

Olanzapina vs. haloperidol y risperidona en el tratamiento de pacientes con delirium en psiquiatría de enlace

M.C. Ángel Mauricio Soriano-Pérez,* M.C. Francisco Javier Valencia-Granados,**
M.C. Martha Georgina Ochoa-Madriral,*** M.C. Antonio Zárate-Méndez,****
M.C. Manuel Hernández-Salazar,***** M.C. Silvia García*****

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Se realizó un ensayo clínico farmacológico para determinar la efectividad, eficacia y seguridad comparativa entre olanzapina vs. haloperidol y risperidona para el tratamiento de pacientes con delirium.

Material y método. Se formó una muestra de 15 pacientes con diagnóstico positivo de delirium mediante *check list* de criterios diagnósticos de DSM-IV-TR para delirium, y se evaluó la efectividad mediante DSR, la eficacia mediante CGI-I/S, y seguridad mediante la escala de Damasio, con seguimiento diario por 10 ± 3 días, con dosis estandarizadas y selección aleatoria mediante técnica de insaculación, con ciego simple.

Resultados. De los pacientes que recibieron dosis estandarizadas de psicofármacos, de los tres grupos de cinco pacientes que se formaron: A (olanzapina), B (haloperidol) y C (risperidona), se observó que el grupo A presentó una media en la escala de DSR de 8.9, y una media comparada con el grupo B de 11.3, así como una media de 9.9 con el grupo C, con una $p = 0.000$; en la escala CGI-I/S se observó un comportamiento semejante: el grupo A presentó una media de 3 y una media comparada con el grupo B de 6, así como una media de 5 con el grupo C, con una $p = 0.003$; en la escala de Damasio se observó que el grupo A presentó una media de 1, y una media comparada con el grupo B de 3, así como una media de 2 con el grupo C, con una $p = 0.003$.

Discusión. El uso de olanzapina para el manejo de pacientes con diagnóstico de delirium es un psicofármaco que mostró una efectividad, eficacia y seguridad adecuadas comparada con haloperidol y risperidona, respectivamente, como podemos observar en este estudio.

Conclusiones. Es importante realizar mayores estudios clínicos controlados que permitan identificar psicofármacos que demuestren mayores ventajas terapéuticas en pacientes con este tipo de patología y no sólo permanecer con los estándares observados

Olanzapine vs. haloperidol and risperidone in the treatment of patients with delirium in bond psychiatry

SUMMARY

Introduction. A pharmacological clinical trial was carried out to determine the effectiveness, efficacy and security comparative among olanzapine vs. haloperidol and risperidone for the treatment of patients with delirium.

Material and method. A sample of 15 patients with positive diagnosis of delirium was formed by means of check list of diagnostic criteria of DSM-IV-TR for delirium; the effectiveness was evaluated by means of DSR, efficacy by means of CGI-I/S and security by means of the scale of Damasio, with daily monitoring for 10 ± 3 days, with standardized dose and random selection through of technique of insaculation, with blind simple.

Results. Of the patients that received standardized dose of psychopharmaceuticals, of the three groups of five patients that were formed: A (olanzapine), B (haloperidol) and C (risperidone), was observed that the group A presented an average in the scale of DSR of 8.9, and an average compared with the group B of 11.3, as well as an average of 9.9 with the group C, with a $p = 0.000$; in the scale a similar behavior was observed: the group A presented an average of 3 and an average compared with the group B of 6, as well as an average of 5 with the group C, with a $p = 0.003$; in the scale of Damasio was observed that the group A presented an average of 1, an average compared with the group B of 3, as well as an average of 2 with the group C, with a $p = 0.003$.

Discussion. The use of olanzapine for the management of patients with diagnosis of delirium is a psychophaceutical that showed an effectiveness, efficacy and adequate security compared with haloperidol and risperidone, respectively, as we can observe in this study.

* Médico Residente de Psiquiatría. R4, ** Jefe del Servicio de Psiquiatría. *** Médico Adscrito al Servicio de Psiquiatría. **** Coordinador de la División de Servicios Modulares. ***** Jefe de Enseñanza de la Coordinación de Servicios Modulares. ***** Jefa de la División de Neurociencias.

Correspondencia:

Dr. Ángel Mauricio Soriano-Pérez

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. México, D.F.

Recibido: Noviembre 23, 2004.

Aceptado: Enero 11, 2005.

y conservados por mucho tiempo en los hospitales generales y centros de alta especialidad como es nuestro caso.

Palabras clave: olanzapina, haloperidol, risperidona, pacientes con diagnóstico de delirium.

