

# Psicofármacos

## – su rol en los Servicios de Urgencia –

Dr. Mauricio Toledo, Dr. Juan Pablo García, Dra. Q.F. María Penengo

Equipo Docente de Farmacología.

Facultad de Medicina, Universidad CLAEH. Montevideo, Uruguay.

**Resumen.** Los psicofármacos constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos con diversos mecanismos de acción a nivel del sistema nervioso central, con efecto sobre el humor, la afectividad, la ansiedad y el pensamiento.

El uso de psicofármacos difiere en sus objetivos cuando se emplean en manifestaciones transitorias o agudas y en las de forma crónica.

En los servicios de urgencia, son funcionales en el manejo de las patologías psiquiátricas más frecuentes, como la agitación y la confusión mental.

En el presente artículo se refieren las principales características de los antipsicóticos y las benzodiacepinas, los grupos de psicofármacos de uso habitual en la urgencia.

**Abstract.** Psychotropic drugs are an heterogeneous group of drugs with different mechanisms of action at the level of the central nervous system, with an effect on mood, affectivity, anxiety and thinking.

The use of psychotropic drugs differs in its objectives when they are used in acute or transitory manifestations or in a chronic disease.

In the emergency services, they are useful in the management of the most frequent psychiatric pathologies, such as agitation and mental confusion.

This article presents to the main characteristics of antipsychotics and benzodiazepines, the psychotropic drugs more commonly used in the emergency room.

**Palabras clave:** psicofármacos, antipsicóticos, benzodiacepinas, servicio de urgencia.

**Keywords:** psychotropic drugs, antipsychotics, benzodiazepines, emergency service.

### Definición e historia

Los psicofármacos constituyen un grupo heterogéneo, con diversos mecanismos de acción a nivel del sistema nervioso central (SNC). Tienen efectos sobre el humor, la afectividad, la ansiedad y el pensamiento.

Podemos dividir su estudio en tres niveles:

- conceptual o metafísica (cuáles son las categorías relevantes en psicofarmacología);
- explicativa (cómo funcionan); o
- ética (cómo los usamos)<sup>(1)</sup>.

El desarrollo de los psicofármacos fue, de alguna manera, producto de la industria farmacéutica de pos-

guerra. Sin embargo, haber encontrado moléculas con propiedades psicotrópicas fue por serendipia (del inglés, "serendipity", hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual).

Como apunta David Healy en su libro "The Creation of Psychopharmacology", la historia moderna de los fármacos y la "locura" comienza en la década de 1950 con la síntesis de la clorpromazina. El descubrimiento de sus propiedades psicotrópicas fue también inesperado o casual<sup>(2)</sup>. En 1952, Pierre Deniker y Jean Delay, descubren los efectos psicotrópicos de la clorpromazina al utilizar el "cocktail lítico" de Laborit para inducir estados de "hibernación artificial".

Se propusieron diferentes nombres para el grupo de sustancias con efectos similares a la clorpromazina, tales como "catárticos", "neuropléjicos", "gangliopléjicos" o "tranquilizantes" pero en 1957, durante el II Congreso Mundial de Psiquiatría de Zurich, a propuesta de Delay, se los denomina "neurolépticos", los que actualmente conocemos como "antipsicóticos".

Sin lugar a dudas los psicofármacos han cambiado el enfoque médico terapéutico de la sintomatología psiquiátrica. Hoy hablamos de tratamiento y recuperación, algo impensable en el modelo asilar previo al desarrollo psicofarmacológico.

Sin embargo, existen luces y sombras respecto a su empleo y los aspectos **éticos** que esto conlleva.

En las últimas décadas se evidencia una marcada tendencia al alza en el uso de los psicotrópicos y una polifarmacia sin fundamentos de evidencia, siendo esto especialmente notorio con los antipsicóticos denominados de segunda generación (ASG) o atípicos<sup>(3)</sup>.

Asimismo, el uso de benzodiacepinas (BZD) por períodos prolongados, constituye un problema tan frecuente como severo el cual afecta la seguridad del paciente a largo plazo<sup>(4)</sup>.

Es notorio también el aumento del uso de antidepressivos (AD), principalmente a expensas de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)<sup>(5)</sup>.

