de delirium en grupo control y placebo según escala CAM.
- Características demográficas de ambos grupos (edad, género, comorbilidades).
- Tiempo de inicio de síntomas de delirium.
- Días libres de delirium.
- Factores asociados adicionales a la aparición de delirium: catéteres, sondas, uso de otros medicamentos, edad, sexo, etc.
- Presencia de reacciones adversas asociadas con el uso de haloperidol.
- Relación con el uso de haloperidol y prolongación del intervalo QTc.
- Incidencia de delirium en los primeros días desde el ingreso al estudio (Escala CAM).
- Reacciones adversas asociadas al haloperidol.

Desenlaces secundarios

- Duración del delirium - Días libres de delirium
- Días de estancia en el hospital
- Mortalidad a los 30, 60 y 90 días

SEGURIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

- Monitoreo clínico
- Monitoreo EKG
- Control de EKG diario en pacientes con patología cardiovascular o factores de riesgo para prolongación del Qtc.
- EKG en caso de reacción adversas

1 INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN DEL ESTUDIO

1.1 Fundamentación del estudio

1.1.1 Descripción general del Delirium.

El delirium es definido como un trastorno agudo y transitorio del estado de la conciencia y de características reversibles. Compromete la conciencia con disminución para centrar, mantener o dirigir la atención adecuadamente, con evidencia de cambios en las funciones cognitivas o alteraciones perceptivas, tiene como característica que la alteración se presenta en un corto periodo de tiempo (horas o días) y tiende a fluctuar durante el día.

En cuanto a la epidemiología del delirium se habla de una prevalencia entre 14 y 56% en ancianos hospitalizados, con una incidencia al momento de la hospitalización entre el 20 y el 40% y durante la hospitalización entre el 6 y el 54%. Las personas con delirium pueden tener una mortalidad anual del 38% y hasta del 55% en pacientes institucionalizados.

El delirium es una condición frecuente en pacientes hospitalizados tanto en el ámbito médico como en el quirúrgico, con una prevalencia entre el 10 y el 30% (6) que va desde un 42% en pacientes en post operatorio de reemplazo de rodilla, (8) 60% en ancianos con fragilidad (7) y hasta 80% en pacientes en unidad de cuidados intensivos. (Maldonado) Se trata de una condición seria que conlleva un gran impacto tanto a corto como a largo plazo, estando asociado a pérdida funcional, deterioro cognitivo, ingreso a unidades de cuidado crónico, aumento de costos, estancia hospitalaria y mortalidad. (2-5).

Entre los factores que contribuyen o predisponen al delirium se encuentran el deterioro cognoscitivo, la deshidratación, enfermedades agudas, alteraciones metabólicas, edad avanzada, depresión, hábitos tóxicos como el consumo de alcohol y antecedente de haber tenido previamente delirium. Así mismo se habla de factores precipitantes como la polifarmacia, el uso de catéter o sonda vesical, restricción física, malnutrición y el no uso de dispositivos como audífonos, gafas o prótesis dental.

Encontramos diferentes presentaciones clínica de delirium como el hiperactivo, que corresponde entre el 15 al 25% de la presentaciones y en donde el paciente presenta hiperactividad, agitación psicomotora, agresividad, confusión y en ocasiones alteraciones de la sensorio-percepción. La segunda presentación clínica es el delirium hipoactivo, el cual se presenta entre el 20 y el 25% y en donde se presenta hipoactividad, enlentecimiento psicomotor, bradipsiquia, letargia, actitud y apática. Por último la entidad más común, que corresponde al 35-50%, es la presentación mixta, en la cual hay tanto síntomas hiperactivos como hipoactivos.

1.1.2 Tratamiento del Delirium: el tratamiento del delirium tiene dos pilares, las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

En cuanto a las medidas no farmacológicas, se hace referencia a medidas físicas de prevención y tratamiento como son ubicación, orientación, tenencia de objetos conocidos, estar en compañía de familiares o personas conocidas.

En cuanto al manejo farmacológico como primera línea se usa el haloperidol, un antipsicótico típico con pocos efectos secundarios, menor hipotensión que los otros y menor efecto anticolinérgico. La vía de administración puede ser IV, IM u oral. Se comienza con 0.5 mg y se titula hasta lograr controlar agitación. Se recomienda toma de EKG por riesgo de prolongación de QT.

1.1.3 Fundamentos de selección del haloperidol y dosis usada en estudio:

Las medidas farmacológicas para prevención han sido poco estudiadas y con resultados contradictorios, de tal forma que las guías de práctica actual (1) no dan ninguna recomendación acerca del uso profiláctico, independientemente del riesgo del paciente de presentar delirium. Se realizó una búsqueda en la literatura médica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scince direct, Cochrane Central Register of controlled trials, Embase. Las palabras claves para la búsqueda fueron “delirium, pharmacology prevention, elderly, older people”. Se encontró que diversos agentes farmacológicos se han estudiado, la mayoría en trabajos pequeños, no conclusivos y resultados contradictorios. En una revisión de Cochrane del 2009 de la evidencia en prevención de delirium hasta ese momento, reporta sólo 6 estudios representativos (Tabla No. 1) con calidad mínima que cumplieran criterios de selección, los cuales fueron heterogéneos tanto en participantes y desenlaces medidos, concluyendo que si bien hay datos de que el haloperidol puede reducir severidad de delirium en cirugía de cadera, existe poca evidencia para dar recomendaciones en práctica clínica.(17)

El haloperidol es un medicamento antipsicótico ampliamente usado para el tratamiento de delirium, su mecanismo de acción es bloqueo de receptores D2 de dopamina, lo cual se asocia con una mayor liberación de acetilcolina (19-20). Dado que el delirium está fuertemente asociado con deficiencia colinérgica (21), se ha propuesto que puede también tener un papel en prevención o disminución de su severidad. El haloperidol es un agente ampliamente usado, con un perfil de seguridad aceptable en dosis bajas (especialmente menores a 3 mgs)(24) y un bajo costo, lo cual da un perfil de un medicamento con propiedades deseables en la prevención de una patología tan frecuente.