Introducción

El delirium es una urgencia médica con una elevada mortalidad; es un síndrome neuropsiquiátrico, estadísticamente significativo en la consulta de psiquiatría de enlace; representa una de las 10 primeras causas de interconsulta dentro de los hospitales de alta especialidad, así como en aquellos hospitales o centros hospitalarios que cuentan con servicios de Neurocirugía, Terapia Intensiva, Unidad Coronaria, Unidad de Trasplantes (renal, cardíaco, hepático, médula ósea, etcétera), así como en las unidades de Recuperación postoperatoria.¹⁻⁴

De estudios realizados,¹ se observó un patrón estadístico significativo semejante a otros autores internacionales;⁵⁻⁷ los cinco servicios con la mayor incidencia de delirium fueron: Neurocirugía 31.1%, Cirugía Cardiovascular 14.8 %, Unidad Coronaria con 9.8%, el Servicio de Admisión Continua 6.6% y Oncología Quirúrgica 6.6%.⁸ Tal como otros autores lo han descrito;^{9,10} reportes de estudios realizados en hospitales generales y de alta especialidad, la incidencia de delirium en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular fue de 13.5 %;¹¹ es una complicación común de muchos procedimientos quirúrgicos, en el caso de los ortopédicos la incidencia es reportada de 40 a 50%, y en cirugía general de 10 a 20%; la mortalidad se incrementa de 25% a 33% al momento del diagnóstico del delirium, siendo un grave predictor.¹²⁻¹⁶

La severidad del delirium¹⁷ refiere que, en presencia de éste, el padecimiento médico no psiquiátrico de base tiene peor pronóstico, ya que fallecen al año en promedio, independientemente del diagnóstico, de 22 a 76%; en pacientes quirúrgicos los estudios reportan incidencias que van de 13 a 37% e incluso hasta 76%.¹⁸⁻²³

De los pacientes graves hospitalizados en unidades de Cuidados Intensivos, 10% presentan al menos un cuadro de delirium,²⁴ 50% al año del evento ya han muerto;^{25,26} en el caso de pacientes terminales, como aquellos con cáncer, el delirium está presente en más de 90% de los casos.²⁷⁻³⁰ Algunos autores han reportado hasta 50% de frecuencia.³¹ Los pacientes de edad avanzada, principalmente aquellos que cursan con demencia diagnosticada previamente al delirium, han sido reportados hasta con 70% de frecuencia asociada.^{32,33} Los pacientes de edad avanzada son el grupo etéreo, con mayor incidencia de delirium y mayor vulnerabilidad a ser hospitalizados por este síndrome como causa basal.³⁴⁻³⁸

Conclusions. It is important to accomplish greater clinical studies controlled that permit to identify psychopharmaceuticals that show greater therapeutic advantages in patients with this type of pathology and not only to remain with the standards observed and conserved for a long time in the general hospitals and high specialty centers as is our case.

Key words: Olanzapine, haloperidol, risperidone, patients with delirium.

El delirium es frecuentemente una condición neuropsiquiátrica que antecede al final de la vida,²⁹ el cual es experimentado horas antes de morir hasta en 90% de frecuencia de los casos.

En términos generales, el delirium es la perturbación de las manifestaciones cognoscitivas y conductuales, predominantemente, que van desde las funciones cerebrales básicas, es decir, conciencia, atención y memoria, hasta alteraciones de las funciones mentales superiores, como es el caso del pensamiento, lenguaje y abstracción, además de cambios de la conducta originadas por dichas alteraciones tanto en las funciones básicas como superiores.

Los sistemas de neurotransmisores involucrados en dichas alteraciones implican, primariamente, a la dopamina en tres sentidos observados, la cual guarda una expresión clinicofisiopatológica; una descripción realizada (la más clásica) propone que existe una disminución en la producción, función o características de la acción de la dopamina, lo que conduce a un estado hipodopaminérgico, donde las manifestaciones principales son las de un paciente con disminución en la actividad psicomotriz, la fluidez del pensamiento con bradilalia y bradipsiquia, aplanamiento afectivo, conducta de aislamiento, etcétera. El otro estado que se describe en la literatura se refiere a una condición de incremento de actividad dopaminérgica, donde los síntomas clínicos se observan por un incremento en la actividad psicomotriz, taquipsiquia, alteraciones en el curso del pensamiento, alteraciones en el contenido del mismo, además de un estado “elevado” del paciente, y, sobre todo, estados alucinatorios típicamente visuales y auditivos.³⁹⁻⁴⁴

Desafortunadamente el delirium es un síndrome subdiagnosticado, lo cual reduce la posibilidad de incidir sobre su etiología, de tal forma que sea posible disminuir su mortalidad.^{45,46}

El delirium es una patología neuropsiquiátrica que se presenta frecuentemente en los hospitales de 2do. y 3er. nivel de atención médica; es indicativo de gravedad, se estima como predictor de muerte, se presenta en unidades donde el grado de complejidad de la patología médica no psiquiátrica de base es sumamente importante y de gravedad en la mayoría de las ocasiones; además, se presenta con mucha frecuencia en pacientes que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos vitales, como ocurre en los trasplantes o posterior a politraumatismo.

