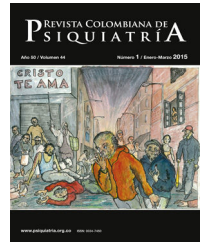




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Documento de consenso

Consenso del Comité de Psiquiatría de Enlace de la Asociación Colombiana de Psiquiatría sobre el diagnóstico y tratamiento del delirium en el contexto de la pandemia por COVID-19



José G. Franco^{a,*}, Juan Carlos Molano^{b,c}, Hernán Rincón^{d,e},
Juan David Velasquez Tirado^a, Carlos Cardeño^{f,g,h}, Liliana Patarroyo Rodríguez^{b,c},
Gabriel Fernando Oviedo Lugo^{i,j}, Jaime Bernal Miranda^{k,l} y Monica Rojas Moreno^{m,n}

^a Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación en Psiquiatría de Enlace (GIPE), Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^c Facultad de Medicina, Departamento de Salud Mental, Grupo de Investigación Fundamental: Psiquiatría de Enlace Salud Poblacional, Uniandes, Bogotá, Colombia

^d Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^e Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^f Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^g Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^h Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría, Grupo de Investigación Clínica Aplicada, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

ⁱ Hospital Universitario San Ignacio, Centro de Memoria y Cognición Intellectus, Bogotá, Colombia

^j Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Grupo de Investigación: Perspectivas en ciclo vital, salud mental y psiquiatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^k Remeo Medical Center, Cali, Colombia

^l IBIS Biomedical Research Group, Cali, Colombia

^m Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia

ⁿ Psiquiatría de Enlace e Interconsulta, Grupo de Investigación: Salud Mental, Neurodesarrollo y Calidad de Vida, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2020

Aceptado el 2 de noviembre de 2020

On-line el 2 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Delirium

Consenso

RESUMEN

La pandemia por el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 plantea retos sin precedentes en la atención de la salud. Entre ellos se cuenta el aumento en los casos de delirium. La enfermedad grave por SARS-CoV-2, COVID-19, tiene vulnerabilidades comunes con el delirium y produce alteraciones en órganos como el pulmón o el cerebro, entre otros, que tienen potencial para precipitar el trastorno mental; de hecho, este puede ser la primera manifestación de la infección, antes de la fiebre, el malestar general, la tos o las alteraciones respiratorias. Está ampliamente sustentado que el delirium incrementa la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseg.franco@upb.edu.co (J.G. Franco).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.11.008>

0034-7450/© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Infecciones por coronavirus
Técnicas y procedimientos
diagnósticos
Terapéutica
Antipsicóticos

morbilidad y la mortalidad de quienes lo padecen durante una hospitalización, por lo que se debe buscar activamente para realizar las intervenciones pertinentes. Ante la ausencia de evidencia sobre el abordaje del delirium en el contexto de la COVID-19, se elaboró este consenso sobre tres aspectos fundamentales: diagnóstico, tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico, en pacientes ingresados en el hospital general. El documento contiene recomendaciones sobre uso sistemático de herramientas diagnósticas, cuándo hospitalizar al paciente con delirium, la aplicación de acciones no farmacológicas dentro de las restricciones que impone la COVID-19 y la utilización de antipsicóticos teniendo en cuenta los efectos secundarios más relevantes y las interacciones farmacológicas.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Consensus of the Liaison-Psychiatry Committee of the Colombian Psychiatric Association on the Diagnosis and Treatment of Delirium in the Context of the COVID-19 Pandemic

A B S T R A C T

Keywords:
Delirium
Consensus
Coronavirus infection
Diagnostic techniques and
procedures
Treatments
Antipsychotics

The pandemic caused by the new coronavirus named SARS-CoV-2 poses unprecedented challenges in the health care. Among them is the increase in cases of delirium. The severe SARS-CoV-2 disease, COVID-19, has common vulnerabilities with delirium and produces alterations in organs such as the lungs or the brain, among others, which have the potential to trigger the mental disorder. In fact, delirium may be the first manifestation of the infection, before fever, general malaise, cough or respiratory disturbances. It is widely supported that delirium increases the morbidity and mortality in those who suffer from it during hospitalization, so it should be actively sought to carry out the relevant interventions. In the absence of evidence on the approach to delirium in the context of COVID-19, this consensus was developed on three fundamental aspects: diagnosis, non-pharmacological treatment and pharmacological treatment, in patients admitted to the general hospital. The document contains recommendations on the systematic use of diagnostic tools, when to hospitalize the patient with delirium, the application of non-pharmacological actions within the restrictions imposed by COVID-19, and the use of antipsychotics, taking into account the most relevant side effects and pharmacological interactions.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Planteamiento del problema

La enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 fue declarada pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020¹. El primer caso en Colombia se reportó el 6 de marzo y la última vez que se actualizó este manuscrito, el 14 de septiembre de 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Salud de Colombia informaban de 716.319 casos confirmados, 22.924 muertes y 599.385 recuperados en el país, que tiene 48.258.498 habitantes, a pesar de las medidas de salud pública adoptadas, incluido el confinamiento de la población y el protocolo de manejo clínico de los casos positivos².

El virus, con tropismo por el receptor de la enzima de conversión de la angiotensina II —que está presente en pulmón, corazón, riñón, sistema gastrointestinal y cerebro, entre otros órganos—, produce un espectro amplio de síntomas, desde

el malestar a la neumonía o la afección de diversos sistemas y la muerte^{3,4}. Aunque no se han descartado otros modos de transmisión, la COVID-19 se disemina de modo similar a la influenza⁵. Según la OMS, tiene un número reproductivo básico de 2-4, un 15% de los casos son graves, el 5% son críticos y la tasa bruta de mortalidad mundial es del 7%⁶. El riesgo de tener un caso grave/crítico o de morir aumenta con la edad o si se padecen enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes o cáncer⁷⁻⁹.