Para realizar una farmacoterapia adecuada se debe abordar el empleo de los medicamentos desde la perspectiva de su uso racional. Acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS), usarlos racionalmente significa que: "los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad"<sup>(6)</sup>. Esta perspectiva ha sido incorporada en Uruguay en los Objetivos Sanitarios 2020 del Ministerio de Salud Pública<sup>(7)</sup>. Si bien podemos considerar que se trata de un concepto en alguna medida utópico, ya que hay factores emocionales que inciden en el hábito prescriptivo<sup>(8)</sup>, éste puede servir como guía. El uso racional de los medicamentos se sustenta en el balance de la tríada "eficacia, seguridad y costo".

### Principios generales del uso de psicofármacos

El mecanismo de acción de los psicofármacos sustenta los usos terapéuticos de un mismo grupo, pero por más similares que sean las diferentes moléculas, la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos puede determinar que sus respuestas terapéuticas no sean necesariamente las mismas.

El uso de los psicofármacos difiere en sus objetivos cuando se emplean en transitorias o agudas y en las de forma crónica.

En la urgencia, estos cumplen un rol fundamental, al aportar confort, seguridad y tranquilidad tanto a los pacientes con manifestaciones agudas como al propio servicio.

Para el manejo de las patologías psiquiátricas más frecuentes en urgencia como ser la **agitación** y la **confusión mental** ¿cuántos grupos de psicofármacos debemos emplear para un tratamiento eficaz, seguro

y a costo razonable? ¿qué fármacos dentro de estos grupos debemos manejar?

A nuestro criterio, para el tratamiento adecuado del paciente en urgencia psiquiátrica debemos conocer y saber utilizar dos grupos de psicofármacos:

- los antipsicóticos y
- las benzodiacepinas

### Antipsicóticos

Los antipsicóticos pueden clasificarse según su mecanismo de acción en:

- típicos o de primera generación (APG) y
- atípicos o de segunda generación (ASG).

Los de primera generación son esencialmente antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2 y los de segunda generación son antagonistas D2 y moduladores del sistema serotoninérgico. Ambos grupos difieren significativamente en sus perfiles de seguridad; los de primera generación tienen una elevada incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en tanto en los de segunda generación predominan los efectos adversos metabólicos.

Dentro de los de primera generación el **haloperidol** es uno de los más empleados tanto por vía oral (comprimidos y gotas) como parenteral (intramuscular) y resulta muy eficaz para yugular ideas delirantes y alucinaciones<sup>(9)</sup>. Su perfil de seguridad está comprometido principalmente por la posibilidad de producir síntomas extrapiramidales, tales como distonía aguda y acatisia los cuales se observan, principalmente, al inicio del tratamiento. Otros síntomas que puede provocar son: síndrome neuroléptico maligno, parkinsonismo y disquinesias tardías<sup>(9)</sup>. Desde el punto de vista cardiovascular, puede producir un síndrome de QT largo (SQTL) y consecuentemente Torsades de Pointes, por lo cual no se recomienda su administración intravenosa<sup>(10)</sup>. En nuestro medio está disponible desde hace muchos años y a un precio bajo. El rango de dosis generalmente utilizado es entre 2,5 a 10 mg/día.

### Benzodiacepinas

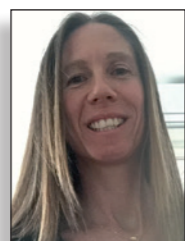
El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio endógeno del SNC. Los receptores GABA<sub>A</sub> son canales iónicos transmembrana con modulación alostérica. Su activación por el GABA aumenta la conductancia del ion cloruro. Las benzodiacepinas incrementan la afinidad del receptor GABA<sub>A</sub> por el GABA<sup>(8)</sup>. Como grupo farmacológico todas sus moléculas poseen efectos sedantes, hipnóticos, ansiolítico, anticonvulsivante, amnésico y miorrelajante, pero difieren en características farmacocinéticas, la potencia con la cual determinan estos efectos y en sus vías de administración.



