

Delirium, catatonía y síndrome de abstinencia manifestados como agitación psicomotora en COVID-19: una propuesta de manejo farmacológico en el hospital general

FELIPE LEÓN^{1,a}, CONSTANZA CANEO², PABLO TORO²,
JORGE CALDERÓN², MATÍAS GONZÁLEZ^{1,2}

Delirium, catatonia and substance withdrawal syndrome manifested as psychomotor agitation in COVID-19: a pharmacological management approach for the general hospital setting

Background: Neuropsychiatric symptoms can be part of the clinical spectrum of COVID-19 infections. **Aim:** To devise an evidence based clinical algorithm as a guide for clinicians, to identify and treat underlying clinical syndromes of psychomotor agitation, such as delirium, catatonia or substance withdrawal in patients who are hospitalized and infected with SARS-CoV-2. **Material and Methods:** A review of the literature about the pharmacological management of neuropsychiatric manifestations of COVID-19 at the general hospital, to develop a clinical protocol based on a consensus from an interdisciplinary expert panel at a Clinical Hospital. **Results:** A consensual clinical algorithm for the management of delirium, catatonia, and substance withdrawal, manifested as psychomotor agitation in patients hospitalized with COVID-19, was developed as a clinical proposal for physicians at different levels of complexity in health services. **Conclusions:** Cooperation among different clinical units in the general hospital facilitated the implementation of a clinical algorithm for clinicians for the management of psychomotor agitation in COVID-19 patients.

(Rev Med Chile 2022; 150: 361-367)

Key words: Catatonia; COVID-19; Delirium; Psychomotor Agitation; Substance Withdrawal Syndrome.

¹Servicio de Salud del Reloncaví. Ministerio de Salud de Chile.

²Unidad de Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aResidente de Programa de Subespecialidad en Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 29 de julio de 2021, aceptado el 6 de junio de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Felipe León.
Diagonal Paraguay 362, 5° piso.
Santiago, Chile.
faleon1@uc.cl.

El espectro de presentación clínica en COVID-19 es ampliamente variado y puede fluctuar desde cuadros asintomáticos hasta la falla respiratoria y multiorgánica¹, muchas veces en combinación con una alta prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos². Sobre estos últimos, los cuales son denominados ocasionalmente en la literatura como “neurocovid”, existe a la fecha

una gran cantidad de reportes de casos y estudios epidemiológicos. Este concepto incluye cuadros tales como delirium y catatonía. Dentro de los factores que contribuyen a la aparición de dichos síntomas en los pacientes hospitalizados por COVID-19, pueden mencionarse la invasión directa de SARS-CoV-2 al sistema nervioso central; la respuesta inmunológica mediada por la libera-

ción en cascada de citokinas proinflamatorias, con el consiguiente incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica; el uso de fármacos con potenciales efectos neuropsiquiátricos, como los corticosteroides; y la hipoxia, entre otros³⁻⁵.

Mediante la presente revisión de literatura, hemos querido resumir las estrategias farmacológicas descritas para el manejo del neurocovid en el hospital general, desarrollando un algoritmo clínico de manejo farmacológico de agitación psicomotora en pacientes que cursan con COVID-19, basado en el trabajo de un panel interdisciplinario de expertos de diferentes especialidades médicas del Hospital Clínico de la Red de Salud UC Christus.

Material y Método

Se llevó a cabo una revisión de literatura con el objetivo de obtener información relacionada con el diagnóstico, tratamiento y manejo general del neurocovid. La búsqueda se realizó en PubMed. Los criterios de inclusión utilizados fueron: ensayos clínicos randomizados, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y reportes de casos sobre recomendaciones de manejo farmacológico

de las manifestaciones neuropsiquiátricas en COVID-19. Se excluyeron en la presente revisión: estudios no escritos en inglés o español, estudios realizados en población pediátrica y aquéllos realizados en contextos ajenos al hospital general.

Se implementó un modelo de trabajo colaborativo a través de un equipo multidisciplinario conformado por la Unidad de Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática junto a diversos clínicos de las especialidades de Medicina Interna, Geriátrica, Medicina Intensiva y Farmacología Clínica del Hospital Clínico de la Red de Salud UC Christus. La presente propuesta de manejo fue construida tras el análisis de la información en base a los resultados de la revisión de literatura y del estado del arte en el manejo de alteraciones neuropsiquiátricas en COVID-19.