Las líneas de investigación sobre el tratamiento de la COVID-19 incluyen la búsqueda de una vacuna y el estudio del plasma de pacientes recuperados^{10,11}. En espera de más evidencia empírica de calidad, los esquemas de tratamiento propuestos incluyen las medidas de salud pública como el confinamiento poblacional, el aislamiento de los casos positivos y fármacos que abarcan desde el tratamiento sintomático hasta los antivirales¹². El personal que atiende a los pacientes con la enfermedad debe seguir medidas estrictas de protección, y la necesidad de contar con dichas medidas en las instituciones y

la posibilidad de contagio de dicho personal de salud generan restricciones en la atención médica¹³.

El delirium es la insuficiencia cerebral aguda desencadenada por condiciones de salud que producen inflamación, alteraciones en la homeostasis celular o en la actividad neuronal central, entre otros cambios¹⁴. Los pacientes con delirium tienen disfunción cortical y de estructuras profundas relacionadas con la conciencia, evidenciable por la aparición de síntomas cognitivos, alteración en la función ejecutiva, cambios del ciclo circadiano y signos de liberación frontal¹⁵. No se trata de un trastorno categórico —presente o ausente—, sino de la alteración del estado mental en un espectro desde cambios leves hasta muy graves¹⁶.

Para entender las causas del delirium hay que considerar tanto la vulnerabilidad individual como los factores precipitantes¹⁷. Varias condiciones aumentan la vulnerabilidad, como el trastorno neurocognitivo mayor y otros factores predisponentes^{18,19}, que coinciden en gran medida con los enunciados para la infección grave/crítica por SARS-CoV-2, que a su vez tiene el potencial para precipitar el trastorno mental, como consecuencia de las alteraciones que produce en diversos sistemas²⁰.

Hay varios mecanismos que explican la capacidad del nuevo virus para precipitar el delirium. En cuanto a la afectación específica del sistema nervioso central (SNC), es probable que este acceda al parénquima cerebral a través del nervio olfatorio, y que llegue hasta el tálamo y el tallo, directamente implicados en la fisiopatología del delirium²¹. Otras alteraciones producidas por el SARS-CoV-2 que afectan tanto al SNC como a otros sistemas incluyen la exagerada producción de citocinas, la formación de coágulos y la hipoxia, todas con potencial para alterar la conciencia^{22,23}.

En condiciones normales el delirium ya afecta a 1 de cada 5 pacientes hospitalizados²⁴, y en Colombia más del 30% de los que pacientes geriátricos hospitalizados llegan a tenerlo^{25,26}. Ya que en la COVID-19 confluyen vulnerabilidades y precipitantes, a los que hay que sumar las intervenciones farmacológicas requeridas en los casos graves/críticos, se viene observando un aumento de la prevalencia del delirium²⁷⁻³⁰. De hecho, el trastorno puede ser la primera manifestación de la COVID-19^{31,32}. Esto preocupa porque el delirium suele tener bajas tasas de detección y tratamiento³³ y, además, incrementa los tiempos de estancia, los costos de atención, la morbilidad, las dificultades funcionales/cognitivas al alta y la mortalidad en quienes lo sufren³⁴, sin que hasta la fecha exista suficiente evidencia específica sobre cómo abordarlo en el contexto de la pandemia.

Alcance del consenso

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, en el Comité de Psiquiatría de Enlace de la Asociación Colombiana de Psiquiatría, desarrollamos este consenso sobre 3 aspectos fundamentales del tratamiento clínico del delirium en relación con la pandemia actual: a) diagnóstico; b) medidas generales e intervenciones no farmacológicas, y c) tratamiento farmacológico. Para hacerlo, un miembro del comité elaboró la versión inicial, que envió a los demás autores para su

análisis crítico y comentarios, realizados en 2 rondas antes del consenso final.

El contexto de este documento es el hospital general, y está dirigido a médicos generales, psiquiatras, especialistas de otras áreas y enfermeras responsables del tratamiento de adultos con COVID-19 sospechada o confirmada.

Hay que subrayar que no se trata de una guía para el tratamiento del delirium en general, sino de un consenso específico sobre la atención del trastorno en el escenario producido por la nueva infección por el SARS-CoV-2. No hay evidencia de calidad suficiente sobre el tratamiento del delirium en estas circunstancias específicas, y este artículo resalta los puntos relevantes teniendo en cuenta la variabilidad de recursos o de intervenciones sobre la infección.

En la [tabla 1](#) están las recomendaciones del consenso y en los apartados siguientes se puede ver la discusión detallada. En la [tabla 2](#) hay indicaciones sobre el uso de antipsicóticos y en el apartado sobre tratamiento farmacológico se incluyen fuentes en línea, donde se pueden encontrar actualizaciones.

Diagnóstico

Dada la importancia del oportuno diagnóstico del delirium, los médicos y las enfermeras sin conocimientos profundos de psicopatología deben usar instrumentos de cribado o, mejor aún, de diagnóstico provisional, que idealmente puedan aplicarse también a pacientes que no estén en capacidad de dar respuestas verbales por estar intubados o tener limitaciones para comunicarse. En Colombia están validados el *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) y la *Delirium Diagnostic Tool-Provisional* (DDT-Pro)³⁵. El primero es un algoritmo para tamizar delirium en la unidad de cuidados intensivos (UCI)³⁶ y la segunda es la primera herramienta desarrollada para el diagnóstico provisional de delirium en ausencia de un experto que lo verifique³⁷.

El CAM-ICU tiene 4 ítems evaluables aun en ausencia de respuesta verbal del paciente: a) cambio agudo y curso fluctuante; b) inatención; c) desorganización del pensamiento, y d) alerta según la Escala de Richmond de agitación y sedación (RASS). Se califica como positivo o negativo para delirium. Un paciente es positivo si tiene alteraciones en el primer y el segundo ítem más fallos en cualquiera de los otros 2. La versión colombiana tiene muy buena concordancia entre evaluadores ($\kappa=0,8$), con sensibilidad del 93% y especificidad del 87% para personas en ventilación y delirium según el DSM-IV-TR³⁸.

