

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Instrumentos para el diagnóstico de delirium en hispanohablantes: artículo de revisión

Diagnostic instruments for delirium in Spanish speakers: Article Review / Instrumentos para o diagnóstico de delirium em hispano-falantes: artigo de revisão

Laura Marcela Velásquez Gaviria¹

Fecha de recibido:
19 de marzo de 2016
Fecha de aprobación:
31 de mayo de 2016

Forma de citar este artículo: Velásquez LM. Instrumentos para el diagnóstico de delirium en hispanohablantes: artículo de revisión. Med U.P.B. 2016;35(2):100-110
DOI:10.18566/medupb.v35n2.a04

1. Estudiante de Maestría de Neuropsicología, Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia. Residente de Neurología Clínica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Dirección de correspondencia: Laura Marcela Velásquez Gaviria.
Correo electrónico: laumar88@gmail.com

RESUMEN

El delirium es un síndrome potencialmente tratable, de presentación aguda con secuelas crónicas sobre la morbilidad de quienes lo sufren. Frecuentemente, se pasa por alto y, para subsanar esta situación, en principio es indispensable que todo el personal de salud sea consciente de la importancia del trastorno en su trabajo diario y, en segundo lugar, es necesario conocer las herramientas útiles para su evaluación, tanto por parte de los especialistas en neurociencias como por el personal tratante de las diversas áreas de la medicina. En este artículo se presenta información práctica sobre las características de los instrumentos para evaluar el delirium en diversos escenarios, con énfasis en los disponibles en español. Se describen algunos aspectos de validez y confiabilidad relevantes y se presenta una tabla con el resumen cualitativo de los datos más significativos para las diversas escalas descritas. El uso habitual de estas herramientas redundaría en una mejor atención de los pacientes y será el punto de partida para generar información que permita mejorar la calidad de los instrumentos o plantear la necesidad de validar o crear otros en países iberoamericanos.

Palabras clave: delirio; demencia; diagnóstico; escalas de valoración psiquiátrica; evaluación geriátrica; estudios de validación.

ABSTRACT

Delirium is a potentially treatable syndrome of acute onset with chronic sequelae, which can be measured in terms of morbidity and mortality. Because it is frequently disregarded, health personnel must be conscious of its importance as they go about their daily work, and it is necessary for neuroscience specialists and other health professionals to be familiar with the assessment instruments available. This article offers practical information regarding the characteristics of the assessment instruments for delirium in different settings focusing on those available in Spanish. We describe some aspects concerning validity and reliability and present a summary table of the most important qualitative data for the instruments described. The routine application of these methods would result in better patient service and would make information acquisition possible to improve the quality of instruments available or even show the need for validating and creating new ones in Ibero-American countries.

Keywords: delirium; dementia; diagnosis; psychiatric status rating scales; geriatric assessment; validation studies.

RESUMO

O delirium é uma síndrome potencialmente tratável, de apresentação aguda com sequelas crônicas sobre a morbilidad de quem sofre. Frecuentemente, se passa

por alto e, para corrigir esta situação, em princípio é indispensável que todo o pessoal de saúde seja consciente da importância do transtorno no seu trabalho diário e, em segundo lugar, é necessário conhecer as ferramentas úteis para sua avaliação, tanto por parte dos especialistas em neurociências como pelo pessoal tratante das diversas áreas da medicina. Neste artigo se apresenta informação prática sobre as características dos instrumentos para avaliar o delirium em diversos cenários, com ênfase nos disponíveis em espanhol. Se descrevem alguns aspectos de validez e confiabilidade relevantes e se apresenta uma tabela com o resumo qualitativo dos dados mais significativos para as diversas escalas descritas. O uso habitual destas ferramentas redundaria em uma melhor atenção dos pacientes e será o ponto de partida para gerar informação que permita melhorar a qualidade dos instrumentos ou plantear a necessidade de validar ou criar outros em países ibero-americanos.

Palavras chave: delírio; demência; diagnóstico; escalas de valoración psiquiátrica; avaliação geriátrica; estudos de validação.

INTRODUCCIÓN

El delirium es un síndrome clínico caracterizado por alteraciones cognitivas, del pensamiento de orden superior y del ritmo circadiano. Tiene inicio agudo y curso fluctuante¹. A pesar de que muchos casos son reversibles, se ha asociado con prolongación de la estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad a corto y largo plazo y también a deterioro funcional cognitivo y motor con respecto al estado previo, incluso cuando se ajustan las variables de confusión como edad, antecedente de demencia y gravedad de la enfermedad por la que el paciente es hospitalizado¹⁻⁹.

Como síndrome, el delirium puede tener múltiples causas que desembocan en cambios neurofisiológicos comunes, con aumento de la actividad anticolinérgica (es decir, reducción de la neurotransmisión colinérgica) y aumento relativo de la dopaminérgica, especialmente en los circuitos del hemisferio derecho^{1,10}. Desde el punto de vista fenomenológico (semiológico), el concepto de delirium consta de tres factores: alteraciones cognitivas en los procesos de atención, orientación, memoria y habilidad visuoespacial; alteraciones del pensamiento de orden superior reflejadas en el lenguaje, las funciones ejecutivas y el curso del pensamiento; y alteraciones circadianas del ciclo sueño-vigilia, que se acompañan de cambios en la actividad motora¹¹.

El trastorno se clasifica en tres subtipos motores: hiperactivo, hipoactivo y mixto.

