

Delirium

José Gabriel Franco Vásquez*

Resumen

El delirium se caracteriza por fluctuación en el nivel de conciencia y deterioro de funciones cognoscitivas, con tres subtipos: «hiperactivo», «hipoactivo» y «mixto». Para el diagnóstico es suficiente la evaluación clínica. Existen instrumentos para tamizaje y seguimiento. La prevalencia en hospitalización en la CUB es de 8.3%. Los factores de riesgo producen un desbalance dopamina-acetilcolina. Para el manejo se deben modificar los factores etiológicos, proveer un ambiente familiar, garantizar la seguridad del paciente y de los demás; en cuanto al tratamiento farmacológico, el medicamento más usado es el haloperidol, que puede combinarse con lorazepam o midazolam; la olanzapina puede usarse como segunda opción al haloperidol. El delirium se asocia con mal pronóstico luego de una hospitalización, con alto riesgo de morir y de deterioro cognitivo y funcional. En cuanto al aspecto económico, está entre las complicaciones médicas que aumentan los costos en el manejo de los pacientes hospitalizados.

Palabras clave: Delirio, haloperidol, lorazepam , midazolam

Abstract

Delirium is characterized by fluctuation in the level of consciousness and cognitive impairment, with three subtypes: «hyperactive», «hypoactive» and «mixed». For the diagnosis, clinical evaluation is enough. There are instruments for screening and the follow up. The prevalence in the CUB in-patient service is 8.3%. Risk factors produce a misbalance between dopamine and acetylcholine. For treatment: etiological factors should be modified, the location should be as familiar as possible and the protection of the patient and others should be guaranteed. Regarding to the pharmacological treatment, the most widely used drug is haloperidol which can be combined with lorazepam or midazolam, olanzapine is the second option. Delirium is associated to poor prognosis after a hospitalization with a huge risk of functional or cognitive damage, or even dying. From the economical point of view, this disorder is one of the medical complications that increases in-patients management costs.

Key Words: Delirium. haloperidol, lorazepam , midazolam

* *Psiquiatra, Magíster en Epidemiología, Suficiencia Investigativa (Neurociencias).*

Profesor de la Facultad de Medicina UPB

Grupo de Investigación en Psiquiatría de Enlace

Correspondencia: josefranco@une.net.co - Calle 78B No 72A – 109, Oficina de Postgrados, Medicina.

INTRODUCCIÓN

El delirium es una emergencia médica caracterizada por fluctuación en el nivel de conciencia y deterioro de las funciones mentales superiores; en muchos casos no es identificado. Este síndrome es bastante incapacitante ya que las personas que lo padecen tienen una gran dificultad para alcanzar el nivel cognoscitivo y funcional premórbido y tiene tiempos de estancia hospitalaria más largos. También se asocia con una alta letalidad, según algunos estudios puede ser hasta en una cuarta parte de los pacientes^{1 2}.

Este artículo contiene información actual sobre este trastorno en los aspectos de definición, diagnóstico, epidemiología, etiología, fisiopatología, tratamiento y pronóstico, de manera que puedan ser útiles para el médico no psiquiatra en su identificación oportuna y manejo interdisciplinario.

EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE DELIRIUM

Hipócrates (460 a.C.-377 a.C.), describió varias formas clínicas, observó que este estado podía presentarse en cuadros febriles, meningitis, traumatismos y neumonía y lo relacionó con mortalidad: «*Cuando en la fiebre persistente aparece dificultad para respirar y delirium (παραπηνυσο), es un signo de fatalidad*» (Hipócrates, Aforismos, IV, L). Celsus (30 d.C.) acuñó el término «*De Lira*» para describir el estado mental asociado con la fiebre. En el siglo XIX la palabra delirium tenía un significado doble para la psiquiatría francesa, se usaba para referirse a las ideas delirantes y al delirium como tal, por lo que en este país se empe-

zó a usar el vocablo «confusión» para referirse a éste^{3 y 4}. El síndrome atravesó por una redefinición fenomenológica durante el siglo XX y en la actualidad el término delirium es el aceptado por las clasificaciones internacionales para expresar la obnubilación aguda y fluctuante de la conciencia que conlleva una alteración en la función cognoscitiva. Desafortunadamente, diversos especialistas usan otros nombres que sugieren trastornos psiquiátricos independientes para cada posible etiología (Ver tabla 1). El término delirium engloba a todos estos y su uso mejora la comunicación entre profesionales de la salud⁵.