El manejo y resolución de esta entidad nosológica es imprescindible ya que contribuye, junto con la patología de base,

a un peor pronóstico. El delirium es la resultante del desequilibrio de neurotransmisores que se presentan como resultado de un aporte inadecuado de elementos bioquímicos y factores nutricionales, así como de aporte sanguíneo y gases, entre otros elementos encontrados en la actualidad. Los recursos psicofarmacológicos de los que se disponen son variados; sin embargo, desde hace más de 40 años el haloperidol ha sido el más empleado y es un medicamento del que han sido demostradas sus múltiples implicaciones neurobioquímicas no favorables, ya que cuenta con efectos indeseables significativos que pueden complicar la condición del paciente con delirium, incluso la estimulación colinérgica, muscarínica, histamínica, α adrenérgica, entre otros mecanismos; le imposibilita la selectividad, le resta su eficacia y, por lo tanto, la tolerabilidad; sin embargo, ha sido empleado con resultados parcialmente adecuados para el tratamiento del delirium.

Los estudios clínicos experimentales farmacológicos para el tratamiento del delirium son pocos en la actualidad, sobre todo aquellos que comparan la efectividad del haloperidol contra un antipsicótico atípico, como la olanzapina u otros que presentan una mayor especificidad y selectividad de neurotransmisores y sus receptores; en la terapéutica del delirium esta especificidad y selectividad son de suma importancia clínica y pronóstica. Pocos estudios controlados han comparado la efectividad entre psicofármacos típicos vs. atípicos en esta patología particular.^{47,48}

Hasta el momento, el empleo del haloperidol en el manejo del delirium ha sido poco cuestionado. Su uso es básicamente empírico o simplemente por tradición en los servicios de Psiquiatría de Enlace. El haloperidol es un antipsicótico del tipo de las butirofenonas, que bloquea múltiples receptores, por lo que lo hace poco específico, situación no favorable en el delirium, fundamentalmente de espectro multirreceptor D2, AchM, H1, α 1 y 2, 5-HT2c y 5-HT2a, lo cual representa riesgos innecesarios, ya que compromete aún más el metabolismo neuronal y complica el funcionamiento de los neurotransmisores tanto en las vías mesolímbicas como en las mesocorticales. Por otro lado, el mecanismo fundamental del haloperidol ha mostrado reducir la agitación psicomotriz, actuando unidamente en los casos de delirium hiperkinético, ocasionando frecuentemente acatisia y síntomas extrapiramidales, lo que complica la evaluación clínica;⁴⁹ en consecuencia, el haloperidol teóricamente resulta desfavorable para el caso de delirium hipocinético.

Dadas las condiciones clínicas del delirium, sus implicaciones del metabolismo neuronal y el compromiso de determinados neurotransmisores, resulta necesaria la exploración de alternativas que presenten potencialmente una mayor efectividad a través de la selectividad en los neurotransmisores con el uso de un antipsicótico atípico, como la olanzapina, que puede abarcar ambos espectros del delirium ya sea hipodopaminérgico o hiperdopaminérgico. La olanzapina actuará como agonista parcial o antagonista según sea el caso, sin los efectos adversos que el haloperidol ha demostrado, por lo tanto, las ventajas que la olanzapina puede ofrecer a estos

pacientes es mayor por su grado de especificidad y sensibilidad de receptores particulares, menor presencia de efectos secundarios de tipo extrapiramidal u otros efectos indeseables de los antipsicóticos típicos, así como su mayor eficacia terapéutica, reduciendo la estancia intrahospitalaria, menor comorbilidad al reducir una entidad como el delirium y, por lo tanto, mejor pronóstico general para el paciente.

El presente ECC donde se explora el uso de un antipsicótico atípico como la olanzapina, se debe al perfil farmacológico que ésta presenta, ya que como antipsicótico atípico que ha demostrado carecer de múltiples efectos secundarios indeseables y dadas las condiciones del delirium donde el sistema implicado predominantemente es el dopaminérgico, la olanzapina, debido a su actividad agonista en el sistema dopaminérgico, resulta una posibilidad farmacoterapéutica de mayor alcance y especificidad, así como seguridad, eficiencia y efectividad, la cual puede abarcar ambos espectros del delirium, ya sea hipodopaminérgico (hipoactivo) o hiperdopaminérgico (hiperactivo), sin los efectos adversos que el haloperidol ha demostrado. Por otra parte, la risperidona, debido a su perfil farmacocinético combinado sobre receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, caracterizado por su efecto sobre los síntomas negativos predominantemente vinculados con el sistema serotoninérgico más que dopaminérgico, resulta poco incisiva en síntomas positivos del sistema dopaminérgico, que en el caso del delirium potencialmente podría complicar el cuadro.

Debido a las condiciones de disregulación neurobioquímica que presentan los pacientes con delirium, invariablemente del origen, es posible establecer una mejor respuesta, pronóstico y eficacia a través del uso de olanzapina en pacientes con delirium, ya sea hiperdopaminérgico, hipodopaminérgico o mixto, por su efecto atípico en comparación con el haloperidol y en caso de la risperidona por su menor afinidad a sus receptores 5HT2.

La farmacoseguridad que ofrece este antipsicótico atípico (olanzapina), debido a farmacocinética y farmacodinámica, proporcionará una ventaja en términos terapéuticos, pronósticos y de seguridad para los pacientes que se han visto comprometidos por el uso de antipsicóticos convencionales como el haloperidol, y menor presencia de síntomas extrapiramidales mediante el uso de risperidona, comparativamente.

