

Temas de interés

Delirium en el paciente anciano

Delirium in Elderly Patients

Delirium em pacientes idosos

Altamirano Vergara María Gabriela,¹ D'Hyver de las Deses Carlos²

Introducción

El delirium es uno de los síndromes que con mayor frecuencia complica las enfermedades agudas en los pacientes de edad avanzada, e incluso puede corresponder a la única manifestación clínica de un padecimiento grave. También es una de las complicaciones más observadas durante la hospitalización de pacientes de este grupo etario.¹

El delirium se caracteriza por la alteración de las funciones cognitivas, niveles fluctuantes de conciencia, actividad psicomotora alterada y alteración del ciclo sueño-vigilia. Se desarrolla en el curso de horas a días, generalmente fluctúa durante el día.^{2,3}

El delirium ejerce una enorme influencia en la salud de los ancianos; se ha asociado a mayor morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo, incremento en el número de días de estancia hospitalaria, mayor riesgo de deterioro cognitivo y funcional, aumento de la probabilidad de institucionalización, y al incremento en la utilización de recursos socio-sanitarios. Se han encontrado signos de delirium hasta 12 meses o más después del egreso hospitalario del paciente, particularmente en aquellos con demencia. De esta manera, aunque el delirium es considerado potencialmente reversible, puede ser el desencadenante de problemas en el anciano frágil.^{2,3}

El delirium también es un factor asociado a aumento de mortalidad; estudios realizados mostraron que la mortalidad al mes y a los seis meses aumenta entre 14% y 22%, respectivamente, en pacientes con este trastorno en comparación con aquellos que

no lo presentaban. Aunque estos hallazgos se pueden explicar por la presencia de factores concomitantes como demencia y enfermedades comórbidas severas en el primer grupo, el delirium constituye *per se* un marcador independiente de mortalidad a los seis meses después de la hospitalización.^{1,2,3}

Es así como la prevención del problema, el reconocimiento temprano de su presentación y el tratamiento dirigido, pueden reducir la incidencia de delirium y disminuir el costo de los cuidados hospitalarios.²

Definición

Según el Manual de Estadística y Diagnóstico de Alteraciones Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV), el delirium comprende cuatro características principales:

1. Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para prestar o mantener la atención.
2. Cambio en las funciones cognitivas o el desarrollo de alteraciones de percepción que no se explican por una demencia preexistente, establecida o en evolución.
3. La alteración se desarrolla en un periodo corto (usualmente de horas a días) y tiende a fluctuar en el curso del día.
4. Hay evidencia en la historia clínica, exploración física o exámenes de laboratorio de que el trastorno guarda relación con la condición médica, intoxicación por sustancias o efectos adversos de medicamentos.⁴

Algunas características adicionales pueden acompañar al delirium:

- Alteraciones psicomotoras como hipoactividad, hiperactividad con aumento de la actividad simpática, y alteraciones en el sueño.
- Alteraciones emocionales como miedo, depresión o euforia.¹

Las alteraciones de la percepción pueden manifestarse como ilusiones o alucinaciones, frecuentemente visuales, auditivas o ambas, generalmente vividas y con sensación de miedo. El pensamiento es desorganizado e incoherente. La memoria de corto plazo se muestra alterada. Usualmente, el paciente se encuentra desorientado en tiempo y en formas más severas, también en lugar y persona. La alteración de la atención muestra a un paciente que se distrae con facilidad.^{2,3}

¹Médico geriatra, Hospital ABC Medical Center. ²Coordinador de geriatría ABC Medical Center, Miembro del comité académico del posgrado de geriatría, Facultad de Medicina, UNAM

Correspondencia:
D'Hyver de las Deses Carlos
carlosdhyver@yahoo.com

Aten Fam 2010; 17(3):79-83.

