

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PROTOCOLO DE MANEJO DEL PACIENTE CON  
DELIRIO AGITADO EN LOS SERVICIOS DE  
EMERGENCIAS**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión  
del Programa de Estudios de Posgrado en  
Especialidades Médicas para optar al grado y  
título de Especialidad en Medicina de  
Emergencias**

**JOSÉ PABLO SÁNCHEZ VALVERDE**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2017**

# **PROCOLO DE MANEJO DEL PACIENTE CON DELIRIO AGITADO EN LOS SERVICIOS DE EMERGENCIAS**

## **Elaborado por:**

José Pablo Sánchez Valverde

## **Tutor:**

**Dr. Elder Albán Palma Mayorga**

Médico Asistente Especialista en Medicina de Emergencias

Hospital México

San José, Costa Rica

## **Revisado por:**

**Dra. Adriana Yock-Corrales M.D., MSc.**

Emergencióloga Pediatra, Epidemióloga

Servicio de Emergencias

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera"

Instructora PALS-AHA

Vicepresidente, **ASOCOME**

San José, Costa Rica

## **Derechos de autor**

Prohibida la reproducción total o parcial de este trabajo sin el permiso previo del autor.

## **AGRADECIMIENTO**

Ha sido un largo camino que no habría logrado recorrer sin el apoyo incondicional de Dios, quien me ha dado su fuerza y de mi familia, cuya comprensión, amor y ánimo me han sostenido en los tiempos más duros. A Natalia mi esposa y mis hijas Emma y Lucía, gracias por ser parte de mi vida y haber soñado conmigo para alcanzar esta meta, el tiempo ha dado fruto y les recompensaré todo lo que han sacrificado por mí.

A mis profesores de posgrado, por no guardarse ninguno de sus conocimientos para sí, guiarme, corregirme, enseñarme y confiar en que podía lograrlo durante estos tres años. A mis compañeros de curso, por hacer de esta experiencia una inolvidable.

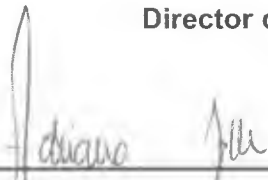
José Pablo Sánchez Valverde

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Medicina de Emergencias.



Dr. Elder Albán Palma Mayorga, Especialista en Medicina de Emergencias

**Director de Tesis**



Dra. Adriana Yock-Corralles M.D., MSc.

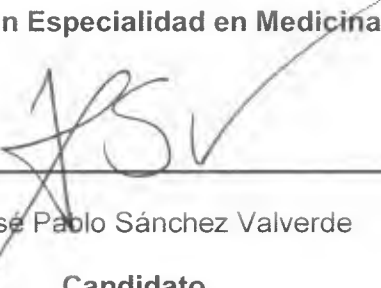
**Asesora**



Dr. Wilfredo Gómez Herrera, Especialista en Medicina de Emergencias

**Director**

**Programa de Posgrado en Especialidad en Medicina de Emergencias**



Dr. José Pablo Sánchez Valverde

**Candidato**

## ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico .....	3
2.1. Perspectivas clínicas.....	7
2.1.1. Perspectiva legal:.....	7
2.1.2. Perspectiva de los servicios médicos de emergencia prehospitalaria.....	8
2.1.3. Perspectiva del Departamento de Emergencia .....	8
2.2. Características clínicas .....	9
2.3. Diagnóstico diferencial .....	10
2.3.1. Condiciones que causan alteración del estado mental .....	10
2.3.2. Condiciones que causan muerte súbita .....	13
2.4. Tratamiento .....	13
2.4.1 Contención verbal .....	14
2.4.1.1 Procedimiento .....	14
2.4.1. Restricción mecánica .....	15
2.4.2. Restricciones químicas .....	17
2.4.2.1 Benzodiazepinas .....	17
2.4.2.2 Antipsicóticos .....	20
2.4.2.2.1 Efectos secundarios .....	23
2.4.2.2.1.1 Extrapiramidalismo.....	23
2.4.2.2.1.2 Discinesia tardía.....	23
2.4.2.2.1.3 Síndrome metabólico .....	24
2.4.2.2.1.4 Síntomas anticolinérgicos .....	24
2.4.2.2.1.5 Eventos cardiovasculares .....	24
2.4.2.2.1.5.1 Prolongación del intervalo QT y muerte súbita.....	24
2.4.2.2.1.5.2 Hipotensión ortostática.....	25

2.4.2.2.1.5.3 Síndrome neuroléptico maligno.....	25
2.4.2.3 Ketamina.....	26
2.4.2.3.1 Efectos secundarios.....	28
2.4.2.4 Propiedades Farmacocinéticas.....	29
2.4.3 Manejo de la hipertermia.....	31
2.4.4 Manejo de la acidosis.....	31
2.5. Protocolos.....	32
2.6 Propuesta de protocolo.....	33
3. Conclusiones generales y recomendaciones.....	40
4. Referencias Bibliográficas.....	42



## **RESUMEN**

El paciente agitado es una urgencia hospitalaria frecuente e importante, de consecuencias potencialmente graves e incluso fatales.

Se pueden citar entre las características más comunes de los pacientes identificados con delirio agitado hombres con una edad promedio de 36 años, hiperagresividad, comportamientos extraños, gran tolerancia al dolor, combativos, hipertérmicos y taquicárdicos. Además, el delirio agitado puede darse a causa del consumo de drogas estimulantes.

Debido a lo anterior, nace la incertidumbre sobre el manejo de este tipo de pacientes, en nuestros Servicios de Emergencias, para poder determinar y realizar un protocolo de manejo, así como poder conformar un equipo capaz de controlar al usuario violento o agitado.

Un adecuado manejo de estos pacientes puede evitar agresiones a otros individuos, mobiliario e incluso a ellos mismos, y una atención pronta con el tratamiento correcto ayuda a reducir la mortalidad.

## **ABSTRACT**

The agitated patient is a frequent and important hospital emergency, with potentially serious and even fatal consequences.

Among the most common characteristics of the patients identified with agitated delirium are men with an average age of 36 years, hyperaggressiveness, strange behaviors, great tolerance to pain, combative, hyperthermic and tachycardic. In addition, agitated delirium can occur because of the consumption of stimulant drugs.

Due to the above, the uncertainty about the management of this type of patients is born, in our Emergency Services, in order to determine and carry out a management protocol, as well as being able to form a team capable of controlling the violent or agitated user.

An adequate management of these patients can avoid aggressions to other individuals, furniture and even to themselves, and prompt attention with the correct treatment helps reduce mortality.

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Características Clínicas potenciales del delirio agitado 2009 <sup>3</sup> .....	6
Cuadro 2. AEIOU TIPS Causas de alteración del estado mental 2009 <sup>3</sup> .....	11
Cuadro 3. SMASHED2 Causas de alteración del estado mental 2009 <sup>3</sup> .....	12
Cuadro 4. Clasificación de Antipsicóticos 1999 <sup>21</sup> .....	21
Cuadro 5. Propiedades Farmacocinéticas de medicamentos para el control del Delirio agitado <sup>3</sup> .....	30
Cuadro 6. Protocolos de manejo del delirio agitado según ubicación en Estados Unidos de América 2009 <sup>3</sup> .....	32
Cuadro 7. Criterios diagnósticos de delirio agitado. <sup>3</sup> .....	35

## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Flujograma base para el manejo de pacientes con delirio agitado..	33
Imagen 2. Dispositivos de sujeción .....	37
Imagen 3. Flujograma de protocolo completo .....	39

## 1. Introducción

El paciente agitado es una urgencia hospitalaria frecuente e importante, de consecuencias potencialmente graves e incluso fatales. <sup>1</sup> Su manejo presenta dificultades, ya que generalmente se trata de un paciente escasamente colaborador y que puede presentar conductas agresivas o violentas, lo que entorpece mucho la labor médica habitual.

Las emergencias de comportamiento, representan alrededor de 1 de cada 20 visitas al Servicio de Emergencias, indiferentemente de la etiología, la violencia o agitación, constituye la mayoría de estas presentaciones.<sup>2</sup>

La violencia o agitación, son agravadas por largos tiempos de espera, por el ruido del Servicio de Emergencias y algunas veces por familiares y amigos del paciente, que pueden de igual forma estar agitados o intoxicados. <sup>2</sup> Todos estos factores pueden desencadenar o exacerbar las tendencias violentas en los pacientes.

Los pacientes agitados o alterados son de alto riesgo porque pueden representar una amenaza para el personal, daño a sí mismos y a otros usuarios del servicio, pueden tener comorbilidades o enfermedades peligrosas que sean el causal de su comportamiento violento.<sup>2</sup>

El médico de emergencias debe limitar rápidamente estos pacientes, identificar y tratar su etiología, al mismo tiempo, reducir los riesgos de lesiones a otros pacientes y al personal médico. También debe determinarse la disposición apropiada.<sup>2</sup>

Debido a lo anterior, nace la incertidumbre sobre el manejo de este tipo de pacientes, en nuestros Servicios de Emergencias, para poder determinar y realizar un protocolo de manejo, así como poder conformar un equipo capaz de controlar al usuario violento o agitado.

La realización de este trabajo tiene como finalidad, ser una herramienta inicial para el manejo del paciente con delirio agitado y violento en el Servicio de Emergencias, con esto poder generar uniformidad de criterios en el abordaje inicial. Además, reducir los potenciales daños al usuario, personal de salud y otros pacientes en el Servicio de Emergencias.

Se elaborará una guía clínica protocolizada, donde se definan las indicaciones y contra indicaciones de los diferentes procedimientos y terapias para los pacientes violentos y agitados, el mismo se podría aplicar de forma inicial al Servicio de Emergencias del Hospital México y posteriormente se realizaría la difusión en Servicios de Emergencias hospitalarios de nuestro sistema de salud.

#### **Objetivo principal**

- Realizar un protocolo de manejo de los pacientes con delirio agitado en el Servicio de Emergencias.

#### **Objetivos específicos**

- Definir las características clínicas de los pacientes con delirio agitado que consultan al Servicio de Emergencias.
- Establecer cuáles son las medidas farmacológicas y no farmacológicas de manejo del paciente con delirio agitado según la etiología del mismo, con mayor evidencia en la literatura.
- Elaborar un algoritmo de manejo del paciente con delirio agitado en el Servicio de Emergencias.