M. Toledo



J.P. García



M. Penengo

E-mail: jpg@montevideo.com.uy

**Tabla 1: Características farmacológicas de antipsicóticos y benzodiacepinas.**

Fármaco	Características	Dosis	Efectos Adversos
<b>Haloperidol</b>	Antipsicótico típico de primera generación. Antagonista dopaminérgico D2.	2,5 a 10 mg/día. Eficaz principalmente para yugular ideas delirantes y alucinatorias.	<b>Síntomas extrapiramidales (SEP)</b> Distonía aguda y acatisia principalmente al inicio del tratamiento. Síndrome neuroléptico maligno, parkinsonismo y disquinesias tardías. Prolongación del intervalo QTc. En risperidona hiperprolactinemia.
<b>Risperidona</b>	Antipsicótico atípico de segunda generación. Antagonista dopaminérgico D2.	Dosis inicial: 0,5 mg c/12 h. con incrementos de 0,5 mg c/12 h, hasta 1 a 2 mg c/12 h.	Depresión respiratoria leve Ataxia, confusión, fatiga, debilidad muscular, cefalea, diplopía, amnesia. Reacciones paradójales Rápido desarrollo de tolerancia. Síndrome de abstinencia. Flebitis en el punto de inyección. Rash cutáneo.
<b>Lorazepam</b>	Benzodiacepina de corta duración. Modulador alostérico de la función del receptor ácido γ-aminobutírico (GABA) A. Metabolismo por conjugación sin metabolitos activos, apropiado para pacientes con disfunción hepática.	1-2 mg/8-12 h, con incrementos hasta dosis máx. de 5 mg c/12 h; ancianos y pacientes debilitados: 1 mg c/24 h, dosis máx: 2,5 mg/12 h (5 mg/día). No superar esta dosis en mayores de 50 años.	Hipotensión arterial, vasodilatación, taquicardia o bradicardia sinusal. Hipoventilación, disnea, apnea, broncoespasmo, laringoespasmo. Amnesia anterógrada, discinesia, debilidad muscular, euforia, agitación.
<b>Midazolam</b>	Benzodiacepina de corta duración. Modulador alostérico de la función del receptor ácido γ-aminobutírico (GABA) A. Metabolización hepática vía CYP3A4, precaución en insuficiencia hepática grave o pacientes tratados con metadona.	Dosis usual 2.5 mg, que puede repetirse. Sedación I/V: 0.03-0.2 mg/kg/hora.	

**Lorazepam** y **midazolam** presentan un inicio de acción rápido, semivida de eliminación corta y pueden ser administrados por vía parenteral<sup>(11)</sup>.

Uno de los principales inconvenientes con el uso de las BZD es la sedación y el incremento del riesgo de caídas, así como efectos cognitivos tales como el déficit amnésico y la posibilidad de generar tolerancia, dependencia y abstinencia tras su empleo por periodos prolongados.

### Aspectos relevantes sobre la seguridad cardiovascular

El uso de la medicación psicotrópica en agudo, en particular de antipsicóticos, puede determinar hipotensión arterial y un incremento en el riesgo de arritmias potencialmente mortales debidas por prolongación del intervalo QTc y la potencial ocurrencia de Torsades de Pointes.

La prolongación del intervalo QTc es el alargamiento ajustado al ritmo cardíaco del intervalo QT; prolongaciones mayores a 500 ms se han asociado con un incremento del riesgo de la ocurrencia de arritmias y muerte súbita. La Torsade de Pointes es una taquicardia ventricular polimórfica caracterizada por un cambio gradual en la amplitud y la torsión de los complejos QRS alrededor de una línea isoeléctrica en el electrocardiograma.

La seguridad de los medicamentos que prolongan el intervalo QTc puede maximizarse mediante una estrecha vigilancia y optimización de ciertos factores de riesgo. Estudios realizados en la población general indican que, independientemente de la medicación, la edad, la obesidad, el mal control glucémico y el sexo femenino son de los principales factores asociados a una mayor duración del intervalo QTc<sup>(12)</sup>.

Los fármacos antipsicóticos, como muchos otros fármacos, tienen el potencial de prolongar el intervalo QT de manera dosis dependiente y la polifarmacia

antipsicótica está asociada al aumento de la dosis equivalente acumulativa<sup>(13)</sup>.