Epidemiología

Se estima que el delirium se presenta entre 11% y 42% de los pacientes hospitalizados por causas médicas, situación que puede aumentar hasta 80% en aquellos que se encuentran en unidades de terapia intensiva. Sin embargo, la condición es subdiagnosticada hasta en 70% de los casos. El rango de presentación del delirium es muy amplio en pacientes que son intervenidos quirúrgicamente, entre 10% y 65% según se trate de cirugías electivas o cirugías de urgencia.²

Los índices de mortalidad de pacientes hospitalizados con delirium varían entre 35% y 40%. A pesar de que la demencia y el delirium son dos entidades distintas, los pacientes con demencia son más susceptibles a desarrollar delirium, así, dos tercios de los casos de delirium ocurren en pacientes con deterioro cognitivo subyacente o demencia. Incluso, es más probable que los pacientes con deterioro cognitivo se presenten con delirium al momento de su ingreso hospitalario, a diferencia de aquellos que no lo presentan y que por lo general desarrollarán delirium durante la hospitalización.²

Patogenia

Es probable que sean varios los mecanismos involucrados. Se ha relacionado al delirium con una disfunción cortical global, caracterizada por un enlentecimiento del ritmo alfa posterior dominante y aparición anormal de actividad de ondas lentas. Además, en el subtipo de delirium hipoactivo se han reportado alteraciones de hipoperfusión global a nivel de los lóbulos frontales, temporales y occipital. Se ha propuesto que el delirium es consecuencia de la disfunción limitada de algún componente de los sistemas atencionales del cerebro, con participación de algunas estructuras subcorticales (tálamo, ganglios basales y sustancia reticular), más que una afección global de todo el sistema nervioso central.^{5,6}

Otros probables mecanismos involucran alteraciones de la neurotransmisión y del metabolismo oxidativo cerebral; la anomalía mejor caracterizada es la deficiencia de *acetilcolina*.^{1,7} Existe una reducción de la

reserva colinérgica asociada con la edad, una menor liberación sináptica de acetilcolina y menor densidad de sus receptores a nivel cortical, lo que podría explicar el que los ancianos sean más susceptibles a presentar delirium.^{1,7,8} De igual manera, condiciones médicas precipitantes de delirium, como hipoxia e hipoglicemia, entre otros, disminuyen la síntesis de acetilcolina a nivel del sistema nervioso central. Por último, diversas drogas (incluyendo algunas no consideradas tradicionalmente con efectos anticolinérgicos) tienen unión a receptores muscarínicos y al ser administradas en el paciente anciano pueden sumar efectos entre sí y desencadenar el cuadro.^{1,7}

La *dopamina* es otro neurotransmisor frecuentemente implicado. Un incremento súbito en la actividad dopaminérgica, por ejemplo la intoxicación con medicamentos dopaminérgicos y el uso de opiodes o drogas como la cocaína, se han asociado con la aparición de delirium. Por este motivo, el haloperidol, que actúa mediante el bloqueo postsináptico de receptores dopaminérgicos, es uno de los tratamientos farmacológicos más usados.^{1,6,7}

También, la deficiencia o exceso de *serotonina* se ha relacionado con la aparición de delirium, sobre todo en el caso del delirium postoperatorio, en el cual hay menor transporte de triptófano (precursor de la

serotonina) a nivel de la barrera hematoencefálica debido a un mayor catabolismo muscular. Sin embargo, un aumento en la actividad serotoninérgica también puede desencadenar delirium, como puede observarse en el síndrome serotoninérgico inducido por fármacos.^{1,6,7}

El incremento en los niveles de ácido gammaaminobutírico o de glutamato en el sistema nervioso central contribuye al desarrollo de delirium asociado a falla hepática y a supresión de benzodiazepinas o alcohol.^{1,6,7}

Por último, la liberación de *citocinas* en respuesta a infecciones o procesos inflamatorios, especialmente interleucinas 6 y 8, puede contribuir al desarrollo de delirium: modifica la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reduce la actividad colinérgica, favorece el recambio de serotonina, incrementa la actividad dopaminérgica, y desencadena edema perivascular que ocasiona hipoxia y la subsecuente reducción de la síntesis de acetilcolina.^{1,7,8,9}

En la actualidad, se considera que el delirium es la expresión clínica común de gran variedad de alteraciones neuroanatómicas y neurofisiológicas en las que no todas las estructuras cerebrales se encuentran igual de afectadas.²

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el delirium se han categorizado en: *factores predisponentes* inherentes al paciente, que aumentan la vulnerabilidad a padecer el trastorno, y *factores precipitantes*, que comprenden todas aquellas agresiones que contribuyen de manera directa a desencadenar un estado de delirium y que suelen presentarse en el curso de la hospitalización. La interacción entre ambos factores es compleja.¹⁰

Factores predisponentes

Existe relación entre el aumento de edad y la mayor incidencia de delirium. La homeostasis (reducción de la reserva fisiológica con la edad) ofrece una posible explicación. No hay consenso respecto del efecto del género.

