

Delirium: respuestas pendientes

Gabriel Martínez F.

Sección de Geriatria, HCUCh.

SUMMARY *The delirium is pathology not reported almost always, that is to say, that does not become the diagnosis, in spite of their high prevalence and incidence, particularly in the intrahospitalary scope, in the services of medicine, the surgical ones and of critical patients. It consists of a state that affects the global cognitive operation, the conscience state, the conduct, the attention, the psychomotor activity, that can oscillate during the day, but that is transitory, unlike the dementia. The few national studies on the subject agree with the international series on the relevance of the delirium, and that its understanding and understanding is in the heat of development like its relation with the dementia, the roll of the depletion of colinergics markers in its physiopathology, etc. It is important to become aware that its diagnosis must be known by all the members of the equipment of health that take care of patients with delirium or risk of developing it, and that, in addition to pharmacological interventions, is had cost-effective preventive measures, of easy application, saving capital a social and financial cost.*

El término delirium ha pasado por varias etapas en la historia, desde Celsus en el siglo I AC - donde se lo describe como una condición mental provocada por diversas patologías y se asociaba frecuentemente a estados febriles - hasta el siglo XX con Lipowski⁽¹⁾, descrito como un estado pasajero que afecta el funcionamiento cognitivo global, el estado de conciencia, atención y la actividad psicomotora, perturbando el ciclo sueño vigilia, pudiendo oscilar los síntomas durante el día. Se establecieron así las bases clínicas que recoge la Academia de Psiquiatría Americana a través del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) que en su versión más reciente IV-TR⁽²⁾ establece los criterios utilizados por la mayoría de los clínicos para el diagnóstico de esta condición (Tabla 1).

A pesar de la incorporación de estos criterios, y debido al impacto del problema en la mortalidad asociada, discapacidad funcional, deterioro

cognitivo, costos, institucionalización y eventos adversos, se hizo necesario diseñar instrumentos estandarizados que ayuden a identificar esta patología, para poder implementar estrategias que

Tabla 1. Criterios DSM-IV-TR de delirium

- | |
|---|
| <p>A. Alteración de conciencia con reducción de la capacidad de focalizar, mantener o cambiar la atención.</p> <p>B. Cambios en las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación y alteraciones del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.</p> <p>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.</p> <p>D. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio, de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica, por intoxicación o abstinencia de sustancias o debido a múltiples etiologías.</p> |
|---|

potencialmente prevengan y de presentarse, tratarlo en forma efectiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de delirium está directamente asociada al lugar clínico en el cual nos desenvolvemos, existiendo gran cantidad de estudios principalmente en servicios médicos, donde se describe una prevalencia variable al ingreso del hospital entre un 14% y 24% y una incidencia desde un 6% hasta un 56%^(3,4). En los servicios quirúrgicos y unidades de paciente crítico, la cifra es incluso mayor, por ejemplo, en pacientes postquirúrgicos

de fractura de cadera se describe una prevalencia de un 60%⁽⁵⁾ y en Unidades de Paciente Crítico sobre un 70%^(6,7).

En Chile existen pocos antecedentes y sólo podemos nombrar tres trabajos, de los cuales sólo 2 están publicados. En el primero, llevado a cabo en una Unidad de Cuidados Intermedios con 64 pacientes mayores de 18 años, se encontró una prevalencia de un 41%⁽⁸⁾; el segundo, en un servicio de medicina con 108 pacientes con una prevalencia de un 53% de delirium⁽⁹⁾ y el último trabajo, aún no publicado, con una cohorte de 542 pacientes ingresados a un servicio de medicina, donde un 35,4% de los