## 2. Marco teórico

El término delirio agitado, se ha utilizado para referirse a una subcategoría de delirio que ha sido descrito en forma retrospectiva en la literatura Médica. Con el tiempo, el concepto de delirio agitado ha llegado a la medicina de emergencias, al ambiente psiquiátrico, el policial, prehospitalario y a la literatura médico legal. En general se ha utilizado para describir un pequeño grupo de pacientes con un conjunto de síntomas similares.<sup>3</sup>

La dificultad que rodea la identificación clínica de delirio agitado es que el espectro de comportamientos y signos se superponen con muchos procesos clínicos de enfermedad. Muchas veces los tratamientos dirigidos a estas patologías alternativas pueden aliviar o exacerbar el cuadro clínico, lo que confunde aún más el diagnóstico.<sup>3</sup>

Ante la falta de una definición clara y etiológica, la decisión de clasificar al delirio agitado como un síndrome en lugar de una enfermedad única, es similar a la controversia que ha existido durante décadas sobre las causas de Síndrome de Muerte Súbita Infantil.<sup>3</sup>

A pesar del incremento de la investigación, la fisiopatología exacta del delirio agitado permanece sin identificarse. Algunas investigaciones recientes señalan posibles anomalías del transportador de dopamina como potencial causal. Eventualmente, pueden existir una serie de desencadenantes como susceptibilidad genética, sobredosis o abstinencia y otras condiciones multifactoriales tanto médicas y psiquiátricas.<sup>3</sup>

En la actualidad, el personal médico y no médico involucrado en la atención de estos pacientes no tienen una herramienta diagnóstica definitiva para reconocer al usuario con delirio agitado, este debe ser identificado por sus características clínicas. Esto también hace que sea muy difícil determinar la verdadera incidencia de esta patología.<sup>3</sup>

Históricamente, durante más de 150 años, ha habido informes de casos que no usan el término exacto de delirio agitado, sin embargo, describen una constelación similar de síntomas y características. Estos casos discuten el

comportamiento clínico y sus resultados son sorprendentemente similares al concepto moderno de delirio agitado.<sup>3</sup>

Estos casos históricos ocurrieron principalmente dentro de las instituciones que albergan personas con trastornos mentales en gran parte debido a la falta de tratamiento farmacológico efectivo durante ese período de tiempo. El comportamiento observado en esos pacientes se denominó Manía de Bell, en el nombre del Dr. Luther Bell, psiquiatra principal en el Asilo de McLane, en Massachusetts. Este médico fue el primero en describir una condición clínica muy similar al delirio agitado, que cobró la vida de más del 75% de los pacientes que la presentaron.<sup>4</sup>

La investigación histórica indica que los comportamientos agitados y las muertes después de una enfermedad psiquiátrica no controlada descrita en el siglo XIX parecieron disminuir drásticamente a mediados de la década de 1950. Esto se atribuye en gran parte al advenimiento de la terapia farmacéutica antipsicótica moderna, que cambió la práctica psiquiátrica que se mantenía hasta ese momento.

En la década de 1980, hubo un aumento dramático en el número de casos reportados con un comportamiento similar a una emergencia psiquiátrica agitada y agresiva. Mientras que algunos parecían ser enfermedades psiquiátricas sin control, la mayoría de estos casos se asociaron con la introducción y el abuso de cocaína en América del Norte.

Desde entonces, esta conexión entre el delirio agitado y la cocaína ha continuado. Además, ahora se ha reconocido que el delirio agitado se produce también en asociación con otras drogas ilícitas de abuso, así como con ciertos tipos de enfermedades mentales y sus tratamientos tanto por sobredosis como por abstinencia.



Antes de 1985, no había un único término unificador para describir el patrón clínico observado en estos pacientes. Ese mismo año, Wetli y Col, publican un subconjunto de muertes por cocaína utilizando por primera vez el término delirio agitado.<sup>5</sup>

El curso típico de un paciente en delirio agitado implica intoxicación aguda por drogas, a menudo un historial de enfermedad mental (especialmente aquellas condiciones que involucran paranoia), una lucha con la aplicación de la ley, utilización de restricción física o de control farmacológico, además de dispositivos eléctricos. Pueden presentar muerte súbita e inesperada, con una autopsia que no revela una causa definida de muerte por trauma o enfermedad natural.<sup>6-7</sup>

Epidemiológicamente, la incidencia exacta del delirio agitado es imposible de determinar, ya que no existe una definición estandarizada del caso para identificarlo. Además, es un diagnóstico de exclusión establecido por la autopsia y existe poca documentación sobre los sobrevivientes del síndrome. Un estudio observacional publicado sugiere que la incidencia de muerte entre los pacientes con signos y síntomas compatibles con delirio agitado es del 8,3%.<sup>8</sup>

Una revisión de la literatura revela características comunes entre los pacientes identificados con delirio agitado en el post-mortem. Más del 95% de todos los casos mortales son varones, con una edad promedio de 36 años. Estos sujetos son hiperagresivos, con comportamientos extraños, con gran tolerancia al dolor, combativos, hipertérmicos y taquicárdicos.

El consumo de drogas estimulantes, representa el primer escenario, incluyendo cocaína, metanfetaminas y fenciclidina (PCP), demuestran una asociación bien establecida con el delirio agitado y generalmente una elevada mortalidad por esta patología.<sup>9</sup>

Las personas con enfermedades psiquiátricas, constituyen el segundo escenario, pero claramente en menor proporción de casos y muertes por delirio agitado. La literatura menciona el cese abrupto de los medicamentos psicoterapéuticos como causa. Esto plantea la pregunta de que si los cambios

conductuales observados en este contexto representan síndromes de abstinencia, o son adaptaciones del sistema nervioso central a los medicamentos o exacerbación de la enfermedad subyacente. Con menos frecuencia, el debut de una enfermedad psiquiátrica (manía o psicosis) se presentará con delirio agitado.<sup>10</sup>

Durante un período de dos años, la policía canadiense registró la presencia o ausencia de 10 características clínicas potenciales delirio agitado en las interacciones entre la policía y el público. (Cuadro 1) De los 698 encuentros que involucraron el uso de la fuerza, se identificaron 24 casos probables, basados en la presencia de un comportamiento anormal percibido y al menos 6 de 10 criterios clínicos potenciales para delirio agitado.<sup>5</sup>

<b>Presentación</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Tolerancia al dolor</b>	100 %
<b>Taquipnea</b>	100 %
<b>Sudoración</b>	95 %
<b>Agitación</b>	95 %
<b>Hipertermia táctil</b>	95 %
<b>Irrespeto a la autoridad</b>	90 %
<b>Fuerza inusual</b>	90 %
<b>Vestimenta inapropiada</b>	70 %
<b>Atracción por los espejos/vidrios</b>	10 %

Cuadro 1. Características Clínicas potenciales del delirio agitado 2009<sup>3</sup>

La fisiopatología del delirio agitado es compleja y poco conocida. La manifestación fundamental es delirio. Existen varias asociaciones potenciales, que incluyen el abuso de drogas estimulantes, la enfermedad psiquiátrica, el retiro de drogas psiquiátricas y los trastornos metabólicos. Las manifestaciones específicas varían entre los diferentes casos. No se ha logrado establecer del todo por qué algunos casos progresan a la muerte y otros no.<sup>3</sup>

La caracterización anatómica y molecular de este grupo de pacientes con delirio agitado fatal se ha centrado principalmente en el examen cerebral post mortem. Los resultados demuestran una pérdida del transportador de dopamina en el cuerpo estriado de los consumidores crónicos de cocaína que mueren bajo custodia policial de delirio agitado.<sup>11</sup> Esto sugiere que una vía para el desarrollo de delirio agitado es la estimulación excesiva de dopamina en el cuerpo estriado.

Los receptores hipotalámicos de dopamina son responsables de la termorregulación. Las alteraciones de la neurotransmisión de dopamina pueden ayudar a explicar la hipertermia observada en muchos pacientes con delirio agitado. Los estudios post-mortem en estos pacientes han demostrado niveles elevados de proteínas de choque térmico. Esta hipótesis central también proporciona una relación con la etiología psiquiátrica.<sup>3</sup>

## **2.1. Perspectivas clínicas**

### **2.1.1. Perspectiva policial**

Un oficial de la ley a menudo está presente con una persona que sufre de delirio agitado, porque en la realidad actual se necesitaría de la acción policial para intentar controlar a estos pacientes. Muchas veces para los oficiales es difícil y casi imposible reconocer esto como una emergencia médica, su función se centrará en intentar controlar a una persona irracional, físicamente resistente y deberá preocuparse por la seguridad de todos los involucrados.

Dado el comportamiento irracional, violento, peligroso y letal de un sujeto en delirio agitado, hará que cualquier interacción con una persona la ponga en riesgo de una lesión significativa o de la muerte.

Desafortunadamente, casi todo lo que se les enseña a los oficiales de la ley, sobre el control de los sujetos, depende de que el sospechoso sea racional, apropiado o que responda con los estímulos dolorosos. Las herramientas y tácticas que son tradicionalmente efectivas para controlar sujetos resistentes, probablemente sean menos efectivos en sujetos personas con delirio agitado.<sup>8</sup>

Los oficiales deben estar capacitados para reconocer y manejar sujetos con delirio agitado.

### **2.1.2. Perspectiva de los servicios médicos de emergencia prehospitalaria**

El personal de despacho necesita pistas de las llamadas para reconocer el personal puede estar respondiendo a un caso de delirio agitado. Esto debería desencadenar la respuesta de múltiples agentes del orden público además del personal prehospitalario.<sup>3</sup>

El personal de prehospitalario debe ser entrenado en el reconocimiento de los signos y síntomas de delirio agitado. Tienen que reconocer los riesgos para la seguridad personal y de los sujetos que tratan, también brindaran una atención oportuna.<sup>3</sup>

El papel de los oficiales de seguridad es controlar a la persona con delirio agitado, para que tan pronto como se haya obtenido el control, el personal prehospitalario reconozca que se trata de una emergencia médica y asuma la responsabilidad de la evaluación y el cuidado del paciente.<sup>3</sup>

### **2.1.3. Perspectiva del Departamento de Emergencias**

Los médicos de urgencias deben ser educados acerca de las características clínicas del delirio agitado y deben incluirlo en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con alteración del estado mental y agitación. El índice de sospecha se incrementa en pacientes agitados que se encuentran bajo la custodia de las fuerzas policial; sin embargo, esta es una entidad clínica que puede ingresar al servicio de urgencias de cualquier forma (personal prehospitalario, detenido, ambulatorio, etc.).<sup>3</sup>

Los médicos deben reconocer que este síndrome es una interacción multifactorial de delirio y agitación, que conduce a hipertermia y acidemia profunda, a menudo en el contexto del abuso de drogas estimulantes. Independientemente de la etiología, el delirio agitado puede ser fatal en algunos pacientes.<sup>12</sup>

## **2.2. Características clínicas**

Las características mínimas para que el delirio agitado se considere incluyen: la presencia de delirio y un estado agitado o agresivo. Tal como se describe en el DSM-V, las características del delirio son constantes y se definen por una alteración de las funciones mentales superiores que de manera aguda, transitoria y global producen alteración del nivel de atención. La alteración perceptual se desarrolla en un corto período de tiempo (generalmente de horas a días), puede fluctuar durante el transcurso del día y no se explica por una demencia subyacente.<sup>13</sup>