Tabla 1.

Factores predisponentes de delirium

Edad (> 70 años)
Menor agudeza visual
Hipoacusia
Deterioro cognitivo o demencia
Nivel bajo de escolaridad
Comorbilidades
Desnutrición
Depresión
Enfermedades psiquiátricas previas
Historia previa de delirium
Historia de abuso de alcohol o tabaquismo
Factores genéticos: apolipoproteína E e4
Dependencia de actividades básicas cotidianas
Dependencia de actividades instrumentales cotidianas

La función cognitiva alterada contribuye al riesgo de delirium. Un desarrollo anormal en la prueba del dibujo del reloj aumenta el riesgo, lo cual apoya la hipótesis de que la alteración en la función ejecutiva es un indicador más importante que el déficit de memoria.¹⁰

Un nivel de educación bajo aumenta el riesgo de presentar delirium. Un anciano que requiera asistencia en una o más actividades cotidianas tiene dos veces más riesgo de desarrollar delirium, que aquel que pueda realizar todas sus actividades de manera independiente.¹²

Un mayor número de comorbilidades y mayor severidad en la puntuación de la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, versión 2*) aumentan la probabilidad de delirium.¹³

Hay evidencia limitada que sugiere que los factores genéticos pueden participar en el desarrollo de la alteración. En un estudio, el estado de portador de apolipoproteína E e4 confirió un aumento de cuatro veces en el riesgo de delirium (tabla 1).^{10,17}

Factores precipitantes

Interactúan entre sí para desencadenar un episodio de delirium, sobre todo en individuos vulnerables. Hasta en 40% de los casos pueden identificarse varios factores precipitantes en un mismo paciente (tabla 2).

Existen múltiples fármacos que incrementan el riesgo de delirium. La polifarmacia definida como la adición reciente de cuatro o más fármacos, es también un factor de riesgo importante. Cabe recordar que si bien puede haber medicamentos con poco efecto anticolinérgico individual, el uso conjunto de varios de ellos lleva a la suma de su actividad anticolinérgica. Por este motivo, es recomendable suspender todo medicamento que no sea estrictamente necesario y reducir la dosis de los fármacos esenciales a la mínima dosis útil (tabla 3).^{1,10,14-19}

Cuadro clínico

En el delirium la alteración de la conciencia y del estado cognitivo son componentes esenciales. Es importante enfatizar el carácter fluctuante del padecimiento, ya que la intensidad del mismo puede modificarse varias veces a lo largo de un solo día y, con frecuencia, predominar las exacerbaciones nocturnas. Por ello, el médico puede no percatarse que su paciente se encuentra en delirium en las visitas realizadas sólo durante el día, por lo que la información obtenida a

Tabla 2.
Factores precipitantes de delirium

<i>Hospitalarios</i>
Uso de sujeciones físicas en pacientes con agitación psicomotora, cateterismo urinario, procedimientos invasivos, estancia en unidad de terapia intensiva, privación de sueño
<i>Enfermedades y alteraciones metabólicas</i>
Infecciones (vías urinarias, neumonía, tejidos blandos), fiebre, anemia, uremia, hipoxia, hipercarbia, deshidratación, alteraciones de sodio, potasio y glucosa, acidosis y alcalosis, insuficiencia hepática, renal, cardíaca y respiratoria, endocrinopatías, impactación fecal y retención urinaria
<i>Enfermedades neurológicas</i>
Meningitis, encefalitis, evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico
<i>Factores quirúrgicos</i>
Tipo de cirugía: cardiotorácica, vascular, ortopédica
Cirugía de emergencia
Cirugías prolongadas (> 3 horas)
Eventos adversos: hipoxemia, hipotensión intraoperatoria, sangrado > 1 litro, deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos
Mal control analgésico
<i>Enfermedades psiquiátricas previas</i>
<i>Polifarmacia</i>

través del personal de enfermería y de los familiares adquiere vital importancia en el diagnóstico.^{1,2,3,10} Entre las principales alteraciones que se observan se encuentran:

Alteraciones en la atención: los pacientes difícilmente logran enfocar o mantener su atención, presentan problemas de concentración. La distractibilidad se evidencia con frecuencia en la conversación.^{1,2,3,10}

Cambios en el contenido del pensamiento: el discurso es de contenido divagante, cambia

de manera inesperada de un tema a otro, desorganizado, incoherente e incomprensible.

Alteraciones en la vigilancia: los pacientes pueden encontrarse somnolientos, letárgicos o incluso estuporosos. Por el contrario, también puede ocurrir hipervigilancia, sobretodo en casos de supresión de alcohol o de benzodiacepinas; sin embargo, esta alteración es menos frecuente en el individuo anciano.^{1,2,3,10}

Alteraciones cognitivas: puede presentar-se pérdida de la memoria (particularmente la memoria reciente), desorientación temporo-espacial, y alteraciones en las capacidades de organización, planificación y lenguaje.

Alteraciones de la percepción: incluyen la presencia de ilusiones o alucinaciones. Generalmente son de tipo visual, y en menor frecuencia pueden ser táctiles, auditivas y olfatorias.^{1,2,10}

Alteraciones emocionales: abulia, ansiedad, agresividad, miedo, irritabilidad o enojo. Suelen ser más evidentes en pacientes con demencia.

Modificaciones conductuales: la incontinencia urinaria y/o fecal pueden presentarse de manera abrupta, así como hipersensibilidad a las luces y sonidos.

Cambios en la actividad psicomotriz: los pacientes pueden mostrarse hipo o hiperactivos.^{1,2,3,10}

El estado de actividad psicomotriz del paciente ha permitido clasificar al delirium en tres subtipos clínicos:

- o Delirium hiperactivo: el paciente se muestra en un estado de hiperalerta e hiperactividad. Suele encontrarse poco cooperador, inquieto, verborreico, irritable, e incluso agresivo. Se observan con frecuencia alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, alucinaciones, ilusiones e ideas delirantes. El cuadro clínico tiende a ser de menor duración, lo que implica menos días de hospitalización, y mayor supervivencia que en aquellos con otros subtipos de delirium, lo cual se debe al reconocimiento temprano del trastorno que permite que el tratamiento se instale con mayor rapidez.^{1,2,10}

Delirium en el paciente anciano

o Delirium hipoactivo: es la variante menos diagnosticada en el anciano. Predomina la reducción en la actividad. Puede ir desde una menor interacción con el medio hasta letargia o estupor. El paciente se muestra callado, bradipsíquico y apático. Este cuadro puede no percibirse o ser diagnosticado como depresión. Las alteraciones perceptuales y la labilidad emocional se presentan en menor frecuencia.^{1,2,10}

o Delirium mixto: es el subtipo más frecuente en el anciano, seguido por el delirium hipoactivo. Estos pacientes presentan características de los dos grupos anteriores, de manera que alternan entre el estado hiperactivo e hipoactivo, ya sea en el transcurso de un mismo día o a lo largo de varios días.^{1,2,10}

Evolución

No existe consenso acerca de la duración del delirium, suele variar, generalmente mejora días después de controlar los factores desencadenantes. Sin embargo, a pesar del manejo apropiado, hasta 40% de los pacientes con delirium que egresan del hospital, pueden continuar presentando síntomas, incluso seis meses después del egreso.^{1,10}

Diagnóstico

El primer paso es la sospecha clínica, con base en aquellas manifestaciones sugerentes, tales como: el inicio súbito de fluctuación del estado de alerta, alteración en la percepción (presencia de ilusiones o alucinaciones), disminución de la capacidad de atención, alteración del ciclo sueño-vigilia (generalmente inversión del mismo), inquietud, agitación o somnolencia (dependiendo del subtipo de delirium que se trate).^{1,4,7,10}