Un primer estudio pequeño mostró eficacia del haloperidol en reducción de delirium en cirugía gastrointestinal (18), sin embargo la evidencia posterior ha dado resultados contradictorios. Los 2 estudios más grandes publicados hasta la fecha incluyen el trabajo de Kalisvaart y cols (23) que incluyó 430 pacientes en postoperatorio de cirugía de cadera en riesgo de delirium en un centro Holandés, encontrando que el haloperidol no disminuyó la incidencia de delirium

en pacientes en POP de cirugía de cadera pero si tuvo un efecto positivo en la duración y severidad del mismo, con una disminución estadísticamente significativa en días de hospitalización. Por otra parte, Wang y cols, encontraron beneficio en reducción de delirium en cirugía no cardíaca, sin eventos adversos de importancia, en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 457 pacientes mayores de 65 años. Por último también de reciente publicación Vochteloo y cols. no encontraron beneficio en disminución de incidencia de delirium en estudio que incluyó 378 pacientes en POP de cirugía de cadera.

Si bien el haloperidol ha sido el medicamento más utilizado en los estudios de prevención de delirium, los resultados han sido contradictorios, con población heterogénea y algunos muy pequeños. Si bien se sugiere un beneficio ya sea en disminución de incidencia o en severidad y duración de delirium y se ha mostrado seguro en dosis bajas utilizadas, no existe evidencia contundente de su beneficio para dar una recomendación en la práctica diaria a favor o en contra de su uso. Igualmente ningún estudio ha medido como desenlace primario eventos "duros" como mortalidad y morbilidad a largo plazo.

Los estudios reportados, se han hecho en ámbito quirúrgico, sin tener en cuenta pacientes con patología médica, lo cual se considera importante evaluar debido al alto porcentaje de la población que desarrolla delirium en la hospitalización y en la cual una intervención preventiva podría tener un gran impacto.

En conclusión el haloperidol es un fármaco ampliamente usado en el tratamiento del delirium, con experiencia en su uso, económico, seguro en bajas dosis, que puede ser una herramienta importante en la prevención de esta patología en pacientes hospitalizados por causa médica.

1.2 Hipótesis de investigación: El Haloperidol será efectivo en la prevención de incidencia de delirium en los pacientes ancianos que ingresan a sala de urgencia con patología médica

1.3 Objetivo: determinar la efectividad del haloperidol en la prevención de delirium, en pacientes ancianos hospitalizados con patología médica que ingresan por el servicio de urgencias, comparado con el uso de placebo

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

2.1 Consejo de Revisión Institucional/Comité de Ética

Antes de iniciar el estudio, el protocolo se pasó al comité de investigación y ética del hospital y se obtuvo la aprobación favorable para reclutar pacientes desde el servicio de urgencias del hospital durante 2 años consecutivos, informar al personal directivo de urgencias del estudio en curso, consentimiento informado que va a ser proporcionado a los pacientes.

2.2 Consentimiento informado

Los investigadores antes de incluir en el estudio a los pacientes deben explicar el consentimiento informado y responder a las preguntas que ellos tengan. En las situaciones en las que éstos no puedan otorgar el consentimiento, sus representantes legales hayan sido informados en forma clara y completa sobre el propósito, los potenciales riesgos y otras cuestiones fundamentales relativas al estudio clínico en los que el individuo se ofrece voluntariamente a participar. Este consentimiento incluye todo los elementos requeridos y cumple con los requisitos regulatorios vigentes.

BMS proporcionará al investigador un modelo adecuado (es decir, global o local) del formulario de consentimiento informado, que incluirá todos los elementos requeridos por la ICH, las GCP y los requisitos regulatorios vigentes.

(Ver anexo 1)

3 PLAN DE INVESTIGACIÓN

3.1 Diseño y duración del estudio

Éste es un estudio randomizado, doble ciego, con control de placebo, realizado en el Hospital Universitario San Ignacio, en personas de 65 y más años de edad que cumplan con criterios de inclusión establecidos en el estudio.

El objetivo consiste en determinar si el haloperidol disminuye la incidencia de delirium en pacientes con patología médica, sin ocasionar desenlaces no deseados como complicaciones secundarias al uso del medicamento, especialmente prolongación del Qt. Esto se realizará durante los tres primeros días en los que se hará la intervención.

Como desenlaces secundarios se evaluará el tiempo de inicio de delirium, duración del delirium, los días libres de delirium, días de estancia en el hospital, mortalidad durante la hospitalización o a largo plazo posterior al egreso durante los 30, 60 y 90 días.

Los pacientes deben otorgar su consentimiento informado por escrito antes de someterse a cualquier procedimiento durante la fase de selección. Serán randomizados 746 pacientes y se programará un análisis interino cuando se reclute el 50% de la muestra, ya que la prevalencia con la que se realizó el cálculo del tamaño de la muestra proviene de adultos mayores hospitalizados fuera del Hospital San Ignacio, para hacer un recálculo del tamaño de la muestra y que sólo se conocerá por el bioestadístico.

Para recolectar los pacientes el residente de geriatría de turno del Hospital será el encargado de ingresar al paciente, para esto todo el grupo de residentes recibirá un entrenamiento de la manera correcta de aplicar el protocolo.

Habrá un auxiliar de enfermería encargado de revisar diariamente de Lunes a viernes de 8am a 4pm y sábados de 8 am a 12am qué pacientes son candidatos a ingresar al estudio. Una vez identificados los pacientes el residente de turno será informado para realizar la evaluación de los pacientes.