Tabla 2. Factores de riesgo de delirium según nivel asistencial

Autor	Nivel Asistencial	Factores de Riesgo
Francis, 1990 ⁽¹¹⁾	Servicios médicos	Alteraciones del Na, enfermedad severa, deterioro cognitivo crónico, fiebre o hipotermia, uso de drogas psicoactivas, uremia.
Schor, 1992 ⁽¹²⁾	Servicios médicos	Deterioro cognitivo crónico, fractura, edad >80 años, sexo masculino, infección, uso de antipsicóticos o narcóticos.
Inouye, 1993 ⁽¹³⁾	Servicio de medicina elevación relación BUN/creatinina.	Deterioro visual, enfermedad severa, deterioro cognitivo crónico,
Marcantonio, 1994 ⁽¹⁴⁾	Servicio de cirugía (pacientes con cirugía no cardíaca, electiva)	>70 años, alcoholismo, deterioro cognitivo previo, funcionalidad basal baja, alteraciones del sodio, potasio, glicemia, cirugía no cardíaca torácica, cirugía de aneurisma aórtico.
Inouye, 1996 ⁽¹⁵⁾	Servicio de medicina	Factores precipitantes: restricción física, desnutrición, más de 3 medicamentos, catéteres vesicales y cualquier evento iatrogénico.
Elie, 1998 (Review) ⁽¹⁶⁾	Servicios de medicina cirugía y psiquiatría.	Demencia, depresión, severidad de enfermedad, sexo masculino, abuso de alcohol, alteración visual y auditiva, alteraciones del sodio plasmático, dependencia en AVD.
Litaker, 2001 ⁽¹⁷⁾	Servicio de cirugía	Delirium previo, edad > 70 años, deterioro cognitivo previo, analgésicos narcóticos prehospitalización, percepción del paciente de que el consumo actual de alcohol es perjudicial.
Galanakis, 2001 ⁽¹⁸⁾	Servicios médicos	Edad, deterioro cognitivo, depresión, bajo nivel educacional, alteración del sodio.
Dubois, 2001 ⁽¹⁹⁾	UCI	Tabaquismo, HTA, bilirrubina elevada, catéter epidural y uso de morfina.
Ouimet, 2007 ⁽²⁰⁾	Unidad de paciente crítico	HTA, alcoholismo, severidad de enfermedad, analgesia y sedación.
González, Carrasco, 2008 (en prensa) ⁽¹⁰⁾	Servicio de medicina	Discapacidad y deterioro cognitivo.

HTA: Hipertensión arterial; Na : Sodio; AVD: Actividades de la vida diaria

pacientes presentó delirium y el 87% de éste se presentaba en las primeras 48 horas de ingreso⁽¹⁰⁾.

Respuestas pendientes: la principal pregunta a responder en Chile es si las prevalencias descritas anteriormente se pueden extrapolar a otros centros de atención, ya que las características tanto sociales como clínicas de los pacientes y el manejo intrahospitalario de éstas varían en forma y fondo, ante lo cual se hace necesario establecer las prevalencias internas de cada centro, ya que la intensidad, duración y uso de recursos a través de las estrategias de prevención y manejo de esta patología (que se discutirá más adelante) pueden ser muy distintas, poniendo especialmente énfasis en la salud pública.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las etiologías y los factores de riesgo descritos para el desarrollo de delirium varían de acuerdo a los distintos autores. Esto debido a que no todos los investigadores usan los mismos criterios estandarizados de características sociales, clínicas del paciente y también a que existen numerosas variables confundentes que pueden dar más importancia a un factor sobre otro. Es importante destacar que se describen distintas etiologías, factores de riesgo y factores precipitantes de delirium, cuyas diferencias al parecer no son lo sustancial. Sí es importante conocer cuáles son los factores modificables y potencialmente tratables que finalmente van a ser el objetivo de una eventual medida preventiva (Tabla 2).

Respuestas pendientes: es imprescindible conocer los factores de riesgo de desarrollo de delirium en nuestra población y en diferentes unidades clínicas, ya que esto es fundamental para desarrollar protocolos de prevención y tratamiento acordes con nuestra realidad y así, realizar un manejo eficiente de los recursos siempre escasos en nuestro medio.

PRONÓSTICO Y COSTOS

Los estudios de los últimos 16 años han permitido un cambio en la visión del mundo médico no geriátrico, acerca de la relevancia e importancia de diagnosticar y tratar el delirium en todas sus formas, ya que su relación con la mortalidad es indiscutible tanto a corto, mediano y largo plazo, así como también con la institucionalización, aumento de costos, deterioro cognitivo y funcional (Tabla 3).