El primero es el que se detecta con más facilidad¹. El segundo es el más común en la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹² y en cuidados paliativos¹³, pero, frecuentemente, se subdiagnostica o se confunde con depresión o con trastornos adaptativos^{1,12}. En ciudades como Medellín, Colombia, se ha descrito una prevalencia de 8.3% de delirium en el servicio de hospitalización general¹⁴ y de 32% en UCI¹⁵, pero la frecuencia puede ser mayor si se tiene en cuenta que hasta el 67% de los casos pasa desapercibido (incluso para psiquiatras, neurólogos o geriatras) en diferentes partes del mundo^{14,16}.

Esto último puede ser explicado por varias razones: en primer lugar, por la falta de consenso sobre la enfermedad, que parte desde las denominaciones ambiguas que se utilizan a veces como sinónimos de delirium (delirio, síndrome confusional, síndrome mental orgánico, etc.) y llega hasta la variabilidad de los criterios diagnósticos; en segundo lugar, sistemas de diagnóstico, como los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) o la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), cambian periódicamente, y sus diferentes versiones varían en términos de sensibilidad y especificidad^{1,17-19}. En los países con idiomas diferentes al inglés, en el que fueron escritos los criterios originales para el diagnóstico, puede haber dificultades en la fiabilidad de las traducciones²⁰⁻²². Finalmente, el diagnóstico diferencial

con demencia puede ser difícil por cuanto es un factor de riesgo muy frecuente que comparte síntomas con el síndrome de delirium^{1,23-27}.

Debido a la gran prevalencia del delirium y por las consecuencias en términos de mortalidad y de discapacidad, el personal sanitario especializado y no especializado debe conocer las herramientas disponibles en español para el tratamiento de pacientes. En esta revisión narrativa se describen los instrumentos de uso más frecuente en el ámbito del delirium, con énfasis en los disponibles para hispanohablantes, con la ventaja de que han sido validados, en su mayoría, en nuestro idioma, de manera que aportan confiabilidad al diagnóstico porque se trata de la población real de nuestro medio.

Instrumentos para el diagnóstico de delirium en hispanohablantes

Son importantes no sólo para el diagnóstico de cada individuo particular, sino también porque permiten obtener información poblacional comparable en diferentes momentos, ya que se modifican con menos frecuencia que las versiones periódicas del DSM y el CIE²⁸. A continuación se explican los diversos tipos de pruebas utilizadas en el contexto del delirium.

Escalas generales inespecíficas

Las escalas generales pueden ayudar a saber si un paciente es apto para ser evaluado con instrumentos específicos de delirium y puede detectar alteraciones cognitivas, aunque con poca especificidad para el trastorno.

Escala de sedación y agitación de Richmond (RASS)

Evalúa la agitación y sedación de adultos y niños ingresados a la UCI. La agitación va en un rango de +1 a +4, la sedación de -1 a -5, la normalidad es 0 (paciente alerta y tranquilo). Los pacientes con puntuaciones entre +4 y -3 son susceptibles de ser evaluados para delirium, puntuaciones menores (-4 o -5) implican sedación profunda en la que no hay actividad mental y, por tanto, no puede haber delirium^{2,29-31}.

Minimal State Examination (MMSE)

Instrumento para observar si hay deterioro cognitivo, diseñado para detectar demencias como el Alzheimer³². Útil para objetivar algunas alteraciones cognitivas pero no permite diferenciar demencia de delirium. Tiene “efecto techo” en personas con alto grado de formación, que pueden puntuar en el rango normal, aun teniendo alteraciones; en el extremo opuesto, tiende a sobrediagnosticar alteraciones en pacientes con poca escolaridad³³⁻³⁵. Ha sido validado para población española y latinoamericana, pero por su baja especificidad, no es buen tamizaje en su-

jetos de baja escolaridad o cuando hay deterioro cognitivo leve^{33,36}. Los ítems que evalúan la orientación en tiempo y lugar (sencillos de aplicar, sin necesidad de completar toda la escala), aplicados al inicio de la hospitalización, son útiles para predecir delirium durante el ingreso con una precisión cercana al 90%. Predicen en especial los casos mixtos o hipo-activos, es decir, los que se pasan por alto con más frecuencia³⁴.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Escala de tamizaje cognitivo traducida ampliamente, cuya aplicación toma 15 minutos. Es más sensible que el MMSE para deterioro cognitivo leve e incluye la evaluación de las funciones ejecutivas, además de dominios evaluados por el MSSE como orientación, lenguaje, memoria y capacidades visuoespaciales. Por esta razón, varios autores la consideran un mejor instrumento para detectar alteraciones cognitivas leves y demencias diferentes a la enfermedad de Alzheimer, en las que el perfil neuropsicológico tiene mayor afección de las funciones de los lóbulos frontales con respecto a los posteriores^{35,37,38}, sin embargo, no se encontraron hasta la fecha estudios sobre su desempeño en la identificación de delirium.

Herramientas específicas para tamizaje para delirium

Confusion Assessment Method (CAM)

Diseñado por Inouye *et al.* (1990) para detectar delirium en población geriátrica. Su aplicación toma cinco minutos y puede usarlo personal no especializado³⁹. Sin embargo, cuando se validó en España se detectó la necesidad de que el personal de salud no especializado que lo aplica reciba entrenamiento para interrogar adecuadamente, sobre todo en cuanto a alteraciones sensorio-perceptivas, apatía e inhibición motora, ya que en el caso contrario se incrementa el número de falsos negativos¹². Sus ítems son una operacionalización (algoritmo) de los criterios del DMS III-R y su psicometría se ha mostrado inconsistente al compararla con diversas versiones del DSM. De todas formas, es una de las escalas más utilizadas en el mundo por su practicidad y utilidad⁴⁰⁻⁴². *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*