La combinación de delirio, agitación psicomotora y excitación fisiológica diferencia al delirio agitado de otros procesos que solo inducen el delirio. De manera similar, los sujetos que son agitados o violentos pero que no demuestran características de delirio simplemente no cumplen con la definición del mismo.<sup>3</sup>

Los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados son los siguientes: sujeto masculino, edad promedio 36 años, comportamiento bizarro o destructivo que ocasionó llamadas a la policía, consumo de drogas estimulantes, sospecha de enfermedad psiquiátrica, desnudez o vestimenta inapropiada para el ambiente, comportamiento errático o violento, fuerza física inusual, falta de reconocimiento o respuesta a la presencia policial en la escena, lucha continua a pesar de inmovilización, colapso cardiovascular inmediatamente después de la lucha, incapacidad para ser reanimado en la escena, y la ausencia de una causa orgánica específica de muerte. La presencia de estas manifestaciones, aumenta el riesgo de mortalidad.<sup>6</sup>

En resumen, el cuadro clínico es de un estado agitado y delirante con disregulación autonómica. Se manifiesta a través de una hiperactivación simpática, con hipertermia frecuente, anomalías en los signos vitales y acidosis metabólica. Para algunos, el síndrome clínico podría progresar hasta provocar la muerte.<sup>4</sup>

## **2.3. Diagnóstico diferencial**

Casi cualquier droga, toxina, afección psiquiátrica o médica, puede causar cambios agudos en el comportamiento o en el estado mental. El público en general, los oficiales de la ley, el personal prehospitalario e incluso el personal médico altamente capacitado pueden no ser capaces de discriminar e identificar claramente la causa de una alteración aguda del comportamiento o diferenciar una enfermedad orgánica específica del delirio agitado.

### **2.3.1. Condiciones que causan alteración del estado mental**

El estado mental alterado puede estar asociado a una amplia gama de signos y síntomas clínicos. Las manifestaciones de la alteración del estado mental pueden variar desde coma hasta confusión leve o agitación incontrolada y delirio.

Las mnemotecnias AEIOU TIPS (Cuadro 2) o SMASHED 2 (Cuadro 3) proporcionan un diagnóstico diferencial de alteración del estado mental.<sup>14</sup> Algunas etiologías pueden ser sugeridas por observación clínica, toxindromes obvios, historia clínica, edad del paciente o circunstancias que rodean el evento agudo. A menudo se requieren pruebas exhaustivas, una evaluación y observación prolongadas para revelar por completo la etiología de forma aguda. Como tal, las intervenciones para salvar vidas deben iniciarse antes de obtener un diagnóstico específico.

<b>Letra</b>	<b>Descripción</b>
<b>A</b>	Alcohol
<b>E</b>	Endocrino, encefalopatía, electrolitos
<b>I</b>	Insulina (hipoglicemia)
<b>O</b>	Oxígeno, opiáceos
<b>U</b>	Uremia
<b>T</b>	Toxinas, trauma, temperatura
<b>I</b>	Infección
<b>P</b>	Psiquiátrico, porfiria
<b>S</b>	Stroke, shock, subaracnoidea (hemorragia)

Cuadro 2. AEIOU TIPS Causas de alteración del estado mental 2009 <sup>3</sup>

<b>Letra</b>	<b>Etiología</b>	<b>Descripción</b>
<b>S</b>	<b>Sustrato</b>	Glucosa/tiamina
	<b>Sepsis</b>	
<b>M</b>	<b>Meningitis</b>	Infecciones SNC, HIV
	<b>Mental</b>	Psicosis aguda, manía, depresión
<b>A</b>	<b>Alcohol</b>	Intoxicación o abstinencia
	<b>Accidente</b>	Trauma de cráneo
<b>S</b>	<b>Seizure (convulsión)</b>	O post-ictal
	<b>eStimulantes</b>	Cocaína, anfetaminas, cafeína, PCP, LSD, antihistamínicos, atropina
<b>H</b>	<b>Hiper</b>	Hipertensión, hipertiroidismo, hipercapnia, hipertermia
	<b>Hipo</b>	Hipotensión, hipotiroidismo, hipoxia, hipotermia
<b>E</b>	<b>Encefalopatía</b>	Hepática, HIV, urémica, hipertensiva, plomo
	<b>Electrolitos</b>	Hiper/hipo natremia, hipercalcemia, hipermagnesemia
<b>D</b>	<b>Drogas</b>	Intoxicación o abstinencia
	<b>No olvide otras drogas</b>	Monóxido carbono, litio, salicilatos, esteroides, NMDA, antipsicóticos, drogas de diseño

Cuadro 3. SMASHED2 Causas de alteración del estado mental 2009<sup>3</sup>

Con respecto al delirio agitado, se pueden encontrar varias entidades específicas que causan alteración del estado mental y pueden imitar a un delirio agitado, seguidamente se mencionan de forma detallada:

1. La hipoglicemia se ha asociado con comportamiento violento y una apariencia de intoxicación. El diagnóstico se puede realizar de manera rápida, mediante la determinación de la glicemia y la respuesta a la administración de glucosa.



2. Golpe de calor puede manifestarse como hipertermia táctil, rhabdomiolisis y delirio. Puede asociarse con el uso de neurolepticos y enfermedades mentales.<sup>15</sup>
3. El síndrome serotoninérgico y el síndrome neuroleptico maligno (SNM) pueden compartir algunas características clínicas con el delirio agitado. Sin embargo, generalmente no comparten el comportamiento violento, ni agresivo manifestado por estos pacientes.<sup>3</sup>
4. Los problemas psiquiátricos pueden parecerse al delirio agitado. Algunos pacientes experimentan trastornos de conducta directamente debido a la abstinencia de medicamentos psicotrópicos o el incumplimiento de los mismos. El abuso de sustancias también es muy común en pacientes psiquiátricos. Muchas afecciones psiquiátricas en sí mismas, incluida la esquizofrenia paranoide aguda, el desorden bipolar e incluso la ira emocional derivada de circunstancias sociales estresantes agudas, pueden simular un estado similar al delirio agitado.<sup>3</sup>

### **2.3.2. Condiciones que causan muerte súbita**

La muerte repentina e inesperada es el sello distintivo del delirio agitado. El diagnóstico diferencial de muerte súbita incluye muerte cardiaca súbita inducida por isquemia o por fármacos, Takotsubo, síndrome de QT prolongado hereditario o adquirido y el síndrome de Brugada.<sup>3</sup>

## **2.4. Tratamiento**

En ausencia de definiciones claramente establecidas, además de carencia de estudios clínicos prospectivos, el tratamiento del delirio agitado sigue siendo en gran medida especulativo y orientado al consenso de expertos, dirigido hacia la atención de apoyo, la reversión de anomalías clínicas y de laboratorio.<sup>2-3-4-</sup>

10

La mayoría de las autoridades, postulan el uso beneficioso de la sedación química agresiva como primera línea de intervención. Al igual que con cualquier paciente críticamente enfermo, el tratamiento debe proceder

simultáneamente con la evaluación de las causas desencadenantes o la patología adicional.<sup>3</sup>

Después de lograr el control físico adecuado, la evaluación médica y el tratamiento deben iniciarse de inmediato. La evaluación inicial debe incluir la evaluación de los signos vitales, la monitorización cardíaca, la colocación de acceso endovenoso, la medición de la glucosa y la oximetría de pulso.

#### **2.4.1 Contención verbal**

Se debe iniciar con un abordaje de contención verbal donde el objetivo será calmar la situación, disminuyendo de esta forma la ansiedad, hostilidad y agresividad, reduciendo la tendencia a la violencia.

Se transmitirá al paciente tanto en forma verbal como no verbal que la intención del personal de salud es ayudarlo en su enfermedad, esto puede ser utilizado en aquellos casos en que la presentación clínica sea moderada.<sup>2</sup>

##### **2.4.1.1 Procedimiento**

Las recomendaciones para tratar a los pacientes de delirio agitado con la contención verbal son las siguientes:

- Revisar la historia clínica del paciente.
- Vigilar signos de alarma (tono de voz, tensión muscular, hiperactividad motora, agitación creciente y amenazas).
- Mostrarse firme y con seguridad.
- Mantener distancia de seguridad y asegurar una vía de salida.
- Ser respetuoso en todo momento.
- Utilizar un tono de voz calmado y neutral.
- Evitar discutir y responder hostilmente.

Si no se puede controlar la situación, se debe proceder a otro tipo de intervención y solicitar ayuda.

### **2.4.1. Restricción mecánica**

En sujetos que no responden a las técnicas tradicionales de calmar verbalmente, las medidas de control físico y farmacológico son un requisito previo para la evaluación médica. Cuando sea necesario, esto se debe lograr de la manera más rápida y segura posible.<sup>3</sup> Diversas investigaciones indican que la lucha física contribuye mucho más a la liberación de catecolaminas endógenas y la acidosis metabólica que directamente se ven asociadas con un incremento en la morbilidad.<sup>6-7-8-12</sup>

Siempre que sea posible, el médico no debe participar en la colocación de los dispositivos de restricción para preservar la relación médico-paciente. El equipo idealmente debería constar de al menos cinco miembros entrenados, con experiencia. Deben ingresar a la sala al unísono, como una demostración de fuerza y decirle al paciente por qué deben colocarle las restricciones. El líder debería moverse a la cabecera de la cama, los cuatro miembros restantes tomarán cada uno una extremidad. Mientras el líder explica el proceso al paciente, supervisa el equipo, las extremidades quedarán inmovilizadas.<sup>16</sup>

La selección del tipo y posición de restricción debe ser individualizada; por ejemplo no es necesario contener a un paciente anciano agitado con demencia de la misma manera que un paciente agresivo y musculoso intoxicado por cocaína.<sup>16</sup>

Existen diferentes tipos de dispositivos diseñados específicamente para restringir a los pacientes, los mismos están fabricados de gran variedad de materiales que incluyen poliuretano, polipropileno, cuero y tela suave; el cierre es hecho con velcro o hebillas.<sup>16</sup> Cada institución utiliza un tipo específico de dispositivo.

Debe evitarse el uso de amarras improvisadas hechas de ropa de cama, sábanas, camisas y batas, ya que tienen que aplicarse extremadamente herméticas para que funcionen, pueden apretarse aún más a medida que el paciente se mueve y lucha, por lo que se asocia con un mayor riesgo de iatrogenia.