Para garantizar el ingreso sistemático y controlado de los participantes y de la información de los datos del paciente se designará un coordinadora del estudio. La coordinadora será la encargada de designar a que grupo ingresará cada paciente de acuerdo a una lista creada por el bioestadístico en donde se garantiza la correcta aleatorización de los pacientes. Además ingresará a la base de datos la información diligenciada por el investigador en el formato de recolección máximo 24 horas después de que el paciente sea incluido en el estudio. (ver anexo 2 formato recolección de datos)

El investigador que ingrese el paciente al estudio realizará una nota en la historia clínica digital (ver anexo 3)

3.3.1 Criterios de inclusión

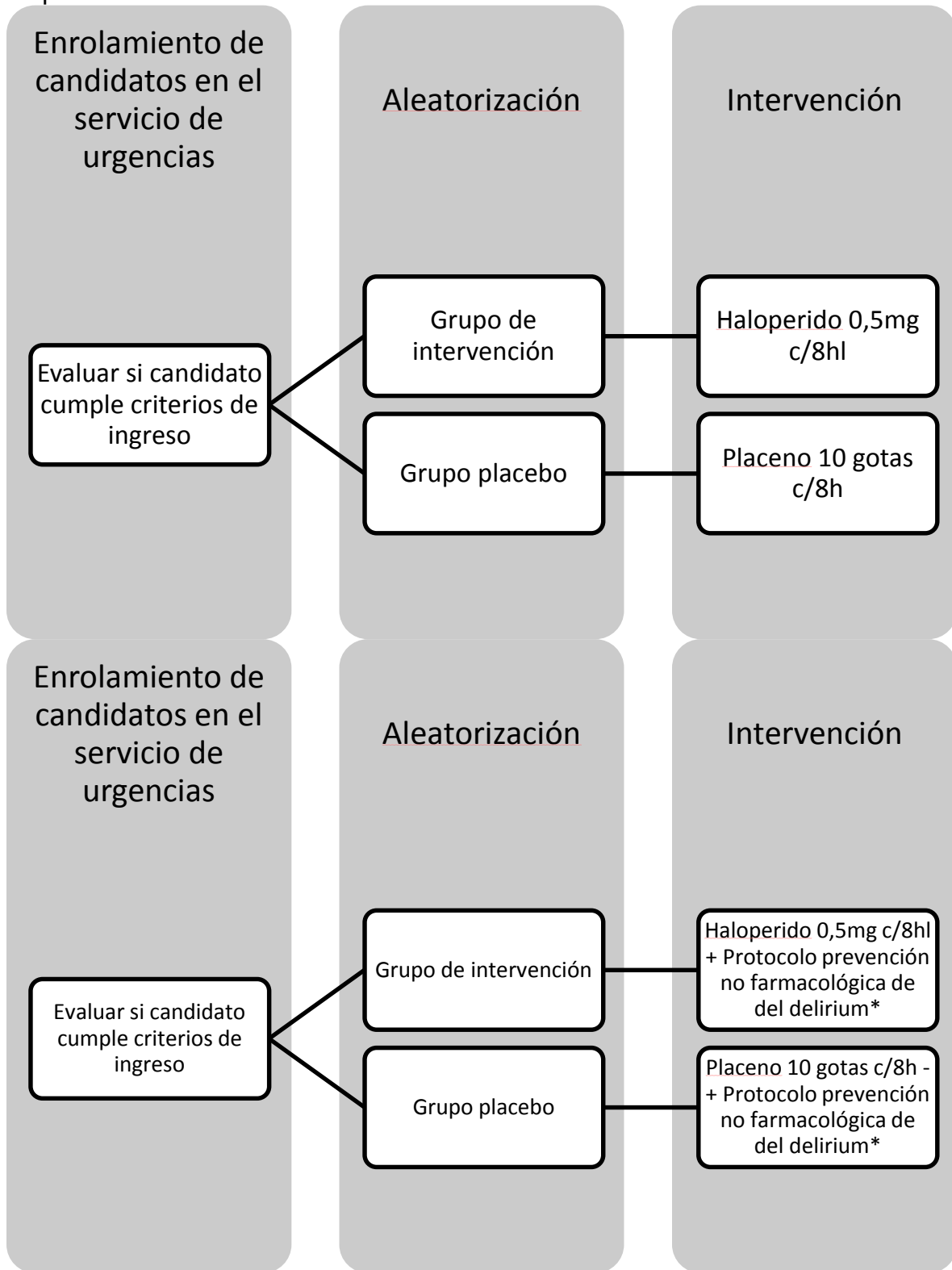
1. Ingresa por patología médica a servicio de urgencias
2. Mayor de 65 años
3. Que tengan orden de hospitalización

3.3.2 Criterios de exclusión

1. Cumple criterios de delirium (CAM)
2. Patología Quirúrgica
3. Diagnostico ACV
4. Diagnóstico de demencia severa

|

Esquema del estudio



* Ver anexo 4 (protocolo prevención no farmacológica)

4. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

4.1.1 Haloperidol:

Es el fármaco de elección para el tratamiento del delirium, siendo un medicamento seguro, muy conocido y con efectos adversos mínimos y ampliamente estudiados. La evidencia científica que existente actualmente apunta a que si la prevención farmacológica del delirium fuera beneficiosa, se debe hacer con este antipsicótico típico.

Los efectos adversos se realacionan con el uso crónico y prolongado y los más frecuentemente descritos son:

Los efectos neurológicos son los más comunes.

Síntomas extrapiramidales: como todos los neurolepticos se puede presentar: temblor, rigidez, hipersalivación, bradicinesia, acatisia, distonía aguda.

Discinesia tardía: puede aparecer en pacientes que se encuentren bajo tratamiento largo plazo, o después de suspender el mismo el síndrome se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula.

Síndrome neuroleptico maligno: el HALOPERIDOL se ha asociado con síndrome neuroleptico maligno (SNM), una rara respuesta idiosincrática que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, conciencia alterada.

Otros efectos sobre el SNC: se han reportado ocasionalmente otros efectos incluyendo: depresión, sedación, agitación, mareo, insomnio, cefalea, confusión, vértigo, convulsiones tipo gran mal y exacerbación aparente de síntomas psicóticos.

Síntomas gastrointestinales: se han reportado náusea, vómito y pérdida del apetito así como cambios de peso.

Efectos endocrinos: Los efectos hormonales de los fármacos neurolepticos antipsicóticos incluyen hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia, oligo o amenorrea.

Efectos cardiovasculares: Se han reportado taquicardia e hipotensión ocasionales, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares.

