

DISFUNCION CEREBRAL PERIOPERATORIA

Dra. Ximena Rodríguez.

Departamento Anestesiología Hospital Clínico U. de Chile.

RESUMEN

La disfunción cerebral perioperatoria actualmente denominada Delirio se presenta con mayor frecuencia luego de cirugías realizadas en pacientes mayores. Tiene implicancias graves ya que un tercio de los pacientes no se recuperan y no se reinsertan en el seno de su familia.

El Delirio puede producir complicaciones como caídas, escaras, mala alimentación, infecciones del tracto urinario, aumento del tiempo de hospitalización, etc.

Las posibles etiologías del Delirio son: disminución del aporte de oxígeno cerebral y administración de drogas con efecto anticolinérgico, en una especial población de riesgo.

La anestesia general no parece aumentar el riesgo de presentar delirio postoperatorio en relación a la utilización de anestesia regional. Más importantes en la génesis del Delirio son: la magnitud de las cirugías y las complicaciones postoperatorias como infecciones, lo que aumenta el consumo de oxígeno disminuyendo así el aporte de oxígeno al cerebro.

ABSTRACT

In this article the definition, causes, pathophysiology and management of perioperative brain disfunction is analysed.

DISFUNCION CEREBRAL PERIOPERATORIA

Una de las más temidas complicaciones del postoperatorio del paciente mayor, es el desarrollo de una alteración cognitiva permanente.

Es de general aceptación por la población e incluso por algunos anestesiólogos, que la anestesia general puede inducir o contribuir en gran medida a esta alteración cognitiva.

En 1995 Bedford⁽¹⁾ reportó que un 7% de 250 pacientes mayores, previamente considerados normales desarrolló demencia después de ser sometidos a cirugía. Un menos dramático deterioro en la agudeza mental después de cirugía puede ser descrito por sus familias en pacientes mayores.

La disfunción cerebral postoperatoria severa como psicosis es rara. Grados leves de alteración son más frecuentes y a pesar de que sean de corta duración debemos identificar a la población de mayor riesgo de presentar estas alteraciones, ya que pueden retardar la recuperación, desencadenar otras complicaciones, aumentando la morbilidad y el tiempo de hospitalización⁽²⁾.

Delirio (D): es actualmente el término adecuado para el síndrome cerebral orgánico que se desarrolla agudamente, caracterizado por la alteración de la atención, orientación, percepción activa sicomotora y sueño, según la definición dada por la Asociación Psiquiátrica Americana en 1987⁽²⁾. Implica un trastorno generalizado de funciones cerebrales o al menos una afección bilateral de estructuras límbicas.

Su incidencia oscila entre 9 y 50%. Su diagnóstico debe llevar a tratar la causa subyacente.

Otros términos usados para definir Delirio son: estado confusional agudo, disfunción cerebral aguda, síndrome cerebral orgánico, psicosis tóxica.

El Delirio puede ser causa de distress, agitación y autoinjurias. Sus implicaciones económicas incluyen el aumento de la duración de la estadía en el hospital hasta 3 veces y en 30% de los casos puede

requerir de prolongados cuidados especiales de enfermería ⁽²⁾.

Hechos clínicos: se desarrolla durante los primeros 4 días postoperatorios, de la instalación aguda, generalmente en el transcurso de la noche encontrándose al paciente desorientado y agitado. En algunos pacientes hay una fase prodrómica con irritabilidad, alteración de la atención, aparece alteración de la memoria de corta y larga data. La orientación en el tiempo se pierde y para lugares y personas se altera en casos avanzados.

Es fluctuante en el tiempo. Hay períodos lúcidos en las mañanas, y la máxima alteración aparece en la noche. El delirio puede presentarse en dos tipos clínicos:

- a. **Paciente hiperagitado.** Se observan signos de actividad del sistema nervioso simpático, aumento de la alerta a los estímulos, errores de percepción, hiperactividad sicomotora, puede haber agresión física y mental, y/o alucinaciones en más de un 70% de los pacientes, generalmente de naturaleza persecutoria (paranoide).
- b. **Paciente hipoactivo.** Hay una disminución de respuesta a estímulos e intelecto. Representa la mitad de los delirios. Es más probable que no se diagnostique a menos que se busque la alteración cognitiva. A menudo tienen más severa alteración cognitiva y una estadía más prolongada en el hospital que un paciente agitado⁽³⁾. Puede haber formas mixtas. El paciente agitado es típico del síndrome de suspensión de alcohol y el delirio quieto es característico de alteración metabólica. Sin embargo la mayoría de los desencadenantes pueden producir ambos tipos clínicos.