La posición recomendada para la restricción del paciente ha variado a lo largo de los años. La posición supina es la preferida en la restricción de pacientes agitados en el Servicio de Emergencias. Facilita el acceso al paciente para intervenciones médicas, como exploración neurológica, intubación o colocación de catéter venoso central. Esta es la posición de elección cuando se sospecha que el paciente pueda tener lesiones de la columna cervical. La posición lateral es útil si el paciente tiene un riesgo de aspiración. Idealmente, un brazo debe estar atado hacia arriba y el otro hacia abajo. Esto disminuye la cantidad de fuerza y el impulso que lucha puede generar.<sup>16</sup>

El compromiso respiratorio en pacientes restringidos ha estado en investigación. El uso de restricciones en decúbito prono se asocia con casos de muerte inesperada causado por asfixia posicional.<sup>17</sup> Todas las sujeciones causan un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar.<sup>18</sup>

Las restricciones físicas pueden causar varias complicaciones. La más común es la ruptura de la piel en el sitio de la restricción, que puede asociar lesión neurovascular. Esto se incrementa significativamente con dispositivos improvisados. Menos comúnmente, los pacientes que continúan luchando, ya con la sujeción mecánica colocada pueden desarrollar rabdomiolisis, condición que tiene el potencial de provocar lesión renal aguda y muerte.<sup>16</sup>

Varias muertes repentinas se han reportado en pacientes restringidos físicamente, Pollanen y otros, publican en 1998 una revisión de los registros del forense de Ontario, de 1988 a 1995, donde encontraron 21 casos de muertes de personas con delirio que estaban con restricciones físicas.<sup>19</sup>

La observación constante y la reevaluación de un paciente restringido son cruciales. Sin vigilancia, los pacientes han derrumbado las camillas, vomitado y aspirado. Entrenando al personal en signos de asfixia posicional y cómo aliviarlos puede disminuir estas situaciones y limitar el daño al paciente.<sup>16</sup>

Las restricciones químicas deberían suplantarse las restricciones físicas cuando la seguridad lo permita. Estas restricciones deben eliminarse por completo cuando la condición clínica del paciente lo amerite.<sup>16</sup>

### **2.4.2. Restricciones químicas**

Las restricciones químicas se usan para disminuir la ansiedad, la incomodidad, minimizar los trastornos de comportamiento y ayudar a revertir la causa subyacente de agitación. Las restricciones físicas pueden inducir hipertermia e incluso rhabdomiólisis, por esto los pacientes deben sedarse antes de restringirse mecánicamente.<sup>16</sup>

La restricción química ideal tiene que ser eficaz, de inicio rápido y titulable. Existen varios de esos medicamentos disponibles para su uso en el servicio de urgencias. El médico debe tener un amplio arsenal porque cada medicamento tiene indicaciones y complicaciones específicas.<sup>14</sup>

A continuación se describen los fármacos más frecuentemente utilizados. Posteriormente se incluirá en el protocolo de tratamiento farmacológico cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a cada caso.

#### **2.4.2.1 Benzodiazepinas**

Las benzodiazepinas son agentes hipnóticos sedantes que han estado en uso clínico desde la década de 1960. La primera benzodiazepina, el clordiazepóxido, fue descubierta accidentalmente en 1954 por el científico austriaco Leo Sternbach. Tres años más tarde, se comercializó como un medicamento terapéutico bajo la marca Librium. Después del clordiazepóxido en 1963, se produjo el diazepam seguido por otros múltiples compuestos en los años posteriores.<sup>20</sup>

Se utilizan por sus múltiples efectos como sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivantes, mio-relajantes, para los estados de abstinencia, el insomnio y la agitación. Con frecuencia se combinan con otros medicamentos para la sedación en procedimientos médicos. Debido a sus muchos usos, las benzodiazepinas se prescriben ampliamente y hay cerca de 50 agentes diferentes disponibles en todo el mundo. La alta incidencia de sobredosis de refleja lo frecuente de su uso y disponibilidad generalizados.<sup>20-21</sup>

Las benzodiazepinas son bases orgánicas con un anillo común benzodiazepínico. Todas poseen un radical en la posición del carbono 7,

generalmente cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) (diazepam, flurazepam, oxazepam, temazepam, etc) o nitrito ( $\text{NO}_2$ ) (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam). Las diversas sustituciones laterales determinan la potencia, la duración de la acción, la actividad del metabolito y la tasa de eliminación de agentes específicos.<sup>21-22</sup>

Las benzodiazepinas ejercen su principal efecto farmacodinámico a través de la modulación de los receptores de GABA del sistema nervioso central, potenciando así los efectos del GABA endógeno, que es el principal neurotransmisor inhibitorio. Los receptores GABA se encuentran divididos en tres subtipos, receptores GABA-A, GABA-B y GABA-C. Los receptores GABA-A se componen de cinco subunidades que juntas forman el canal de cloruro, que principalmente media la excitabilidad neuronal (convulsiones), cambios rápidos de humor, ansiedad clínica y sueño. Los receptores GABA-B median la memoria, el estado de ánimo y la analgesia. El papel de los receptores GABA-C sigue sin estar claro.<sup>23</sup>

Las benzodiazepinas no alteran la síntesis, liberación o metabolismo del GABA, sino que potencian sus acciones inhibitorias, al aumentar la unión al receptor. Esta unión aumenta el flujo de iones cloruro a través del canal iónico GABA, causando hiperpolarización postsináptica y con esto una disminución en la capacidad de iniciar un potencial de acción.<sup>24</sup>

Desde el punto de vista farmacocinético, las benzodiazepinas se dividen en tres grupos según la duración de la vida media: acción corta (vida media inferior a 12 horas), acción intermedia (vida media entre 12 y 24 horas) y acción prolongada (vida media más de 24 horas).<sup>25</sup>

Las benzodiazepinas de acción corta generalmente tienen pocos metabolitos activos, no se acumulan con dosis repetidas y demuestran una depuración que no se ve afectada en gran medida por la edad ni la enfermedad hepática. Los ejemplos son triazolam y oxazepam. Aunque el midazolam posee una vida media corta, tiene metabolitos activos que pueden acumularse con dosis repetidas.<sup>25</sup>

Las benzodiazepinas de acción intermedia incluyen lorazepam y temazepam. Las de acción prolongada tienen metabolitos farmacológicamente activos, se

acumulan en los tejidos después de dosis múltiples y demuestran un aclaramiento alterado en pacientes mayores y en aquellos con enfermedad hepática. Los ejemplos incluyen diazepam y clordiazepoxido.<sup>25</sup>

Se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal, la mayoría son altamente lipofílicas, con gran unión a proteínas. El metabolismo es principalmente hepático. Dentro del hígado, las benzodiazepinas se metabolizan en gran medida por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. Alprazolam y midazolam son metabolizados por CYP3A4. El diazepam se metaboliza tanto por CYP3A4 como por CYP2C19.<sup>25</sup>

Las interacciones con otros fármacos que son metabolizadas por las enzimas del citocromo P-450, pueden prolongar las vidas medias de ciertas benzodiazepinas, lo que lleva a prolongar los efectos clínicos e incrementan los efectos adversos. Ejemplos de medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 y reducen el metabolismo, prolongando así sus efectos, incluyen antibióticos macrólidos, diltiazem, inhibidores de la proteasa y jugo de toronja. Los inductores de CYP3A4, que pueden inducen el metabolismo, son el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, rifampicina y hierba de San Juan.<sup>25</sup>

Oxazepam, temazepam y lorazepam se conjugan directamente a un metabolito de glucurónido, el cual es hidrosoluble e inactivo, se excreta por el riñón. Por lo tanto, estos agentes no son susceptibles a interacciones con el Citocromo P-450 y es menos probable que se acumulen en pacientes con inhibición del citocromo p-450.<sup>26</sup>

El principal metabolito activo del diazepam es el desmetil-diazepam. Los otros metabolitos activos de diazepam incluyen temazepam y oxazepam. El triazolam, alprazolam y midazolam se convierten en productos intermedios hidroxilados que se conjugan rápidamente y no contribuyen al efecto general del medicamento.<sup>26</sup>

El lorazepam y el midazolam, son los sedantes más utilizados, generando así una opción preferida de primera línea para el manejo agudo de la agitación causada por abstinencia al etanol, intoxicación por cocaína y otros simpaticomiméticos.<sup>16</sup> Estos medicamentos tienen una ventana terapéutica alta

y un buen perfil de seguridad, lo que ha contribuido a su uso en los Servicios de Emergencias.

El lorazepam es la benzodiazepina más frecuentemente utilizada en los Estados Unidos, porque tiene un inicio de acción rápido, una vida media corta y una ruta de eliminación sin metabolitos activos. Se administra endovenosa, con incrementos de 0,5 a 2 mg entre dosis, con una frecuencia de 15 minutos. La administración parenteral funciona entre 15 y 30 minutos y dura más de 3 horas.<sup>16</sup> Esta presentación endovenosa no está disponible en nuestro medio, lo que limita la utilización de este fármaco.

El midazolam tiene un efecto clínico de inicio muy rápido y una duración de acción más corta que otras benzodiazepinas, lo que explica su uso preferencial en la sedación, en el manejo de pacientes agitados y agresivos.<sup>27</sup> Sin embargo, las dosis sucesivas de midazolam conducen a la bioacumulación de sus hidroximetabolitos y pueden prolongar los efectos sedantes de la droga.<sup>28</sup>

#### **2.4.2.2 Antipsicóticos**

Los medicamentos antipsicóticos, se han utilizado durante más de 60 años para tratar la psicosis aguda de cualquier etiología. Como clase, los antipsicóticos también son efectivos en el tratamiento de la agitación aguda, la manía bipolar y otras afecciones psiquiátricas.<sup>21</sup>

Desde el punto de vista clínico, estos fármacos son clasificados en dos grandes grupos (cuadro 4). Los antipsicóticos de primera generación, también conocidos como neurolépticos, antipsicóticos convencionales o típicos, tienen un potencial significativo para causar efectos secundarios extrapiramidales y discinesia tardía. Esta propensión a causar trastornos del movimiento es la principal diferencia entre los de primera generación y los antipsicóticos de segunda generación. En otros aspectos, como efectos secundarios y su mecanismo de acción, las dos clases tienen una superposición sustancial y una eficacia comparable.<sup>21</sup>



<b>Antipsicóticos Típicos</b>	
<b>Fenotiazinas</b>	
Derivados alifáticos	Clorpromazina y trifluopromazina
Derivados piperidínicos	Tioridazina, metopimazina y pipotiazina
Derivados piperazínicos	Flufenazina, perfenazina y trifluoperazina
<b>Tiozantenos</b>	
Clorprotixeno	Análogo de clorpromazina
Tiotixeno	Análogo de trioproperazina
Zuclopentixol	Análogo de perfenazina
<b>Butirofenonas</b>	
Haloperidol y droperidol	
<b>Difenilbutilpiperidinas</b>	
Pimozida	
<b>Análogos de Fenotiazinas</b>	
Loxapina y clotiapina	
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>	
<b>Benzamidas</b>	Sulpirida, tiapirida y raclopirida
<b>Dibenzodiazepinas</b>	Clozapina y olanzapina
<b>Dibenzotiazepinas</b>	Quetiapina y metiapina
<b>Benzisoxazoles</b>	Risperidona