Los objetivos del presente estudio fueron:

- Comparar la efectividad, eficiencia y seguridad clínica de la olanzapina en el manejo del delirium comparativamente con risperidona y haloperidol.
- Evaluar mediante instrumentos clinimétricos estandarizados (DSR, CGI-I, CGI-S) una disminución más rápida y sostenida de los signos del delirium, esto mediante el empleo de olanzapina comparativamente con haloperidol y risperidona.
- Demostrar con instrumentos clinimétricos estandarizados, una disminución más rápida y sostenida de los signos del delirium, ya sea mediante DRS y el empleo de olanzapina comparativamente con haloperidol y risperidona, inde-

pendientemente del subtipo, ya sea hipocinético o hiper-cinético.

- Comparar a través de instrumentos clinimétricos estandarizados, la menor presencia de síntomas extrapiramidales, a través de ESEP, con el empleo de olanzapina comparativamente al uso de haloperidol y risperidona.

La hipótesis del estudio destaca que la olanzapina es un psicofármaco que presenta una mayor efectividad, eficiencia y seguridad en pacientes con delirium en comparación con haloperidol y risperidona.

Material y método

- Selección de pacientes.
- Pacientes con diagnóstico de delirium a través de la aplicación de las escalas DSM-IV-T, CIE-10, DRS.
- Diseño experimental.
- Estudio clínico farmacológico experimental.
- Estudio comparativo (cuasiexperimental).
- Diseño del estudio.
- Duración del estudio.
- Reclutamiento de los pacientes: de tres a seis meses, a partir del primer día de inicio del estudio.
- Duración de la participación del paciente: 10 ± 4 días.
- Número de pacientes: Se calcula un número suficiente de pacientes, 23, para permitir su evaluación y obtener una muestra lo suficientemente potente en términos estadísticos, con una tasa de ingreso de pacientes de tres por semana.

Dosificación y administración

1. Olanzapina: Dosis estandarizada 5 mg cada ocho horas.
2. Haloperidol: Dosis estandarizada 5 mg cada ocho horas.
3. Risperidona: Dosis estandarizada 2 mg cada ocho horas.

Método

Procedimiento del estudio

1. Firma de consentimiento informado (día 1).
2. Aplicación de criterios de inclusión y exclusión mediante *check list*.
3. Screening aplicación de las escalas diagnósticas (DSM-IV-TR, CIE-10, DSR).
4. Baseline: (día 1).
 - a) Randomización.
 - b) Asignación insaculada a grupos de medicamentos en estudio.
 - c) Aplicación de escalas de evaluación de severidad del padecimiento CGI-S.
5. Visita diaria para aplicación de escalas: (del día 2 al 10).
 - a) Escala de evaluación del delirium DSR.
 - b) Escala de evaluación de severidad del padecimiento CGI-S.

- c) Escala de evaluación de mejoría del padecimiento CGI-I.
- d) Escala de evaluación de síntomas extrapiramidales ESEP.

6. Cierre del estudio, continúa con manejo psicofarmacológico y vigilancia, respectivamente.

Resultados

Se realizó un muestreo aleatorio de la población potencialmente a participar en el estudio mediante el método de insaculación, obteniéndose una muestra inicial de 18 pacientes, de los cuales dos fueron excluidos y uno eliminado, finalizando una muestra de 15 pacientes distribuidos en tres grupos de estudio, asignados aleatoriamente mediante método de insaculación. Debido a la naturaleza de la patología, éticamente no es posible establecer grupo control con uso de placebo, por lo que se utilizó el método de estándar de oro con el uso de haloperidol.

Cada grupo se integró con cinco sujetos de estudio, los cuales recibieron uno de los tres psicofármacos empleados. Se aplicaron las escalas correspondientes, se suministró el medicamento a la misma hora y vía de administración; la aplicación de las escalas DSR, ESEP, CGI-I y CGI-S, fueron aplicadas diariamente.

La muestra fue integrada por siete mujeres y ocho hombres (*Cuadro 1*); el rango de edad fue de 43 a 76 años, con recorrido de 33 años; la media de edad fue de 59.4 años,

Cuadro 1. Distribución por sexo.

Categoría	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Femenino	1	7	46.7
Masculino	2	8	53.3
Total	15	100.0	

Cuadro 2. Distribución por edad.

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
43	1	6.7	6.7
44	2	13.3	20.0
51	1	6.7	26.7
57	2	13.3	40.0
58	1	6.7	46.7
60	1	6.7	53.3
61	1	6.7	60.0
62	1	6.7	66.7
64	1	6.7	73.3
68	1	6.7	80.0
72	1	6.7	86.7
74	1	6.7	93.3
76	1	6.7	100.0
Total	15	100.0	

con una desviación estándar de 10.62 años, varianza de 112.82, curtosis de -0.8133 (Cuadro 2).

En la figura 1, donde se muestra el comportamiento de la escala DSR, podemos observar que los psicofármacos en estudio presentan inicialmente respuesta semejante, pero finalmente la olanzapina muestra una mejor reducción de síntomas de delirium en comparación con la risperidona y olanzapina con un nivel de significancia de 0.05 y 0.001.