En la UCI es importante descartar previamente la sedación profunda o el coma; también hay que contar con que los pacientes en ventilación mecánica (intubados) no pueden dar respuestas verbales. El CAM-ICU de Ely *et al.* (2001) tiene en cuenta ambos aspectos. La sedación y el coma se descartan previamente mediante la RASS y sus ítems pueden ser evaluados de forma no verbal en caso de necesidad. Esta herramienta incluye pruebas específicas para evaluar la atención y guía al evaluador para que la administre de forma estandarizada, lo que

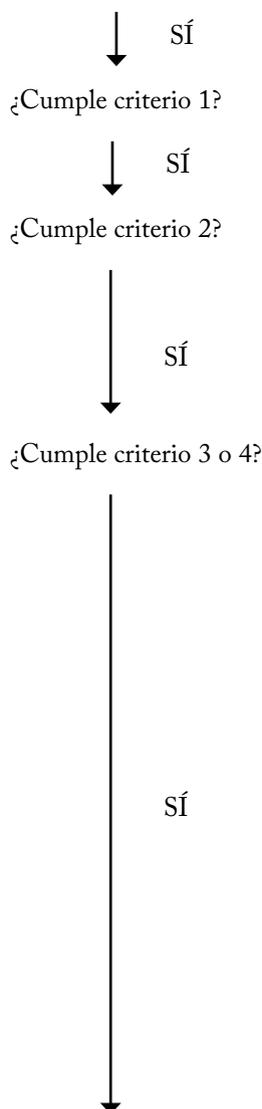
influye positivamente en su fiabilidad y especificidad para el diagnóstico. Su aplicación toma de tres a cinco minutos³⁰. En la Figura 1 puede verse el algoritmo diagnóstico del CAM-ICU.

La traducción del CAM-ICU para población de habla hispana se hizo en Colombia mediante el método de traducción y retro-traducción del instrumento original y se validó mediante comparación con los criterios del

DSM-IV-TR aplicados por psiquiatras. Existe una adaptación cultural validada en Chile. La sensibilidad de la versión colombiana es del 79.4% (92.9% en pacientes intubados) y la especificidad de 97.9% (86.7% en pacientes intubados), con muy buena fiabilidad entre evaluadores (índice Kappa de 0.79, 0.73 para pacientes intubados evaluados por intensivistas)⁴⁰. Los datos psicométricos de la versión chilena también son muy buenos⁴³. La

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del Confusión Assesment Method para Unidades de Cuidados Intensivos (CAM-ICU). La explicación sobre la exploración de cada criterio se basa en Ely et al (2001), Toro et al (2010) y Tobar et al (2010). RASS: Escala de sedación y agitación de Richmond. Nu-DESC: Nursing Delirium Screening Scale.

SOSPECHA DE DELIRIUM



Criterio 1: Comienzo agudo. Considerar que se cumple si alguna de las dos respuestas es “sí”. Se puede utilizar como medida comparativa en el tiempo la escala RASS (o la Nu-DESC)
 ¿Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental en relación con el estado basal?
 ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 h?

Criterio 2: Inatención. Para el abordaje se propone utilizar una prueba de atención visual o auditiva con 10 estímulos. Si el paciente se equivoca en más de dos ítems, se considera que está inatento. La de atención auditiva es la prueba de cancelación de la A con una serie de 10 letras. La prueba de atención visual es una tarea de reconocimiento de 10 dibujos. En ambas se consideran errores las omisiones y comisiones.

Criterio 3: Pensamiento desorganizado. Se hacen cuatro preguntas de razonamiento. Si se responden incorrectamente 2 o más preguntas, se considera que cumple este criterio. Como opción se puede utilizar el seguimiento de dos órdenes, teniendo en cuenta que si no se obedecen ambas, se cumple este criterio.

1. ¿Podría flotar una piedra en el agua? O preguntar ¿Podría flotar una hoja en el agua?
2. ¿Existen peces en el mar? O ¿Existen elefantes en el mar?
3. ¿Pesa más una libra que dos libras? O ¿Pesan más dos libras que una libra?
4. ¿Se puede usar un martillo para pegarle a un clavo? O ¿Se puede usar un martillo para cortar madera?

Órdenes: Mostrar dos dedos de frente al paciente y pedirle al paciente que haga lo mismo. Luego el examinador baja su mano y le solicita al paciente que cambie de mano y muestre la cantidad de dedos inicial.

Criterio 4: Nivel de conciencia alterado. Se considera cierto si la RASS es diferente a 0 (entre +4 y -3).

DIAGNÓSTICO PROBABLE DE DELIRIUM

sensibilidad y especificidad de este método indican que, además de ser un excelente instrumento de cribado en pacientes en ventilación mecánica, la CAM-ICU sirve para el diagnóstico certero de delirium en pacientes críticamente enfermos.

El grupo de Ely, Smith *et al.* (2011), desarrolló una versión del CAM-ICU para evaluación pediátrica en niños mayores de cuatro años (pCAM-ICU), con sensibilidad del 83%³¹. El pCAM-ICU fue traducido al español, pero aún no se cuenta con datos psicométricos en este idioma^{2,44}.

Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Esta escala, para ser aplicada por el personal de enfermería, consta de cinco ítems (desorientación, comportamiento y comunicación inadecuados, alucinaciones y retardo psicomotor), que se califican según la observación del examinador. No tiene ítems para evaluar el componente cognitivo de forma precisa. Su aplicación toma sólo un minuto y puede ser realizada varias veces al día, lo que es favorable para el seguimiento del paciente por parte de enfermería⁴⁵, pero no se encontraron estudios de validación en español.