Tabla 1. Algunos términos usados para referirse al delirium

DELIRIUM COMO DISFUNCIÓN CEREBRAL
Falla cerebral aguda
Insuficiencia cerebral aguda
Disfunción cerebral reversible
DELIRIUM COMO CUADRO PSIQUIÁTRICO
Psicosis orgánica aguda
Psicosis aguda reversible
Psicosis secundaria aguda
Psicosis de la UCI
DELIRIUM COMO CUADRO METABÓLICO
Encefalopatía hepática
Encefalopatía metabólica
Encefalopatía tóxica
OTROS
Síndrome mental orgánico
Síndrome confusional
Estado onírico

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ASPECTOS CLÍNICOS

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, en su cuarta edición revisada (DSM IV TR), establece los criterios clínicos para el diagnóstico de delirium. (Ver tabla 2)⁶.

Los síntomas del delirium son muy variados e inespecíficos, pero su comportamiento es fluctuante, con empeoramiento nocturno, que hace que el personal de enfermería y los acompañantes vean mal al paciente durante la noche mientras el médico lo ve lúcido en la mañana; es muy característico. Un delirium puede ser la única forma de presentación de una enfermedad grave^{7 y 8}.

Este trastorno se desarrolla en un periodo de horas a días con cambios en el ciclo vigilia-sueño, fallas en la memoria, orientación, atención y capacidad de planeación, puede haber alteración en la forma del pensamiento e ideas delirantes, así como modificaciones en la sensopercepción que pueden ir desde ilusiones hasta alucinaciones, siendo muy características las visuales, aunque pueden presentarse en cualquier modalidad. Estos pacientes pueden tener alteración en el estado de ánimo y en las emociones, las cuales pueden ser prodrómicas y pueden llevar a un diagnóstico erróneo de depresión o ansiedad. Hay tres diferentes subtipos clínicos del trastorno, el más comúnmente reconocido es el que se acompaña de aumento en la actividad mo-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de delirium según el DSMIV-TR*

CRITERIOS	
A.	Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
B.	Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.
C.	La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
CATEGORÍAS	
	Debido a enfermedad médica
	Debido a múltiples etiologías
	Por intoxicación por sustancias
	Por abstinencia de sustancia
	No especificado

* Tomado y modificado del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, texto revisado (DSM IV TR). MASSON. 2002; p 155-203.

tora o «hiperactivo»; los otros dos subtipos son el «hipoactivo» y el «mixto», que pasan desapercibidos con mayor frecuencia⁹.

Este síndrome puede tener una forma de iniciación rápida y muy sintomática o puede ser precedido por una forma subclínica e insidiosa con síntomas afectivos o alteraciones del sueño y cognoscitivos¹⁰.

Para hacer el diagnóstico es suficiente la evaluación clínica, el examen del estado mental y neurológico, teniendo en cuenta los criterios diagnósticos del DSM IV TR. Los exámenes de laboratorio tienen una utilidad únicamente en el ámbito experimental; el electroencefalograma (EEG) puede mostrar enlentecimiento generalizado y en el caso específico del delirium tremens, ondas de bajo voltaje y actividad rápida que son características de éste. La ausencia de cambios en el EEG no descarta un delirium, por lo tanto el EEG no sustituye la evaluación clínica concienzuda¹¹.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con entidades como las demencias, intoxicación y abstinencia de fármacos, trastornos afectivos y los trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Todos estos trastornos pueden compartir algunos síntomas con el delirium, pero la presentación clínica, sin la cual no se puede hacer el diagnóstico, es la fluctuación circadiana de los síntomas, que generalmente presenta empeoramiento nocturno¹².