En 1992, Francis⁽¹¹⁾ describió una mortalidad de un 39% en el grupo que presentó delirium y 23% en el grupo control a 2 años de seguimiento, aunque no se ajustó por covariables, ya era un indicio de la importancia del problema. Esto fue corroborado por Rockwood⁽²¹⁾ en 1999, en un seguimiento de 3 años quien encontró un *hazzard ratio* (HR) de 1,8 ajustado por comorbilidades. En Chile un trabajo aún no publicado por González y Carrasco⁽¹⁰⁾ en un

Tabla 3. Delirium y eventos adversos

Estudio	Evento adverso
Francis , 1990 ⁽¹¹⁾	Mortalidad
	Deterioro cognitivo
	Dependencia en ABVD
Rockwood, 1999 ⁽²¹⁾	Mortalidad
Elie, 1998 ⁽¹⁶⁾	Muerte y/o institucionalización
	Deterioro funcional
McCusker, 2001 ⁽²³⁾	Deterioro cognitivo
	Deterioro funcional
McCusker, 2002 ⁽²⁴⁾	Mortalidad
Pitkala, 2005 ⁽²⁵⁾	Mortalidad
	Institucionalización
Marcantonio, 2005 ⁽²⁶⁾	Mortalidad
	Institucionalización
	Rehospitalización
Leslie, 2008 ⁽²²⁾	Estadía hospitalaria, costos hospitalarios
	Mortalidad
González y Carrasco, 2008 ⁽¹⁰⁾	Mortalidad

seguimiento de 542 pacientes encontró que la mortalidad a 3 meses en el grupo con delirium fue de 25,9% y 5,8% en el grupo control con un HR de 4,5. Respecto de los otros eventos adversos, el mismo trabajo de Francis⁽¹¹⁾ encontró en el seguimiento un *odds ratio* (OR) de 2,56 para la aparición de dependencias en alguna de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y una correlación significativa con desarrollo de demencia, lo que se ha corroborado en otras publicaciones, así como la institucionalización en residencias de larga estancia, aumento de estadía hospitalaria y costos en salud. Respecto de esto último, un trabajo reciente demuestra un aumento de los costos en USA de entre US\$16000 y 64000 por paciente con delirium. Lo interesante de este trabajo es que no habría diferencias en mortalidad, institucionalización, deterioro cognitivo y funcional en aquéllos que presentaron delirium en la hospitalización, pero que se recuperaron antes de las 8 semanas de iniciado el cuadro⁽²²⁾.

Respuestas pendientes: en cuanto a los eventos adversos y mortalidad es fundamental determinar a raíz del trabajo de Leslie⁽²²⁾ sobre costos a un año en pacientes con delirium, si los hallazgos son reproducibles, ya que desde el punto de vista epidemiológico sería muy importante hacer la distinción entre pacientes que se recuperaron del delirium respecto de aquéllos que persistieron con delirium más de 8 semanas, lo que haría reenfocar las medidas de manejo y tratamiento sólo en este último grupo. Aunque desde otro punto de vista se podría decir que se deben realizar todas las medidas necesarias para que el delirium sea lo más breve posible, nunca más allá de 8 semanas. Esto está en sintonía con el hallazgo en la cohorte de González y Carrasco, donde se determinó que por cada 48 horas de delirium la mortalidad a 3 meses aumenta un 11%⁽¹⁰⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del delirium es casi en forma completa una respuesta pendiente, ya que lamentablemente

el estudio se ha centrado en el reconocimiento, creación de instrumentos clínicos de detección y evaluación pronóstica. Recién en los últimos años las ciencias básicas han tratado de desentrañar la incógnita de su patogénesis que probablemente tiene que ver más con la demencia que con cualquier otra patología; por lo tanto, la interrelación delirium y demencia y su estudio nos podría dar la clave para el entendimiento del delirium.

El desafío que representa conocer la fisiopatología debe ser abordado en forma integral, ya que los avances en esta materia son muy dispersos, específicos y complejos que probablemente explican sólo parte del proceso patológico, lo que nos hace creer que en la fisiopatología influyen muchos factores tanto neuroendocrinos como inflamatorios que hacen que la patogénesis sea multifactorial.

Déficit colinérgico: el déficit colinérgico se ha asociado con el delirium. Los estudios en pacientes médicos y quirúrgicos muestran que la actividad anticolinérgica sérica (AAS) disminuye cuando se resuelve el delirium, pero esta AAS sólo está elevada en un 60% de los pacientes que lo desarrollan, lo que podría explicar que no es la vía exclusiva del delirium.

Desde el punto de vista teórico, la actividad anticolinérgica sérica podría llegar a ser un marcador de riesgo de delirium, como también diagnóstico y seguimiento, aunque su correlación con los diferentes tipos de delirium no se ha establecido. Se cree que probablemente se podrían determinar diferencias en sus niveles de acuerdo al tipo de delirium que presente el paciente y esto último podría ser la razón de que sólo el 60% presente niveles elevados⁽²⁷⁾.