Resultados

A partir de la búsqueda señalada anteriormente se obtuvo un total de 109 estudios, de los cuales 13 fueron finalmente incluidos y 96 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Los detalles de los estudios incluidos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño del estudio	Población a estudiar definida	Síndrome, fármaco o tema definido a estudiar	Algoritmos o tablas sobre manejo farmacológico
Sher et al. (2020) ¹⁸	Reporte de caso	Unidad de cuidados intensivos	Delirium	Sí
Beach et al. (2020) ²³	Serie de casos	No	Delirium	No
Baller et al. (2020) ²¹	Revisión	No	Delirium	Sí
Cipriani et al. (2020) ²⁴	Revisión sistemática	No	Delirium	Sí
Martin-Kahn et al. (2020) ¹⁹	Revisión/ guía	No	Déficit cognitivo/ delirium	Sí
Ozga et al. (2020) ²⁶	Revisión	Unidad de cuidados intensivos	Delirium	Sí
Zhang et al. (2020) ¹³	Revisión	No	Melatonina	No
Bilbul et al. (2020) ⁴	Revisión	No	Psicofarmacología	No
Cardinali et al. (2020) ¹⁴	Revisión	No	Melatonina	No
Meagher et al. (2020) ²²	Revisión/ guía	No	Delirium	Sí
Anmella et al. (2020) ³⁰	Serie de casos	No	No	Sí
Ostuzzi et al. (2020) ²⁵	Revisión	No	Delirium	Sí
De Sousa et al. (2020) ¹⁵	Revisión	No	Consecuencias neuropsiquiátricas	No