Es importante identificar si el cuadro clínico se debe a alguna causa específica o a varias causas (lo cual es más frecuente). Los casos en los que no es posible identificar las causas o en las que éstas no son modificables son de peor pronóstico. (Ver tabla 3)¹².

INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS

Existen más de 10 instrumentos para el tamizaje, diagnóstico o evaluación de la severidad del delirium; algunos son operacionalizaciones de los criterios diagnósticos, otros no pueden diferenciar el delirium de las demencias^{13y14}. El «*confusion assessment method*», es uno de los instrumentos más usados para el tamizaje y es una operacionalización de los criterios del DSM-III-R¹⁵. Sólo unos pocos instrumentos evalúan la severidad de los síntomas¹⁶, lo cual es muy útil para el seguimiento, entre éstos el más conocido es el «*Delirium Rating Scale-Revised-98*» (DRS-R-98), que consta de trece ítems de severidad y tres de diagnóstico y además sirve para diferenciar el delirium de otros trastornos neuropsiquiátricos¹⁷. El grupo de psiquiatría de enlace de la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín (CUB), está llevando a cabo una validación de una adaptación propia del DRS-R-98, en pacientes hospitalizados por patologías medico-quirúrgicas¹⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio de la prevalencia del delirium es difícil porque se trata de un trastorno transitorio que en algunos casos es de corta duración, ocurre en pacientes con otras enfermedades que pueden enmascararlo, los criterios diagnósticos han cambiado a lo largo del tiempo, en los diversos estudios se usan técnicas diferentes para encontrar los casos y los estudios se hacen en diversas poblaciones con características específicas¹⁹.

Tabla 3. Algunas causas frecuentes de delirium*

FÁRMACOS
Cocaína, alcohol, anfetaminas, benzodiacepinas, antidepresivos, anticolinérgicos (incluso tópicos), antihistamínicos, aminofilina, teofilina, esteroides, anticonvulsivantes, antibióticos, antivirales antimicóticos, antimaláricos, antituberculosos, antihipertensivos, antiarrítmicos, diuréticos, bromocriptina, derivados del ergot, eritropoyetina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, AINEs, opiáceos, tiopental sódico, vincristina.
PROBLEMAS MÉDICOS
Trastornos hidroelectrolíticos, falla renal o hepática, alcalosis o acidosis, déficit vitamínicos, hipoxia o hipercapnia, desnutrición, vasculitis del SNC, trastornos endocrinos, anemia, ICC, IAM, arritmias, TEP, ACV, epilepsia, migraña, apnea del sueño, tumores, infecciosas (incluyendo HIV), fracturas, deprivación del sueño y sensorial, fiebre, dolor, estreñimiento.

* Tomado y modificado de: Liptzin B. Clinical diagnosis and management of delirium. En: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB. Psychiatric care of the medical patient. 2nd edition. Oxford University Press. 2000. p. 581-592.

A pesar de las dificultades, los estudios muestran un predominio de 0,4% en la población no hospitalizada mayor de 18 años: 1.1% en mayores de 55 y 13.6% en mayores de 85 años. En personas hospitalizadas, la mayoría de los estudios reportan incidencias entre 10% y 20%. La incidencia y primacía son más altas en pacientes de cirugía cardiotorácica, procedimientos ortopédicos, cirugía de cataratas y unidades de terapia intensiva; por ejemplo, en el caso de cirugía de cadera, la incidencia post operatoria puede ser hasta de 35%^{20, 21}.