Ya que la prevalencia del delirium en pacientes críticos e intubados puede llegar a más del 80% y que el cuadro puede aparecer en cualquier momento durante el ingreso en UCI³⁹, la recomendación de consenso es aplicar el CAM-ICU al menos cada 12 o 24 h a los pacientes con la COVID-19. Se debe valorar periódicamente a los positivos para delirium y determinar si dejan de ser positivos una vez instauradas las medidas terapéuticas. El CAM-ICU validado en Colombia está disponible en línea (<https://n9.cl/sbad>).

La DDT-Pro tiene 3 ítems evaluables aun en ausencia de respuesta verbal: a) comprensión; b) vigilancia, y c) ciclo sueño-vigilia. Cada uno con puntuaciones entre 0, alteración grave, y 3, sin alteración. La puntuación total va de 0 a 9.

Tabla 1 – Consenso del Comité de Psiquiatría de Enlace de la Asociación Colombiana de Psiquiatría sobre el diagnóstico y el tratamiento del delirium relacionado con la infección por SARS-CoV-2 y la COVID-19**Diagnóstico del delirium**

- Implementar una guía de tratamiento del delirium en todos los centros con servicios hospitalarios, articulando las acciones de todos los profesionales de acuerdo con su función
- Utilizar instrumentos de cribado o de diagnóstico provisional del delirium validados en Colombia, sin olvidar el cribado de otros trastornos comunes como la ansiedad y la depresión
- En UCI:
 - Se recomienda el algoritmo CAM-ICU, que pueden utilizar los intensivistas o las enfermeras y en pacientes con o sin capacidad de dar respuestas verbales
 - El CAM-ICU se debe aplicar al menos cada 12 o 24 horas a los pacientes con COVID-19 confirmada o sospechada
 - Los pacientes cribados como positivos para delirium se deben valorar periódicamente con el CAM-ICU para determinar si siguen siendo positivos
 - La versión en español del CAM-ICU se puede descargar en: <https://uploads.ssl.webflow.com/5b0849daec50243a0a1e5e0c/5bb41b525e9306c1d636d785.CAM-ICU-training-Spanish.pdf>
- En otros servicios del hospital:
 - Se recomienda la DDT-Pro, que pueden aplicar médicos o enfermeras, aun en pacientes que no pueden responder verbalmente o que tienen trastorno neurocognitivo mayor
 - Se debe aplicar la DDT-Pro a todo paciente con alteración reciente del comportamiento/estado mental
 - En caso de diagnosticarse delirium, la DDT-Pro se debe aplicar al menos 1 vez al día para evaluar la gravedad o la resolución del caso
 - La versión en español de la DDT-Pro se puede descargar en: <https://n9.cl/sbad>
 - Aunque no se conocen datos de validación del CAM general en Colombia, los que ya lo utilicen no deben cambiarlo durante la pandemia y tener en cuenta las indicaciones dadas
 - Para aplicar el CAM general se requiere que el paciente pueda dar respuestas verbales
 - Para emplear el CAM general, hay que registrarse en: <https://help.agscocare.org/chapter/abstract/chapter/H00101/H00101.PART001.002>

Medidas generales e intervenciones no farmacológicas

- Prevención del delirium:
 - Mantener la correcta hidratación del paciente y, según las posibilidades y restricciones, permitir la movilidad, promover la higiene del sueño y cuidar la función cognitiva
- Decisión de hospitalizar al paciente con delirium desde el servicio de urgencias:
 - Cuando los síntomas del delirium sean graves
 - Cuando el estado clínico del paciente se esté deteriorando progresivamente
 - Cuando las etiologías del delirium no hayan sido identificadas o si se sospecha o confirma que el trastorno pueda estar relacionado de algún modo con la COVID-19
 - Cuando no se pueda garantizar el cuidado en el lugar de residencia o el seguimiento ambulatorio o cuando el delirium se superponga a un trastorno cognitivo conocido
- Acciones no farmacológicas generales para el cuidado de los pacientes con delirium:
 - Tolerar, Anticiparse y No Agitar (TANA): se toleran alteraciones conductuales menores, anticipar el riesgo de caídas/lesiones y evaluar el riesgo de agresión
 - Cuando hay alteraciones de la conducta, inicialmente se emplean intervenciones conductuales verbales
- Solo para los pacientes en los que sea estrictamente necesario, contención mecánica:
 - Si a pesar de las otras intervenciones no farmacológicas y farmacológicas persiste el riesgo de que se hagan daño o de que su conducta interfiera con el tratamiento
 - Siempre hay que tener en mente que la restricción mecánica puede producir agitación por sí misma
 - Siempre que sea necesaria esta medida, debe llevarse un registro estricto del estado del paciente y de la continuidad de la indicación de la restricción
 - Siempre el menor tiempo posible
- Acciones no farmacológicas específicas para el tratamiento del delirium:
 - Teniendo en cuenta las restricciones que el aislamiento de pacientes y las posibles limitaciones de personal y espacio, se debe mantener la comunicación con el paciente
 - Si las circunstancias y las características del centro, del servicio concreto y del paciente lo permiten, se debe utilizar medios electrónicos para mantener contacto frecuente con el paciente
 - Se permite el uso de gafas y equipos de audición que el paciente necesite, siempre que sea posible
 - Oriente y dé explicaciones claras frecuentes, dentro de las posibilidades: dónde está, quién lo está atendiendo, qué procedimiento/tratamiento se está realizando, etc.
- Si bien involucrar a los acompañantes en el cuidado del delirium es beneficioso, la pandemia restringe la posibilidad de hacerlo habitualmente