Cuadro 4. Clasificación de Antipsicóticos 1999 <sup>21</sup>

El mecanismo de acción de la mayoría de antipsicóticos de primera y segunda generación es el bloqueo postsináptico de los receptores D2 de dopamina en el cerebro. La localización inespecífica de los receptores de dopamina en el sistema nervioso central es consistente con el riesgo de presentar trastornos del movimiento e hiperprolactinemia. Además de su actividad como antagonistas D2, cada antipsicótico de primera generación tiene efectos distintos sobre los receptores neuronales de serotonina (5-HT), alfa-1( $\alpha$ -1), histamínicos y muscarínicos, que corresponden a sus perfiles de efectos secundarios individuales. <sup>29-30</sup>

Los antipsicóticos de segunda generación, se diferencian farmacológicamente de los medicamentos más antiguos por que la unión al receptor de serotonina es más afín que por los receptores de dopamina D2, por esta razón, la actividad serotoninérgica, se ha sugerido, que es la base para el menor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales con los fármacos atípicos en comparación los típicos.<sup>30</sup> Además, estos fármacos tiene unión preferencial a receptores en las regiones límbicas y corticales del cerebro en lugar de áreas estriatales.<sup>31</sup>

Los antipsicóticos típicos son clasificados como fármacos de alta o baja potencia. Los de alta potencia (flufenazina, haloperidol, droperidol, loxapina, perfenazina, pimozida, tiotixeno y trifluoperazina) tienen baja actividad en los receptores histamínicos y muscarínicos. Se asocian con poca sedación, poca actividad anticolinérgica, pero tienen un alto riesgo de efectos secundarios extrapiramidales. Los de baja potencia (clorpromazina y tioridazina) tienen una alta actividad histamínica y muscarínica, con mayor sedación y efectos anticolinérgicos, pero menor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales.<sup>21</sup>

Con respecto a la farmacocinética, la absorción de los antipsicóticos típicos y atípicos puede ser irregular, muchos de los primeros experimentan un amplio metabolismo de primer paso en el hígado, produciendo una biodisponibilidad oral baja o variable. Los antipsicóticos típicos son lipófilos, con unión alta a proteínas y con un gran volumen de distribución.<sup>21-30</sup>

La mayoría de los medicamentos antipsicóticos se metabolizan principalmente a través del hígado, por el citocromo P450, aunque difieren en las enzimas que están involucradas, lo que les da vulnerabilidad a múltiples interacciones medicamentosas y la alerta de utilizarse con precaución en casos de hepatopatía.<sup>21-30</sup>

Si bien se cree que todos los medicamentos antipsicóticos son comparables en eficacia, difieren en los perfiles de efectos secundarios, tanto individualmente como entre antipsicóticos de primera generación y de segunda generación.<sup>21</sup>

#### **2.4.2.2.1 Efectos secundarios**

Los efectos secundarios más comunes asociados con antipsicóticos típicos incluyen: extrapiramidalismo, discinesia tardía, hiperprolactinemia, síndrome neuroléptico maligno, prolongación del QT, entre otros, se analizarán de forma separada a continuación.<sup>21</sup>

##### **2.4.2.2.1.1 Extrapiramidalismo**

Presenta mayor incidencia con el uso de antipsicóticos típicos que los atípicos, se caracteriza por presentar acatisia, rigidez, bradicinesia, tremor y reacciones distónicas agudas. Esto se origina por el antagonismo de dopamina a través del tracto nigro-estriado, que está involucrado en el control del movimiento muscular, produciendo síntomas similares a los observados en la enfermedad de Parkinson.<sup>21</sup>

Los medicamentos de alta potencia como flufenazina, haloperidol, droperidol, loxapina, pimozida y tiotixeno se asocian con el mayor riesgo de síntomas extrapiramidales. Gao y colaboradores realizaron una revisión sistemática en el año 2008 donde se asocio que los pacientes tratados con haloperidol durante tres a ocho semanas experimentaron síntomas.<sup>32-33</sup>

##### **2.4.2.2.1.2 Discinesia tardía**

La discinesia tardía se caracteriza por movimientos involuntarios coreoatetoides de la boca, la lengua, la cara, extremidades, o el tronco. El riesgo de discinesia tardía aumenta con la edad, el tiempo de exposición a los medicamentos y el desarrollo previo de síntomas extrapiramidales.<sup>34</sup> Los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación son más propensos a padecer discinesias tardías en comparación con los tratados con antipsicóticos de segunda generación, esta es una de las razones principales por las que los nuevos fármacos los han reemplazado en gran medida a los primeros.<sup>35</sup>

#### **2.4.2.2.1.3 Síndrome metabólico**

El aumento de peso, la diabetes, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares constituyen un síndrome metabólico generalmente asociado a antipsicóticos de segunda generación, pero que se presenta con una frecuencia comparable en los paciente tratados con antipsicóticos típicos. El mecanismo por el cual se producen estos síntomas no está del todo claro, pero hay evidencia tanto de aumento del apetito como de un control metabólico poco estricto en el paciente que es manejado con estos fármacos.<sup>36</sup>

Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen patologías metabólicas preexistentes tales como: obesidad, diabetes, hipertensión o dislipidemia, en estos casos tienen más probabilidades de experimentar problemas relacionados con estos fármacos.<sup>36</sup>

#### **2.4.2.2.1.4 Síntomas anticolinérgicos**

La actividad antimuscarínica es prominente con los antipsicóticos de primera generación de baja potencia (clorpromazina y tioridazina), comúnmente producen sequedad de boca o estreñimiento, con menor frecuencia, visión borrosa o retención urinaria. Estos síntomas tienden a ser leves o ausentes con los medicamentos de mayor potencia y con antipsicóticos de segunda generación.<sup>21</sup>

#### **2.4.2.2.1.5 Eventos cardiovasculares**

##### **2.4.2.2.1.5.1 Prolongación del intervalo QT y muerte súbita**

Se ha documentado muerte súbita, en la mayoría de los casos causada por prolongación QT, en pacientes que han sido tratados con cualquier fármaco antipsicótico.<sup>37</sup> Entre los antipsicóticos de primera generación, se ha descrito que la tioridazina y el haloperidol intravenoso son más propensos a prolongar el intervalo QT.<sup>38</sup>

El haloperidol intravenoso tiene un riesgo elevado de producir prolongación del del intervalo QT y torsades de pointes, especialmente en dosis superiores a 35 mg/día.<sup>39</sup> Se debe tener precaución similar con el droperidol intravenoso en

pacientes que son críticamente enfermos, adultos mayores o que reciben otros agentes que prolongan el intervalo QT.<sup>40</sup>

#### **2.4.2.2.1.5.2 Hipotensión ortostática**

La hipotensión ortostática es más común con la tioridazina y la clorpromazina, entre los antipsicóticos típicos y se produce con menor frecuencia en los pacientes tratados con la olanzapina.<sup>41</sup> El mecanismo más probable es el bloqueo alfa-adrenérgico. La condición a menudo va acompañada de taquicardia ortostática, las cuales son más comunes en los primeros días de exposición a los medicamentos o cuando se aumenta la dosis.

Mayor riesgo de mortalidad: múltiples estudios han asociado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cuando se usan antipsicóticos típicos o atípicos para tratar síntomas conductuales en adultos mayores con demencia. El mecanismo para este efecto no ha sido firmemente establecido.<sup>42-43</sup>

#### **2.4.2.2.1.5.3 Síndrome neuroléptico maligno**

Las características patognomónicas del síndrome neuroléptico maligno son: fiebre, rigidez muscular, cambios en el estado mental e inestabilidad autonómica, generalmente acompañadas de rabdomiolisis y elevación de la creatina quinasa. La condición es rara pero potencialmente fatal y constituye una emergencia médica.<sup>44</sup>

No se han demostrado diferencias en el riesgo de síndrome neuroléptico maligno entre los antipsicóticos típicos, todos los cuales tienen informes de casos del síndrome. El único factor predictivo es un episodio previo de síndrome neuroléptico maligno. Otros factores citados con frecuencia incluyen el tratamiento iniciado recientemente, la dosificación agresiva, la administración parenteral, la enfermedad médica aguda y la deshidratación.<sup>44</sup>

El haloperidol sigue siendo el medicamento antipsicótico más ampliamente administrado en el Servicio de Emergencias, debido a su alta efectividad y costo relativamente bajo. Yildiz y Cols, en su artículo de revisión resumieron la amplia base de evidencia para su uso en el tratamiento de la agitación.<sup>45</sup> Para

la mayoría de los pacientes, la dosis inicial es de 5 a 10 mg y puede repetirse cada 30 minutos.

Es bastante raro que los pacientes requieran más de tres dosis para lograr la sedación. La dosis debe disminuirse en pacientes de edad avanzada. Hay diferentes formulaciones oral, intramuscular e intravenosas; la forma intravenosa no está aprobada por la FDA, aunque comúnmente se continúa administrando por esta vía.<sup>43</sup>

El droperidol tiene una vida media más corta que el haloperidol, un inicio de acción más rápido, ausencia de efectos secundarios a largo plazo, potentes propiedades sedantes y generalmente es tan efectivo para controlar el comportamiento agresivo y perturbador en pacientes psiquiátricos.<sup>43</sup>

Thomas y Cols, elaboraron un estudio aleatorizado, doble ciego con 68 pacientes que ameritaron tratamiento farmacológico y restricciones físicas, encontrando que en dosis iguales el droperidol intramuscular tiene un control más rápido de los pacientes que el haloperidol. No hubo diferencias significativas en los dos medicamentos cuando se administraron por vía intravenosa. La dosis intramuscular es de 5 a 10 mg y la dosis intravenosa es de 2.5 a 5 mg cada 15 minutos según sea necesario.<sup>46</sup>

#### **2.4.2.3 Ketamina**

La ketamina es un agente anestésico disociativo, estructuralmente similar a la fenciclidina (PCP). Es único entre los agentes sedantes ya que proporciona analgesia junto con sus efectos amnésicos y sedantes.