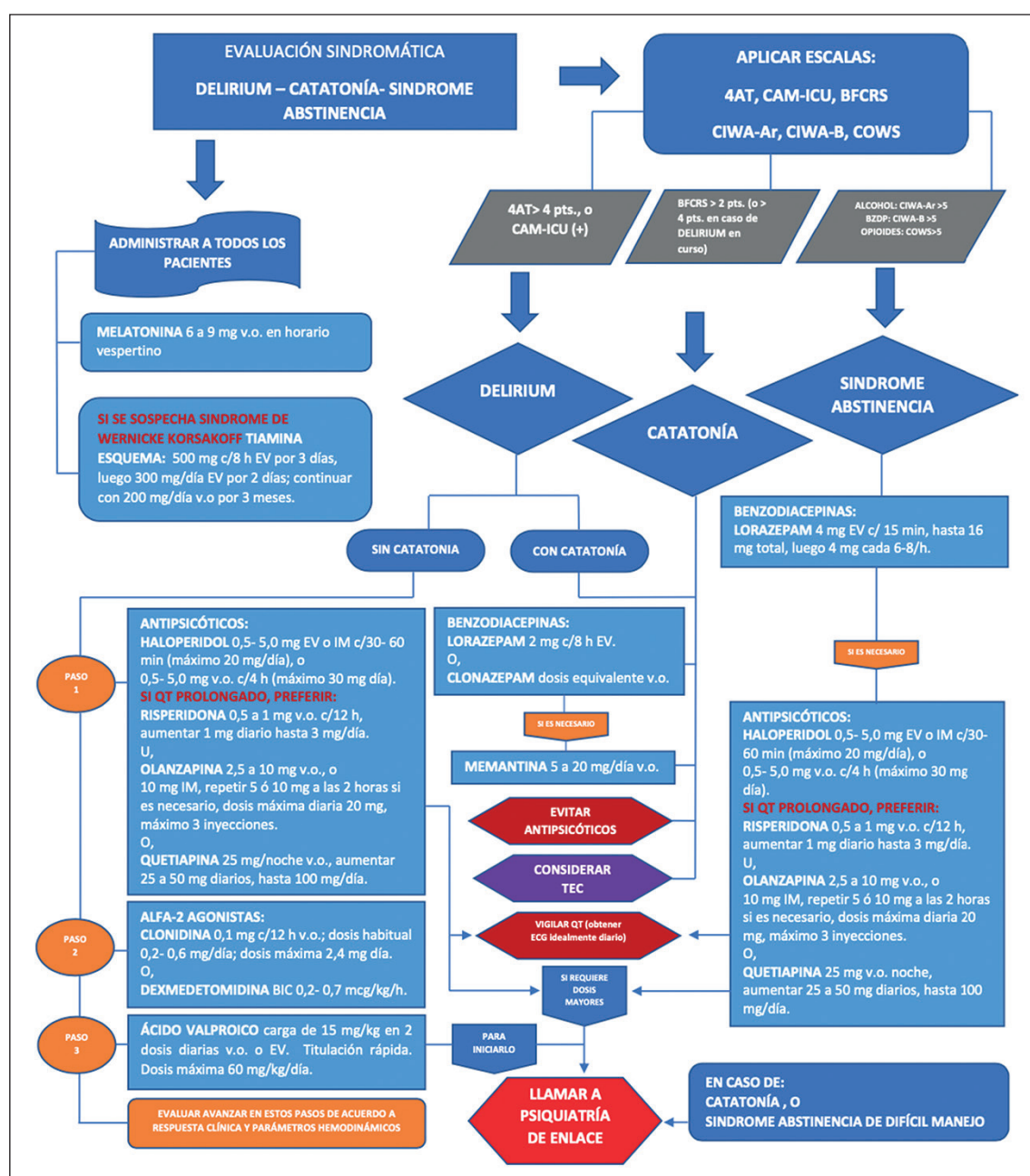


Figura 1. Algoritmo de manejo farmacológico de agitación psicomotora en COVID-19.

Finalmente, como producto del trabajo colaborativo por el equipo señalado anteriormente, se diseñó el algoritmo final (Figura 1), con el propósito que pueda servir como una herramienta de manejo en los diversos centros asistenciales de diferentes niveles de complejidad en nuestro país.

Discusión

Si bien nuestro trabajo se enfoca exclusivamente en el manejo farmacológico de la agitación psicomotora en COVID-19, debemos señalar que el manejo inicial del paciente agitado en el hospital

general radica en la identificación y corrección de los diversos factores que pueden contribuir al desarrollo de la agitación (por ejemplo, dolor, deshidratación, factores psicológicos, entre otros), además de las intervenciones ambientales y la contención verbal, como primeras medidas de enfrentamiento.

Por lo tanto, en la presente sección de discusión del algoritmo diseñado (Figura 1), nos referiremos exclusivamente a las recomendaciones para el manejo farmacológico de los síndromes neuropsiquiátricos subyacentes a la agitación psicomotora en COVID-19 que consideramos más relevantes en la práctica clínica.

Identificación del síndrome neuropsiquiátrico

Resulta muy importante lograr identificar el tipo de síndrome subyacente a la agitación psicomotora, siempre que sea posible, para así proceder a implementar el manejo correspondiente. En nuestra experiencia clínica, los trastornos más frecuentes que pueden manifestarse como agitación psicomotora en el hospital general son el delirium, la catatonia y el síndrome de abstinencia por sustancias. Para identificarlos, sugerimos utilizar los diferentes instrumentos de evaluación señalados en el algoritmo (Figura 1):

- Delirium: *Confusion Assessment Method* (CAM)⁶, su versión para unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU)⁷, o el método rápido para evaluación de delirium 4AT⁸.
- Catatonia: *Bush Francis Catatonia Rating Scale* (BFCRS)⁹.
- Síndrome de abstinencia por sustancias: *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised* (CIWA-Ar)¹⁰, *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepines* (CIWA-B)¹¹ y *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS)¹² para abstinencia por alcohol, benzodiacepinas y opioides, respectivamente.

Estos instrumentos permiten obtener una aproximación al posible síndrome y al inicio de un tratamiento, previamente a la evaluación por psiquiatra de enlace.

Manejo general

Independientemente del tipo de síndrome identificado, sugerimos el uso de melatonina (6 a 9 mg vía oral al horario del atardecer), ya que se ha descrito que este fármaco presentaría

efectos antiinflamatorios y antioxidantes, así como beneficios en la inmunomodulación y en los niveles de citokinas en pacientes con COVID-19¹³⁻¹⁵.