Evaluación cognitiva del delirium

Escala Cognoscitiva para el Delirium (ECD)

Diseñada por Hart *et al.* (1996) se puede aplicar en pacientes con imposibilidad de hablar, lo que puede ocurrir con frecuencia. Su diseño fue pensado para enfocarse solamente en el aspecto cognitivo, cuya aplicación dura entre 10 y 15 minutos⁴⁶. Consta de cinco sub-pruebas con dos versiones equivalentes (forma A y forma B), que permiten hacer valoraciones sucesivas en el mismo paciente y que permiten evaluar: orientación, fijación, memoria, atención, comprensión y vigilancia. La herramienta está compuesta de estímulos visuales que se refuerzan con la voz y los gestos del examinador con el propósito de establecer una comunicación no verbal con el paciente a través de movimientos de la cabeza o señalando con sus dedos. Cada una de las cinco áreas se califica entre 0 y 6 puntos y la calificación máxima es 30. Una puntuación igual o menor a 18 tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad del 95% para alteraciones cognitivas por causa de delirium en el estudio original⁴⁶ y fue validada en población mexicana y demostró validez y confiabilidad en español⁴⁷. No es una escala para el diagnóstico de delirium sino para la evaluación de varios aspectos cognitivos relevantes. En los estudios de validación se hace una diferencia del delirium y la demencia, la depresión y la esquizofrenia (entidades que también presentan alteraciones cognitivas y que son de gran importancia en el diagnóstico diferencial)^{46,47}. La escala en español viene anexa en el artículo de validación⁴⁷.

Teniendo en cuenta que la inatención es el factor nuclear más importante en la fenomenología del delirium y que la alteración ejecutiva hace parte de las alteraciones del pensamiento de orden superior, propia del síndrome, se han utilizado diferentes pruebas para evaluar estos aspectos, como el *Trail Making Test* parte A y parte B⁴⁸, las secuencias de números⁴⁹ y el test del dibujo del reloj⁵⁰, en las que los pacientes con delirium presentan un mal desempeño. Estas tareas tienen una sensibilidad variable^{48,49} y no son específicas del delirium⁴⁹, por lo que diferentes autores no recomiendan su uso sistematizado como herramientas únicas en el diagnóstico del trastorno^{51,52,50}, especialmente cuando existen escalas específicas que pueden proporcionar mayor precisión diagnóstica.

Escalas para el diagnóstico y evaluación de la gravedad sintomática del delirium

Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)

Diseñada por Breitbart *et al.* (1997), se puede aplicar varias veces en un día y toma 15 minutos⁵³. Evalúa tanto el grado de alerta como varias características cognitivas (orientación, memoria a corto plazo, *span* de dígitos y atención), también el curso del pensamiento, la actividad motora (en un solo ítem para todas las alteraciones), el ciclo sueño vigilia y la psicosis (síntoma accesorio). Está compuesta por dos factores, uno neurocomportamental, en el que se incluyen las alteraciones del ritmo circadiano, y otro neurocognitivo, que llegan a concordar desde el punto de vista teórico con la fenomenología del delirium descrita por el grupo de trabajo de Trzepacz^{11,54-57}, aunque fue pensada para evaluar la gravedad del síndrome (se correlaciona muy bien con la *Delirium Rating Scale* o DRS), también tiene utilidad diagnóstica (en el estudio de validación original diferenció el delirium de otros trastornos neurocognitivos o de pacientes sin alteración del estado mental). Hay una versión para hispanohablantes obtenida a partir de la traducción del instrumento original, que se validó en España con pacientes oncológicos y mostró confiabilidad y validez similares a la escala original⁵⁸.

Delirium Rating Scale-Revised 98 (DRS-R98)

La DRS-R98, de Trzepacz *et al.* (2010) sirve para diagnosticar y evaluar la gravedad del delirium, de acuerdo con las características que lo definen, independientemente de otros sistemas diagnósticos como el DSM o el CIE²⁸. Es la evolución de la DRS (versión previa de 10 ítems publicada en 1988, revalidada en México y España)⁵⁹⁻⁶². La DRS-R98 evalúa muchos de los síntomas reportados para el trastorno sin asumir hipótesis *a priori* para lo que se realizó una revisión de la literatura desde principios del siglo XX (que sirvió para desarrollar primero la DRS y después, su evolución,

la DRS-R98). Ha sido validada en diferentes idiomas, incluido el español^{17,63,64}. Contiene 16 ítems (Tabla 1) puntuables entre 0 y 46, que sirven para el diagnóstico, 13 conforman la sub-escala de Severidad (de 0 a 39) y sirven para valorar la evolución clínica. Sus ítems se puntúan en una escala Likert con descripciones semiológicas precisas para cada opción. Es útil en la práctica clínica habitual y en investigación (ensayos clínicos, etc.)²⁸.

Aunque fue diseñada para aplicación por psiquiatras, otros profesionales de la salud podrían aplicarla si tienen el entrenamiento en evaluación psicopatológica de pacientes complejos²⁸. Se sugiere que sea usada en periodos de 24 horas para corresponderse con el ciclo circadiano, si bien se pueden utilizar intervalos más cortos (no menores a dos horas)²⁸.

La DRS-R98 se probó en España (fiabilidad inter-evaluador y concurrente con el MMSE y la Escala de Orientación)⁶³. Se revalidó en Colombia a partir de una adaptación, versión española (que incluyó especialistas en psiquiatría y neurología, así como a la autora original y a uno de los autores de la versión ibérica), con tres objetivos:

Tabla 1. Parámetros evaluados por la *Delirium Rating Scale - Revised 98* (DRS-R98), agrupados según el dominio al que pertenecen.