Tanto las fenotiazinas (*periciazina, pipotiazina, prometazina, levomepromazina, clorpromazina*) como las butirofenonas (*haloperidol*) conllevan mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc en comparación con los antipsicóticos de segunda generación<sup>(14)</sup>. En nuestro medio está contraindicado el uso de haloperidol por vía intravenosa<sup>(10)</sup>. En la estratificación de riesgo para los antipsicóticos de segunda generación, **risperidona** tiene un riesgo moderado, **quetiapina, olanzapina y lurasidona** tienen riesgo bajo y **aripiprazol** un riesgo mínimo de causar prolongación del intervalo QTc<sup>(14)</sup> (*ver cuadro 1*).

### Enfoque clínico

Un enfoque clínico práctico para el uso de los psicofármacos en la Urgencia debe considerar algunos aspectos clasificatorios.

Si bien existen varios sistemas clasificatorios, por ejemplo, el Manual Estadístico Americano (*DSM*) o la Clasificación Internacional de Enfermedades (*CIE*), haremos énfasis en un sistema práctico y clínico como el sistema órgano-dinámico del psiquiatra francés Henri Ey.

En este esquema clasificatorio podemos encontrar esencialmente dos grandes categorías; una corresponde a las patologías **agudas, sincrónicas o transitorias** (*manía, psicosis aguda, confusión mental*) y otra que corresponde a las patologías de orden **crónico, diacrónico o persistente** (*esquizofrenia, demencia*)<sup>(15)</sup>.

Para el médico clínico en su praxis cotidiana, la patología relevante en la urgencia es la **confusión mental**, la cual tomaremos como prototipo de ejemplo, y la **agitación psicomotriz** como expresión sintomática de diversas patologías tanto psiquiátricas como no psiquiátricas.

La confusión mental, o delirium, puede estar presente en 10% a 30% de los pacientes hospitalizados, aunque estudios realizados en Uruguay, observaron una prevalencia entre 7,5 y 9,7%<sup>(16,17)</sup>. Se define como un trastorno médico que implica la alteración global del estado mental y se caracteriza por la perturbación de la conciencia, las funciones cognitivas (*percepción, orientación, lenguaje y memoria*) y de la conducta del individuo. Se asocia a un pronóstico adverso, internación prolongada y elevada morbimortalidad<sup>(16)</sup>.

Esencialmente podemos encontrar tres tipos clínicos:

- hipoactivo,
- hiperactivo y
- mixto.



**Cuadro 1. Estratificación del riesgo de prolongación del intervalo QTc para antipsicóticos de uso frecuente.**

Riesgo	Asociación con QTc Prolongado	Asociación con Torsades de Pointes
<b>Elevado</b>		
Haloperidol (IV)	***	***
<b>Moderado</b>		
Haloperidol (V/O-I/M)	**	**
Risperidona	**	**
<b>Bajo</b>		
Quetiapina	*	*
Olanzapina	*	*
Luvasidona	*	-
<b>Mínimo</b>		
Aripiprazol	-	-

Modificado de Beach y col. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013 Jan-Feb;54(1):1-13.

### Abordaje terapéutico de la confusión mental y la agitación psicomotriz

Al ser patologías agudas y transitorias, la evidencia disponible para su encare terapéutico farmacológico es limitada y controversial. Los estudios disponibles son heterogéneos, incluyen pocos individuos, pocos comparan contra placebo y los criterios en la detección diagnóstica son muy disimiles<sup>(18)</sup>.

Las guías clínicas como la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>(19)</sup> y la *American Geriatrics Society*<sup>(20)</sup> destacan la importancia de las medidas no farmacológicas para su manejo.

Desde el punto de vista farmacológico, las guías recomiendan el uso de antipsicóticos y benzodiacepinas como segunda línea para el tratamiento sintomático del delirium con agitación. No se recomiendan en el tratamiento del delirium hipoactivo ya que no hay evidencia consistente de que modifiquen la duración y severidad del delirium en adultos<sup>(19,20)</sup>. Las controversias principalmente se dan en algunas cuestiones tales como: ¿qué fármacos han demostrado evidencia para el tratamiento de la confusión mental y a qué dosis?