Varios: Ha habido reportes ocasionales de disminución leve y transitoria de los eritrocitos, se han reportado raramente agranulocitosis y trombocitopenia

Se han reportado casos aislados de anomalías del funcionamiento hepático o de hepatitis.

Excepcionalmente hay reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria, y anafilaxis.

Otros efectos secundarios reportados ocasionalmente son: constipación, visión borrosa, boca seca, retención urinaria, priapismo, disfunción eréctil, edema periférico, diaforesis, salivación y pirosis, así como alteraciones en la regulación de la temperatura corporal.

Efectos sobre la habilidad en el manejo de automóvil y uso de equipo: Puede presentarse cierto grado de sedación o algún trastorno en el estado de alerta.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Como todos los neurolepticos, el HALOPERIDOL puede incrementar la depresión del sistema nervioso central producida por otros fármacos depresores, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes. Se ha reportado un efecto incrementando al SNC cuando se combina con metildopa.

El HALOPERIDOL puede alterar el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

El HALOPERIDOL inhibe el mecanismo de los antidepresivos tricíclicos, incrementando así los niveles plasmáticos de estos fármacos.

En estudios farmacocinéticos se han reportado incrementos de medio a moderado en los niveles de HALOPERIDOL, cuando se ha administrado concomitantemente con los siguientes medicamentos: quinidina, buspirona, fluoxetina.

Puede ser necesario reducir la dosis de HALOPERIDOL.

Los tratamientos prolongados con medicamentos de inducción enzimática como la carbamazepina, fenobarbital, rifampicina al cual se le aumenta HALOPERIDOL el resultado es una reducción significativa de los niveles plasmáticos de haloperidol.

Con el uso concomitante de HALOPERIDOL y litio se reportaron los siguientes síntomas: Encefalopatía, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, síndrome neuroleptico maligno, trastornos del tallo cerebral, síndrome agudo cerebral y 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.

El HALOPERIDOL puede antagonizar la acción de la adrenalina.

Para el estricto seguimiento de las complicaciones presentadas por este medicamento los investigadores conocerán ampliamente esta información y en caso de presentar algún evento adverso el participante será excluido del estudio y se diligenciará el formato de reporte adverso que tiene la oficina de investigación del hospital, realizando las modificaciones o adaptaciones que fueran necesarias para este estudio. En el anexo 5 se encontrará claramente establecido como se debe diligenciar esta información.

4.1.2 Placebo

El placebo para el estudio será agua destilada de 20ml que será empacada por el laboratorio asignado por el director de farmacia del hospital con que se tenga convenio y quien cumple con las normas y criterios de habilitación del Invima

4.1.3 Manejo/dispensado y Envasado/etiquetado

Tanto el placebo como el haloperidol marca Aprical, el cual es el que se utiliza y maneja en el hospital serán envasados y etiquetados en frascos de 20ml de plástico color blanco iguales para garantizar el ciego del estudio. Esto lo realizará el laboratorio mencionado en el numeral anterior. El manejo y dispensado de los frascos estará a cargo de la coordinadora del estudio, quien será la responsable de desenmascarar algún paciente en caso de ser necesario. Para esto la coordinadora diligenciará el formato de exclusión de pacientes (Ver anexo 6) Dicho manejo cumplirá con las condiciones necesarias para garantizar la adecuada conservación de los productos,

4.2 Método de asignación de la identificación del paciente

Para asignar los pacientes esta encargada la coordinadora del estudio, quien utilizará una metodología que garantice que esto se haga correctamente y cumpliendo con las buenas prácticas clínicas.

5. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

5.1 Cronograma de tiempos y eventos

Actividad / Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Recolección de datos																		
Análisis de resultados																		
Escritura de artículo																		
Enviar para publicación																		

Nota: El envase del haloperidol y el placebo se hará cada 3 meses para cumplir con las normas establecidas por ley

5.2 Materiales del estudio

Dentro de los materiales para el estudio se diseñaron varios anexos que fueron diseñados por los investigadores y que el costo de la elaboración de los mismos fue cubierta por el presupuesto asignado por el Hospital San Ignacio. Estos anexos se encontrarán en dicha sección al final de este protocolo y se describen de forma general en la siguiente tabla:

No de anexo	Descripción
1	Formato recolección datos
2	Consentimiento informado
3	Instrucciones diligenciamiento reacciones adversas
4	Protocolo prevención no farmacológica
5	Medición QT
6	Instructivo general manejo estudio delirium

5.3 Evaluaciones de seguridad

Para garantizar la seguridad en la toma del haloperidol en los pacientes que recibirán la intervención se realizara toma de EKG diario durante los tres días que el paciente reciba la medicación.

Los investigadores

5.3.1 Evaluaciones de eventos adversos

El paciente que cumpla con criterios de exclusión para el estudio por presentar eventos adversos o complicaciones según lo establecido en el numeral 4.1.1 de esta protocolo continuara con atención clínica en el hospital de acuerdo a sus necesidades y el cubrimiento de los gastos incurridos para su atención será cubierta por una póliza contratada por la oficina de investigación del hospital. Será función de la coordinadora del estudio encargarse de dichos trámites ante esta oficina.

5.3.2 EKG

Está demostrado que la herramienta disponible en la actualidad mas costo efectiva para establecer si hay prolongación del Qt es el electrocardiogram de 12 derivaciones. Existen diferentes herramientas disponibles en la literatura para la medición del qT, todas con adecuada evidencia clínica para ser utilizadas.

El intervalo QT representa eletrocar-diográficamente la depolarización y repolarización ventricular, actividad eléctrica mediada por canales, complejas estructuras moleculares ubicadas dentro de la membrana celular del miocito, que regulan los flujos iónicos a través de ella. La rápida entrada de los iones positivos sodio y calcio a través de estos canales es la responsable de la depolarización miocárdica normal, y la repolarización ocurre cuando este flujo es sobrepasado por la salida de iones de potasio. Cuando una disfunción de estos canales resulta en un exceso intracelular de iones cargados positivamente, ya sea por insuficiente salida de potasio o excesiva entrada de sodio, la repolarización ventricular se retrasa y el intervalo QT se prolonga.