En segundo lugar, dada la alta prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas derivadas del consumo de alcohol en nuestro país, proponemos que el síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK) podría estar presente en un paciente confuso que experimenta agitación psicomotora en contexto de COVID-19. Se ha descrito que la tríada clásica (alteración de conciencia, oftalmoplejía y ataxia) está presente en menos de 20% de los casos de SWK¹⁶. Por esa razón, planteamos un esquema de tratamiento completo, es decir, tiamina 500 mg IV tres veces al día durante 3 días, seguido de 300 mg IV al día durante 5 días, para luego continuar con 200 mg al día por vía oral, en caso que este cuadro se sospeche.

Delirium hiperactivo

En este punto proponemos tratar de diferenciar entre el delirium con y sin catatonia, siempre que sea posible. Se ha visto la presentación simultánea de ambos síndromes hasta en 30%¹⁷, lo cual representa un escenario de particular complejidad para el manejo farmacológico. En caso de observarse delirium con catatonia, se sugiere administrar el tratamiento farmacológico de esta última, según se explica más adelante en el apartado “Catatonia”.

Para el tratamiento del delirium hiperactivo sin catatonia, proponemos las siguientes alternativas:

- **Paso 1: Antipsicóticos.** Sugerimos el uso de haloperidol por vía endovenosa o intramuscular^{18,19} como primera opción, por su seguridad global²⁰, amplia disponibilidad y bajo costo. Si existen síntomas extrapiramidales o catatónicos, debiese entonces optarse por olanzapina o quetiapina²¹, así como también si el haloperidol hubiese sido insuficiente en su efecto^{19,22}. Se recomienda monitorizar intervalo QTc en electrocardiograma diariamente^{23,24}; en caso de una prolongación de éste (es decir, más de 500 msec), proponemos utilizar risperidona, olanzapina o quetiapina en lugar de haloperidol^{21,25,26}. También se recomienda en este punto el uso de aripiprazol²¹, el cual no fue incluido en nuestro algoritmo dado que no se encuentra disponible en algunos centros asistenciales de menor complejidad.

- *Paso 2: Agonistas adrenérgicos alfa-2.* En caso de no haberse obtenido una respuesta clínica adecuada en el paso anterior, recomendamos el uso de clonidina o dexmedetomidina, de forma concomitante con los antipsicóticos o sin éstos. Es importante considerar el contexto hemodinámico del paciente en la administración de este grupo de fármacos^{21,24,27,28}, por lo que sugerimos establecer su uso en aquellos pacientes que se encuentren ingresados en una unidad con capacidad de monitorización hemodinámica permanente.
- *Paso 3: Otros fármacos.* Puede considerarse la indicación de ácido valproico en caso de no conseguirse una respuesta óptima mediante las recomendaciones anteriores^{18,21,29}.

Catatonía

Este síndrome presenta un espectro clínico que puede ir desde el estupor a la agitación. Recomendamos como primera línea el uso de benzodiacepinas, manteniendo precaución en cuanto a sus posibles efectos depresivos respiratorios³⁰. Esto, incluso si se presenta en conjunto con delirium; sin embargo, no es descartable que a lo largo de la evolución del cuadro pueda llegar a plantearse la necesidad de utilizar antipsicóticos (evitando aquellos de alta potencia dopaminérgica, como haloperidol o risperidona). Se sugiere llevar a cabo una prueba de lorazepam (administrar 2 a 4 mg de lorazepam EV; se considera positiva si tras 5 a 10 min el puntaje de BFCRS disminuye en 50%) para luego continuar con un esquema de lorazepam de 2 a 16 mg de al día, dividido en tres dosis. Si no se logra la respuesta esperada pueden considerarse otras alternativas, como el uso adyuvante de memantina o la terapia electroconvulsiva³¹.

En caso de sospecharse este síndrome, con o sin delirium asociado, sugerimos gestionar la supervisión por psiquiatra de enlace dentro del corto plazo, de acuerdo a la disponibilidad del recurso.