Dominio cognitivo
Atención
Orientación
Memoria a corto plazo
Memoria a largo plazo
Capacidad visuoespacial
Dominio del pensamiento de orden superior
Lenguaje
Alteración del curso del pensamiento
Dominio circadiano
Agitación psicomotora
Retardo psicomotor
Alteración del ritmo circadiano
Síntomas accesorios (psicosis y afecto)
Delirios
Alteraciones de la percepción y alucinaciones
Labilidad afectiva
Características clínicas (evolutivas y etiológicas)
Inicio temporal de los síntomas
Fluctuación de la gravedad de los síntomas
Enfermedad médica

fiabilidad entre evaluadores, validez según el DSM-IV y utilidad para el seguimiento (sensibilidad al cambio)⁶⁴. También hay una traducción hecha en México por Secín (2000), para la que no se encontraron datos de validación.

La confiabilidad inter-evaluador de todas las versiones de la escala, según el índice de correlación intra-clase, es >0.9. En todos los estudios en los que se ha evaluado la sensibilidad al cambio (diferencia de medias de puntuación), la *p* del estadístico *t* ha sido <0.05⁶⁴⁻⁶⁹. El punto de corte ≥ 12 tiene sensibilidad de 82.4% y especificidad de 95.7% para el diagnóstico de delirium (versión colombiana)⁶⁴.

Sepúlveda *et al.* (2015) hicieron un estudio para comparar el rendimiento diagnóstico de la DRS-R98 sobre los criterios DSM IV, DSM V, DSM III-R y CIE 10 en pacientes con incidencia alta de demencia y encontraron gran estabilidad de la escala a través de los diversos criterios (punto de corte >14.5 para los criterios del DSM III-R, IV-TR y 5 y > 15.5 para el CIE-10), y muy buena capacidad para diferenciar delirium de demencia¹⁷. La combinación de una amplia evaluación estandarizada de los síntomas del delirium sin criterios *a priori* y el buen desempeño de la DRS-R98 en pacientes con dificultades en el diagnóstico diferencial (demencia) independientemente de los criterios usados (diversas versiones del DSM o el CIE), sustentan su uso como patrón de referencia en la evaluación de la validez de los criterios diagnósticos existentes⁷⁰ y ha permitido su uso en el diseño de nuevos criterios⁷¹.

Escalas complementarias para caracterizar el delirium

Delirium Motor Subtyping Scale (DMSS)

Diseñada por el Grupo de David Meagher en Irlanda, fue planteada sobre la hipótesis de que los distintos tipos motores de delirium tienen fisiopatología y desencadenantes distintos más o menos específicos y, por tanto, la clasificación del tipo motor podría contribuir a decidir el tratamiento terapéutico. Estos autores elaboraron un listado de características clínicas que han sido consideradas típicas de cada forma de presentación motora por diversos expertos y verificaron cuáles de ellas realmente están presentes en los pacientes en los que su conducta motora se objetivó mediante acelerómetro⁷²⁻⁷⁴. Consta de cuatro categorías: hiperactivo (siete ítems), hipoactivo (ocho ítems), mixto y sin subtipo; cuando el paciente obtiene puntuaciones de *sin subtipo* la presencia de delirium es cuestionable porque las alteraciones motoras son muy frecuentes en pacientes con delirium e infrecuentes en los grupos control. Existe una versión abreviada con dos ítems para evaluar hiperactividad y dos para hipoactividad, que también permite determinar casos mixtos¹³. En el momento de esta publicación se están

adaptando ambas versiones del instrumento al español en Colombia. La DMSS podría ser útil para disminuir la infra-detección del delirium hipoactivo.

Delirium Etiology Checklist (DEC)

Es una lista de verificación de las posibles causas de delirium (contenidas en una hoja de trabajo), que pueden ser agrupadas en 13 categorías puntuables como: causa definitiva, causa probable, presente con posible relación, presente sin relación aparente y, por último, descartada o no presente o no relevante (Tabla 2). En un mismo paciente puede haber más de una causa para el delirium. Esta lista es útil en la práctica clínica diaria porque ayuda al médico tratante a sistematizar el estudio de los pacientes. También es útil en investigación y viene con el manual de la DRS-R98¹.

CONCLUSIONES

El delirium implica secuelas crónicas que deterioran la funcionalidad de los pacientes, por lo que es indispensable su prevención y su diagnóstico temprano para intervenir oportunamente.

Son muchas las herramientas para la evaluación del síndrome, pero la mayoría no ha sido validada para población hispanohablante. Afortunadamente, las que sí han sido validadas han mostrado una adecuada sensibilidad y especificidad (Tabla 3). Es conveniente difundir su conocimiento y entrenar al personal de salud (por ejemplo: médicos de urgencias, especialistas en geriatría, pediatría,

cuidados paliativos, cuidados intensivos u oncología; enfermeros; neuropsicólogos o psicólogos de la salud) para aprovechar las escalas disponibles y establecer su uso rutinario (por ejemplo: en unidades renales o de quemados), que redundaría en una mejor atención de los pacientes y serviría para generar información que permita mejorar la calidad de los instrumentos o plantear la necesidad de validar otros en países iberoamericanos.

De las escalas cognitivas generales, hay que resaltar que no son específicas para delirium. Aunque el MMSE es comúnmente nombrado, el MoCA tiene ventajas en la detección de alteraciones cognitivas leves y fallas de las funciones neuropsicológicas del lóbulo frontal. Un bajo desempeño en estas pruebas no es suficiente para diagnosticar delirium. La simple evaluación de la orientación en tiempo y lugar puede predecir qué pacientes tendrán delirium durante la hospitalización, sin necesidad de aplicar todo el MMSE.