IMPLICACIONES DE LA PROLONGACION DEL INTERVALO QT

El aumento de la duración del intervalo QT en el ECG se ha asociado con un mayor riesgo de arritmias graves y muerte súbita, favoreciendo la aparición de la llamada taquicardia ventricular helicoidal "torsades de pointes"), potencialmente fatal. Hay varios factores implicados en la prolongación del QT. Se han descrito causas ligadas a genes y otras desencadenadas por uso de medicamentos tanto de uso cardiológico (Ej: amlodarona, sotalol, flecainide), y otros, especialmente drogas antidepresivas y antipsicóticas (Ej: imipramlna, haloperidol, quetiapina). En los últimos 10 años se han debido retirar del mercado otras drogas de uso frecuente, que prolongan el QT, por su asociación con la producción de arritmias ventriculares graves (Ej: los antihistamínicos terfenadina y astemizol, y el prokinético gastrointestinal, cisaprida)¹.

COMO MEDIR EL QT

La duración del intervalo QT puede tener variaciones circadianas, de edad y de género, siendo la frecuencia cardiaca el factor más decisivo en su duración. Por tanto, su medición debe ser siempre corregida de acuerdo a ella; éste es el QT corregido. Las mediciones realizadas de manera computacional no son confiables. Para medir adecuadamente el QT basta un ECG de 12 derivaciones, tomado a la velocidad estándar de 25 mm por segundo, en reposo. En caso de evaluar el efecto de alguna droga, el ECG debe ser tomado en el momento de la mayor concentración sanguínea de la droga.

El intervalo QT debe ser medido desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T, que corresponde al punto de intersección de su porción descendente con la línea isoelectrica TP5.

Se recomienda medir el intervalo QT en la derivación D2 y V5 o V6, usando el promedio de los valores obtenidos en al menos 3 ciclos cardiacos. Para obtener el QT

corregido, se recomienda, a pesar de no ser adecuada para frecuencias rápidas, usar la fórmula de Bazett, en la que el QT medido en segundos se divide por la raíz cuadrada del tiempo del RR precedente expresado en segundos.

Se considera, en general, que el QT corregido no debiera ser mayor a 450 mseg en hombres y 470 mseg en mujeres. Por sobre esos valores se debiera diagnosticar QT prolongado.

OBSERVACIONES

La medición del QT se hace especialmente difícil en presencia de fibrilación auricular, trastornos de la conducción eléctrica, síndrome de preexcitación, ritmo de marcapaso. También en arritmia sinusal, y en casos de ritmo sinusal regular pero donde la onda T no es fácil de medir, ya sea porque es bifásica o tiene muy cerca una onda U. La onda U debe incluirse en la medida, sólo si es lo suficientemente ancha para estar unida a la onda T. En caso de fibrilación auricular algunos recomiendan usar el QT promedio de 10 latidos en vez de 3; otros en cambio prefieren medir los intervalos QT que siguen al más corto y al más largo de los intervalos RR, dividiendo cada uno por la raíz cuadrada del intervalo RR precedente, y obtener el promedio de ambas mediciones. En los casos de depolarización anormal no hay método estandarizado de medición del QT, estimándose que el QTc no debiera sobrepasar los 500 mseg⁶.

6. CONSIDERACIONES ESTADISTICAS

Teniendo en cuenta la que el delirium tiene factores predisponentes y precipitantes que pueden prestarse a convertirse en variables de confusión en el momento de analizar los datos del estudio, se decidió en conjunto con el bioestadístico incluir dentro del formato de recolección de datos.

7. INFORME DE CIERRE DEL ESTUDIO

Total de pacientes valorados **298** pacientes

- ▶ Total de pacientes aptos para ingresar al estudio con revisión de Criterios de Inclusión y Exclusión : **116**
- ▶ Total de pacientes que no firmaron, cumpliendo criterios de inclusión: **104**
- ▶ Total de pacientes con Criterios de Exclusión: **196**
- ▶ Número de pacientes ingresados al estudio: **14** (Firmaron CI)
- ▶ Hombres ingresados: 6
- ▶ Mujeres ingresadas: 8
- ▶ Número de pacientes que desarrollaron DELIRIUM: 1
- ▶ Número de pacientes que completaron tratamiento: 8
- ▶ Número de pacientes discontinuados y/o retirados: 6
- ▶ Número de eventos adversos serios: 0
- ▶ Número de violaciones al protocolo: 0

La Principal razón por la cual se decidió cerrar el estudio es la falta de interés de los pacientes a quienes se les presentó el Consentimiento Informado, después de intentar presentar el Consentimiento Informado de una forma más clara, con respuestas a las posibles preguntas que pudieran plantear los pacientes se llegó a la conclusión que el paciente geriátrico se niega a prolongar su estadía en la Unidad de Urgencias del Hospital Universitario San Ignacio aduciendo que quieren irse lo más pronto posible y que no desean participar en nada adicional al motivo que los tiene hospitalizados.

Una vez analizada la información, les agradezco emitir una respuesta por escrito, con el concepto del Comité de Ética sobre este Informe de Cierre.

ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha de evaluación		Fecha ingreso al estudio	
Residente responsable			
DATOS DE IDENTIFICACIÓN			
Nombre:		Apellidos:	
CC	Edad	Fecha nacimiento	
Dirección:		Teléfono	Ciudad
Celular	Vive solo <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No Con quien:		
Procedencia: <input type="radio"/> Domicilio <input type="radio"/> Institucionalizado <input type="radio"/> Remitido otro hospital <input type="radio"/> Otro			
Estado civil : <input type="radio"/> Casado <input type="radio"/> Soltero <input type="radio"/> Viudo <input type="radio"/> Separado <input type="radio"/> Unión libre			
Escolaridad: <input type="radio"/> Ninguna <input type="radio"/> Básica <input type="radio"/> Primaria <input type="radio"/> Secundaria <input type="radio"/> Universitario <input type="radio"/> Postgrado			
Cuidador		Parentesco <input type="radio"/> Hijo <input type="radio"/> Conyugue <input type="radio"/> <input type="radio"/> Otro	
Acudiente		Teléfono	Celular