Tratamiento farmacológico

- No se recomienda la prescripción preventiva de medicamentos buscando evitar la aparición del delirium relacionado con la COVID-19
- Para todo paciente, con o sin delirium, se debe hacer una prescripción farmacológica racional, que hay que revisar a diario
- Hay que buscar las causas del delirium y de las alteraciones conductuales en el contexto de la COVID-19 e intervenir en las que se pueda tratar
- En la búsqueda de las causas hay que analizar en cada caso los factores de vulnerabilidad y los precipitantes específicos, para racionalizar al máximo las intervenciones

Tabla 1 (continuación)

- Como la pandemia impone restricciones a algunas acciones no farmacológicas, se prevé un aumento del tratamiento farmacológico del delirium
- Cuando el delirium en el contexto de la COVID-19 no se resuelva con las demás acciones descritas, se recomienda suministrar un antipsicótico a la dosis mínima eficaz
- Los efectos secundarios de los antipsicóticos utilizados para tratar el delirium más relevantes en el contexto de la COVID-19 son:
 - Efectos extrapiramidales, especialmente con los antipsicóticos típicos
 - Efectos en el metabolismo, especialmente con los antipsicóticos atípicos, incluso desde el inicio y más relevantes en poblaciones de riesgo
 - Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares, especialmente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT o población geriátrica con trastornos neurocognitivos
 - Efectos gastrointestinales, entre los cuales el estreñimiento es importante en el contexto del paciente hospitalizado y puede empeorar el delirium
- En el contexto de la COVID-19 pueden darse alteraciones cardiovasculares por la combinación de los antipsicóticos con los fármacos para el control de la enfermedad viral
- La decisión sobre qué antipsicótico administrar debe individualizarse según las características clínicas del paciente y de los medicamentos que ya esté tomando (véase la tabla 2)
- El tratamiento con antipsicóticos debe mantenerse el menor tiempo posible, según la evolución clínica del paciente y sus comorbilidades
- No se deben administrar benzodiacepinas como primera opción farmacológica en el tratamiento del delirium de pacientes con COVID-19
- El lorazepam solo se debe utilizar para el control puntual de las alteraciones de la conducta cuando no sea posible pautar un antipsicótico, siempre a dosis bajas y vigilando la función respiratoria

La versión colombiana fue validada en pacientes ingresados por medicina interna y sus subespecialidades. La concordancia entre un médico y un profesional de enfermería es muy buena (índice de correlación intraclass=0,9) y no se afecta en presencia de trastorno neurocognitivo mayor. La precisión diagnóstica para el delirium según el DSM-5 es del 94%. El punto de corte ≤ 6 es el recomendado como indicativo del diagnóstico de delirium. La puntuación en la DDT-Pro es sensible al cambio en el estado clínico, por lo que sirve para seguir la evolución del paciente⁴⁰.

Dadas las necesidades de aislamiento y de protección del personal en servicios de urgencias y de hospitalización con gran cantidad de ingresos, y que en todo paciente con cambios agudos o subagudos del comportamiento en el hospital se debe sospechar delirium⁴¹, es recomendable aplicar la DDT-Pro a cualquier paciente con alteración reciente en su comportamiento/estado mental y, en caso de diagnosticarse delirium, seguir utilizándola al menos 1 vez al día durante el tratamiento para evaluar la evolución. La DDT-Pro validada en Colombia se puede descargar en línea (<https://www.dropbox.com/s/2bahekw4679wf8d/DDT-ProSpanish.pdf?dl=0>).

Finalmente, no conocemos validaciones en Colombia del algoritmo CAM de uso general. Es un instrumento de cribado con ítems similares a los del CAM-ICU, que requiere entrenamiento previo y respuesta verbal del paciente. Fue construido según los criterios del DSM-III-R y es muy conocido⁴². La adaptación de España tiene muy buena concordancia al ser aplicada por médicos ($\kappa=0,9$), sensibilidad del 90% y especificidad del 100%⁴³. Aunque no se conocen datos cuantitativos sobre el desempeño del CAM en el país, es recomendable que aquellos con experiencia no cambien el instrumento y lo usen en el contexto de la pandemia con pacientes que puedan dar respuestas verbales, siguiendo las recomendaciones mencionadas para los servicios de urgencias y de hospitalización. Para descargar el CAM en español, es necesario registrarse en línea antes (<https://help.agscocare.org/chapter-abstract/chapter/H00101/H00101.PART001.002>).

Medidas generales e intervenciones no farmacológicas

Las medidas no farmacológicas para la prevención del delirium se usan ampliamente⁴⁴. Las más importantes son el cuidado de la cognición basal, la promoción de la higiene del sueño, la movilización según las circunstancias del paciente y la hidratación⁴⁵. La última de ellas debe llevarse a cabo siempre y las primeras 3 pueden realizarse en algún grado, dada la necesidad de aislamiento de los casos de COVID-19 y las potenciales restricciones de personal o espacio.

En el servicio de urgencias se debe decidir si se hospitaliza a un paciente con delirium. Los pacientes con delirium que consultan a urgencias y no son hospitalizados tienen mayor riesgo de morir y la hospitalización es la mejor opción cuando los síntomas del delirium son graves, el estado clínico está en deterioro, no se pueden garantizar el cuidado o el seguimiento ambulatorio o hay un trastorno neurocognitivo de base⁴⁶. Aunque la decisión de hospitalizar debe individualizarse, la evidencia anotada indica que la mejor opción es hospitalizar a los pacientes con delirium cuya causa no se pueda determinar o tenga relación sospechada o confirmada con la COVID-19. Se debe tener en cuenta que el delirium puede ser la única manifestación clínica de la infección⁴⁷.

Las acciones no farmacológicas se encuentran en la primera línea de tratamiento. Frente a todo caso de delirium, se debe usar la estrategia TANA: tolerar, anticiparse y no agitar. Las alteraciones conductuales menores se pueden tolerar, hay que anticipar el riesgo de caídas o lesiones y es necesario evaluar el riesgo de autoagresión o heteroagresión⁴⁸.