Para el tamizaje de delirium, el método CAM es ampliamente utilizado. La DRS-R98 es útil para diagnosticar y dar cuenta de la gravedad del trastorno y sus síntomas. La ECD sirve para evaluar específicamente los aspectos cognitivos del trastorno que pueden complementar la evaluación especializada de los pacientes.

El primer paso en el tratamiento del delirium es establecer las posibles causas, y es allí donde la DEC juega un papel especial. Las demás escalas descritas en este documento son también herramientas válidas en nuestro idioma, útiles en diversos ámbitos específicos.

Tabla 2. Categorías de las diversas posibles etiologías del delirium según la *Delirium Etiology Checklist* (DEC). En algunas de las categorías se ponen entre paréntesis ejemplos extraídos de la lista de verificación que viene con el instrumento.

-
1. Intoxicación por drogas (alcohol, sedantes-hipnóticos, opiáceos, psicoestimulantes, alucinógenos, otros)
 2. Abstinencia (alcohol, sedantes-hipnóticos, otros)
 3. Alteración metabólica o endocrina (desequilibrios hidroelectrolíticos, desequilibrios del estado ácido-base, alteraciones de la glicemia, uremia, anemia, hiper/a-hipovitaminosis)
 4. Trauma craneoencefálico
 5. Crisis convulsivas
 6. Infección intracraneana
 7. Infección sistémica (sepsis, infección respiratoria, urinaria, entre otros)
 8. Neoplasia intracraneal (primaria, secundaria, carcinomatosis meníngea)
 9. Neoplasia extracraneana (síndrome paraneoplásico)
 10. Enfermedad cerebrovascular
 11. Insuficiencia orgánica (cardiaca, pulmonar, hepática, renal, pancreática, otra)
 12. Otros trastornos del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas, hidrocefalia, otros)
 13. Otras causas sistémicas (golpe de calor, hipotermia, radiación, entre otras)
-

Tabla 3. Herramientas en el contexto de la evaluación del delirium en hispanohablantes.

Instrumento	Descripción	Utilidad	Profesionales
Escala de sedación y agitación de Richmond (RASS)	Clasificación en una de 10 categorías según observación cualitativa	Nivel de conciencia, sedación, agitación	No especializado
<i>Minimal State Examination (MMSE)</i>	Orientación témporoespacial, memoria diferida, atención, cálculo, lenguaje, capacidad visuoespacial. Calificadas en escala de intervalo. Toma unos 15 minutos	Deterioro cognitivo inespecífico. La evaluación de la orientación en tiempo y persona puede predecir delirium	Personal con entrenamiento
<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	Atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, pensamiento conceptual, cálculo y orientación calificadas cuantitativamente. Toma unos 15 minutos	Deterioro cognitivo inespecífico, útil en deterioro cognitivo leve	Especializado*, personal entrenado
<i>Confusion Assessment Method (CAM), CAM-ICU y pCAM-ICU</i>	Cuatro ítems, verificados con ayuda de pruebas psicométricas (CAM-ICU y pCAM-ICU). Aplicación en 5 minutos	Tamizaje para delirium	No especializado, enfermería, médico tratante
<i>Nursing Delirium Screening Scale</i>	Cinco ítems calificados de manera cualitativa. Aplicación en un minuto.	Tamizaje y seguimiento de pacientes por enfermería	No especializado, enfermería
Escala Cognoscitiva para el Delirium (ECD)	Tareas de orientación, fijación, memoria, comprensión y vigilancia calificadas cuantitativamente	Evaluación cognitiva específica para delirium	Especializado
<i>Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)</i>	10 ítems calificados de manera cualitativa. Aplicación en 15 minutos	Seguimiento de la gravedad	Especializado o con entrenamiento
DRS-R98	16 ítems para diagnóstico, y 13 de ellos para severidad	Diagnóstico, caracterización pormenorizada, seguimiento	Especializado, personal entrenado
<i>Delirium Motor Subtyping Scale (DMSS) Y DMSS - 4</i>	Categorización del subtipo motor de acuerdo con observación clínica	Clasificación de delirium por subtipo motor	¿Posiblemente no especializado (DMSS - 4)?
<i>Delirium Etiology Checklist (DEC)</i>	Lista de verificación de causas agrupadas en 12 doce categorías	Identificar causa(s) de delirium	Especializado, médico tratante

*Por personal especializado se entiende psiquiatra o neurólogo, según los estudios encontrados; no excluye que pueda ser aplicada por personal de la salud con una formación distinta que tenga el entrenamiento apropiado, como neuropsicólogos y otros.

REFERENCIAS

1. Trzepacz PT, Meagher DJ. Neuropsychiatric aspects of delirium. In: The American Psychiatric Publishing textbook of neuropsychiatry and behavioral neurosciences. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2008. p. 445–518.
2. Grover S. Assessment scales for delirium: A review. World J Psychiatry 2012; 2(4):58-70.
3. Marcantonio ER, Kiely DK, Simon SE, John Orav E, Jones RN, Murphy KM, et al. Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium. J Am Geriatr Soc 2005; 53(6):963–969.
4. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. J Am Geriatr Soc 2002; 50(5):850–857.