En una muestra de 157 pacientes ingresados en salas de hospitalización general en la CUB, la prevalencia de delirium fue de 8.3%²². La mortalidad de los pacientes hospitalizados por medicina interna en esta clínica, quienes además tenían delirium fue del 4%²³.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las causas de este trastorno son múltiples y, en la mayoría de los casos, son varios los factores predisponentes (previos a la hospitalización) y precipitantes (posteriores a la hospitalización) que interactúan y se perpetúan. Entre los factores predisponentes están la edad, tener alguna alteración cognitiva previa, varias comorbilidades, fracturas, quemaduras, episodios previos de delirium, hipoxemia, albúmina baja, polifarmacia, fármacodependencia o alcoholismo, déficit visual o auditivo. Entre los factores precipitantes están la inmovilización, disminución de la actividad física, ambientes nuevos, aislamiento social, enfermedad aguda, post quirúrgico, catéteres vesicales y polifarmacia²⁴.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque puede haber un enlentecimiento generalizado en el EEG, el delirium es causado por un cambio en el funcionamiento de vías neuronales específicas, más que por alteración difusa e inespecífica de estructuras corticales. Estas vías neuronales parecen ser comunes a las diferentes etiologías del síndrome²⁵.

Entre las manifestaciones clínicas del trastorno, hay unos síntomas comunes a través de las distintas etiologías como la desorientación, alteración en la atención, memoria, lenguaje y ciclo sueño vigilia. Los circuitos neuronales asociados con estos síntomas implican las cortezas frontal, temporal y parietal con sus conexiones subcorticales, el tallo cerebral, tálamo e hipotálamo. Estudios con neuroimagen muestran que la corteza frontal, la corteza parietal posterior derecha, la corteza mesial basal temporo-occipital y los ganglios basales derechos, son particularmente importantes^{26,27}.

El tálamo es particularmente importante en la atención no selectiva «arousal», la cual es una función colinérgica mediada por receptores nicotínicos y muscarínicos, y es también responsable de mantener el patrón EEG de vigilia en el cual están implicadas vías colinérgicas; los fármacos con acción anticolinérgica producen enlentecimiento del EEG y causan delirium²⁸.

En cuanto a los sistemas de neurotransmisores, la hipótesis más aceptada es la de la hipoactividad colinérgica. Esta hipótesis no es separable de la dopaminérgica, dado que estos dos neurotransmisores interactúan de forma recíproca en el cerebro. Así como el déficit colinérgico

está implicado en la etiología del delirium, el exceso dopaminérgico también causa delirium como en el caso de la cocaína, la hipoxia o el bupropión; por otra parte, los fármacos con acción bloqueadora de los receptores D₂ dopaminérgicos incrementan la liberación de acetilcolina, la cual está incluida en la regulación del afecto, actividad motora, sueño de movimientos oculares rápidos, ritmo talámico EEG, atención y memoria, entre otras^{29 y 30}.

TRATAMIENTO

Es fundamental identificar y modificar los factores etiológicos del cuadro clínico. El tratamiento incluye medidas ambientales como proveer un ambiente familiar con claves que faciliten la orientación y garanticen la seguridad del paciente y de los demás, para lo cual puede ser necesaria la contención mecánica. También es necesario evaluar frecuentemente las indicaciones de los medicamentos que se estén administrando, para reducir al máximo los factores de riesgo^{31 y 32}.

En cuanto al manejo farmacológico, el medicamento más usado es el haloperidol, dado su bajo perfil de efectos anticolinérgicos, pocos metabolitos activos y bajo riesgo de sedación e hipotensión. Puede ser administrado vía oral, intramuscular o intravenoso, con menos efectos extrapiramidales por esta última vía. Inicialmente pueden darse 1 a 2 mg cada dos a cuatro horas según la respuesta del paciente (la mitad en ancianos), con titulación a dosis mayores en los pacientes que continúen sintomáticos. En pacientes que requieran múltiples bolos puede usarse la infusión intravenosa continua (ej. bolo de 10 mg

seguido de infusión continua de 5 a 10 mg/hora). En los pacientes que reciban cualquier antipsicótico para delirium debe evaluarse el EKG, vigilando que el QT sea menor de 450 milisegundos o que no aumente más del 25% de su nivel basal ya que en este caso hay que reducir la dosis o suspender el medicamento. Pueden usarse vitaminas en casos específicos, como la nicotinamida en pacientes en diálisis o la tiamina en alcohólicos³³.