Diagnóstico: Por observación del paciente durante la noche y por test como:

A Test mental abreviado (AMT) O'Keeffe ⁽²⁾.

Cada respuesta correcta es un punto:

PREGUNTAS

1. Edad
2. Hora aproximada
3. Dirección (esta se vuelve a preguntar al final)
4. Año
5. Nombre del hospital
6. Reconocer dos personas (enfermera, doctor, auxiliar)
7. Fecha de nacimiento (día y mes)
8. Año de iniciada la segunda guerra mundial
9. Nombre del presidente
10. Contar hacia atrás desde 20 a 1.

Una disminución de tres puntos o más es sensible indicador de Delirio.

B. Confusión Assessment Method (CAM)⁽⁴⁾ Marcantonio

Algoritmo diagnóstico del delirio:

1. Instalación aguda y curso fluctuante
2. Alteración de la atención
3. Pensamiento desorganizado
4. Nivel alterado de conciencia

Para el diagnóstico de Delirio se requiere la presencia de los signos señalados en 1 y 2 más uno de los expuestos en 3 y 4.

Diagnóstico diferencial: delirio es el síndrome psiquiátrico más frecuente en el postoperatorio del paciente mayor. Se puede confundir con demencia o con depresión pudiendo coexistir con depresión. El hecho más útil para distinguir demencia de delirio (D) es el pattern de instalación, el que es larvado durante meses en la demencia y agudo en horas en el D.

Incidencia de disfunción cerebral perioperatoria (D): depende de muchos factores como edad, alteración mental previa, estado médico previo, drogas anestésicas administradas, procedimiento quirúrgico realizado, etc. En cirugía general la incidencia de D es de 9 a 14% los pacientes que requieren ventilación mecánica 20 a 40%, cirugía de aneurisma de aorta 46%, cirugía de fractura de cadera 26 a 52% ⁽²⁾.

Pronóstico: la mortalidad de pacientes operados de caderas sin D es de 8% v/s 39% en pacientes que presentaron D.

Marcantonio describe una mortalidad de 4% en 117 pacientes con D v/s 0,2 % de 1.224 pacientes sin D⁽⁴⁾. La mayor mortalidad en pacientes con D se atribuye a mayor número de complicaciones médicas.

Morbilidad: 32% de los pacientes con D no se recuperan, un 25% de los pacientes que presentan D la alteración dura más de 6 semanas y 80% de los pacientes tienen alteración residual 6 meses después del episodio. Sólo 4% tiene recuperación completa al alta⁽²⁾.

Hay varias posibles razones para estas alteraciones: en algunos pacientes el factor etiológico responsable del D como la hipoxia perioperatoria puede llevar a un daño cerebral estructural, ocasionando una alteración cognitiva permanente. En otros, el insulto que gatilla el D es leve y este sería un marcador de disminución de reserva cerebral.

Complicaciones: El D puede ocasionar caídas, escaras infección del tracto urinario, pobre alimentación, prolongación de la hospitalización en 2 veces, aumentó en 3 veces la incidencia de traslado a unidades de cuidados crónicos, pobre capacidad de rehabilitación^(4,5) y en postoperados de cadera se da un desplazamiento de la prótesis⁽⁶⁾.

Fisiopatología: El D representaría una alteración del metabolismo oxidativo y de neurotransmisores (NT) cerebrales⁽⁷⁾, así cualquier droga que interfiera con la función de los NT o con el aporte de sustrato para su metabolización podría producir D; esto explicaría la respuesta estereotipada a una amplia gama de noxas. Las vías centrales colinérgicas están envueltas en la regulación de la atención, memoria aprendizaje, procedimiento de información y sueño y son altamente sensibles a insultos tóxicos y metabólicos⁽⁸⁾. Las vías colinérgicas son muy importantes para el desarrollo de D pero también participan las vías de serotonina y noradrenalina. En el síndrome de sus-

pensión de benzodiazepinas y encefalopatía hepática hay hipo e hiperestimulación de receptor GABA, respectivamente.