5. Vásquez JGF, Parra AG, Álvarez DL. Delirium asociado a hospitalización prolongada en pacientes de medicina interna en la Clínica Universitaria Bolivariana. *Med U.P.B.* 2001; 20(1):29–36.
6. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(6):754–760.
7. Bourdel-Marchasson I, Vincent S, Germain C, Salles N, Jenn J, Rasoamanarivo E, et al. Delirium symptoms and low dietary intake in older inpatients are independent predictors of institutionalization: a 1-year prospective population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(4):350–354.
8. Cole MG, McCusker J, Ciampi A, Belzile E. The 6- and 12-month outcomes of older medical inpatients who recover from subsyndromal delirium. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(11):2093–2099.
9. Martínez VN, Franco JG. [Subsyndromal delirium in elderly patients: a systematic review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2013; 48(3): 122–129. DOI: 10.1016/j.regg.2012.11.007.
10. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):132–148.
11. Franco JG, Trzepacz PT, Meagher DJ, Kean J, Lee Y, Kim J-L, et al. Three core domains of delirium validated using exploratory and confirmatory factor analyses. *Psychosomatics* 2013; 54(3):227–238.
12. 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(5):426–431.
13. Meagher D, Adamis D, Leonard M, Trzepacz P, Grover S, Jabbar F, et al. Development of an abbreviated version of the delirium motor subtyping scale (DMSS-4). *Int Psychogeriatrics* 2014; 26(4):693–702.
14. Franco JG, Gómez PE, Ocampo MV, Vargas A, Berríos DM. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes medicoquirúrgicos hospitalizados en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, Colombia. *Colomb Med* 2005; 36(3):186–193.
15. Salluh JJ, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010; 14(6):R210.
16. Johnson JC, Kerse NM, Gottlieb G, Wanich C, Sullivan E, Chen K. Prospective versus retrospective methods of identifying patients with delirium. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(4):316–319.
17. Sepulveda E, Franco JG, Trzepacz PT, Gaviria AM, Viñuelas E, Palma J, et al. Performance of the Delirium Rating Scale-Revised-98 against different delirium diagnostic criteria in a population with a high prevalence of dementia. *Psychosomatics* 2015; 56(5):530–541.
18. Cole MG, Dendukuri N, McCusker J, Han L. An empirical study of different diagnostic criteria for delirium among elderly medical inpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(2):200–207.
19. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications? *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(3):271–277.
20. Reed GM, Ayuso-Mateos JL. Towards a more clinically useful International World Health Organisation classification of mental disorders. *Rev Psiquiatr y Salud Ment* 2011; 4(3):113–116.
21. Tohen M. Psychiatric collaborations in the Hispanic world. *Rev Psiquiatr y Salud Ment* 2014; 7(4):155–156.
22. Sepulveda E, Franco JG. Delirium in the Spanish version of the DSM-5: More confusion? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015; 8(4):242–243 DOI: 10.1016/j.rpsm.2015.05.002.
23. Trzepacz PT, Mulsant BH, Dew MA, Pasternak R, Sweet RA, Zubenko GS. Is delirium different when it occurs in dementia? A study using the delirium rating scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(2):199–204.
24. Cole MG, McCusker J, Dendukuri N, Han L. Symptoms of delirium among elderly medical inpatients with or without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2):167–175.
25. Voyer P, Cole MG, McCusker J, Belzile E. Prevalence and symptoms of delirium superimposed on dementia. *Clin Nurs Res* 2006; 15(1):46–66.
26. Edlund A, Lundström M, Sandberg O, Bucht G, Brännström B, Gustafson Y. Symptom profile of delirium in older people with and without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20(3):166–171.
27. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Saunders J, Trzepacz PT. A comparison of neuropsychiatric and cognitive profiles in delirium, dementia, comorbid delirium-dementia and cognitively intact controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(8):876–881.
28. Trzepacz PT, Maldonado JR, Kean J, Abell M, Meagher DJ. Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R98). Manual de administración. Version en español. [Internet]. Edición el. 2010.
29. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10):1338–1344.
30. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286(21):2703–2710.

31. Smith HAB, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2011; 39(1):150–157.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189–198.
33. Rosselli D, Ardila A, Pradilla G, Morillo L, Bautista L, Rey O, et al. [The Mini-Mental State Examination as a selected diagnostic test for dementia: a Colombian population study. GENECO]. *Rev Neurol* 2000; 30(5):428–432.
34. Franco JG, Santesteban O, Trzepacz P, Bernal C, Valencia C, Ocampo MV, et al. MMSE items that predict incident delirium and hypoactive subtype in older medical inpatients. *Psychiatry Res* 2014; 220(3):975–981.
35. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr* 2015; 15:107.
36. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clínica* 1999; 112(20):767–774.
37. Xu Q, Cao W, Mi J, Yu L, Lin Y, Li Y. Brief screening for mild cognitive impairment in subcortical ischemic vascular disease: a comparison study of the Montreal Cognitive Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Eur Neurol* 2014; 71(3-4):106–114.
38. Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, Stefanova E, Falup-Pecurariu C, Kramberger MG, et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm [Internet]*. 2016 [cited 2016 Feb 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852137>
39. 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):941–948.
40. Toro AC, Escobar LM, Franco JG, Díaz-Gómez JL, Muñoz JF, Molina F, et al. [Spanish version of the CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit). Pilot study of validation]. *Med Intensiva* 2010; 34(1):14–21. DOI: 10.1016/j.medin.2009.07.002.
41. Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, Ely W, Adamis D, MacLulich AJ, et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Med* 2014; 12(1):164.
42. Adamis D, Rooney S, Meagher D, Mulligan O, McCarthy G. A comparison of delirium diagnosis in elderly medical inpatients using the CAM, DRS-R98, DSM-IV and DSM-5 criteria. *Int Psychogeriatrics* 2015; 27(6):883–889.
43. Tobará E, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Bo F, Bugedo G, et al. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med Intensiva* 2010; 34(1):4–13.
44. Franco JG, Ricardo C, Muñoz JF, de Pablo J, Berry P, Ely EW, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Spanish translation and cultural adaptation of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2012; 40(3):1034.
45. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(4):368–375.
46. Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, Best AM, Schwartz SM, Rutherford LE. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 1996; 37(6):533–546.
47. González C, Páez F, Vázquez F, Ocampo J. Evaluación de la validez y confiabilidad de la Escala Cognoscitiva para el Delirium. *Salud Ment* 2000; 23(5):20–25.
48. Beglinger LJ, Mills JA, Vik SM, Duff K, Denburg NL, Weckmann MT, et al. The neuropsychological course of acute delirium in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26(2):98–109.
49. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014; 383(9920):911–922.
50. Adamis D, Meagher D, O'Neill D, McCarthy G. The utility of the clock drawing test in detection of delirium in elderly hospitalised patients. *Aging Ment Health* 2016; 20(9):981–986.
51. Lees R, Corbet S, Johnston C, Moffitt E, Shaw G, Quinn TJ. Test accuracy of short screening tests for diagnosis of delirium or cognitive impairment in an acute stroke unit setting. *Stroke*. 2013; 44(11):3078–3083.
52. Tiegies Z, Brown LJE, MacLulich AMJ. Objective assessment of attention in delirium: a narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(12):1185–1197.
53. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(3):128–137.
54. Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J, et al. Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. *Br J Psychiatry* 2007; 190:135–141.