D. Hui y cols. realizaron un estudio en pacientes con cáncer, delirium y agitación en cuidados paliativos. En este ensayo clínico controlado que incluyó 58 pacientes, se demostró que la adición de lorazepam al haloperidol en comparación con haloperidol solo resultó en una reducción significativamente mayor

de la agitación a las 8 horas (-4,1 vs -2,3 puntos en la escala de Richmond Agitation)<sup>(21)</sup>. Por otro lado, una revisión Cochrane realizada por Y. Li y cols. no encontró evidencias suficientes para determinar si las benzodiacepinas son eficaces en el tratamiento del delirium fuera de la unidades de pacientes críticos<sup>(22)</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizados por Barbateskovic y cols., donde se incluyeron 11 ensayos clínicos controlados y 951 individuos, evidenció que el uso de haloperidol para el tratamiento de pacientes críticos con delirium es limitado, de baja calidad y no concluyente. Destacan que no hay evidencia respecto a beneficios y seguridad para su uso en estos pacientes<sup>(18)</sup>. Sin embargo, un metaanálisis en red realizado por Y.C Wu y cols. comparó 58 ensayos clínicos controlados tanto en prevención como tratamiento del delirium incluyendo un total de 9,603 individuos. De estos 58 ensayos clínicos controlados, sólo 20 (1435 participantes) compararon tratamiento de delirium. Este estudio encontró que haloperidol asociado a lorazepam tiene mejor respuesta para el tratamiento del delirium<sup>(23)</sup>.

### Confusión mental y COVID-19

Es inevitable destacar algunos aspectos relevantes de la pandemia por COVID-19. Reportes iniciales de Wuhan, destacan un 25% de encefalitis, a su vez, la confusión mental está subdiagnosticada en el contexto de la infección por COVID-19. Se ha reportado que el 75% de los casos con delirium no son diagnosticados<sup>(24)</sup>.

A pesar de la falta de investigación y evidencia en esta área, el NICE publicó directrices para el manejo de los síntomas del COVID-19, que resaltan y distinguen entre delirium, ansiedad y agitación<sup>(25)</sup>. Las bases del tratamiento farmacológico del delirium por COVID-19, son las mismas que para otras causas de confusión mental, es decir utilización a dosis relativamente bajas de antipsicóticos y benzodiacepinas.

Algunos autores proponen el uso de melatonina como agente de primera línea en el manejo del insomnio y delirium por COVID-19 a dosis ente 1 a 3 mg/día<sup>(26,27)</sup>.

A nuestro juicio se debería mantener el uso de antipsicóticos cuando predominan los síntomas delirantes y la agitación psicomotriz. Aripiprazol por vía parenteral es el antipsicótico que ha sido estudiado en esta condición clínica, sin embargo, no contamos con esta presentación en nuestro medio<sup>(26,27)</sup>. Ostuzzi y col. sugieren no usar haloperidol, quetiapina o lorazepam para el manejo del delirium en pacientes con

COVID-19 debido a la potencial interacción fármaco-fármaco, en el contexto del abordaje terapéutico de COVID-19<sup>(28)</sup>. Una potencial estrategia para el encare del delirium hipocinético en pacientes con COVID-19, puede ser el uso de aripiprazol en el rango de 5 a 10 mg día V/O. Si bien sabemos que tiene un perfil antipsicótico menos incisivo que haloperidol y risperidona debido al agonismo parcial D2, este es más seguro en lo cardiorrespiratorio por las potenciales interacciones fármaco-fármaco.

En el caso del delirium hiperkinético, una alternativa de tratamiento puede ser tiapride 100 a 300 mg/día por vía parenteral (I/V o I/M).

### Conclusión

Si bien la evidencia es limitada, la mejor estrategia farmacológica para utilizar en el manejo en la urgencia psiquiátrica como el delirium o la agitación psicomotriz es prescribir un antipsicótico incisivo como haloperidol. Se puede asociar benzodiacepinas, como lorazepam o midazolam como alternativa.