Etiología: Existen múltiples factores actuando sinérgicamente. Hay factores predisponentes y precipitantes de D.

Factores predisponentes:

1. **Edad:** el D es tres veces más frecuentes en mayores de 75 años que en pacientes entre 65 y 75 años⁽⁹⁾. Los pacientes mayores tienen una menor capacidad de regulación de la homeostasis frente al stress y más efectos colaterales por efecto de drogas, debido a cambios en la farmacocinética de éstas.

Enfermedades coexistentes: el D es más frecuente en pacientes con múltiples problemas médicos. Alteraciones electrolíticas y severa alteración física son predictores independientes de D⁽⁴⁾.

3. **Enfermedad cerebral orgánica:** la demencia y enfermedad cerebro-vascular aumentan el riesgo de desarrollar D perioperatorio.⁽²⁾
4. **Trauma:** La fractura de cadera es importante predictor de D. La embolia grasa también puede producir D, hipoxemia y trombocitopenia.
5. **Déficit nutricional:** El déficit de tiamina produce D, ataxia y síntomas oculares. También disminución de albúmina sanguínea se asocia a D, pero la disminución de albúmina es marcador de seria enfermedad más que de déficit nutricional.
6. **Alteraciones del sueño:** Las alteraciones del sueño postoperatorias pueden producir disfunción cerebral⁽¹⁰⁾, hipoxemia⁽¹¹⁾ e inestabilidad hemodinámica⁽¹²⁾.

La función principal del sueño es la restauración de todos los sistemas. La privación de sueño afecta principalmente al cerebro: produce alteraciones neurológicas y psicológicas, hay alteraciones en el rendimiento, capacidad de concentración y estado

de ánimo. Selectiva privación del sueño REM produce labilidad emocional, confusión y ansiedad. Privación de sueño no REM es causa de discomfort físico, reacciones hipocondríacas, depresivas ⁽¹³⁾. El sueño REM está relacionado con la acumulación de serotonina y noradrenalina. Se altera con BZD y opiáceos. El sueño REM puede ser iniciado por agonistas de acetil colina y neostigmina. Después de cirugía abdominal hay una disminución del tiempo total de sueño REM y no REM. El sueño REM está generalmente ausente la primera, a veces la segunda y la tercera noche postoperatorias. Las siguientes dos a cuatro noches reaparece el sueño REM con aumento de la duración de cada episodio (rebote). El pattern vuelve a lo normal durante la primera semana postoperatoria.⁽¹³⁾.

Factores que alteran el sueño postoperatorio:

- a. **Magnitud de la cirugía:** Hay más alteración en cirugía mayor (gastrectomía, vagotomía) que después de cirugías menores ^(14,15).
- b. **Duración de la operación:** Se relaciona con la duración de la alteración del sueño ⁽¹³⁾.
- c. **Tipo de anestesia:** Se ha visto similar alteración del sueño postoperatorio independiente de la técnica anestésica utilizada (regional o general), luego de herniorrafia o procedimientos ortopédicos menores ⁽¹⁴⁾, lo que sugiere que la anestesia per se no es un factor patogénico importante en la alteración postoperatoria del sueño.
- d. **Opioides:** Disminuyen el sueño REM y no REM.
- e. **Dolor postoperatorio:** Causa más frecuente de alteración del sueño.

Factores precipitantes de Delirio postoperatorio: Los factores precipitantes más importantes son el uso de drogas anticolinérgicas y alteraciones del aporte de oxígeno cerebral.

En cuanto a la anestesia general como factor precipitante del D, Hole ⁽¹⁶⁾ estudió 60 pacientes mayores de 60 años operados de artroplastía de ca-

dera con anestesia epidural v/s anestesia general (AG). En el grupo sometido a anestesia general se encontró que 7 de 31 pacientes tuvieron cambios mentales (amnesia, desorientación, confusión) y en el grupo con anestesia epidural (29 pacientes) no hubo delirio. Sin embargo en este estudio se usó una entrevista solamente para establecer cambios mentales y no test standard. Además los pacientes del grupo AG tuvieron una PaO₂ significativamente más baja lo que también puede contribuir a D.