Varios expertos recomiendan la combinación de haloperidol y lorazepam en estos pacientes ya que tienen un efecto sinérgico; el lorazepam no tiene metabolitos activos, tiene un índice terapéutico ancho y su metabolismo hepático es por conjugación con ácido glucurónico. Se recomienda una relación de 5 mg de haloperidol por 1 mg de lorazepam. La dosis requerida de cada uno de estos es menor si se combinan, reduciendo los riesgos a nivel respiratorio y extrapiramidal. Luego de lograr el control total de la inquietud psicomotora, se puede reducir la dosis de estos fármacos en un 50%, cada 24 horas; es posible que algunos pacientes requieran continuar con dosis bajas (ej. 0.5 a 3 mg) de haloperidol en la noche por un periodo mayor³⁴. En Colombia sólo contamos con la presentación en tabletas de lorazepam.

En una búsqueda en «Medline», el 17 de abril de 2005, con Delirium como término del INDEX MEDICUS, y midazolam como término en cualquier parte de los artículos, fueron encontradas 4 bibliografías, la más reciente es una revisión sobre el control de la inquietud psicomotora en pacientes moribundos en el que figura como segunda opción junto con el lorazepam, luego del haloperidol, para el

manejo de estos pacientes³⁵. Otro es un reporte de caso de una mujer con cáncer de mama en quien no fueron eficaces el haloperidol ni el lorazepam y se usó infusión subcutánea continua de midazolam con buenos resultados³⁶. En los otros dos recomiendan el midazolam como segunda opción entre las benzodiazepinas, luego del lorazepam, para el manejo del delirium inducido por drogas y para pacientes críticamente enfermos. Entre las ventajas del midazolam está su disponibilidad para la administración continua IV, con una alta solubilidad en el agua, vida media y duración de acción corta^{37, 38}.

Varios antipsicóticos atípicos han sido usados para el manejo del delirium, hay estudios con risperidona en los que se ha demostrado su eficacia^{39, 40}. Con este medicamento hay reportes de muerte súbita, debido a su efecto proarritmogénico, el cual es mayor en pacientes ancianos, con metabolismo más lento del fármaco y en pacientes polimedicados, debido a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450⁴¹; a estos dos grupos de pacientes es muy frecuente que les dé delirium, por este motivo, el uso de risperidona es restringido para casos específicos.

Cuando hay alguna contraindicación para el uso del haloperidol, la olanzapina puede ser una buena alternativa⁴². Hay algunos factores asociados a mala respuesta del delirium a la olanzapina como son: edad mayor de 70 años, historia de demencia, metástasis cerebrales, hipoxia, delirium hipoactivo o delirium muy severo⁴³. Es necesario anotar que hay reporte de casos en los que la olanzapina puede estar implicada en la etiología del delirium en pacientes ancianos y pacientes terminales con cán-

cer, también puede estar asociada con inestabilidad autonómica y monocitocis^{44, 45, 46}.

Igualmente, ha sido reportado el manejo de este cuadro con otros antipsicóticos atípicos como la ziprazidona y la quetiapina, pero hacen falta más estudios para recomendar su uso rutinario^{47, 48, 49}. Por otra parte, la clozapina, un atípico con efecto anticolinérgico, puede inducir delirium hasta en un 10% de los pacientes que la toman, especialmente en personas mayores y en pacientes que reciben otros anticolinérgicos⁵⁰.

CURSO CLÍNICO Y PRONÓSTICO

En tiempos de estancia hospitalaria muy prolongados, cuando los pacientes con este trastorno ya tienen síntomas clínicos al ingreso y cuando hay manifestaciones comportamentales durante la estadía hospitalaria, es posible que la identificación de estos casos pueda reducir el tiempo de permanencia, pero hace falta más investigación en este sentido⁵¹.