Niveles de serotoninas: otra teoría objeto de estudio serían las vías serotoninérgicas que podrían estar en un desbalance, cuya causa no se ha encontrado y que se elucubra podría ser por una

alteración de la relación triptófano/fenilalanina, lo que abre nuevas interrogantes acerca del rol de la dieta en el delirium como predisponente o riesgo y también como posible objetivo terapéutico⁽²⁷⁾.

Inflamación: si bien numerosos trabajos han demostrado una correlación positiva con niveles de citoquinas proinflamatorias, no es posible determinar si son una causalidad de delirium o un factor predisponente, aunque la IL-2, cortisol y proteína C reactiva ultrasensible, factor de necrosis tumoral parecieran que se comportan como factor de riesgo, así también los pacientes que tienen cortisol normal o elevado, pero que no suprimen con uso de dexametasona⁽²⁷⁾.

Daño neuronal: en los últimos 2 años, se ha revolucionado la mirada patogénica del delirium posquirúrgico, ya que la aparición de la proteína S 100 beta elevada (marcador de apoptosis neuronal) en un grupo de pacientes con delirium posterior al uso de gases anestésicos podría explicar el desarrollo de éste⁽²⁸⁾.

CLAVES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Para hacer el diagnóstico de delirium, lo más utilizado son los criterios DSM-IV-TR⁽²⁾ descritos anteriormente, pero para hacer más operativo el diagnóstico y también hacerlo más accesible a todo el personal de salud, Inouye en 1990 creó un instrumento que recoge los criterios DSM y los plasma en el CAM (*Confusion Assessment Method*)⁽²⁹⁾, logrando una sensibilidad superior al 94% y una especificidad similar, con un valor predictivo negativo cercano a 100%, por lo cual, se ha transformado en el método diagnóstico de delirium y el *gold estándar* que permite hacer comparativos los estudios.

Numerosos estudios han validado en distintas poblaciones al CAM, existiendo una validación para población hispana, llamado CAM-S con una sensibilidad muy similar al original⁽³⁰⁾.

El desarrollo de este instrumento ha permitido el diagnóstico fácil no sólo para el médico no-especialista, sino que para todo el personal de salud que en rigor deberían también realizar el CAM para poder aumentar la pesquisa de la patología. (Tabla 4).

Otras escalas: se han desarrollado numerosas escalas para la evaluación del delirium tanto para diagnóstico, como para evaluar su intensidad, pero discutiremos las más importantes.

MDAS (*Memorial Delirium Assessment Scale*): es una escala que se desarrolló hace pocos años para ser aplicada en pacientes en cuidados paliativos y se ha ido extendiendo al ámbito geriátrico. Es una escala que al menos tiene una duración de 15 minutos, pero tiene el beneficio de darnos un puntaje

Tabla 4: Confusion assessment method (CAM)

1. Comienzo agudo y curso fluctuante:

¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente?

¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alternando períodos normales con estados de confusión de severidad variable?

2. Inatención:

¿Tuvo el paciente dificultad en enfocar la atención, por ejemplo, estuvo distraído o perdió en algún momento el hilo de lo que estaba diciendo?

3. Pensamiento desorganizado:

¿Tuvo el paciente pensamientos incoherentes o mantuvo una conversación irrelevante, poco lógica o con ideas poco claras; o inexplicablemente cambió de tema de conversación?

4. Alteración de conciencia:

Observando al paciente, se considera normal al estado ALERTA.

Estados anormales:

VIGILANTE (hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)

SOMNOLIENTO (fácilmente despertable)

ESTUPOROSO (difícil de despertar)

COMA (imposible de despertar)

DELIRIUM: características 1 y 2 y características 3 ó 4

de corte para delirium y también este mismo puntaje refleja la intensidad de éste⁽³¹⁾.

DRS (*Delirium Rating Scale*): desarrollada hace más de 10 años y que nos da un valor para la intensidad de delirium. Solo se aplica una vez hecho el diagnóstico, por lo tanto, es el complemento ideal para el CAM⁽³²⁾.

Respuestas pendientes: si bien desde el punto de vista epidemiológico está demostrado que el delirium es una patología de mal pronóstico, lo realmente pendiente es el clínico y el resto del personal de salud le dé la importancia que merece el cuadro, ya que a pesar de la facilidad de aplicar el instrumento de detección CAM, en el estudio de Carrasco⁽⁹⁾, sólo el 32% de los pacientes con delirium tenían el diagnóstico.