DATOS DE INGRESO

Fecha ingreso al hospital _____ Días que lleva hospitalizado: ____ Fecha ingreso a UCI _____

CAM _____ Valor QT _____ Dolor: EVA _____

Soportes SNG Sonda vesical Catéter central

Motivo de ingreso a urgencias: Falla cardíaca Evento coronario Infección urinaria

Infección respiratoria TEP Arritmia Enf. Autoinmune Falla renal Intoxicación Crisis

hiperglicémica Pancreatitis Urgencia Oncológica Otra

Especifique _____

Manejo actual: Diurético Inotrópico/ vasopresor Antiagregación Antihipertensivo

Anticoagulación Antibiótico Antiarrítmico Inmunosupresión Inhaladores Reemplazo re

Insulina Nutrición enteral

Nutrición parenteral Transfusión Quimioterapia Radioterapia

Total de medicamentos que recibe: _____

Nombre suspensión	Dosis	Via administración	Fecha inicio	Fecha
1.				
2.				
3.				
5.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

Antecedentes

Médicos: Demencia Cuál: _____ GDS:____ Deterioro cognitivo leve S. Convulsivo
 Neuropatía periférica Depresión Delirium previo ACV Otra enfermedad neurológica
 Falla cardiaca ERC Enf Coronaria EPOC EPID HTA DM VIH
 Otra enfermedad crónica Especifique:

Farmacológicos:

Toxico-alérgicos: Consumo actual de cigarrillo? No SI , Consumo de alcohol actual? No SI Numero promedio de bebidas por semana?

Consumo de drogas psicoactivas: No Cocaína Marihuana Otros estimulantes Heroína Basuco Otra , Especifique:

Traumáticos: Antecedente de TCE No SI Secuelas No SI Otro Especifique _____

Quirúrgicos: _____

Síndromes geriátricos: Inmovilidad Estreñimiento Depresión
 Incontinencia fecal Incontinencia urinaria Inestabilidad al caminar Deficit
 visual Deficit auditivo Trastorno del sueño Delirium
 Demencia Pobreza Total problemas _____

DATOS CLINICOS A EVALUAR DIARIAMENTE DURANTE LOS 3 DIAS DE INTERVENCION

DIA 1

Fecha evaluación: _____ **Realizada por:** _____

Cama _____

Diagnósticos:

CAM _____ Valor QT _____

Soportes VM VMNI Sonda vesical Catéter central Sonda

Nasogastrica Necesidad de inmovilización

Acceso venoso central

Manejo actual: Diurético Inotrópico/ vasopresor Antiagregación

Antihipertensivo Anticoagulación Antibiótico Antiarrítmico

Inmunosupresión Inhaladores Reemplazo renal Insulina Nutrición

enteral Nutrición parenteral Transfusión Quimioterapia Radioterapia

Otra _____

Especifique _____

Total de medicamentos que recibe: _____

Nombre	Dosis	Vía administración	Fecha
inicio	Fecha suspensión		
1.			
2.			
3.			
5.			
5.			
6.			
7.			

- 8.
- 9.
- 10.

Enfermedades intercurrentes:

Infección Hipoxemia o requerimiento de oxigeno suplementario Fiebre > 38.0 e hipotermia < 36.0

Choque Anemia (Hb < 11) Deshidratación Grado _____ Trastorno hidroelectrolítico

Hipoglicemia Dolor no controlado EVA _____

Otro _____

Requiere ser excluido del estudio No Si

Explique por qué: QT prolongado RAM al haloperidol Criterio del investigador por deterioro clínico

Otro Explique

DIA 2

DATOS CLINICOS A EVALUAR DIARIAMENTE DURANTE LOS 3 DIAS DE INTERVENCION

DIA 1

Fecha evaluación: _____ Realizada por: _____

Cama _____

Diagnósticos:

CAM _____ Valor QT _____

Soportes VM VMNI Sonda vesical Catéter central Sonda

Nasogastrica Necesidad de inmovilización

Acceso venoso central

Manejo actual: Diurético Inotrópico/ vasopresor Antiagregación

Antihipertensivo Anticoagulación Antibiótico Antiarrítmico

Inmunosupresión Inhaladores Reemplazo renal Insulina Nutrición

enteral Nutrición parenteral Transfusión Quimioterapia Radioterapia

Otra _____

Especifique _____

Total de medicamentos que recibe: _____

Nombre	Dosis	Vía administración	Fecha
inicio	Fecha suspensión		
1.			
2.			
3.			
5.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Enfermedades intercurrentes:

Infección Hipoxemia o requerimiento de oxígeno suplementario Fiebre > 38.0 e hipotermia < 36.0

Choque Anemia (Hb < 11) Deshidratación Grado _____ Trastorno hidroelectrolítico

Hipoglicemia Dolor no controlado EVA _____

Otro _____

Requiere ser excluido del estudio No Si

Explique por qué: QT prolongado RAM al haloperidol Criterio del investigador por deterioro clínico

Otro Explique

DIA 3

DATOS CLINICOS A EVALUAR DIARIAMENTE DURANTE LOS 3 DIAS DE INTERVENCION

DIA 1

Fecha evaluación: _____ Realizada por: _____

Cama _____

Diagnósticos:

CAM _____ Valor QT _____

Soportes VM VMNI Sonda vesical Catéter central Sonda

Nasogastrica Necesidad de inmovilización

Acceso venoso central

Manejo actual: Diurético Inotrópico/ vasopresor Antiagregación

Antihipertensivo Anticoagulación Antibiótico Antiarrítmico

Inmunosupresión Inhaladores Reemplazo renal Insulina Nutrición

enteral Nutrición parenteral Transfusión Quimioterapia Radioterapia

Otra _____

Especifique _____

Total de medicamentos que recibe:

Nombre	Dosis	Via administración	Fecha
inicio	Fecha suspensión		
1.			
2.			
3.			
5.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Enfermedades intercurrentes:

Infección Hipoxemia o requerimiento de oxígeno suplementario Fiebre > 38.0 e hipotermia < 36.0