La ketamina tiene una elevada liposolubilidad, lo que permite un paso rápido por la barrera hematoencefálica, donde alcanza concentraciones 4-5 veces superiores a las del plasma, en los primeros minutos posterior a la aplicación.<sup>21</sup>

Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación e hidroxilación, eliminándose en orina en forma original solo el 4%. La semivida de fase inicial de distribución es de 7-11 minutos, mientras que la fase de eliminación metabólica y excretora se de 2-3 horas.<sup>21</sup>

La ketamina actúa en muchos receptores causando una variedad de efectos. Estimula el receptor N-metil-D-aspartato en el receptor GABA, causando neuroinhibición y anestesia. Excita receptores opioides dentro de la corteza insular, el putamen y el tálamo, produciendo analgesia.<sup>47</sup> Estimula los receptores de catecolaminas y la liberación de las mismas que conducen a aumentos de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, la presión arterial media y el flujo sanguíneo cerebral.<sup>48-49</sup> La ketamina disminuye la producción de óxido nítrico vascular, lo que disminuye su efecto vasodilatador e inhibe los receptores de acetilcolina nicotínicos.<sup>50-51</sup>

La ketamina preserva el impulso respiratorio y tiene un rápido inicio de acción y propiedades analgésicas. Si la ketamina se administra por vía intravenosa en dosis de 1 a 2 mg / kg, con un tiempo de inicio de acción de 45 a 60 segundos y una duración de 10 a 20 minutos, esto la convierte en una buena opción para los intentos de intubación "despierta" cuando la laringoscopia se realiza en un paciente moderadamente sedado y anestesiado tópicamente pero no paralizado debido a preocupaciones sobre una vía aérea difícil.<sup>52</sup>

La ketamina causa estimulación simpática y se encuentra entre los agentes de inducción que generan un compromiso hemodinámico menor, lo que la convierte en una opción atractiva para los pacientes hipotensos que requieren una secuencia rápida de intubación. Sin embargo, de acuerdo con evidencia observacional limitada y experiencia clínica, los pacientes que están agotados de catecolaminas, debido a su enfermedad subyacente, pueden tener una respuesta simpática atenuada e incluso pueden desarrollar hipotensión después de la administración de esta para una secuencia rápida de intubación.<sup>53</sup>

Teóricamente, la ketamina causa broncodilatación al estimular la liberación de catecolaminas. La evidencia limitada de los estudios en animales sugiere que el medicamento también puede tener efectos broncodilatadores directos. Aunque faltan pruebas definitivas, muchos médicos usan la ketamina como agente de inducción en pacientes asmáticos graves que necesitan secuencia rápida de intubación. El uso de infusiones de ketamina en dosis subanestésicas durante las exacerbaciones del asma no proporciona ningún beneficio adicional

en comparación con el tratamiento estándar.<sup>50</sup> Denmark y Cols, reportaron casos pediátricos que sugieren que pueden ser necesarias dosis mayores del fármaco para reducir la necesidad de ventilación mecánica en este contexto clínico.<sup>54</sup>

#### **2.4.2.3.1 Efectos secundarios**

El fenómeno de la reaparición, traducido del inglés “reemergence phenomenon”, es en el que los pacientes experimentan sueños perturbadores a medida que despiertan de la anestesia inducida por ketamina, estos fenómenos de reemergencia son menos preocupantes cuando se usa ketamina para la secuencia rápida de intubación, después de lo cual el paciente generalmente se seda con benzodiazepinas durante un período sustancial. El estudio de Grace, encontró que mientras los sueños ocurrían con frecuencia después de dosis sedativas de ketamina, generalmente eran agradables y la frecuencia de los fenómenos de reemergencia y el delirio se reducía marcadamente por el uso concomitante de una benzodiazepina.<sup>55</sup>

Dentro de los efectos con respecto al uso de ketamina, persiste la controversia de la utilización en pacientes con lesión intracraneal, debido a preocupaciones sobre la elevación de la presión intracraneana. Los oponentes enfatizan que la ketamina puede causar un aumento en la presión intracraneana mediante la estimulación simpática, lo que puede agravar el estado clínico de estos pacientes.<sup>56-57</sup> Sin embargo, cuando la ketamina se usa con un agonista de GABA, este aumento en la presión intracraneana puede no ocurrir.<sup>58</sup> Además, al aumentar la presión arterial media, la ketamina puede beneficiar a los pacientes con una lesión neurológica, aumentando la presión de perfusión cerebral.<sup>59</sup>

La ketamina es un agente de inducción apropiado para la secuencia rápida de intubación en pacientes con sospecha de elevación de la presión intracraneana, con hipotensión y presión arterial normal.<sup>60</sup> En pacientes con hipertensión arterial y sospecha de elevación de la presión intracraneana, debe evitarse la ketamina debido a su tendencia a elevar aún más la presión arterial.<sup>61</sup>



La mejor evidencia disponible sobre este tema proviene de una revisión sistemática, realizada por Cohen y Cols, donde recopilaron 4,896 títulos, de los cuales 10 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, con una población de 953 pacientes. Aunque la mayoría de los ensayos incluidos en la revisión tenían limitaciones metodológicas, ninguno de los estudios informó diferencias significativas en la presión de perfusión cerebral, los resultados neurológicos, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos o la mortalidad con la utilización de Ketamina.<sup>62</sup>

La ketamina puede administrarse por vía intravenosa, intranasal e intramuscular, presentando ventajas desde el punto de vista farmacológico por su inicio muy rápido de acción, no induce depresión respiratoria y no tiene efectos cardiovasculares significativos. Los informes de casos han indicado excelentes resultados y seguridad cuando se usan en pacientes con delirio agitado.<sup>63</sup>

#### **2.4.2.4 Propiedades Farmacocinéticas**

Para sintetizar dosis, vía de administración y tiempos de acción de cada uno de los fármacos citados anteriormente, a continuación se muestra un cuadro con la información de los mismos (cuadro 5).

<b>Fármaco</b>	<b>Vía administración</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Inicio acción (min)</b>	<b>Duración (min)</b>
<b>BENZODIAZEPINAS</b>				
Midazolam	Intranasal	5	3-5	30-60
	Intramuscular	5	10-15	120-360
	Intravenosa	2-5	3-5	30-60
Lorazepam	Intramuscular	4	15-30	60-120
	Intravenosa	2-4	2-5	60-120
Diazepam	Intramuscular	10	15-30	15-60
	Intravenosa	5-10	15	15-60
<b>ANTIPSIKOTICOS</b>				
Haloperidol	Intramuscular	10-20	15	180-360
	Intravenosa	5-10	10	180-360
Droperidol	Intramuscular	5	20	120-240
	Intravenosa	2.5	10	120-240
Ziprasidona	Intramuscular	10-20	10	240
Olanzapina	Intramuscular	10	15-30	24 horas
<b>AGENTE DISOCIATIVO</b>				
Ketamina	Intramuscular	4-5 mg/kg	3-5	60-90
	Intravenosa	2 mg/kg	1	20-30

Cuadro 5. Propiedades Farmacocinéticas de medicamentos para el control del Delirio agitado <sup>3</sup>

Garza y Cols, realizaron un estudio que compara el uso combinado de benzodiazepinas y antipsicóticos. Obteniendo como resultado que el doble uso logra una sedación más rápida y con una menor incidencia de efectos secundarios.<sup>64</sup>

Battaglia y Cols, desarrollaron un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego en Servicios de Emergencias donde valoraron la combinación de lorazepam 2 mg y haloperidol 5 mg, en comparación con la administración de un solo agente. Los resultados superiores se encontraron en los grupos de

tratamiento combinado. La incidencia de efectos secundarios no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento, aunque los pacientes que recibieron haloperidol presentaron más extrapiramidalismos.<sup>65</sup>

### **2.4.3 Manejo de la hipertermia**

El tratamiento empírico para la hipertermia puede iniciarse en base a una evaluación cualitativa, aunque se prefiere la medición de la temperatura central cuando esté disponible. Los métodos básicos de enfriamiento incluyen la eliminación de la ropa y la colocación en un ambiente fresco. Se puede iniciar un enfriamiento externo activo, con enfriamiento con evaporación de agua sobre la piel expuesta y la colocación de compresas de hielo en el cuello, las axilas y la ingle. Se ha demostrado que el enfriamiento rápido por infusión de solución salina IV intravenosa es efectivo en varios otros entornos y también se puede usar. Se debe evitar el sobreenfriamiento que conduce a la hipotermia y con esto a todas las complicaciones que implica.<sup>3</sup>

### **2.4.4 Manejo de la acidosis**

La acidosis metabólica y la hipovolemia son comunes en el delirio agitado. Si se sospecha basándose en la situación clínica o el examen físico, la reanimación con fluidos por vía intravenosa está indicada. En casos severos, el bicarbonato de sodio puede usarse de forma empírica o en base a resultados de laboratorio que demuestren una acidosis significativa. Existe controversia con respecto al uso empírico de bicarbonato de sodio; la eficacia es desconocida y no se ha respaldado como terapia de rutina. La hiperventilación es el mecanismo compensatorio normal del cuerpo para corregir la acidosis. Deben evitarse las medidas de control que puedan interferir con la ventilación.<sup>3</sup>

## 2.5. Protocolos

Los países, como Estados Unidos, Canadá, entre otros, cuentan con diferentes protocolos ya establecidos para manejo de pacientes con delirio agitado, los cuales involucran la utilización de medidas de restricción física, farmacológica, control de hipertermia y acidosis (cuadro 6)

<b>Ciudad, Estado</b>	<b>Sedación</b>	<b>Fluidos</b>	<b>Hipertermia</b>	<b>Otros</b>
<b>Miami, FL</b>	Midazolam 5 mg IN (max 20 mg)	Normal salina 1 L bolo	Fluidos fríos, compresas frías	Bicarbonato 50 mEq/L de solución salina
<b>Nashville, TN</b>	Midazolam 2 mg IV o 5 mg IM/IN	Normal salina 500 cc/hora	Enfriamiento por evaporación, compresas frías	
<b>Condado Clark, Las Vegas</b>	Midazolam 2 mg IV o 5 mg IM/IN	Normal salina	Enfriamiento por evaporación, compresas frías	
<b>Columbus, OH</b>	Midazolam 2-5 mg IN, IV, VR (max 10 mg)	Normal salina 500 cc en 20 min	Enfriamiento por evaporación, compresas frías	Bicarbonato 25 mEq/L de solución salina
<b>Minneapolis, MN</b>	Ketamina 5 mg/kg IM o 2 mg/kg IV	Normal salina hasta 2 litros IV	Enfriamiento por evaporación, compresas frías	Bicarbonato 100 mEq IV push
<b>Rochester, MN</b>	Lorazepam 1-4 mg IV/IM o Midazolam 1-5 mg IV/IM	Normal salina	Enfriamiento por evaporación, compresas frías	Bicarbonato 1 mEq/kg IV push en PCR

Cuadro 6. Protocolos de manejo del delirio agitado según ubicación en Estados Unidos de América 2009 <sup>3</sup>

## 2.6 Propuesta de protocolo

Dentro del sistema de salud de Costa Rica, regulado por el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social se cuenta con protocolos de manejo de diferentes patologías, sin embargo se carece de un protocolo para el delirio agitado, siendo esta una entidad difícil de reconocer, en la cual su diagnóstico y manejo tardío hace que se incremente el riesgo de mortalidad para el paciente.

A partir de este hecho, se desarrolla una propuesta que pueda solventar la necesidad anteriormente expuesta, esto con el fin de estandarizar un manejo para este tipo de pacientes que garantice la supervivencia sin complicaciones a largo plazo así como reducción en la mortalidad.