Tipos de delirium: desde el punto de vista clínico existen varias formas de presentación del delirium que es importante destacar, ya que de acuerdo a la actividad psicomotora del paciente puede existir el hipoactivo (predomina el bajo nivel de conciencia y disminución de la actividad psicomotora), hiperactivo (aumento de la alerta, inquietud o agitación) y mixto (combinación de fluctuaciones entre los dos subtipos)⁽³³⁾. Liptzin y Levkoff estudiaron la frecuencia de los distintos subtipos y encontraron que el 14% era hiperactivo, 19% hipoactivo, 52% mixto y 14%⁽³⁴⁾ no clasificable; hallazgos totalmente distintos a la cohorte de González y Carrasco⁽¹⁰⁾, donde el 70% fue hipoactivo, 26% mixto y sólo el 4% hiperactivo. Lo anterior no es menor, ya que algunos reportes orientan a que el delirium hipoactivo es más grave que el hiperactivo y mixto, teniendo un pronóstico peor principalmente en mortalidad.

PREVENCIÓN

Se han desarrollado algunos protocolos de intervención para la prevención de delirium que actualmente se utilizan en numerosos hospitales

norteamericanos. Esto a raíz de un trabajo de Inouye de 1999⁽³⁵⁾ donde la intervención multifactorial, sencilla y relativamente barata, que incluía: orientación y actividades en pacientes con deterioro cognitivo, movilización precoz, evitar la restricción física, minimizar el uso de drogas psicoactivas, intervenciones para minimizar la privación de sueño, métodos de comunicación y dispositivos de adaptación (particularmente audífonos y anteojos) para la visión y audición y finalmente tratar la deshidratación vigorosamente - logró disminuir la prevalencia de delirium en un 40%, probando que esta estrategia es la que tiene mayor impacto en comparación con trabajos previos. Un protocolo muy similar se realizó en un hospital en Francia⁽³⁶⁾, logrando una reducción histórica de delirium de un 66%, lo que invita a aplicar estas sencillas medidas en todos los servicios asistenciales posibles, aunque una revisión Cochrane del año 2007⁽³⁷⁾ acerca de las medidas de prevención, concluye que los resultados son débiles y que se requieren mayores estudios.

Respecto de la prevención con fármacos, existe un trabajo con uso de haloperidol en dosis bajas de Kalisvaart en el 2005⁽³⁸⁾, en pacientes fracturados de cadera que logró una disminución significativa de la intensidad y duración del delirium, así como también en el acortamiento de la estadía hospitalaria, pero no así de la incidencia.

Respuestas pendientes: si bien se ven muy promisorios los protocolos de intervención y prevención de delirium, aún está por verse si se logran replicar los resultados de estos trabajos en otras latitudes, ya que probablemente la influencia de los aspectos sociales en países subdesarrollados como el nuestro puede hacer fracasar una intervención de este tipo, por lo cual probablemente y muy a pesar nuestro, este sistema de prevención estará confinado a los hospitales con influencia universitaria y en los cuales trabajen personas afines al quehacer de la medicina geriátrica.

Otro punto pendiente es si realmente estos protocolos disminuirán la mortalidad, que es la principal consecuencia del delirium para la gran mayoría de los investigadores.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser enfocado en la etiología o factor de riesgo presente que desencadenó la aparición del delirium en forma concomitante al manejo de los síntomas cognitivos de los pacientes. Si bien la Academia de Psiquiatría Americana ⁽³⁹⁾ aprueba el uso de antipsicóticos en el delirium hipoactivo, creemos que la evidencia en este subgrupo es muy pobre, ya que se basan en un trabajo con 13 pacientes; por lo tanto, el manejo con antipsicóticos debería estar reservado para aquellos con delirium hiperactivo y mixto. La siguiente pregunta es con qué antipsicótico. El más estudiado con las cohortes más numerosas es el haloperidol, pero últimamente han aparecido reportes con casuísticas pequeñas con el uso de neurolepticos atípicos. Pero de acuerdo a la última revisión Cochrane del año 2007 ⁽⁴⁰⁾, no existirían diferencias que favorezcan a los antipsicóticos atípicos por sobre el haloperidol, siempre que se cumpla que la dosis máxima recibida sea de 4,5 mg al día.

Respuestas pendientes: si bien la evidencia es débil para apoyar el uso de antipsicóticos en delirium hipoactivo, es necesario realizar mayores estudios que sean de un poder estadístico aceptable, ya que el uso de antipsicóticos puede provocar problemas desde parkinsonismo hasta torsión de puntas en aquéllos con alteraciones del ritmo o con prolongación del intervalo QT, lo que hace indispensable, antes de iniciar cualquier antipsicótico, descartar con un electrocardiograma una patología de este tipo.