El delirium se asocia con un mal pronóstico después de una hospitalización, entendido como un alto riesgo de morir y de presentar un deterioro cognitivo y funcional a lo largo de los seis meses posteriores al alta, independientemente de otros factores de riesgo para estos desenlaces^{52 y 53}.

En seguimientos hasta por tres años, se encontró que el riesgo de desarrollar una demencia fue 3.23 veces mayor entre los pacientes que tuvieron un delirium durante una hospitalización que en aquellos que no lo presentaron, y el tiempo de sobrevivencia fue en promedio de 510 días en los pacientes con delirium y de 1122 días en aquellos sin este⁵⁴.

En cuanto al aspecto económico, el delirium está entre las complicaciones médicas que aumentan los costos en el manejo de los pacientes hospitalizados⁵⁵.

CONCLUSIÓN

El delirium es un trastorno muy frecuente y subdiagnosticado, cuya característica clínica principal es la alteración cognoscitiva fluctuante a lo largo de horas a días. Tiene una alta morbimortalidad asociada. Entre sus causas intervienen factores predisponentes y precipitantes, que interactúan y producen como mecanismo fisiopatológico final un desbalance acetilcolina-dopamina. El tratamiento incluye detección y modificación de los factores precipitantes, medidas ambientales, contención mecánica y manejo farmacológico, el cual se hace con haloperidol y lorazepam como primera elección. ■

REFERENCIAS

- 1 Taylor DG, Shah AK. Organic mental disorders. En Melding P, Draper B. Geriatric consultation liaison psychiatry. Oxford University; 2001 p. 215-244.
- 2 Navines R, Gómez E, Franco JG, De Pablo J. Delirium en la interconsulta psiquiátrica de un hospital general. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29 (3): 159-164.
- 3 Berríos GH. The history of mental symptoms. Cambridge University; 1996.
- 4 Berríos GE. Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 439-49.
- 5 Trzepacz PT, Meagher D, Wise MG. Neuropsychiatric aspects of delirium. En: Yudofsky SC, Hales RE. The American Psychiatric Publishing textbook of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 4th ed. American Psychiatric Publishing; 2002. p. 525-564.
- 6 Grupo de trabajo para el delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognoscitivos. Delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognoscitivos, En: Asociación Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado (DSM IV TR). MASSON; 2002. p. 155-203.
- 7 Marulanda F, Ocampo JM. Delirium en el paciente anciano. *Acta Med Col.* 2004; 29(3):117-29.
- 8 Intuye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-88.
- 9 TM Brown, MF Boyle. ABC of psychological medicine: Delirium. *BMJ* 2002; 325: 644-647.
- 10 Fann JR, Alfano CM, Burington BE, Roth-Roemer S, Katon WJ, Syrjala KL. Clinical presentation of delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2005; 103 (4): 810-820.
- 11 American Psychiatric Association, Work group on delirium. Practice Guideline for the Treatment of patients with delirium. [Fecha de acceso: 15 de mayo del 2005]: URL: http://www.psych.org/edu/cme/apacme/luanne/delirium_course13/Delirium.doc
- 12 Liptzin B. Clinical diagnosis and management of delirium. En: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB. Psychiatric care of the medical patient. 2 ed. Oxford University; 2000. p. 581-592.
- 13 Trzepacz PT. A review of delirium assessment instruments. *Gen Hosp. Psychatry* 1994; 16: 397-405.
- 14 Milisen K, Foreman MD, Hendrickx A, Godderis J, Abraham IL, Broos PL, De Geest S. Psychometric properties of the Flemish translation of the NEECHAM Confusion Scale. *BMC Psychiatry* 2005; 5 (1): 16-26.
- 15 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113 (12): 941-948.
- 16 Trzepacz PT. The Delirium Rating Scale, It's use in consultation-liaison research. *Psychosomatics* 1999; 40 (3): 193-204.
- 17 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.
- 18 Franco JG, Mejía MA, Ochoa SB, Ramírez LF. Proyecto de validación de la Escala Revisada de Valoración de Delirium, en pacientes hospitalizados en la Clínica Universitaria Bolivariana. Universitas UPB. 2005. En prensa.
- 19 Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O. Epidemiology of delirium. *Demnt Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 315-318.
- 20 Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 362-367.
- 21 Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand* 2004; 75 (4): 378-389.