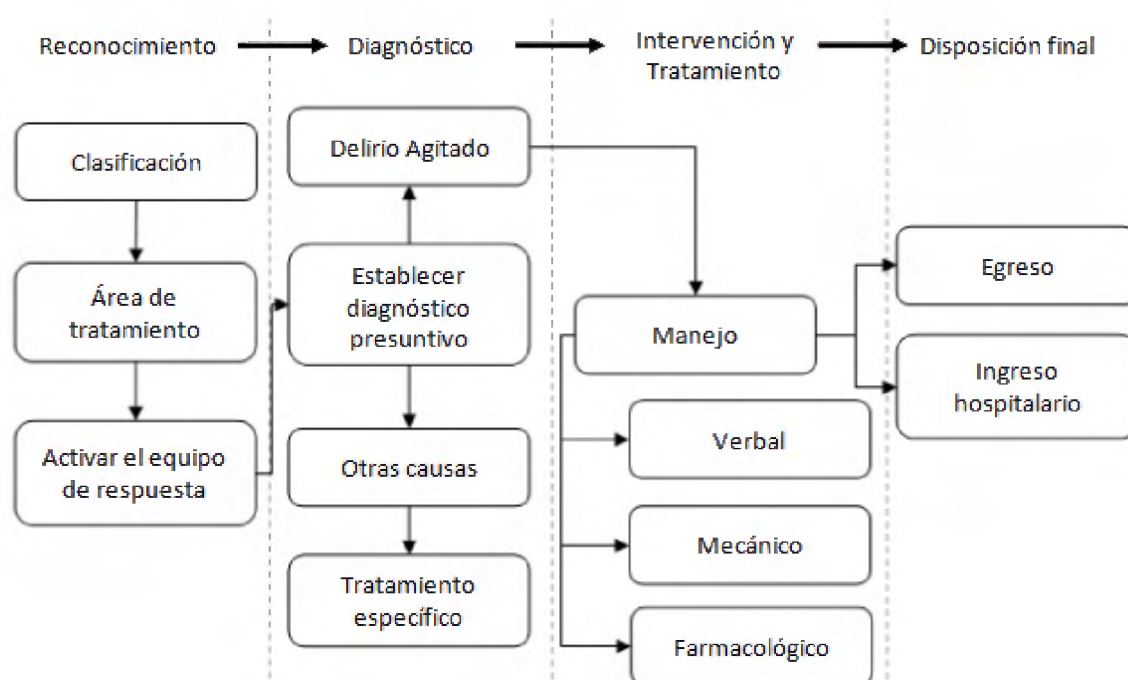


Imagen 1. Flujograma base para el manejo de pacientes con delirio agitado

## **Fase 1: Reconocimiento**

El paciente ingresa a la recepción de sala de emergencias, traído por personal prehospitalario, fuerza pública o por medios propios.

Posteriormente es atendido por el personal de clasificación en la zona destinada para realizar el triage correspondiente, según la normativa vigente en cada centro de la institución, Escala canadiense de triage y urgencia para los cuartos de urgencias (CTAS), Sistema de triage de Manchester (MTS), Índice de severidad de urgencias de 5 niveles de triage (ESI), entre otros.

Los pacientes con delirio agitado presentan agresividad, fuerza física inusual, vestimenta inapropiada para el ambiente, sospecha de enfermedad psiquiátrica y/o consumo de drogas estimulantes, asimismo son predominantemente de sexo masculino.

Al detectar alguna de estas características se debe activar la alerta de la presencia de un posible paciente en estado de delirio agitado, con la preparación posterior de un área específica, además de un equipo médico y de enfermería para la atención del mismo reduciendo de esta forma el riesgo de otros usuarios y del personal a ser agredidos.

## Fase 2: Diagnóstico y Categorización

Se realizará el diagnóstico por historia clínica, observación y hallazgos en el examen físico (cuadro 7).

<b>Lista para reconocer el delirio agitado</b>	
<b>Hallazgos en la historia clínica</b>	
Sexo masculino	
Edad superior a los 30 años	
Inicio repentino	
Historia de enfermedad mental	
Historia de abuso de psicoestimulantes	
<b>Hallazgos en la escena</b>	
Llamadas por disturbios, agitación psicomotora, excitación	
Llamadas por violencia, combativo, beligerante, asalto	
No responde a las autoridades o comandos verbales	
Psicosis, delirante, paranoico, temeroso	
Sonidos guturales o gritos	
Ropa inapropiada o desnudez	
Destrucción o violencia de objetos	
Camina o corre en el tránsito	
Sujeto obeso	
<b>Hallazgos en el paciente</b>	
Resistencia significativa a la restricción física	
Fuerza sobrehumana	
Tolerancia al dolor	
Después de ser sujetado continua luchando	
Sudoración excesiva o piel húmeda	
<b>Hallazgos en la evaluación clínica</b>	
Taquipnea	
Taquicardia	
Hipertermia	
Hipertensión	

Cuadro 7. Criterios diagnósticos de delirio agitado.<sup>3</sup>

Si el paciente cumple con al menos 10 de los criterios anteriores posiblemente nos estemos enfrentando a un usuario con delirio agitado. Se deben establecer en este momento los diferentes diagnósticos diferenciales según fueron enunciados en los cuadros 2 y 3, respectivamente.

### **Fase 3: Intervención y Tratamiento**

Si la causa del delirio agitado fue establecida durante la aplicación de diagnósticos diferenciales, la misma debe tratarse de forma inmediata, ejemplo, un paciente con hipoglicemia debe recibir solución glucosada.

Al diagnosticar al paciente con delirio agitado, se utiliza la contención verbal, si esta primera intervención falla, debe inmovilizarse para evitar que cause daños a sí mismo, a otros pacientes y al mobiliario del hospital. Para esto se inicia con técnicas de restricción mecánicas.

Se debe entrenar un equipo de al menos 5 miembros por turno hospitalario, los cuales tienen que ser preparados con las técnicas adecuadas de sujeción para el paciente agitado y combativo, las funciones de cada miembro serían las siguientes.

Médico: Indica que el usuario tiene que ser inmovilizado, el no puede formar parte en este proceso para que se mantenga la relación médico-paciente.

Enfermera(o): Dirige la contención y coordina su ejecución, es responsable de los cuidados y controles posteriores.

Auxiliar de enfermería: Cooperar en la ejecución y supresión de la restricción mecánica, participa en los cuidados, el control y observación del paciente, se ocupa de la custodia y mantenimiento de los equipos materiales de la contención.

Asistente de pacientes: Participa activamente en la ejecución de la restricción mecánica.

Personal de seguridad: Puede ser requerido para colaborar en el procedimiento si la reducción del paciente no es suficiente con el personal previamente asignado.

Los dispositivos de sujeción correctos para la inmovilización del usuario, no deben sustituirse por aparatos o sujeciones improvisadas, los cuales han demostrado aumento en el daño físico.



Dispositivos de sujeción correctos (Imagen 2):

- Cinturón ancho abdominal.
- 2 sujeciones para los miembros superiores.
- 2 sujeciones para los miembros inferiores.
- Alargaderas para poder fijar mejor las contenciones a la cama.
- Botones o anclajes suficientes para todas las sujeciones anteriores.



Imagen 2. Dispositivos de sujeción

La sujeción mecánica siempre nos va a llevar a administrar restricción farmacológica para reducir la agitación en nuestros pacientes.

#### Restricción farmacológica

Al iniciarse el tratamiento farmacológico se debe tomar en cuenta las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, además de los posibles efectos adversos de los medicamentos. El objetivo no es sedar completamente al paciente si no conseguir un grado de sedación suficiente que permita el manejo del usuario.

El fármaco ideal es el que consigue una sedación rápida por cualquier vía de administración a menor número de dosis y con menores efectos secundarios. En caso de delirio agitado asociado a abuso de sustancias psicoactivas el

fármaco de primera elección a utilizar son benzodiazepinas, en nuestro medio el midazolam que puede ser aplicado intranasal, intramuscular o endovenoso.

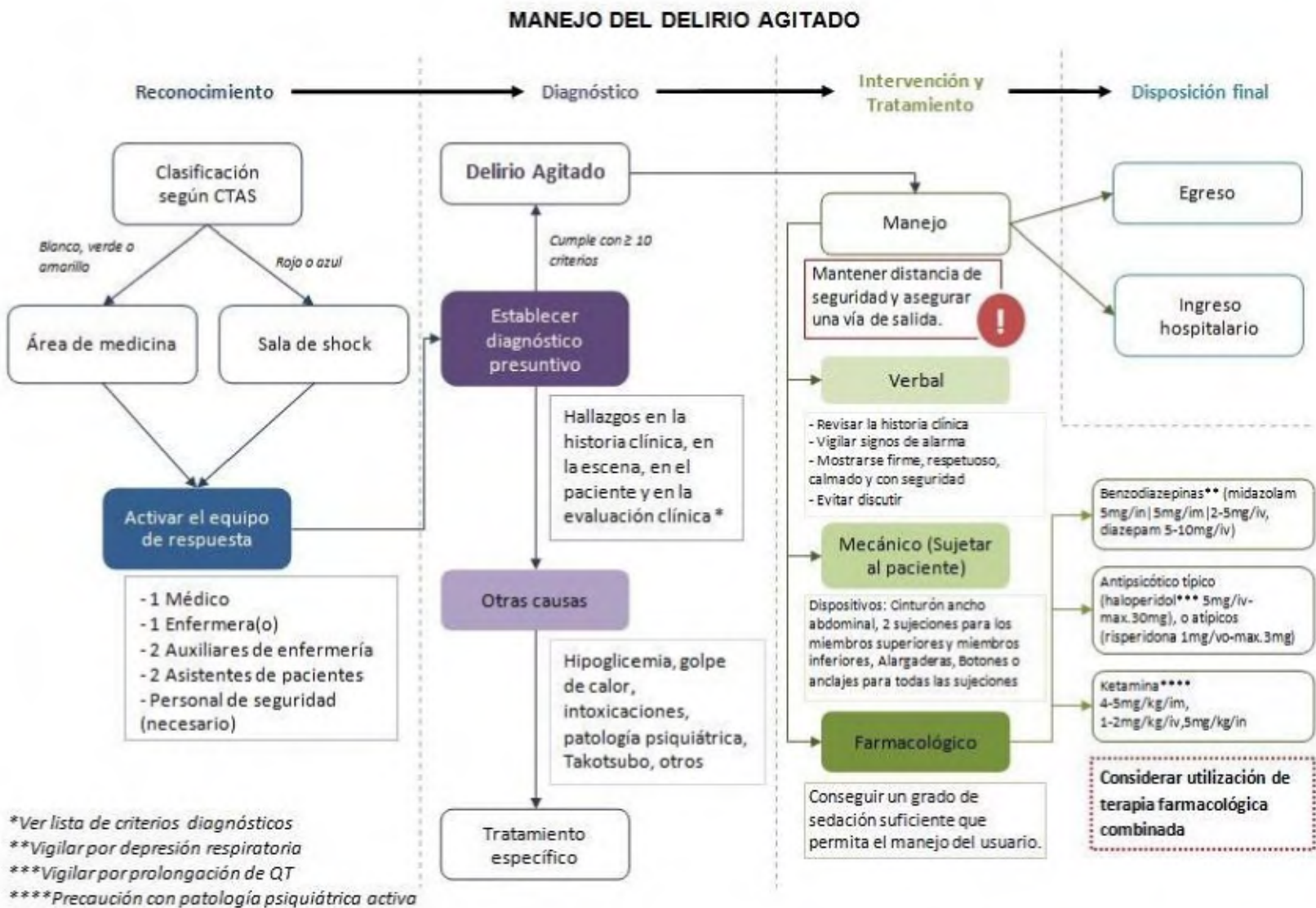
Si el delirio agitado se produce por patología psiquiátrica el medicamento recomendado es un antipsicótico típico (haloperidol, droperidol), o atípicos (risperidona, quetiapina). Las dosis, vías de administración y precauciones de uso fueron descritas anteriormente (refiérase a la sección 2.4.2. Restricciones químicas y Cuadro 5)

Otro fármaco que puede ser administrado es la ketamina, este ha presentado ventajas desde el punto de vista farmacológico por su acción rápida, no induce depresión respiratoria ni tiene efectos cardiovasculares significativos. Debe considerarse el uso con precaución en pacientes con patología psiquiátrica activa.