Otra pregunta recurrente es por cuánto tiempo mantengo el tratamiento con antipsicóticos y aquí utilizamos el consenso de expertos que es monitorear el cuadro clínico y una vez estabilizado el paciente, comenzar la reducción paulatina de la terapia hasta suspender.

CONCLUSIONES

El delirium es una patología prevalente e incidente, que en Chile en la cohorte más grande alcanza un 35% de la población adulta mayor de 65 años hospitalizada en un servicio de medicina, que al presentarse, le confiere al paciente un estado de mayor riesgo de mortalidad, institucionalización, deterioro cognitivo, funcional, aumentando los costos en salud. Por lo anterior debemos buscar los factores de riesgo que están ampliamente descritos en la literatura lo que nos permitirá eventualmente prevenir la ocurrencia o manejarlo una vez presentado a través de un protocolo de intervención multiprofesional. Si es un delirium mixto o hiperactivo se requiere el uso de antipsicóticos y específicamente haloperidol en dosis bajas.

Todo lo anterior está dentro de la teoría y lo netamente académico, que no va servir de nada si no logramos permeabilizar a todo el personal de salud que interactúa con el paciente. Y no me refiero sólo al médico no especialista, sino que también a la enfermera, técnico paramédico, asistente de ancianos, etc, ya que es tarea de todos pesquisar la patología para lograr un manejo multiprofesional y multidimensional de ésta y así dar una atención de calidad que se merecen nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Lipowski ZJ. Update of delirium. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:335-46.
2. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed. Barcelona Madrid Masson cop. 2002.
3. Agostini JV, Intuye SK. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:1503-15.
4. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clin Geriatr Med* 1998;14:745-64.
5. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:516-22.
6. Ely E W, 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;291:1753-62.
7. Pisani MA, Murphy T, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007;167:1629-34.
8. Gonzalez J, Barros J. Delirium in patients of an intermediate care unit: prospective study. *Rev Med Chil* 2000;128:75-9.
9. Carrasco M, Hoyl T, Marín P, Hidalgo J, Lagos C, Longton C *et al.* Delirium in Chilean elderly inpatients: an overlooked problem. *Rev Med Chil* 2005;133:1449-54.
10. Gonzalez M, Carrasco M, Martínez G, Villarroel L, Calderón J, Yuri F *et al.* Duration of delirium is associated with mortality in elderly patients. *Psychosomatics*. En Prensa. 2008.
11. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990;263:1097-101.
12. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW *et al.* Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992;267:827-31.
13. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993;119:474-81.
14. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM *et al.* A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1999;271:134-9.
15. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996;275:852-7.
16. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998;13:204-12.
17. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:84-9.
18. Galanakis P, Bickel H, Gradinger R, Von Gumpfenberg S, Förstl H. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:349-55.
19. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
20. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73.
21. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999;28:551-6.
22. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008 14;168:27-32.

23. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile K. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *Can Med Assoc J* 2001;165:575-83.
24. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:457-63.
25. Pitkala K, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Prognostic significance of delirium in frail older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:158-63.
26. Marcantonio ER, Kiely DK, Simon SE, John Orav E, Jones RN *et al.* Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:963-9.
27. Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1281-6. Review.
28. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Moir R, Inouye SK, Culley DJ *et al.* Isoflurane-induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1300-6.
29. 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;113:941-8.
30. González M, De Pablo J, Fuente E, Valdés M, Peri JM, Nomdedeu M *et al.* Instrument for detection of delirium in general hospitals: adaptation of the confusion assessment method. *Psychosomatics* 2004;45:426-31.
31. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:128-37.
32. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988;23:89-97.
33. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:330-4. Review.
34. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992;161:843-5.
35. Inouye SK, Bogardus ST Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR *et al.* A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340:669-76.
36. Gentric A, Le Deun P, Estivin S. Prevention of delirium in an acute geriatric care unit. *Rev Med Interne* 2007;28:589-93.
37. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18;CD005563. Review.
38. Kalisvaart KJ, De Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ *et al.* Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1658-66.
39. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatry Association. 2004.
40. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005594. Review.

CORRESPONDENCIA



Dr. Gabriel Martínez Fuentes
 Sección de Geriatria, Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8546
 E-mail: gmartinez@redclinicauchile.cl