Síndrome de abstinencia

Finalmente, proponemos este síndrome como una de las causas más probables a considerar frente a la agitación psicomotora en COVID-19. Sugerimos en este punto el uso de benzodiacepinas y/o antipsicóticos en dosis similares a las señaladas para los cuadros anteriores. Debe tenerse en cuenta la prevención de complicaciones médico-psiquiátricas complejas, como el delirium

tremens, entre otras. Junto con esto, es necesario obtener información sobre antecedentes de consumo de sustancias, a partir de registros clínicos y de datos aportados por personas cercanas al paciente. Es recomendable además descartar un probable síndrome de abstinencia por opioides o benzodiacepinas en pacientes con antecedente de intubación prolongada^{32,33}. En caso de abuso de alcohol conocido, sugerimos la administración de tiamina en dosis profilácticas de 240 mg EV al día por 5 días, seguidas por un esquema de 200 mg al día v.o. por 3 meses; asimismo, en caso de observarse sintomatología de SWK en evolución, debe indicarse tratamiento según esquema detallado previamente en la sección de manejo general. Si se cuenta con el antecedente de abuso de sustancias como estimulantes, opioides o alucinógenos, se recomienda la evaluación del caso por psiquiatra de enlace en cuanto sea posible, de acuerdo a la disponibilidad del recurso.

Conclusiones

Creemos que el presente algoritmo puede ayudar a las y los médicos a orientar el manejo de la agitación psicomotora en COVID-19 en diferentes niveles de complejidad hospitalaria. Si bien hemos tratado de diferenciar aquellos síndromes que consideramos más relevantes en el paciente agitado en el hospital general, comprendemos que en ocasiones la identificación etiológica del cuadro que origina la agitación puede ser compleja, siendo muchas veces una serie de factores los que actúan de forma conjunta para dar lugar a esta manifestación clínica.

Referencias

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): 363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.
2. 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(6): 683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.

3. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer Dis.* 2020; 76(1): 3-19. doi: 10.3233/JAD-200581. PMID: 32538857; PMCID: PMC7660990.
4. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics.* 2020; 61(5): 411-27. doi: 10.1016/j.psych.2020.05.006. Epub 2020 May 18. PMID: 32425246; PMCID: PMC7232075.
5. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2020; 1-11. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub ahead of print. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630.
6. 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(12): 941-8. doi: 10.7326/0003-4819-113-12-941. PMID: 2240918.
7. 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(7): 1370-9. doi: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689.
8. Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing.* 2014 Jul;43(4):496-502. doi: 10.1093/ageing/afu021. Epub 2014 Mar 2. Erratum in: *Age Ageing.* 2015; 44 (1): 175. PMID: 24590568; PMCID: PMC4066613.
9. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93(2): 129-36. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x. PMID: 8686483.
10. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.* 1989; 84(11): 1353-7. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x. PMID: 2597811.
11. Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1989; 9(6): 412-6. PMID: 2574193.
12. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs.* 2003; 35(2): 253-9. doi: 10.1080/02791072.2003.10400007. PMID: 12924748.
13. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217117; PMCID: PMC7102583.
14. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Can Melatonin Be a Potential "Silver Bullet" in Treating COVID-19 Patients? *Diseases.* 2020; 8(4): 44. doi: 10.3390/diseases8040044. PMID: 33256258; PMCID: PMC7709121.
15. De Sousa Moreira JL, Barbosa SMB, Vieira JG, Chaves NCB, Felix EBG, Feitosa PWG, et al. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 106: 110159. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110159. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33147504; PMCID: PMC7605739.
16. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics.* 2012; 53(6): 507-16. doi: 10.1016/j.psych.2012.04.008. PMID: 23157990.
17. Wilson JE, Carlson R, Duggan MC, Pandharipande P, Girard TD, Wang L, Thompson JL, Chandrasekhar R, Francis A, Nicolson SE, Dittus RS, Heckers S, Ely EW; Delirium and Catatonia (DeCat) Prospective Cohort Investigation. Delirium and Catatonia in Critically Ill Patients: The Delirium and Catatonia Prospective Cohort Investigation. *Crit Care Med.* 2017; 45(11): 1837-44. doi: 10.1097/CCM.0000000000002642. PMID: 28841632; PMCID: PMC5678952.
18. 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; 61(5): 544-50. doi: 10.1016/j.psych.2020.05.007. Epub 2020 May 19. PMID: 32591212; PMCID: PMC7236743.
19. Martin-Khan M, Bail K, Yates MW, Thompson J, Graham F; Cognitive Impairment and COVID-19, Hospital Care Guidance Committee. Interim guidance for health-care professionals and administrators providing hospital care to adult patients with cognitive impairment, in the context of COVID-19 pandemic. *Australas J Ageing.* 2020; 39(3): 283-286. doi: 10.1111/ajag.12831. PMID: 33051999; PMCID: PMC7675584.
20. Duprey MS, Al-Qadheeb N, Roberts R, Skrobik Y, Schumaker G, Devlin JW. The use of low-dose IV haloperidol is not associated with QTc prolongation: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42(11): 1818-9. doi: 10.1007/s00134-016-4512-3. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27637718; PMCID: PMC6988840.
21. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: Pharmacological management of COVID-19 associated delirium. *Life Sci.* 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217117; PMCID: PMC7102583.