Aunque la mayoría de los comportamientos disruptivos o peligrosos pueden reducirse con intervenciones verbales, medidas conductuales o intervenciones farmacológicas (véase el apartado siguiente), en casos concretos puede requerirse contención mecánica: si hay riesgo de que el paciente se haga daño o cuando los comportamientos interfieran con el

tratamiento. Siempre que sea necesaria esta medida, se debe llevar a cabo siguiendo los protocolos de cada institución, con registro del estado clínico y de la continuidad de la indicación para usarla, procurando mantenerla el menor tiempo posible. La contención mecánica puede producir agitación por sí misma⁴⁹.

La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* recomienda mantener la comunicación con el paciente, que en lo posible debe tener sus gafas o equipos de audición si los necesita. Se le debe explicar, por ejemplo: dónde está, quién es la persona que lo está atendiendo y cuál es el procedimiento que se está realizando. Asimismo se debe procurar tranquilizarle, para lo cual, en condiciones normales, se puede involucrar a familiares y cuidadores⁵⁰. Desafortunadamente, las indicaciones de aislamiento y restricciones de personal y espacio limitan la posibilidad de incluir acompañantes.

Ya que las medidas preventivas y terapéuticas no farmacológicas se pueden ver restringidas, es previsible que aumente la prescripción de medicamentos para el manejo del delirium durante la pandemia.

Tratamiento farmacológico

No hay indicaciones claras sobre el uso preventivo de fármacos para el delirium, ni siquiera hay acuerdo sobre si disminuyen la duración o si reducen la incidencia, o sobre la definición de los pacientes que se beneficiarían⁵¹. No es posible recomendar esta estrategia para los afectados por la nueva COVID-19.

Por otra parte, hay acuerdo unánime sobre la necesidad de identificar y tratar la causa del delirium. Esto implica también racionalizar las diversas intervenciones farmacológicas realizadas en los pacientes —dicha racionalización es preventiva y terapéutica—⁵². En el contexto de la COVID-19 hay que analizar los factores de vulnerabilidad al delirium que un paciente dado tenga, así como los precipitantes específicos, entre los que hay que considerar los planes de tratamiento farmacológico⁵³, con el fin de individualizar al máximo las intervenciones sobre los mecanismos de la insuficiencia cerebral.

Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico del delirium se ha fundamentado en los antipsicóticos a la dosis más baja posible. Aunque la investigación no es concluyente y hay controversia⁵¹, los que más sustento empírico tienen son el haloperidol, la quetiapina, la risperidona y la olanzapina⁵⁴. Según la encuesta sobre el tratamiento del delirium en Colombia, estos mismos y en ese orden son los más usados en el país, con la quinta opción del aripiprazol⁵⁵. Aunque hay menos evidencia sobre el aripiprazol, existen reportes sobre este, así como sobre la amisulprida, que indican que son eficaces^{56,57}.

Los antipsicóticos se deben usar con precaución si las demás medidas no han funcionado, especialmente cuando hay aumento de la actividad motora, y el tiempo estrictamente necesario⁵⁰. Se debe tener especial precaución con: a) los efectos extrapiramidales, sobre todo, pero no exclusivamente, con los antipsicóticos típicos; b) los efectos en el metabolismo, especialmente con los atípicos; c) los efectos cardio-cerebrovasculares, prácticamente con todos los antipsicóticos, en personas con factores de riesgo de prolongación

del intervalo QT o pacientes geriátricos con trastornos neurocognitivos; d) los efectos gastrointestinales, entre los cuales el estreñimiento puede empeorar el delirium, y e) en la situación actual, las interacciones farmacológicas con medicamentos para tratar la enfermedad viral.

En la [tabla 2](#) se describen las recomendaciones para el uso de antipsicóticos según las 5 fuentes de precaución enunciadas. Las recomendaciones sobre efectos secundarios relevantes se basan en la Guía del Prescriptor de Stahl (<https://n9.cl/9qe7k>) y los comentarios sobre interacciones se sustentan en los portales ampliamente reconocidos <https://www.drugs.com/> y <https://www.covid19-druginteractions.org/>, que realizan actualizaciones periódicas. Hay que aclarar que no damos una recomendación categórica sobre cuál fármaco usar; se presenta una guía según el perfil demográfico, clínico y farmacológico de los pacientes. Es decir, la decisión de administrar o no un antipsicótico depende de factores individuales del riesgo de efectos secundarios o de que se esté suministrando antivirales u otros fármacos.

Respecto a las interacciones de los antipsicóticos, en la [tabla 2](#) se describen la seguridad y los riesgos de la administración conjunta con antivirales como remdesivir, lopinavir, ritonavir, favipiravir, ribavirina y atazanavir, que se están empleando y estudiando en el contexto de la COVID-19^{58,59}. Aunque la OMS anunció que, según el ensayo Solidaridad, ni la hidroxicloroquina ni la combinación lopinavir-ritonavir reducen la mortalidad, dejó abierta la opción de utilizarlos y evaluarlos como profilaxis ante la exposición al SARS-CoV-2⁶⁰. Por tanto, ante la posibilidad de encontrar a pacientes que los estén tomando, se describen sus interacciones. También se reseñan la seguridad respecto a tocilizumab, dexametasona e interferón beta, utilizados en el tratamiento de la respuesta inflamatoria al virus⁶¹⁻⁶³.

Por otra parte, no hay que sobrestimar el riesgo de efectos secundarios. La mejor evidencia disponible en 2019 en relación con el tratamiento del delirium indica que, aunque quienes toman antipsicóticos tienden a sufrir efectos secundarios cardíacos, no aumenta la mortalidad y no se puede afirmar que la toma por periodos cortos impacte negativamente en otros sistemas⁶⁴.