Las medias observadas mediante el empleo de olanzapina fueron de 26, 22, 8, 4, 2, alcanzando niveles representativos a partir del día 6, como se muestra en los valores p, respectivamente, en los días 6, 9 y 10: $p = 0.093$, $p = 0.776$, $p = 0.031$, $p = 0.000$, $p = 0.009$, lo cual nos indica que la modificación de los síntomas del delirium por el empleo de olanzapina se debieron al fármaco con una confianza del 0.05 y 0.01, respectivamente, y no a otro factor (Cuadros 3 y 4) (Figura 1).

Mediante el empleo de haloperidol los valores observados de sus medias fueron 24, 21, 12, 9, 12 con valores de $p = 0.832$, $p = 0.567$, $p = 0.635$, $p = 0.307$, $p = 0.065$, respectivamente; por lo tanto, las modificaciones de las medias evaluadas con DRS se debieron a otro factor distinto al fármaco, es decir, la mejoría se debió por otro elemento, aun

cuando se observe una disminución casi de 12 puntos en la figura 1.

En el caso del uso de risperidona fue en los días 1, 3, 6, 9 y 10, los valores de sus medias fueron los siguientes: 20, 13, 12, 10, 9 y sus valores p, respectivamente a las medias, fueron de $p = 0.052$, $p = 0.776$, $p = 0.004$, $p = 0.044$ y $p = 0.575$, lo cual muestra una parcial respuesta en los días 6 y 9 atribuibles estadísticamente al uso del psicofármaco, pero vuelven a incrementarse los niveles en la calificación de la escala DSR.

En el comportamiento de la escala CGI-S podemos observar los siguientes resultados.

Las medias observadas mediante el empleo de olanzapina fueron de 6, 5, 3, 2, 2, con valores de $p = 0.641$, $p = 0.028$, $p = 0.000$, $p = 0.000$ y $p = 0.000$, respectivamente, alcanzando niveles representativos a partir del día tres, lo cual nos indica que la modificación de los síntomas a través de la reducción de la severidad del delirium fueron estadísticamente relacionados con el empleo de la olanzapina con una confianza del 0.05 y 0.01, respectivamente, y no a otro factor (Cuadros 5 y 6) (Figura 2).

Mediante el empleo de haloperidol los valores observados de sus medias fueron 6, 6, 7, 5, 5, con valores de $p = 0.816$, $p = 0.028$, $p = 0.033$, $p = 0.319$, $p = 0.405$, respectivamente; los efectos observados en los días tres y seis, donde se muestra reducción de la severidad, son atribuibles estadísticamente al fármaco empleado y, posteriormente, un empeoramiento del trastorno no atribuibles al fármaco.

En el caso del uso de risperidona fue en los días 1, 3, 6, 9 y 10 en donde los valores de sus medias fueron los siguientes: 5, 5, 6, 7, 6 y sus valores p, respectivamente a las medias, fueron de $p = 0.816$, $p = 1.000$, $p = 0.178$, $p = 0.008$, $p = 0.004$; los resultados obtenidos muestran que la dosis empleada u otro factor atribuible estadísticamente al fármaco empleado, pudo originar el incremento de la severidad del cuadro de delirium, como se puede observar en los cuadros y figuras, respectivamente.

La evaluación de la mejoría de la patología con el instrumento CGI-I mostró que tanto la olanzapina como el haloperidol presentaron los mejores resultados comparativamente con risperidona, que se mantuvo oscilante pero nunca mos-

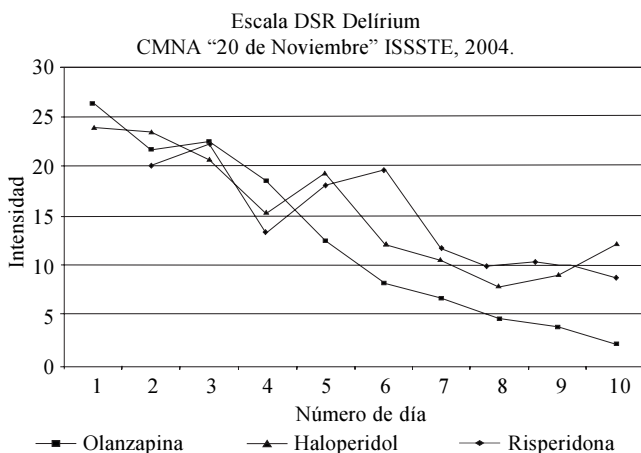


Figura 1. Medias por día de escala DSR y fármaco empleado.

Cuadro 3. Medias por día de escala DSR y fármaco empleado.

DSR	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Olanzapina	26	22	22	19	12	8	7	4	4	2
Haloperidol	24	23	21	15	19	12	10	8	9	12
Risperidona	20	20	22	13	18	20	12	10	10	9

Cuadro 4. Correlación de psicofármacos mediante evaluación de escala DSR, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, 2004.

Fármaco	DSR1	DSR3	DSR6	DSR9	DSR10
Olanzapina	0.093	0.776	0.031	0.000	0.009
Haloperidol	0.832	0.567	0.635	0.307	0.065
Risperidona	0.052	0.776	0.004	0.044	0.575

Cuadro 5. Medias de CGI-S por día y fármaco empleado.