Choque Anemia (Hb < 11) Deshidratación Grado _____
Trastorno hidroelectrolítico

Hipoglicemia Dolor no controlado EVA _____

Otro _____

Requiere ser excluido del estudio No Si

Explique por qué: QT prolongado RAM al haloperidol Criterio del investigador por deterioro clínico

Otro Explique

SEGUIMIENTO DE PACIENTES POSTERIOR A LA INTERVENCIÓN

FECHA	UBICACIÓN	CAM	OBSERVACIONES

DATOS DE EGRESO Fecha del alta _____ No de días en urgencias _____ Días de estancia hospitalaria No días UCI _____ No días en piso _____

Barthel al alta _____ Medicación al alta: No _____ Cuales:

Destino al alta Domicilio Institución Fallecido Causa _____

Observaciones _____

Seguimiento telefónico

Al mes: Vivo: Si No Barthel _____ Lawton ___/___/___/___ Lugar de residencia: Domicilio Institución

A los 3 meses Vivo: Si No Barthel _____ Lawton ___/___/___/___ Lugar de residencia: Domicilio

Institución

A los 6 meses Vivo: Si No Barthel _____ Lawton ___/___/___/___ Lugar de residencia: Domicilio

Institución

Observaciones _____

|

ANEXO 2

SERVICIO DE URGENCIAS – HOSPITAL SAN IGNACIO RECUERDE MEDIDAS GENERALES PARA PREVENCION DE DELIRIUM EN SU PACIENTE

- Explíquelo frecuentemente su estado clínico e intervenciones realizar
- Recuérdele frecuentemente su ubicación, fecha y hora
- Asegurar adecuada iluminación durante el día y evite luz innecesaria durante la noche
- Asegurarse que el paciente tenga
 - o Gafas si las requiere
 - o Audífonos si los utiliza
 - o Fotos de la familia del paciente si es posible
- Vigilancia clínica médica
 - o Verificar hidratación
 - o Retirar sondas y catéteres innecesarios
 - o Terapia física diaria
 - o Adecuado control del dolor
 - o Evitar en lo posible medicamentos prodelirium

ESTUDIO PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DE DELIRIUM EN ANCIANOS DE UCI CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, mayor de edad, con documento de identidad No. _____ manifiesto que he sido informado del propósito del estudio **Prevención farmacológica de delirium en ancianos que ingresan por patología médica a unidad de cuidado intensivo**, realizado por el Hospital Universitario San Ignacio y La Pontificia Universidad Javeriana, grupo que encabeza el Dr. Carlos Alberto Cano.

Se me ha informado que El delirium hace parte de uno de los síndromes geriátricos y es una condición frecuente en pacientes hospitalizados. siendo su prevalencia variable, de acuerdo al ámbito donde se estudie, claramente edad dependiente y en cuidados críticos se han reportado cifras entre el 20 y el 80%, asociada esta variabilidad a la comorbilidad.

El objetivo de este estudio es determinar si el uso de haloperidol profiláctico disminuye la incidencia de delirium en pacientes geriátricos hospitalizados en UCI por patología médica, por lo cual algunos recibirán el medicamento haloperidol y otro placebo, es decir que no recibirán el medicamento y se trata de saber si esta intervención previene el Delirium.

Se dividirán los pacientes en dos grupos, unos tomarán gotas de placebo cada 8 horas durante 3 días y los otros, recibirán gotas de haloperidol 0.5 mgs cada 8 horas durante 3 días (dosis bajas). Todos los pacientes tendrán intervenciones no farmacológicas para la prevención de delirium.

Los efectos del haloperidol a estas dosis y por sólo tres días son muy bajos y serán siempre controlados por los investigadores.

El único beneficio que obtendré al participar, es de hecho contribuir a la investigación de la prevención del delirium.

Por lo anterior manifiesto mi deseo de participar en este estudio y autorizo al personal médico para tal fin

Si desea información adicional con la relación a la evolución del proyecto, sus resultados o quisiera actualizar sus datos, usted puede contactar directamente a:

Carlos Alberto Cano Gutiérrez. Celular: 314 4427497.

Correo electrónico: carlosalbertocano@gmail.com

Firma y cédula del participante o de su representante legal

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma del Investigador(a)

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma del Testigo (1)

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma del Testigo (2)

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección _____

Teléfono _____

Hecho en Bogotá, a los _____ días del mes de _____ de

ANEXO

CÓMO HACER UN REPORTE DE BUENA CALIDAD

De manera armónica con el Centro de Farmacovigilancia de la OMS de Uppsala, el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA estableció mediante el Oficio SMPB-0605-422-2012 ciertos criterios con el fin de garantizar la calidad de los reportes de eventos adversos con medicamentos. A continuación se describen dichos criterios.

Fecha de notificación: Permite evaluar los tiempos de entrega establecidos por la resolución 1403 del 2007 y 2004009455 del 2004.

Iniciales del paciente: Permiten la trazabilidad de la reacción adversa.

Peso: Permite determinar si la dosificación fue adecuada en los casos en los que ésta se deba calcular con esta variable.

Reacción adversa a medicamento: Es importante que se registre claramente y de forma completa una descripción puntual del evento reportado.

Fecha de nacimiento o edad: Permiten conocer si la reacción adversa ocurrió en un grupo etario especial como niños o ancianos y de esta manera evaluar si la prescripción del medicamento es adecuada.

Diagnósticos principales y condiciones clínicas relevantes: Permite evaluar la indicación del medicamento y condiciones como el embarazo donde se contraindica el uso de un gran número de medicamentos.

Fecha de inicio de la reacción: Es indispensable para evaluar la relación de temporalidad entre el evento adverso y el medicamento, y permitir su clasificación.

Medicamentos (sospechoso):

Con el reporte de la dosis, frecuencia, vía de administración, indicación y duración del tratamiento (fecha inicio y final), es posible el análisis de la prescripción del medicamento y la clasificación de la reacción en las categorías de causalidad de la OMS.