Excepto cuando el delirium se debe a depresores centrales, no se recomienda el uso sistemático de benzodicepinas⁶⁵. Aunque tienen efecto sedante, alteran la arquitectura del sueño, la atención, la memoria y la motricidad, y su efecto anticolinérgico y en el GABA empeoran el pronóstico del delirium. En pacientes geriátricos o con enfermedad pulmonar y en combinación con otros depresores centrales, producen complicaciones respiratorias⁶⁶. Aun así, la *British Geriatrics Society*, la *European Delirium Association* y el *Royal College of Psychiatrists* recomienda el lorazepam en pacientes con COVID-19, cuando no se pueda administrar antipsicóticos, siempre vigilando la función respiratoria⁶⁷.

La información sobre otros fármacos de primera línea o coadyuvantes en el tratamiento del delirium es menos concluyente, por lo que no se pueden dar indicaciones para usarlos o para no hacerlo⁶⁸. La recomendación en el contexto de la COVID-19 es no suministrarlos sin antes sopesar las razones y los riesgos en cada caso.

Tabla 2 – Perfil de efectos secundarios especialmente relevantes en el contexto de la COVID-19 de los antipsicóticos empleados para el tratamiento del delirium*

Antipsicótico	Efectos extrapiramidales	Efectos en el metabolismo	Efectos cardio-cerebrovasculares	Riesgo de estreñimiento	Comentarios
Haloperidol	Frecuentes, no aptos para pacientes con parkinsonismo de cualquier origen	Menos pronunciados que con los atípicos	Alto riesgo de prolongación del intervalo QT con ritonavir y atazanavir y con cloroquina e hidroxiclороquina. Riesgo de ACV y muerte en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor	El estreñimiento es un efecto secundario significativo y se debe tener especialmente en cuenta en pacientes geriátricos o con otros factores de riesgo	El ritonavir y la cloroquina llegan a duplicar la biodisponibilidad del haloperidol. No interactúa de modo significativo con tocilizumab, dexametasona, interferón beta, remdesivir, favipiravir o ribavirina. El atazanavir podría aumentar la concentración de haloperidol
Quetiapina	Poco frecuentes, especialmente a dosis bajas	A mayor dosis, peor control glucémico y lipídico; a largo plazo hay aumento de peso	Alto riesgo de prolongación del QT con lopinavir, atazanavir, cloroquina e hidroxiclороquina. Riesgo de ACV y muerte en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor	El riesgo de estreñimiento aumenta con la dosis y se debe tener especialmente en cuenta en pacientes geriátricos o con otros factores de riesgo	La quetiapina tiene importante efecto ansiolítico e hipnótico. El ritonavir aumenta hasta 6 veces la biodisponibilidad de la quetiapina. No hay interacciones significativas con tocilizumab, dexametasona, interferón beta, remdesivir o ribavirina. El favipiravir se metaboliza por aldehído oxidasa, que <i>in vitro</i> se inhibe por la quetiapina (se desconoce la relevancia clínica de esta interacción). El atazanavir aumenta significativamente la concentración de quetiapina
Risperidona	Dependientes de la dosis	A mayor dosis, peor control glucémico y lipídico; a largo plazo hay aumento de peso	La combinación simultánea con hidroxiclороquina (o cloroquina) y lopinavir está contraindicada por prolongación del QT. Riesgo moderado de aumento del QT con atazanavir. Hipotensión ortostática, importante en pacientes geriátricos. Riesgo de ACV y muerte en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor	El riesgo de estreñimiento aumenta con la dosis y se debe tener especialmente en cuenta en pacientes geriátricos o con otros factores de riesgo	La hipotensión ortostática es más común durante el aumento de la dosis inicial. El ritonavir y la cloroquina aumentan su biodisponibilidad. No interactúa de modo significativo con tocilizumab, dexametasona, interferón beta, remdesivir, favipiravir o ribavirina. El atazanavir puede aumentar la concentración de risperidona, por lo que se puede requerir reducción de dosis de esta al suministrarlo
Olanzapina	Menos comunes que con los antipsicóticos típicos	A mayor dosis, peor control glucémico y lipídico; a largo plazo hay aumento de peso	Con la cloroquina o la hidroxiclороquina, hay prolongación leve del intervalo QT. Hipotensión ortostática, en especial en combinación con benzodiacepinas. Riesgo de ACV y muerte en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor	El riesgo de estreñimiento aumenta con la dosis; se debe tener especialmente en cuenta en pacientes geriátricos o con otros factores de riesgo	Efecto hipnótico. El ritonavir reduce la concentración. No interactúa de modo significativo con tocilizumab, dexametasona, interferón beta, remdesivir, favipiravir, ribavirina o atazanavir

– Tabla 2 (continuación)