CGI-S	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Olanzapina	6	5	5	4	4	3	2	2	2	2
Haloperidol	6	5	6	6	5	7	6	6	5	5
Risperidona	5	6	5	6	5	6	5	6	7	6

Cuadro 6. Correlación de psicofármacos mediante evaluación de escala CGI-S, CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, 2004.

Fármaco	CGIS1	CGIS3	CGIS6	CGIS9	CGIS10
Olanzapina	0.641	0.028	0.000	0.000	0.000
Haloperidol	0.816	0.028	0.033	0.319	0.405
Risperidona	0.816	1.000	0.178	0.008	0.004

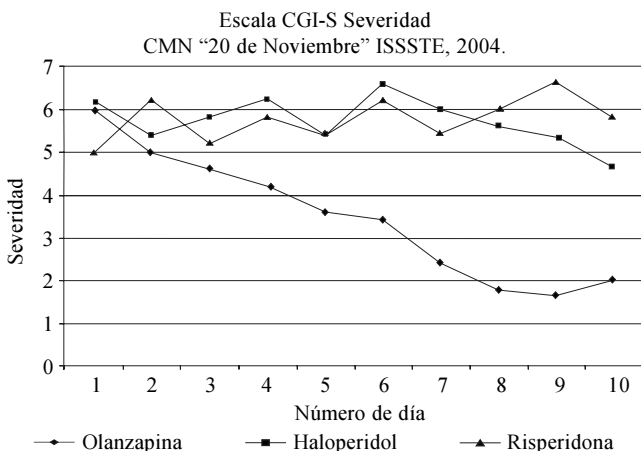


Figura 2. Medias de CGI-S por día y fármaco empleado.

tró una mejoría clínica objetiva, al menos estadísticamente atribuible.

Las medias observadas con el empleo de olanzapina fueron de 4, 4, 2, 1, 1 de los días 1, 3, 6, 9, 10, respectivamente, con valores de $p = 0.061$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.002$ de los días 3, 6, 9, 10, con significancia estadística a partir del día seis, con un nivel de confianza de 0.01, indicando que las modificaciones de los valores observados mediante CGI-I

del delirium fueron debidas al empleo de olanzapina y no a otro factor (Cuadros 7 y 8) (Figura 3).

Mediante el empleo de haloperidol, los valores observados de sus medias fueron 4, 4, 4, 4, 3 con valores de $p = 0.374$, $p = 0.902$, $p = 0.936$, $p = 0.688$ de los días 3, 6, 9, 10, respectivamente, indicando que las modificaciones de las medias evaluadas a través del instrumento se debieron a otro factor distinto al fármaco, es decir, la mejoría se debió a otro elemento, que en términos generales no fue mucha.

Con risperidona fue en los días 1, 3, 6, 9 y 10, los valores de sus media fueron los siguientes: 4, 6, 5, 6, 5, y sus valores p , respectivamente, a las medias fueron $p = 0.002$, $p = 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.013$; los resultados indican la falta de mejoría e incluso empeoramiento del mismo, complementándose el resultado con los datos obtenidos con el instrumento anterior, los cuales tienen una confianza predominantemente de 0.01.

Dentro de los objetivos del estudio se encontraba determinar la seguridad de los fármacos a emplear, por lo que se aplicó la escala ESEP donde podemos observar los siguientes resultados:

Las medias de ESEP observadas con el empleo de olanzapina fueron de 0, 1, 1, 0, 0 de los días 1, 3, 6, 9, 10, respectivamente, con valores de $p = 0.779$, $p = 0.037$, $p = 0.002$, $p = 0.000$ de los días 3, 6, 9, 10, con nivel de confianza de

Cuadro 7. Media de CGI-I distribuido por día y fármaco empleado.

CGI-I	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Olanzapina	4	4	4	4	3	2	2	2	1	1
Haloperidol	4	3	4	4	4	4	3	4	4	3
Risperidona	4	6	6	5	4	5	4	5	6	5

Cuadro 8. Correlación de psicofármacos mediante evaluación de escala CGI- I mejoría; CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, 2004.

Fármaco	CGII3	CGII6	CGII9	CGII10
Olanzapina	0.061	0.000	0.000	0.002
Haloperidol	0.374	0.902	0.936	0.688
Risperidona	0.002	0.001	0.001	0.013

0.05 y 0.01, respectivamente, con significancia estadística a partir del día 3, indicando que el nivel de síntomas extrapiramidales fueron atribuibles al fármaco empleado; por lo tanto y debido al nivel de síntomas presentados, gradualmente podemos concluir que dichos efectos son considerados como mínimos (Cuadros 9 y 10) (Figura 4).

Mediante el empleo de haloperidol los valores observados de sus medias fueron de 0, 1, 3, 4, 4 para los mismos días considerados, con valores de $p = 0.145$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, indicando que la presencia de síntomas extrapiramidales, evaluados a través del instrumento ESEP, estadísticamente nos indica que se debieron al empleo del fármaco y no a otro factor que en general mostró el mayor índice de síntomas.