Riis ⁽¹⁷⁾ estudió 30 pacientes mayores de 40 años sometidos a artroplastía de cadera, divididos en tres grupos: AG, Anestesia Epidural y AG más Epidural. Encontró igual alteración mental postoperatoria entre los días 3 y 4 postoperatorios, en los tres grupos.

Se concluye en este trabajo, que ocurre una alteración mental transitoria durante la primera semana postoperatoria y sería causada por factores distintos a anestesia general y stress. No hay deterioro de la función mental a los tres meses.

Ghonein ⁽¹⁸⁾ estudió 105 pacientes bajo resección endoscópica de próstata, histerectomía y artroplastía de cadera, promedio de edad 61 años, en dos grupos: Anestesia general y Anestesia raquídea, con test mentales completos. Encontró que ambos métodos de anestesia fueron satisfactorios y no encontró diferencias en el rendimiento intelectual.

Berggren, ⁽¹⁹⁾ estudió 64 pacientes mayores de 64 años, con diagnóstico de fractura femoral, y comparó anestesia general (AG) y anestesia regional (R). Encontró que el 44% de pacientes desarrollaron confusión y ésta se correlacionó con tratamiento antidepresivo y drogas anticolinérgicas. No hubo diferencia entre grupo AG y R en cuanto a D. En el grupo AG la hipoxia se asocia con confusión.

Así a la luz de las investigaciones actuales no se ha encontrado diferencias en la incidencia de D después de anestesia general o regional cuando ambas anestesias se han realizado en forma experta, por lo que la anestesia general «per se» no parece aumentar el riesgo de alterar las funciones neuropsicológicas postoperatorias ⁽²⁾.

El riesgo de presentar D aumenta con la complejidad del procedimiento quirúrgico⁽²⁰⁾. Sin embargo no es claro si esto es causado por el mal estado físico de los pacientes que requieren cirugía mayor o por el stress metabólico causado por la cirugía misma.

Sin embargo la cirugía y la anestesia no son completamente responsables del D postoperatorio. En estudios de pacientes con D luego de anestesia general y cirugía, las complicaciones médicas o quirúrgicas fueron individualizadas como responsables del D en el 90% de los casos⁽²¹⁾.

Los factores precipitantes más frecuentes de D son: Toxicidad de drogas, alteraciones del aporte de oxígeno cerebral, Infecciones, enfermedad vascular, y suspensión alcohólica⁽²⁾.

a. Drogas

- **Anticolinérgicas:** Pueden causar D. El riesgo de D aumenta con la administración de mayor número de drogas anticolinérgicas.⁽²²⁾ Según Simpson, los efectos cognitivos de la atropina serían una disminución del aprendizaje y alteración de la memoria y pueden ser dosis dependientes (atropina > 0,6 mg)⁽²³⁾.

- **Opioides:** Pueden producir depresión respiratoria, hipoxemia y D. El opioide que produce más D es el demerol porque su metabolito activo (norpetidina) tiene efectos anticolinérgicos.⁽²⁴⁾

b. Alteración del aporte de O₂ cerebral

La alterada respuesta autonómica con la edad y la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular vuelven al paciente mayor más vulnerable a la hipoxia cerebral como consecuencia de inestabilidad hemodinámica perioperatoria. La severa hipoxemia o hipotensión pueden llevar a muerte cerebral o daño cerebral severo; Los cambios moderados pueden manifestarse como D⁽²⁵⁾.

El stress quirúrgico y las complicaciones postoperatorias pueden aumentar la demanda de oxígeno cerebral y alterar el balance aporte/demanda de oxígeno cerebral.

c. Infecciones y alteraciones metabólicas

Las infecciones respiratorias postoperatorias ocurren en un 20 % de los pacientes mayores. El D puede preceder a los signos radiológicos. Una Infección del Tracto Urinario (ITU), infección de la herida operatoria, también se pueden presentar como D⁽²⁾. El D puede ser causa y consecuencia de deshidratación, hiponatremia menor de 130 o Sodio > de 150 mg %⁽⁴⁾.

d. Enfermedad vascular

Embolía pulmonar, AVE pueden producir D. El AVE ocurre en un 1% de la población general y en un 10% presenta D. Pequeños infartos cerebrales se pueden presentar sólo como D⁽²⁶⁾.