- cological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics*. 2020; 61(6): 585-96. doi: 10.1016/j.psym.2020.05.013. Epub 2020 May 21. PMID: 32828569; PMCID: PMC7240270.
22. Meagher D, Adamis D, Timmons S, O'Regan NA, O'Keeffe S, Kennelly S, et al. Developing a guidance resource for managing delirium in patients with COVID-19. *Ir J Psychol Med*. 2020 May 28;1-6. doi: 10.1017/ipm.2020.71. Epub ahead of print. PMID: 32460926; PMCID: PMC7520634.
 23. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020; 65: 47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. Epub 2020 May 22. PMID: 32470824; PMCID: PMC7242189.
 24. Cipriani G, Danti S, Nuti A, Carlesi C, Lucetti C, Di Fiorino M. A complication of coronavirus disease 2019: delirium. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120 (4): 927-32. doi: 10.1007/s13760-020-01401-7. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524537; PMCID: PMC7286634.
 25. Ostuzzi G, Gastaldon C, Papola D, Fagiolini A, Dursun S, Taylor D, et al. Pharmacological treatment of hyperactive delirium in people with COVID-19: rethinking conventional approaches. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020; 10: 2045125320942703. doi: 10.1177/2045125320942703. PMID: 32733668; PMCID: PMC7372613.
 26. Ozga D, Krupa S, Witt P, Mędrzycka-Dąbrowska W. Nursing Interventions to Prevent Delirium in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit during the COVID-19 Pandemic-Narrative Overview. *Healthcare (Basel)*. 2020; 8(4): 578. doi: 10.3390/healthcare8040578. PMID: 33371277; PMCID: PMC7766119.
 27. Bledowski J, Trutia A. A review of pharmacologic management and prevention strategies for delirium in the intensive care unit. *Psychosomatics*. 2012; 53(3): 203-11. doi: 10.1016/j.psym.2011.12.005. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22480622.
 28. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009; 50(3): 206-17. doi: 10.1176/appi.psy.50.3.206. PMID: 19567759.
 29. Sher Y, Miller Cramer AC, Ament A, Lolak S, Maldonado JR. Valproic Acid for Treatment of Hyperactive or Mixed Delirium: Rationale and Literature Review. *Psychosomatics*. 2015; 56(6): 615-25. doi: 10.1016/j.psym.2015.09.008. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26674479.
 30. Anmella G, Arbelo N, Fico G, Murru A, Llach CD, Madero S, et al. COVID-19 inpatients with psychiatric disorders: Real-world clinical recommendations from an expert team in consultation-liaison psychiatry. *J Affect Disord*. 2020; 274: 1062-7. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.149. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32663933.
 31. Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017; 48: 1-19. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28917389.
 32. Hyun DG, Huh JW, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Iatrogenic Opioid Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients: a Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(15): e106. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e106. PMID: 32301295; PMCID: PMC7167401.
 33. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Balas M, Rodríguez P, Puntillo KA. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndromes in Trauma ICU Patients: A Prospective Exploratory Study. *Crit Care Explor*. 2020; 2(4): e0089. doi: 10.1097/CCE.0000000000000089. PMID: 32426731; PMCID: PMC7188437.