En la risperidona los resultados de los días 1, 3, 6, 9 y 10 mostrados fueron los siguientes: 0, 0, 1, 2, 2 y sus valores p , respectivamente, a las medias fueron de $p = 0.251$, $p = 0.043$, $p = 0.010$, $p = 0.005$ de los días 3, 6, 9, 10, dichos resultados indican que la presencia de los síntomas extrapiramidales fueron considerados de leves a moderados, a partir del día 6 con un nivel de confianza de 0.05 y 0.01, respectivamente.

Discusión

Los resultados obtenidos mediante este estudio nos sugieren que es necesario realizar mayor investigación clínica sobre el uso de alternativas terapéuticas en entidades psiquiátricas, que son más frecuentes de lo que en realidad parece; en términos generales podemos observar que el empleo de olanzapina en los pacientes del grupo A presentó una mejoría clínica mayor, una menor presencia de síntomas extrapiramidales, por lo que su seguridad y tolerabilidad fueron adecuadas a las dosis empleadas; la efectividad y eficiencia del mismo fueron suficientes y estadísticamente atribuibles al fármaco empleado.

Por otro lado, es conocido que el “estándar de oro”, como ha sido considerado el haloperidol para el delirium, mostró la mayor presencia de síntomas extrapiramidales y una respuesta clínica leve medida a través de los instrumentos empleados, por lo que es un fármaco que requiere más estudios donde sea posible recurrir a variables que nos puedan dar a conocer con mayor precisión su comportamiento farmacodinámico y farmacocinético.

El empleo de risperidona en el delirium ha sido estudiado en menor medida por otros investigadores; sin embargo, co-

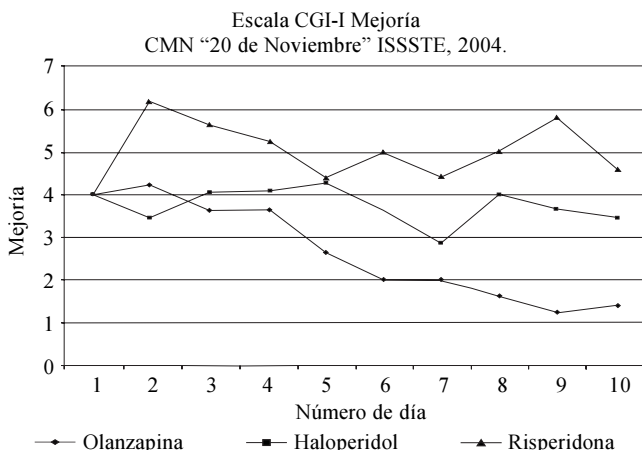


Figura 3. Medias de CGI-I por día y fármaco empleado.

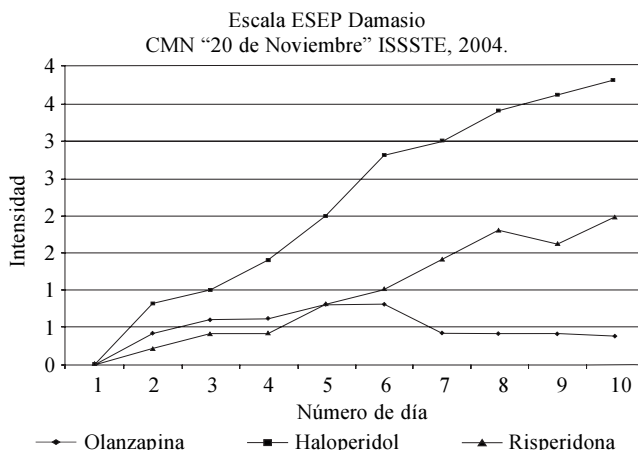


Figura 4. Medias de CGI-S por día y fármaco empleado.

Cuadro 9. Medias de ESEP por día y fármaco empleado.

ESEP	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Olanzapina	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Haloperidol	0	1	1	1	2	3	3	3	4	4
Risperidona	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2

Cuadro 10. Correlación de psicofármacos mediante evaluación de escala ESEP, CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, 2004.

	ESEP3	ESEP6	ESEP9	ESEP10
Olanzapina	0.779	0.037	0.002	0.000
Haloperidol	0.145	0.000	0.000	0.000
Risperidona	0.251	0.43	0.010	0.005

inciendiando con ellos, la respuesta observada no es del todo satisfactoria y en determinado punto puede incrementar la sintomatología misma de la entidad, de tal forma que igualmente es necesario continuar la línea de investigación.

Conclusiones

Conviene continuar la línea de investigación desarrollada en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", evitando limitar sus recursos a la atención que, sin lugar a dudas, es un elemento insustituible y fundamental; sin embargo, se cuenta con los recursos humanos y materiales para ello.

El empleo de olanzapina en las dosis empleadas en este estudio es eficiente, eficaz y seguro para el tratamiento del delirium, comparativamente con el empleo de haloperidol, psicofármaco que es útil; sin embargo, al menos este estudio tuvo menos ventajas sobre la olanzapina.