Antipsicótico	Efectos extrapiramidales	Efectos en el metabolismo	Efectos cardio-cerebrovasculares	Riesgo de estreñimiento	Comentarios
Aripiprazol	Menos que con los otros antipsicóticos descritos en la tabla	Menos efectos metabólicos y en el peso que con otros atípicos	Con lopinavir o con hidroxicloroquina, prolonga levemente el QT. Posible aumento del QT con atazanavir. Hipotensión ortostática ocasional, durante el aumento de la dosis inicial. Riesgo de ACV y muerte en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor	El riesgo de estreñimiento aumenta con la dosis y es menos importante que con los otros antipsicóticos descritos en la tabla	El ritonavir duplica su biodisponibilidad. No interactúa de modo significativo con tocilizumab, dexametasona, interferón beta, remdesivir, favipiravir o ribavirina. El atazanavir puede aumentar la concentración de aripiprazol, por lo que se puede requerir reducción de la dosis de este al suministrarlo
Amisulprida	Dependientes de la dosis	A largo plazo hay aumento de peso en algunos pacientes, así como aumento de las incidencias de diabetes e hiperlipemia	Prolongación del QT, que depende de la dosis y cuando se combina con hidroxicloroquina. Riesgo de ACV y muerte en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor	El riesgo de estreñimiento aumenta con la dosis; se debe tener especialmente en cuenta en pacientes geriátricos o con otros factores de riesgo	El efecto hipnótico puede llegar a ser importante, especialmente con dosis altas. No interactúa de modo significativo con cloroquina, tocilizumab, dexametasona, interferón beta, remdesivir, lopinavir, ritonavir, favipiravir, ribavirina o amisulprida
* La decisión de administrar un antipsicótico específico depende del riesgo individual de efectos secundarios graves o de que el paciente esté tomando algún fármaco con el que haya interacciones relevantes. Fuera de lo especificado aquí, los antipsicóticos tienen otros efectos secundarios, así como otras interacciones farmacológicas. Aunque la hidroxicloroquina y el lopinavir-ritonavir no reducen la mortalidad por COVID-19, la OMS deja abierta la posibilidad de utilizarlos y evaluarlos en pacientes expuestos al virus, por lo que se reseñan sus interacciones con los antipsicóticos. Algunas opciones para consultar en línea actualizaciones sobre las interacciones farmacológicas de los antipsicóticos con los fármacos reseñados o con otros antivirales o medicamentos que puedan utilizarse en pacientes con COVID-19 son: https://www.drugs.com/ y https://www.covid19-druginteractions.org/.					

Conclusiones

Ante el gran número de casos de delirium en relación con la COVID-19 y el entorno de aislamiento y de potencial restricción de recursos humanos y técnicos, se debe estructurar la detección sistemática y seguimiento del trastorno con herramientas validadas. En todos los casos, se debe buscar activamente la etiología para intervenir en ella y adaptar las intervenciones no farmacológicas a los recursos disponibles. Cuando sean necesarias intervenciones farmacológicas para el delirium, se debe tener en cuenta los efectos adversos en relación con el perfil del paciente y las interacciones medicamentosas.

Conflicto de intereses

José G. Franco coordinó la validación en Colombia del Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit y de la Delirium Diagnostic Tool-Provisional; es copropietario del copyright de la Delirium Diagnostic Tool-Provisional; también ha colaborado con el equipo que validó en España el Confusion Assessment Method de uso general; no recibe remuneración por el uso de ninguno de estos instrumentos. Gabriel Fernando Oviedo Lugo ha participado en el Advisory Board de Jannssen. Liliana Patarroyo Rodríguez ha sido speaker de Lundbeck. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization [Internet]. Timeline of WHO's response to COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>. Consultado 21 Jul 2020.
- Ministerio de Salud y Protección Social - República de Colombia [Internet]. Nuevo coronavirus COVID-19 [consultado 14 Sep 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.
- Inciardi RM, Solomon SD, Ridker PM, Metra M. Coronavirus 2019 disease (COVID-19), systemic inflammation, and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2020:e017756.
- Gabutti G, d'Anchera E, Sandri F, Savio M, Stefanati A. Coronavirus: Update related to the current outbreak of COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2020;9:1-13.
- World Health Organization [Internet]. COVID-19: What we know now. Disponible en: <https://www.who.int/images/default-source/departments/epi-win/infodemic-management/infodemic-management-covid19.jpg?sfvrsn=51e4edb8.4>. Consultado 21 Jul 2020.
- Kadambari S, Klenerman P, Pollard AJ. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol*. 2020:e2144.
- Batty GD, Hamer M. Vascular risk factors Framingham risk score, and COVID-19: Community-based cohort study. *Cardiovasc Res*. 2020, cvaa178.
- Rogado J, Obispo B, Pangua C, Serrano-Montero G, Martín Marino AM, Pérez-Pérez M, et al. Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid. *Clin Transl Oncol*. 2020;22:2364-8.
- Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:43-9.
- Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic plasma exchange: A potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35:827-35.
- Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic — Review article. *Int J Surg*. 2020;77:206-16.
- Infectious Diseases Society of America [Internet]. Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Consultado 26 Abr 2020.
- Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:1428-57.
- Franco JG, Trzepacz PT, Velásquez-Tirado JD, Ocampo MV, Serna PA, Giraldo AM, et al. Discriminant performance of dysexecutive and frontal release signs for delirium in patients with high dementia prevalence: Implications for neural network impairment. *Psychosomatics*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2020.04.002>.
- Martínez Velilla N, Franco JG. Delirium subsindrómico en pacientes ancianos: Revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:122-9.
- Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med*. 1993;119:474-81.
- Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:393-400.
- Restrepo D, Duque M, Montoya L, Berrouet MC, Rojas M, Lopera G, et al. Factores de riesgo y mortalidad hospitalaria de los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos con delirium. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47:148-54.
- Sher Y, Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19-Associated hyperactive intensive care unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: A case report. *Psychosomatics*. 2020;S0033-3182:30145-6.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-5.
- Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76:3-19.
- Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26207>.
- Ryan DJ, O'Regan NA, Caoimh RO, Clare J, O'Connor M, Leonard M, et al. Delirium in an adult acute hospital population: Predictors, prevalence and detection. *BMJ Open*. 2013;3:e001772.
- Sánchez JC, González MI, Gutiérrez JC. Delirium en pacientes mayores de 60 años en un hospital público de tercer nivel en la ciudad de Pereira (Colombia): subdiagnóstico y subregistro. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2013;42:191-7.
- Oviedo G, Gómez-Restrepo C, García P, López-Porras A, Chavarría R, Pineda C, et al. Incidence of confusional