55. Franco JG, Trzepacz PT, Mejía MA, Ochoa SB. Factor analysis of the Colombian translation of the Delirium Rating Scale (DRS), Revised-98. *Psychosomatics* 2009; 50(3):255–262.
56. Trzepacz PT, Franco JG, Meagher DJ, Lee Y, Kim J-L, Kishi Y, et al. Phenotype of subsyndromal delirium using pooled multicultural Delirium Rating Scale--Revised-98 data. *J Psychosom Res* 2012; 73(1):10–17.
57. Thurber S, Kishi Y, Trzepacz PT, Franco JG, Meagher DJ, Lee Y, et al. Confirmatory Factor Analysis of the Delirium Rating Scale Revised-98 (DRS-R98). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27(2):e122–127.
58. Noguera A, Carvajal A, Alonso-Babarro A, Chisholm G, Bruera E, Centeno C. First Spanish version of the Memorial Delirium Assessment Scale: psychometric properties, responsiveness, and factor loadings. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47(1):189–197.
59. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23(1):89–97.
60. Trzepacz PT, Dew MA. Further analyses of the Delirium Rating Scale. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(2):75–79.
61. Secín Diep R, Esponda J, Rivera Meza B, Pujol G, Rodríguez S, Sepúlveda Amor J. Validación del Delirium Rating Scale (DRS) en español en una unidad de cuidados intensivos. *Psiquis (Mexico)* 1998; 7(1):7–14.
62. Bulbena A. Escalas en delirium y orientación. Adaptación castellana del Delirium Rating Scale y de la orientation scale. *Revista Multidisciplinar de Gerontología* 1996;245–253.
63. Fonseca F, Bulbena A, Navarrete R, Aragay N, Capo M, Lobo A, et al. Spanish version of the Delirium Rating Scale-Revised-98: reliability and validity. *J Psychosom Res* 2005; 59(3):147–151.
64. Franco JG, Mejía MA, Ochoa SB, Ramírez LF, Bulbena A, Trzepacz P. [Delirium rating scale-revised-98 (DRS-R-98): Colombian adaptation of the Spanish version]. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35(3):170–175.
65. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13(2):229–242.
66. De Negreiros DP, da Silva Meleiro AMA, Furlanetto LM, Trzepacz PT. Portuguese version of the Delirium Rating Scale-Revised-98: reliability and validity. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5):472–477.
67. Huang M-C, Lee C-H, Lai Y-C, Kao Y-F, Lin H-Y, Chen C-H. Chinese version of the Delirium Rating Scale-Revised-98: reliability and validity. *Compr Psychiatry* 2009; 50(1):81–85.
68. Kato M, Kishi Y, Okuyama T, Trzepacz PT, Hosaka T. Japanese version of the Delirium Rating Scale, Revised-98 (DRS-R98-J): reliability and validity. *Psychosomatics* 2010; 51(5):425–431.
69. Lee Y, Ryu J, Lee J, Kim H-J, Shin IH, Kim J-L, et al. Korean version of the delirium rating scale-revised-98: reliability and validity. *Psychiatry Investig* 2011; 8(1):30–38.
70. Sepulveda E, Franco JG, Trzepacz PT, Gaviria AM, Viñuelas E, Palma J, et al. Performance of the Delirium Rating Scale-Revised-98 against different delirium diagnostic criteria in a population with a high prevalence of dementia. *Psychosomatics* 2015; 56(5):530–541.
71. Trzepacz PT, Meagher DJ, Franco JG. Comparison of diagnostic classification systems for delirium with new research criteria that incorporate the three core domains. *J Psychosom Res* 2016; 84:60–68.
72. Leonard M, Godfrey A, Silberhorn M, Conroy M, Donnelly S, Meagher D, et al. Motion analysis in delirium: a novel method of clarifying motoric subtypes. *Neurocase*. 2007; 13(4):272–277.
73. Godfrey A, Conway R, Leonard M, Meagher D, O'laighin GM. A continuous wavelet transform and classification method for delirium motoric subtyping. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2009; 17(3):298–307.
74. Godfrey A, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, O'laighin G, Meagher D. Validating a new clinical subtyping scheme for delirium with electronic motion analysis. *Psychiatry Res* 2010; 178(1):186–190.