En el caso de la comorbilidad con COVID-19 es de preferencia el uso de aripiprazol de 5 a 10 mg V/O o tiapride de 100 a 300 mg día por vía parenteral.

Aprobado para publicación: 14/06/2021

### Bibliografía

- Stein DJ. *Philosophy of Psychopharmacology*. Cambridge University Press; 2008.
- Healy D. *The Creation of Psychopharmacology*. London: Harvard University Press; 2002.
- álfárdánarson Ó, Zoëga H., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L., Fusté A.C, Furu K., Bachmann, C.J. (2017). International trends in antipsychotics use: a study in 16 countries, 2005-2014. *EurNeuropsychopharmacol*, 27(10):1064-1076.
- Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, Tamosiunas G. Consumo de benzodiacepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):112-119.
- Ilyas S, Moncrieff J. (2012). Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *The British Journal of Psychiatry*. 200, 393-398.
- Organización Mundial de la Salud. (2002). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, (5). Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4874s/>.
- Objetivos Sanitarios Nacionales 2020. <https://www.paho.org>.
- Figueras A. The use of drugs is not as rational as we believe... but it can't be! The emotional roots of prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):433-5.
- Sthal SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: University Press; 2013.
- Martínez E, Moreale J, López M, Speranza N y Tamosiunas G. Recordando una alerta sobre el uso intravenoso de Haloperidol. *Boletín farmacológico*. Volumen 2, número 4 / diciembre 2011.
- Hui D. Benzodiazepines for agitation in patients with delirium: selecting the right patient, right time, and right indication. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(4):489-494.
- Fraguas Herráez D, Laita de Roda P, González Balmaseda G. Factors related to the length of the corrected QT interval in patients treated with antipsychotics. *Med. Clin*. 2008 130, 446-449.
- Barbui C, Bighelli I, Carrà G. Antipsychotic Dose Mediates the Association between Polypharmacy and Corrected QT Interval. *PLoS One*. 2016 Feb 3;11(2):e0148212. doi: 10.1371/journal.pone.0148212. PMID: 26840602; PMCID: PMC4739745.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013 Jan-Feb;54(1):1-13. doi: 10.1016/j.psym.2012.11.001. PMID: 23295003.
- Ey H, Bernard P y Brisset CH, *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Masson (8ª ed de la 5ª ed francesa).
- Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1456-1466. doi: 10.1056/NEJMc1605501. PMID: 29020579; PMCID: PMC5706782.
- Wschebor M, Aquines C, Lanaro V, Sandra Romano S. Delirium: una comorbilidad oculta asociada a mayor mortalidad. *Rev Méd Urug* 2017; 33(1):11-23 19.
- Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, et al. Haloperidol for the treatment of delirium in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64:254-266. <https://doi.org/10.1111/aas.13501>.
- National Clinical Guideline Centre (UK). *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 Jul. PMID: 22319805.
- American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Jan;63(1):142-50. doi: 10.1111/jgs.13281. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25495432; PMCID: PMC5901697.
- Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 19;318(11):1047-1056.
- Li Y, Ma J, Jin Y, Li N, Zheng R, Mu W, Wang J, Si JH, Chen J, Shang HC. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD012670. DOI: 10.1002/14651858.CD012670.pub2.
- Wu YC, Tseng PT, Tu YK. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019 May 1;76(5):526-535.
- Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x. PMID: 32345343; PMCID: PMC7186945.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. *Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines*. *BMJ*. 2020 Apr 20;369:m1461. doi: 10.1136/bmj.m1461. PMID: 32312715.
- Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res*. 2021 Feb;141:110350. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110350. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33401078; PMCID: PMC7762623.
- Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, Nisavic M, Praschan N, Quijije NV, Beach SR, Smith FA. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics*. 2020 Nov-Dec;61(6):585-596. doi: 10.1016/j.psym.2020.05.013. Epub 2020 May 21. PMID: 32828569; PMCID: PMC7240270.
- Ostuzzi G, Papola D, Gastaldon C. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations. *BMC Med*. 2020 Jul 15;18(1):215. doi: 10.1186/s12916-020-01685-9. Erratum in: *BMC Med*. 2020 Sep 12;18(1):291. PMID: 32664944; PMCID: PMC7360478.