- syndrome (delirium) in adult patients hospitalized at a university hospital in Bogota Colombia. *J Psychosom Res.* 2019;121:150.
27. LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely EW. Collaborative delirium prevention in the age of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:947-9.
 28. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9.
 29. Cipriani G, Danti S, Nuti A, Carlesi C, Lucetti C, Di Fiorino M. A complication of coronavirus disease 2019: Delirium. *Acta Neurol Belg.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-020-01401-7>.
 30. Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context.* 2020;9, 2020-5-1.
 31. Soysal P, Kara O. Delirium as the first clinical presentation of the coronavirus disease 2019 in an older adult. *Psychogeriatrics.* 2020, doi:10.1111/psyg.12587.
 32. Alkeridy WA, Almaghlouth I, Alrashed R, Alayed K, Binkhamis K, Alsharidi A, et al. A unique presentation of delirium in a patient with otherwise asymptomatic COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:1382-4.
 33. Rincon HG, Granados M, Unutzer J, Gomez M, Duran R, Badiel M, et al. Prevalence, detection and treatment of anxiety, depression, and delirium in the adult critical care unit. *Psychosomatics.* 2001;42:391-6.
 34. Trzepacz P, Meagher DJ, Leonard M. Delirium. En: Levenson J, editor. *American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine.* Washington: American Psychiatric Publishing; 2011. p. 77-114.
 35. Velásquez Gaviria LM. Instrumentos para el diagnóstico de delirium en hispanohablantes: artículo de revisión. *Med UPB.* 2016;35:100-10.
 36. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29:1370-9.
 37. Kean J, Trzepacz PT, Murray LL, Abell M, Trexler L. Initial validation of a brief provisional diagnostic scale for delirium. *Brain Inj.* 2010;24:1222-30.
 38. Toro AC, Escobar LM, Franco JG, Díaz-Gómez JL, Muñoz JF, Molina F, et al. Versión en español del método para la evaluación de la confusión en cuidados intensivos, estudio piloto de validación. *Med Intensiva.* 2010;34:14-21.
 39. Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive care unit delirium: A review of the literature. *J Pharm Pract.* 2014;27:195-207.
 40. Franco JG, Ocampo MV, Velásquez-Tirado JD, Zaraza DR, Giraldo AM, Serna PA, et al. Validation of the Delirium Diagnostic Tool-Provisional (DDT-Pro) with medical inpatients and comparison with the confusion assessment method algorithm. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2020;32:213-26.
 41. Van Grootven B, McNicoll L, Mendelson DA, Friedman SM, Fagard K, Milisen K, et al. Quality indicators for in-hospital geriatric co-management programmes: A systematic literature review and international Delphi study. *BMJ Open.* 2018;8:e020617.
 42. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941-8.
 43. González M, de Pablo J, Fuente E, Valdés M, Peri JM, Nomdedeu M, et al. Instrument for detection of delirium in general hospitals: Adaptation of the Confusion Assessment Method. *Psychosomatics.* 2004;45:426-31.
 44. Restrepo Bernal D, Niño García JA, Ortiz Estévez DE. Prevención del delirium. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;45:37-45.
 45. Hsieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Travison T, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: A meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175:512-20.
 46. Han JH, Shintani A, Eden S, Morandi A, Solberg LM, Schnelle J, et al. Delirium in the emergency department: An independent predictor of death within 6 months. *Ann Emerg Med.* 2010;56:244-52, e1.
 47. Hosseini AA, Shetty AK, Sprigg N, Auer DP, Constantinescu CS. Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591, 31099-0.
 48. Han JH, Wilber ST. Altered mental status in older patients in the emergency department. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:101-36.
 49. LeLaurin JH, Shorr RI. Preventing falls in hospitalized patients. *Clin Geriatr Med.* 2019;35:273-83.
 50. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Delirium: Prevention, diagnosis and management. Londres: NICE; 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>. Consultado 27 Abr 2020.
 51. Meagher D, Agar MR, Teodorczuk A. Debate article: Antipsychotic medications are clinically useful for the treatment of delirium. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33:1420-7.
 52. Trogrlić Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PHJ, et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care.* 2015;19:157.
 53. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
 54. Maldonado JR. Acute brain failure: Pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin.* 2017;33:461-519.
 55. Franco JG, Oviedo GF, Patarroyo L, Bernal J, Molano JC, Rojas M, et al. Encuesta a psiquiatras y residentes de psiquiatría en Colombia sobre sus prácticas preventivas y terapéuticas del delirium. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2020.02.003>.
 56. Pintor L, Fuente E, Bailles E, Matrai S. Study on the efficacy and tolerability of amisulpride in medical/surgical inpatients with delirium admitted to a general hospital. *Eur Psychiatry.* 2009;24:450-5.
 57. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:767-74.
 58. Wang D, Li Z, Liu Y. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. *J Infect Public Health.* 2020;S1876-0341, 30570-0.
 59. Yousefifard M, Zali A, Mohamed Ali K, Neishaboori AM, Zarghi A, Hosseini M, et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: A systematic review on current evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8:e45.
 60. World Health Organization [Internet]. Ensayo clínico "Solidaridad" sobre tratamientos contra la COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Consultado 21 Jul 2020.
 61. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A comprehensive review on tocilizumab in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Clin Pharmacol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1693>.
 62. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 —preliminary report. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

-
63. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. Efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64, e01061-20.
 64. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults. *Ann Intern Med*. 2019;171:485–95.
 65. Lee JA, Duby JJ, Cocanour CS. Effect of early and focused benzodiazepine therapy on length of stay in severe alcohol withdrawal syndrome. *Clin Toxicol*. 2019;57:624–7.
 66. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine use in older adults: Dangers, management, and alternative therapies. *May Clin Proc*. 2016;91:1632–9.
 67. British Geriatrics Society [Internet]. Coronavirus: Managing delirium in confirmed and suspected cases [consultado 27 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.bgs.org.uk/resources/coronavirus-managing-delirium-in-confirmed-and-suspected-cases>.
 68. DeWitt M, Tune L, Delirium, En: Arciniegas D, Yudofsky S, Hales R. editores. *The American Psychiatric Association Publishing textbook of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2018. p. 185–202.