MANEJO Y TRATAMIENTO DEL DELIRIO POSTOPERATORIO

1. Medidas generales

- Mantener balance hidroelectrolítico
- Evitar y tratar la hipoxemia
- Mantener hemodinamia estable
- Nutrición adecuada
- *Soporte psicológico:* Poner atención a los miedos del paciente, comunicar a los familiares que el D es transitorio pues ellos pueden pensar que el paciente se ha vuelto demente bruscamente. La sujeción física es inhumana y aumenta la agitación y la morbilidad.⁽²⁷⁾
- *Investigar la causa:* historia clínica, función renal, infecciones (respiratorias, ITU, herida operatoria), estado cardiovascular (buscar infarto, patología vascular con EEG, Scanner cerebral, RNM, punción lumbar), suspender drogas anticolinérgicas y BZD.

2. Tratamiento farmacológico

Puede ser necesario sedar a un paciente agitado y alucinante, pero sobre sedar puede prolongar el D⁽²⁸⁾. Los neurolépticos están generalmente indica-

dos. No alteran la función respiratoria y es menos probable que agraven el D como los BZD.

El haloperidol es generalmente la mejor opción oral: 0,5-2 mg, 3 a 4 veces al día. Haloperidol endovenoso puede necesitarse para un efecto más rápido, la dosis recomendada es 0,5-2 mg para agitación leve, 5 a 10 mg para agitación severa. Si persiste, doblar la dosis cada 20 minutos. Los efectos extrapiramidales son el principal efecto colateral del haloperidol. Pueden disminuir con BZD endovenosos.

La torsión de la punta es una arritmia ventricular peligrosa que ocurre como rara complicación del tratamiento con altas dosis de haloperidol y se manifiesta después del ensanchamiento del QT en el electrocardiograma por lo que se debe realizar monitoreo electrocardiográfico en los pacientes que reciben altas dosis de haloperidol ⁽²⁹⁾.

Los BZD son de elección para el tratamiento del síndrome de privación alcohólica y de BZD. Pueden producir excitación paradójica y depresión respiratoria.

PREVENCIÓN DEL DELIRIO

Debe ser un trabajo en equipo: geriatra, internista, cirujano, anestesista y enfermeras.

Medidas preoperatorias

1. Identificar a los pacientes de alto riesgo de presentar D, mencionados anteriormente en el texto. Los pacientes sin factores de riesgo presentan D en un 1%, con un factor de riesgo un 8%, con dos factores de riesgo en un 19%, con 3 o más factores de riesgo, en un 45% ⁽⁴⁾.
2. Hacer cirugía mínimamente invasiva en la población de riesgo.
3. Corregir alteraciones metabólicas y electrolíticas.
4. Optimizar el transporte de O₂: Corregir hipovolemia, insuficiencia cardíaca, hipoxia,

hematocrito.

5. Tratar infecciones.
6. No administrar drogas anticolinérgicas.

Medidas anestésicas

Prevenir la hipoxia, hipotensión, hipocapnia. La hipocapnia disminuye la entrega de oxígeno y puede producir vasoconstricción cerebral. Hacer monitoreo completo según esté indicado. Usar drogas de rápida eliminación y que no produzcan depresión miocárdica. Realizar si es posible técnicas regionales o mixtas, para disminuir dosis de anestésicos generales. Usar glicopirrolato en vez de atropina ^(22,23).

Medidas postoperatorias

1. Realizar monitoreo postoperatorio frecuente o continuo con oximetría de pulso, si se cuenta con ella, control de presión arterial, electrolitos, hematocrito, etc.
2. Proporcionar una analgesia adecuada. Bloqueos nerviosos periféricos o técnicas regionales pueden ayudar a reducir el uso de opiáceos.
3. Hacer test diagnósticos simples de D, para pesquisa y evolución del D.
4. Disminuir el ruido y los procedimientos de enfermería nocturnos.
5. Realizar medidas tendientes a mantener la orientación como calendario a la vista, reloj, contestar dudas del paciente.
6. No dar BZD.