#### **Fase 4: Disposición final**

Cuando el paciente ya ha sido contenido y medicado, debe ampliarse los diferentes algoritmos diagnósticos para establecer la causa definitiva del cuadro de delirio agitado. Se solicita valoración por diferentes especialidades incluyendo Psiquiatría, Neurología y otras, además de distintos estudios de gabinete. Muchos de estos casos se ingresarán para este abordaje. Si la etiología fue esclarecida y tratada con la adecuada respuesta se puede valorar el egreso del usuario desde el Servicio de Emergencias.

Imagen 3. Flujograma de protocolo completo



La imagen 3 representa el protocolo de manejo detallado.

### 3. Conclusiones generales y recomendaciones

No existe una definición clara y etiológica que permita ordenar al delirio agitado como una enfermedad, por lo tanto es considerado un síndrome que se caracteriza por la combinación de delirio, agitación psicomotora y excitación fisiológica, logrando identificar a los pacientes mediante las siguientes características:

- Sujeto masculino
- Edad promedio 36 años
- Comportamiento bizarro o destructivo
- Consumo de drogas estimulantes
- Sospecha de enfermedad psiquiátrica
- Desnudez o vestimenta inapropiada para el ambiente
- Comportamiento errático o violento
- Fuerza física inusual
- Falta de reconocimiento o respuesta a la presencia policial en la escena
- Lucha continua a pesar de inmovilización

Estos pacientes deben ser tratados mediante contención verbal, es decir, se intenta dialogar con ellos y llegar a un acuerdo, pero de no ser posible, se tiene que recurrir a una contención mecánica y farmacológica, con esto se reduce la morbimortalidad asociada al delirio agitado.

Entre más temprano y agresiva se realice la intervención menos consecuencias fisiológicas se presentan.

La posición prona en la contención mecánica se asocia a restricción ventilatoria generando incremento en la mortalidad. La utilización de dispositivos de sujeción improvisados causan más lesión física que los que fueron diseñados para este fin.

Los efectos secundarios más frecuentes esperados en la utilización de antipsicóticos atípicos es la presencia de extrapiramidalismos.

Las benzodiazepinas pueden generar depresión respiratoria con la evolución a hipoxia y requerimiento de manejo de vía aérea y ventilación mecánica.

Se debe establecer un proceso de educación continua con respecto al manejo de pacientes con delirio agitado, promoviendo la formación de equipos de acción familiarizados con estos usuarios.

A nivel institucional se requiere adquirir equipo especializado para la contención mecánica.

#### 4. Referencias Bibliográficas

1. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 1997 Jun;20(2):427-51.
2. Rossi J, Swan MC, Isaacs ED. The violent or agitated patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2010 Feb;28(1):235-56
3. American College of Emergency Physicians, White Paper Report on Excited Delirium Syndrome, ACEP Excited Delirium Task Force. Report to the Council and Board of Directors on Excited Delirium at the Direction of Amended Resolution 21(08). 2009
4. Bell, L. On a form of disease resembling some advanced stages of mania and fever, but so contradistinguished from any ordinary observed or described combination of symptoms as to render it probable that it may be over-looked and hitherto unrecorded malady. *American Journal of Insanity.* 1849; 6:97-127.
5. Wetli CV, Fishbain DA. Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. *J Forensic Sci.* 1985 Jul; 30(3):873-80.
6. Stratton SJ, Rogers C, Brickett K and G Gruzinski. Factors associated with sudden death of individuals requiring re-restraint for excited delirium. *Am J Emerg Med.* 2001; 19:187-191.
7. Strote J, Range HH. Taser use in restraint-related deaths. *Prehosp Emerg Care.* 2006; 10(4):447-450.
8. Grant JR, Southall PE, Mealey J, Scott SR and DR Fowler. Excited delirium deaths in custody past and present. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009; 30:1-5.
9. Gruszecki AC, McGwin G, Robinson A, Davis GG. Unexplained Sudden Death and the Likelihood of Drug Abuse. *J Forensic Sci.* 2005; 50(2):1-4.
10. Amore M, Menchetti M, Tonti C, et al: Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: Clinical study. *Psychiatry Clin Neuroscience.* 2008; 62:247.
11. Ruttenber AJ, Lawler-Heavner J, Yin M, Wetli CV, Hearn WL and DC Mash. Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. *J Forensic Sci.* 1997; 42:25-31.

12. Hick JL, Smith SW, Lynch MT. Metabolic acidosis in restraint-associated cardiac arrest: a case series. *Acad Emerg Med*. 1999; 6(3):239-243.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5™)* American Psychiatric Publishing. 2013.
14. Roberts JR, Siegel E. Mnemonic for Diagnosis of Acute Mental Status Change. *Annals of Emergency Medicine*. 1990 Feb; 19(2):221.
15. Rusyniak DE, Sprague JE. Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin North Am*. 2005 Nov; 89(6):1277-96
16. Jennifer Rossi, Megan C. Swan, Eric D. Isaacs. The Violent or Agitated Patient. *Emerg Med Clin N Am* 28 (2010) 235–256
17. Annas GJ. The last resort: the use of physical restraints in medical emergencies. *N Engl J Med* 1999; 341(18):1408–12.
18. Stratton SJ, Rogers C, Green K. Sudden death in individuals in hobble restraints during paramedic transport. *Ann Emerg Med* 1995;25(5):710–2.
19. Pollanen MS, Chiasson DA, Cairns TJ, et al. Unexpected death related to restraint for excited delirium: a retrospective study of deaths in police custody and in the community. *CMAJ* 1998;158(12):1603–7.
20. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011; 106:2086.
21. Florez Jesús. *Farmacología Humana*, Tercera edición, editorial Masson, 1999, páginas 482-483.
22. Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:533.
23. Hevers W, Lüddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. *Mol Neurobiol* 1998; 18:35.
24. Smith TA. Type A gamma-aminobutyric acid (GABAA) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment. *Br J Biomed Sci* 2001; 58:111.
25. Greenblatt DJ, Shader RI, Divoll M, Harmatz JS. Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11 Suppl 1:11S.

26. Wynn G, Oesterheld J, Cozza K, Armstrong G. Clinical manual of drug interaction principles for medical practice. Chapters 2, 3, 19. American psychiatric publishing Inc, Washington, DC 2009
27. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997; 15:357.
28. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346:145.
29. Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull* 2009; 35:789.
30. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002; 47:27.
31. Strange PG. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol Rev* 2001; 53:119.
32. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:203.
33. Coley KC, Carter CS, DaPos SV, et al. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:850.
34. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord* 2006; 21:589.
35. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:414.
36. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs* 2011; 25:1035.
37. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, et al. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011; 25:473.



38. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:62.
39. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81:238.
40. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17:531.
41. DiGiacomo J. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Cardiovasc Rev Rep* 1989; 10:31.
42. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335.
43. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176:627.
44. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 19:73.
45. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2003;20(4):339–46.
46. Thomas JH, Schwartz E, Petrilli R. Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. *Ann Emerg Med* 1992;21(4):407–13.
47. Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*. 2004;100(2):292.
48. Hanouz JL, Persehay E, Zhu L, Lammens S, Lepage O, Massetti M, Babatasi G, Khayat A, Bricard H, Gérard JL. The inotropic and lusitropic effects of ketamine in isolated human atrial myocardium: the effect of adrenoceptor blockade. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1689.
49. Hanouz JL, Zhu L, Persehay E, Massetti M, Babatasi G, Khayat A, Ducouret P, Plaud B, Gérard JL. Ketamine preconditions isolated human

- right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoceptors. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1190.
50. Allen JY, Macias CG. The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma. *Ann Emerg Med*. 2005;46(1):43.
51. Chen RM, Chen TL, Lin YL, Chen TG, Tai YT. Ketamine reduces nitric oxide biosynthesis in human umbilical vein endothelial cells by down-regulating endothelial nitric oxide synthase expression and intracellular calcium levels. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1044
52. Orebaugh SL. Difficult airway management in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 22:31.
53. Miller M, Kruit N, Heldreich C, Ware S, Habig K, Reid C, Burns B. Hemodynamic Response After Rapid Sequence Induction With Ketamine in Out-of-Hospital Patients at Risk of Shock as Defined by the Shock Index. *Ann Emerg Med*. 2016;68(2):181
54. Denmark TK, Crane HA, Brown L. Ketamine to avoid mechanical ventilation in severe pediatric asthma. *J Emerg Med*. 2006;30(2):163.
55. Grace RF. The effect of variable-dose diazepam on dreaming and emergence phenomena in 400 cases of ketamine-fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia*. 2003;58(9):904.
56. Wyte SR, Shapiro HM, Turner P, Harris AB. Ketamine-induced intracranial hypertension. *Anesthesiology* 1972; 36:174.
57. Gardner AE, Dannemiller FJ, Dean D. Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1972; 51:741.
58. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005; 101:524.
59. Albanèse J, Arnaud S, Rey M, et al. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87:1328.
60. Bucher J, Koyfman A. Intubation of the Neurologically Injured Patient. *J Emerg Med* 2015; 49:920.

61. Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketamine and intracranial pressure: no contraindication except hydrocephalus. *Ann Emerg Med* 2015; 65:52.
62. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NG, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2015;65(1):43.
63. Hopper AB, Vilke GM, Castillo EM, Campillo A, Davie T, Wilson MP. Ketamine use for acute agitation in the emergency department. *J Emerg Med*. 2015 Jun;48(6):712-9
64. Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, et al. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative- hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 1989;146(12):1598–601.
65. Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15(4):335–40.