- 22 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 *Médica* 2005. En prensa.
- 23 Franco JG, González A, Álvarez DL. Delirium asociado a hospitalización prolongada en pacientes de medicina interna en la Clínica Universitaria Bolivariana. *Med UPB* 2001; 20 (1): 29-36.
- 24 Meager DJ. Delirium: optimizing management. *BMJ* 2001; 322: 144-149.
- 25 Trzepacz PT: Anticholinergic model for delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996; 1: 294-303.
- 26 Trzepacz PT: Neuropathogenesis of delirium: A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 375-391.
- 27 Doyle M, Warden D: Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 838-839.
- 28 Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (5): 330-335.
- 29 Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000; 5 (2): 132-148.
- 30 Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC. Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? *Crit Care Med*. 2002; 30 (7): 1508-1511.
- 31 Burchardi H. Aims of sedation/analgesia. *Minerva Anesthesiol*. 2004; 70 (4): 137-143.
- 32 Greenberg DB. Preventing delirium at the end of life: lessons from recent research. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5 (2): 62-67.
- 33 American Psychiatric association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1-20.
- 34 Wyszynski AA, Wyszynski B. A case approach to medical-psychiatric practice. American Psychiatric Am press inc, 1996.
- 35 Kehl KA. Treatment of terminal restlessness: a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2004; 18 (1): 5-30.
- 36 Ramani S, Karnad AB. Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer. *South Med J* 1996; 89 (11): 1101-1103.
- 37 Carter GL, Dawson AH, Lopert R. Drug-induced delirium. Incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 1996; 15 (4): 291-301.
- 38 Fish DN. Treatment of delirium in the critically ill patient. *Clin Pharm* 1991; 10 (6): 456-466.
- 39 Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004; 45 (4): 297-301.
- 40 Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (3): 348-353.
- 41 Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM, Turgeon J. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41 (6): 934-937.
- 42 Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30 (3): 444-449.
- 43 Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43 (3): 175-182.
- 44 Samuels S, Fang M. Olanzapine may cause delirium in geriatric patients. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 (4): 582-583.
- 45 Morita T, Tei Y, Shishido H, Inoue S. Olanzapine-induced delirium in a terminally ill cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28 (2): 102-103.
- 46 Robinson RL, Burk MS, Raman S. Fever, delirium, autonomic instability, and monocytosis associated with olanzapine. *J Postgrad Med* 2003; 49 (1): 96.

- 47 Young CC, Lujan E. Intravenous ziprasidone for treatment of delirium in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2004; 101 (3): 794-795.
- 48 Schwartz TL, Masand PS. Treatment of Delirium With Quetiapine. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2000; 2 (1): 10-12.
- 49 Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002; 43 (3): 171-174.
- 50 Centorrino F, Albert MJ, Drago-Ferrante G, Koukopoulos AE, Berry JM, Baldessarini RJ. Delirium during clozapine treatment: incidence and associated risk factors. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36 (4): 156-160.
- 51 Saravay S, Kaplowitz M, Kurek J, Zeman D, Pollach S, Novik S, Knowlton S, Brendel M, Hoffman L. How do delirium and dementia increase length of stay of elderly general medical inpatients?. *Psychosomatics* 2004; 45(3): 235-242.
- 52 Andrew MK, Freter SH, Rockwood K. Incomplete functional recovery after delirium in elderly people: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics*. 2005; 5 (1): 5-12.
- 53 Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291 (14): 1753-1762.
- 54 Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999; 28: 551-56.
- 55 Khasraghi FA, Lee EJ, Christmas C, Wenz JE. The economic impact of medical complications in geriatric patients with hip fracture. *Orthopedics* 2003; 26 (1): 49-53.