El uso de olanzapina, del mismo modo, tiene mayor eficacia, eficiencia y seguridad comparativamente con la risperidona, ya que nuestros resultados así lo demostraron.

Referencias

1. Soriano P, Valencia F, Zárate A, García S, Meza E, Hernández S. Análisis estadístico del Delirium en un Servicio de Psiquiatría de Enlace. *Psiquiatría Biológica* 2003.
2. Valencia F, Ochoa M, Soriano P. Perfil de morbilidad y comorbilidad en un Servicio de Psiquiatría de Enlace. *Psiquis* 2002; 11(4).
3. Franco K, Litaker D, Locala J, et al. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 2001; 42: 68-73.
4. Fisher BW, Flowerdew G. A simple model for predicting postoperative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 175-8.
5. Cole MG, McCusker J, Bellavance F, Primeau FJ, Bailey RF, Bonycastle MJ, et al. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *CMAJ* 2002; 167(7): 753-9.
6. Trepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23: 89-97.
7. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097-101.
8. Soriano P, Valencia F, Zárate A, García S, Meza E, López P. Análisis estadístico del delirium en un Servicio de Psiquiatría de Enlace II. *Psiquiatría Biológica, España*. Aceptado por publicarse en Septiembre-Diciembre 2003.
9. Anderson SD, Hewko RA. Letters, studying delirium. *Canad Med Associat J* 2003; 168(5).
10. Sikich N, Lerman J. Letter to the editor, Emergence delirium: statistically significant or not? *J Clin Anesth* 2001; 2(13).
11. Van Der Mast RC, Van Den Broek WW, Fekkes D, Peplinkhuizen L, Habbema DF. Incidence of a preoperative predictors for delirium after cardiac surgery. *J Psychosom Res* 1999; 46(5): 479-83.
12. Fisher BW, Flowerdew G. A simple model for predicting postoperative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 175-8.
13. Gustafson Y, Brannstrom B, Berggren D, et al. A geriatric anesthetic program to reduce acute confounding states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 655-62.
14. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, et al. Postoperative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 759-67.
15. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223-32.
16. Litaker D, Locala J, Franco K, et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 84-9.

17. Wise MG, Trzepacz PT. Delirium (confusing states). In: Rundall JR, Wise MG (Eds.). *Textbook of consultation-liaison psychiatry*. Washington, D.C.: American Psychiatric; 1996, p. 258-74.
18. Aakerlund LP, Rosenberg J. Writing disturbances: an indicator for postoperative delirium. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 245-57.
19. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. *Arch Intern Med*; 155: 461-5.
20. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Int Anesth Res Soc* 1998; 86: 781-5.
21. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective non-cardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9.
22. Winawer N. Postoperative medical complications: postoperative delirium. *Med Clin North Am* 2001; 85(5).
23. Gleason OC. Problem-oriented diagnosis, delirium. *Am Fam Physic* 2003; 67(5).
24. Fan JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsych* 2000; 5: 64-74.
25. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAM* 1990; 263: 1097-101.
26. McCusker J, Cole M, Brhmowicz M, Primeau FF, Belizle E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 457-63.
27. Stiefel F, Holland J. Delirium in cancer patients. *Int Psychogeriatr* 1991; 3: 333-6.
28. Massie MJ, Holland JC, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1048-50.
29. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes and outcome of delirium in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-94.
30. De Stoutz ND, Tapper M, ChB, et al. Reversible delirium in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 103: 249-53.
31. Tune LE. Postoperative delirium. *Int Psychogeriatr* 1991; 3: 325-32.
32. Inoue SK, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669.
33. Hewko RA. Recognition, assessment and management of delirium in the geriatric patient. *BC Med J* 1996; 38: 480-3.
34. Mitchell A. Delirium in old age. *The Lancet Neurology* 2003; 2(5).
35. O'Keeffe ST, Chonchubhair AN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994; 73: 673-87.
36. Farrell KR, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2459-64.
37. Elie M, et al. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 204-12.
38. Pompei P, et al. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 809-15.
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
40. Kaplann HL, Saddock BJ. *Sinopsis de Psiquiatría*. 8a. Ed. Panamericana; 2000.
41. Hery EY, Bernal P, Brisset CH. *Tratado de Psiquiatría*. 8a. Ed. Masson; 1999.
42. Kandel E. *Principios de Neurociencias*. 4a. Ed. McGraw Hill; 2001.
43. De la Fuente R. *La Patología mental y su terapéutica*. 1a. Ed. FCE; 1997.
44. Kaplan HL, Saddock BJ. *Manual de Psiquiatría de Urgencias*. 1a. Ed. Panamericana Williams & Wilkins; 1997.
45. Curyto KJ, Johnson J, TenHeve T, Mossey J, Knott K, Katz IR. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 141-7.
46. Romper AH. *Estados agudos de confusión y coma*. En: Harrison (Ed.). *Principios de Medicina Interna*. 15a. Ed. Vol. 1. p. 159-68.
47. Breittbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, clorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospital AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231.
48. Di Salvio TG, O'Gara PT. Torsades de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *Clinic Cardiol* 1995; 18: 285.
49. Resnick M, Burton B. Droperidol vs. haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 298.