REFERENCIAS

1. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 2:259-263.
2. O'Keeffe S.T. and Ni Chonchubhairt A. Postoperative delirium in the elderly. *British Journal of Anaesthesia*, 1994;73:673-87.
3. Liptzin B, Levkoff S.E. An empirical study of delirium subtypes. *British Journal of Psychiatry*. 1992;161: 843-45.

4. Marcantonio ER et al. A Clinical Prediction Rule for Delirium After Elective Noncardiac Surgery. *JAMA* 1994; 271 (2):134-39.
5. Mullen J.O. Mullen N.L. Hip Fracture Mortality. A prospective, multifactorial study to predict and minimize death risk. *Clinical Orthopaedics*, 1992; 280: 214-22
6. Boettcher WG. Total hip arthroplasties in the elderly. Morbidity, mortality and cost effectiveness. *Clinical Orthopaedics* 1992; 274:30-34.
7. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute Confusional States*: New York: Oxford University Press, 1990.
8. Fields S.D, MacKenzie R, Charlton M.E, Sax F.L. Cognitive impairment. Can it predict the course of hospitalized patients?. *Journal of the American Geriatric Society* 1986;34:579-85.
9. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B, Butcht G, Norberg A, Hansson L-I, Winblad B. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Journal of the American Geriatric Society* 1988;36:525-30.
10. Helton M.C. Gordon S.H, Nunnery S.L. The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart and Lung* 1980;9:464-68.
11. Knill R.L, Moote C.A, Rose E.A, Skinner M.I. Marked Hypoxemia after gastropasty due to disorders of breathing in REM sleep. *Anesthesiology* 1987;67:3A.
12. Knill R.L, Skinner M.I, Novick TV. Intense REM sleep causes haemodynamic instability. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1991;38:A17.
13. Rosenberg-Adamsen S., Kehlet H., Dodds C. and Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanism and clinical implications. *British Journal of Anaesthesia* 1996;76:552-59.
14. Ellis B.W, Dudley HAF. Some aspects of sleep research in surgical stress. *Journal of psychosomatic Research*. 1976;20:303-08.
15. Kavey N.B, Altshuler K.Z. sleep in herniorrhaphy patients. *American Journal of Surgery* 1979;138:682-87.
16. Hole A, T. Terjesen and H. Breivik. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scan* 1980;24:279-87.
17. Riis J et al. Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scan* 1983;27:44-49.
18. Ghoneim M.M, Hinrichs J.V, O'Hara M.W, Metha M.P, Pathak D, Kumar V, Clark C.R. Comparison of psychologic and cognitive functions after general and regional anesthesiology 1988;69:507-15.
19. Berggren D. Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesthesia and analgesia* 1987;66:497-504.
20. Rosenberg J, Kehlet H. Postoperative mental confusion-association with postoperative hypoxemia. *Surgery* 1993; 114(Nº1):6-81.
21. Millar H.R. Psychiatric morbidity in elderly surgical patients. *British Journal of Psychiatry* 1981;138:17-20.
22. Tune L. Postoperative delirium. *Internacional Psychogeriatrics* 1991;3:325-32.
23. Simpson K,H, Smith R,J, Davies L.F. Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on cognitive function following general anesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1987;59:966-69.
24. Miller RR, Jick H. Clinical effects of meperidine in hospitalized medical patients. *Journal of Clinical Pharmacology* 1978;18:180-89.
25. Gibson GE, et al. The cellular basis of delirium and its relevance to age-related disorders including Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 1991;3:373-95.
26. Oliver S.B, Cucchiara R.F, Warner M.A, Muir J.J. Unexpected focal neurological Deficit on emergence from anesthesia: A report of three cases. *Anesthesiology* 1987; 76:823-26.
27. Evans LK, Srumpf N. Tying down the elderly: a review of the literature on physical restraints. *Journal of the American Geriatric Society* 1989;37:65-74.
28. Lichtigfeld FJ, Gillman MA. Dangerous synergism between sedatives and a hyponatremic state. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990;83:185-86.
29. Will JL, et al. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Annals of Internal Medicine* 1993;119:391-94.