Antecedentes patológicos y alérgicos:

Condiciones como insuficiencia renal y hepática son importantes ya que requieren ajuste de dosis en algunos medicamentos, también antecedentes alérgicos para evaluar si hubo re exposición al medicamento.

Evolución y severidad: Permite establecer la gravedad del evento.



Manejo del evento y desenlace: Determina la severidad de la reacción y si se ejecutó una adecuada gestión del riesgo

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1–20.
2. McCusker J: Delirium Predicts 12-Month Mortality. *Arch Int Med* 2002;162:457-63.
3. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F: Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMA* 2001, 165:575-83.
4. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E: The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study. *J Gen Int Med* 2003, 18:696-04.
5. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P: Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Int Med* 1998, 13:234-42.
6. Levkoff S, Cleary P, Liptzin B, Evans DA. Epidemiology of delirium: an overview of research issues and findings. *International Psychogeriatrics* 1991;3(2):149–67.
7. Francis J, Kapoor WN. Delirium in hospitalized elderly. *Journal of General Internal Medicine* 1990;5(1):65–79.
8. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Postoperative delirium: Predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992;40(8): 759–767
9. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology* 1998;11
10. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* 2004;32(4):955–962 (3):118-25; discussion 157-8.
11. Rizzo JA, Bogardus ST, Jr, Leo-Summers L, Williams CS, Acampora D, Inouye SK. Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: what is the economic value?. *Medical Care* 2001;39(7):740–52.
12. Cole MG, McCusker J, Bellavance F, Primeau FJ, Bailey RF, Bonnycastle MJ, Laplante J. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *Canadian Medical Association Journal* 2002;167 (7):753–9.
12. Siddiqi N, Holt R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005563. DOI: 10.1002/14651858.CD005563.pub2.
13. Inouye SK, Bogardus ST, Jr, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM, Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48(12): 1697–706

14. Milisen K, Lemiengre J, Braes T, Foreman MD. Multicomponent intervention strategies for managing delirium in hospitalized older people: systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2005;52(1): 79–90.
15. Rockwood K. Educational interventions in delirium. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 1999;10(5):426–9.
16. Wanich CK, Sullivan-Marx EM, Gottlieb GL, Johnson JC. Functional status outcomes of a nursing intervention in hospitalized elderly. *Image - the Journal of Nursing Scholarship* 1992; 24(3):201–7.
17. Siddiqi N, Holt R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005563. DOI: 10.1002/14651858.CD005563.pub2.
18. Kaneko T, Cai J, Ishikura T et al. Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery. *Yonago Acta Med* 1999;42:179–184.
19. Ikarashi Y, Takahashi A, Ishimaru H et al. Suppression of cholinergic activity via the dopamine D2 receptor in the rat striatum. *Neurochem Int* 1997;30:191–197.
20. Ikarashi Y, Takahashi A, Ishimaru H et al. Regulation of dopamine D1 and D2 receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain Res Bull* 1997;43:107–115.
21. Itil T, Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: Experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J Nerv Ment Dis* 2004; 143:492–507.
22. Hassan E, Fontaine DK, Nearman HS. Therapeutic considerations in the management of agitated or delirious critically ill patients. *Pharmacotherapy* 1998;18:113–129.
23. Kalisvaart KJ, De Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA: Haloperidol prophylaxis for elderly hip surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:1658-66.
24. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, Chen KS, Gu XE, Zhu SN: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2011 Nov 3;
25. Vochteloo et al.: Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of delirium. *BMC Geriatrics* 2011 11:39.
26. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery.
27. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement.
28. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux , Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strebel SP, Monsch AU, Steiner LA.: Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial.

29. Ken-ichiro Aizawa¹, Toshio Kanai¹, Yoshiro Saikawa¹, Tsukasa Takabayashi¹, Yukio Kawano¹, Naoto Miyazawa¹, and Tetsuya Yamamoto² A Novel Approach to the Prevention of Postoperative Delirium in the Elderly After Gastrointestinal Surgery
30. V. Díaz-Tapia, J. Rodríguez, P. Barrientos, M. Serra, H. Salinas, C. Toledo, S. Kunze, V. Varas, E. Santelices, C. Cabrera, J. Farías, J. Gallardo, M.I. Beddings, A. Leiva, M.A. Cumsille: Use of Citicoline in the prevention of delirium in hip fracture surgery in elderly. A randomized control trial
31. Bergeron, N., Dubois, M. J., Dumont, M., Dial, S., & Skrobik, Y. (2001). Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine*, 27, 859–864.
32. Jorge I Salluh^{1*}, Márcio Soares¹, José M Teles², Daniel Ceraso³, Nestor Raimondi³, Victor S Nava⁴, Patrícia Blasquez¹, Sebastian Ugarte⁵, Carlos Ibanez-Guzman⁶, José V Centeno⁷, Manuel Laca⁸, Gustavo Grecco⁹, Edgar Jimenez¹⁰, Susana Árias-Rivera¹¹, Carmelo Duenas¹², Marcelo G Rocha¹³, The DECCA (Delirium Epidemiology in Critical Care) Study Group ;Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study
33. Inouye Sk, Rushing Jt, Foreman Md, Palmer Rm, Pompei P. Dose Delirium contribute to Poor Hospital outcomes? *Gen Intern Med*. 1998; 13: 234-42.
34. Leentjens Afg, Van Der Mast Rc. Delirium In the Elderly People: An Update. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 160: 786-94.
35. Marulanda F, Ocampo JM, Osorno D. Delirium: Un Gigante de la Geriatria. Universidad de Caldas 2009
36. Rahkonen T, Eloniemi-sulkava U, Jalonen P, Verkkoniemi a, Niinisto L, Notkola I-m, Et Al. Delirium In Non-Demented oldest Old In the general population: Risk factors And prognosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001M, 16: 415-21
37. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:601-6.
38. O’Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:174-8.
39. Naji Tabet, Robert Howard. Pharmacological treatment for the prevention of delirium: review of current evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 1037–1044.
- Maldonado R, Pathoetiological Model of Delirium:a Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Crit Care Clin* 24 (2008) 789–856