Debe realizarse una historia clínica, en la que los familiares más cercanos o de preferencia el cuidador primario sean los informantes; debe ponerse especial atención a los factores predisponentes y precipitantes potencialmente reversibles. La exploración física completa, incluyendo la valoración neurológica, adquiere vital importancia.^{1,4,7,10}

Tabla 3.
Fármacos asociados al desarrollo de delirium

Antibióticos: aminoglucósidos, carbapenémicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, isoniazida, linezolid, macrólidos, ácido nalidíxico, penicilinas, rifampicina y sulfonamidas
Antivirales: aciclovir, interferón
Antimicóticos: anfotericina B
Antiparasitarios: antimaláricos
Antidepresivos tricíclicos
Acetazolamida
Agonistas dopaminérgicos: amantadina, bromocriptina, levodopa, pergolide, pramipexol, ropirinol
Antihistamínicos
Anticomiciales
Antiinflamatorios no esteroideos (especialmente indometacina)
Antiarrítmicos: digoxina, beta bloqueadores, bloqueantes de canales de calcio
Broncodilatadores
Bloqueantes H2
Uso y supresión de benzodiazepinas
Escopolamina
Esteroides
Narcóticos (especialmente meperidina)
Litio

Si bien es cierto que el diagnóstico de delirium es clínico, con criterios bien establecidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*, no contamos con una prueba que sea considerada “estándar de oro”. Sin embargo, se pueden realizar pruebas de tamizaje estandarizadas, con validez diagnóstica, entre las cuales, el *Método para evaluación de la confusión (CAM)*: por sus siglas en inglés *Confusion Assessment Method* es la más utilizada.^{4,20}

Esta prueba puede realizarse en menos de cinco minutos e incluye cuatro características:

1. Inicio agudo y fluctuante.
2. Inatención.
3. Pensamiento desorganizado.
4. Alteraciones del estado de alerta.

Cuando el paciente presenta los criterios 1 y 2 más el 3 o 4, el CAM presenta sensibi-

lidad entre 94% y 100% y especificidad entre 90% y 95% para el diagnóstico de delirium.^{1,10,20}

La evaluación diagnóstica de delirium debe excluir otras causas de estado confusional agudo, como: demencia (reversibles e irreversibles), depresión (subtipo hipoactivo) o estados psicóticos.^{1,10}

Además, deben realizarse estudios generales de laboratorio, incluyendo: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, calcio, fósforo, magnesio, pruebas de funcionamiento hepático y tiroideo, niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico, examen general de orina y cultivos en caso de ser necesarios.^{1,10}

Tratamiento

Es necesario identificar y tratar los factores de riesgo que sean susceptibles de corrección para presentar delirium. Esto continúa siendo una tarea difícil debido a que, por lo general, contribuyen múltiples factores, como que el anciano frecuentemente se presenta con datos muy inespecíficos.^{1,2,10,20}

Lo ideal es considerar primero la **prevención**, por lo que, una vez identificada la población de alto riesgo, se deben instituir medidas profilácticas, como:

- o Mantener persianas o cortinas abiertas durante el día (facilitar el ciclo sueño-vigilia, al identificar si es de día o de noche).
- o Valorar el estado neurológico inicial y detectar alteraciones.
- o Limitar la inmovilidad (no reposos innecesarios).
- o Insistir que utilice sus anteojos y auxiliares auditivos para evitar privación sensorial. Así como, en la medida de lo posible, mantener colocada la dentadura postiza, ya que facilita la alimentación y comunicación.
- o Prevenir la deshidratación, con un aporte de líquidos endovenosos adecuado para su peso y patología, especialmente si se encuentra en ayuno o con pérdidas aumentadas.^{1,2,10,20}

El tratamiento se divide en:

Medidas generales: corregir los factores precipitantes. El paciente debe tener vigilancia estrecha, con cuidador todo el tiempo, siendo éste quien puede tranquilizar al paciente, más que las medidas de restricción física (ya no empleadas por el alto riesgo de morbilidad).^{1,2,10,20}

En cuanto a la hospitalización, de preferencia, los pacientes deben estar en cuartos individuales para disminuir los estímulos externos; la habitación debe de contar con un calendario y/o reloj para facilitar la orientación. También se recomienda que el paciente utilice objetos de uso diario (pijama o bata), o bien que le dejen puesto el reloj.^{1,2,10,20}

Farmacológico: como ya se ha mencionado, debido a que hasta en 40% de los casos los medicamentos pueden ser responsables del delirium, se debe tener especial atención y cuidado para dejar la mínima dosis efectiva.^{2,20}

El control de la agitación suele ser necesario para lograr la seguridad del paciente y del personal encargado de su cuidado. Los agentes antipsicóticos constituyen la primera alternativa y pueden encontrarse dos grupos:

○ *Típicos:* de los cuales el *haloperidol* es el prototipo. Se considera el medicamento de elección para el manejo del delirium, debido a que tiene alta potencia para bloquear los receptores D₂, y en menor grado los receptores de acetilcolina. Puede administrarse vía oral, intramuscular o intravenosa, siendo la primera la ruta preferida en el paciente anciano. Generalmente, se recomienda iniciar con una dosis de 0.5-1mg cada 12 u 8 hs en ancianos. En caso de ser necesario puede acortarse el intervalo para su administración. Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento, ya que se ha documentado prolongación del intervalo QT, en caso de ser >500ms se debe suspender su uso, debido al riesgo de presentar taquicardia helicoidal.^{2,10,20}

○ *Atípicos:* tienen un mecanismo de acción común, un bloqueo variable de receptor D₂ y de forma concomitante,

bloqueo de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₂; por este motivo se asocian en menor medida a síntomas extrapiramidales. Aún no existe evidencia suficiente que favorezca su uso sobre el haloperidol.^{1,2,10,30}

La dosificación se recomienda de acuerdo con el caso; en ancianos se inicia con:

- *Risperidona* 0.5mg cada 12 hs vía oral.
- *Olanzapina* 2.5 a 5mg cada 24 hs vía oral.
- *Quetiapina* 25 mg cada 12 hs vía oral.

En cuanto a efectos adversos, existe riesgo de prolongación del intervalo QT con el uso de risperidona y ziprasidone; con olanzapina puede haber incremento de glucemia. Se han reportado casos aislados de aumento en mortalidad en ancianos, asociado al uso de estos medicamentos como consecuencia de patologías cardiacas o infecciosas, sin embargo, en la literatura no existe evidencia suficiente que apoye el retirarlos del mercado, ya que hasta hoy sigue siendo mayor el beneficio que el riesgo.

No existen antipsicóticos atípicos en presentación intravenosa, sin embargo para olanzapina, ziprasidona y risperidona hay una presentación intramuscular, y para esta última, se cuenta con una presentación de liberación prolongada (aplicación IM cada 2 semanas).^{10,20}

Existen otros medicamentos coadyuvantes en el manejo del delirium, entre los cuales puede mencionarse:

○ *Benzodiazepinas:* se recomienda el lorazepam 0.5 mg cada 8 hs en caso de delirium secundario a supresión alcohólica, de barbitúricos, de benzodiazepinas, o bien, cuando es secundario a crisis convulsivas.^{1,10}

○ *Ácido valproico:* se recomienda en aquellos pacientes con delirium secundario a crisis convulsivas, o bien, que sean refractarios al tratamiento convencional con antipsicóticos y benzodiazepinas. La dosis inicial es de 10-15 mg/kg/día, dividido en dos o tres dosis; los niveles séricos deberán mantenerse entre 50-100mg/L. Contraindicado en insuficiencia hepática, antecedentes de pancreatitis, trombocitopenia o hiperamonemia.^{1,2,10}

Referencias

1. Moreno Francisco, Halabe José, *et al.* El ABC de la Medicina Interna. 2a ed. México: Alfil.
2. Miller MO. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients. *Am Fam Physician.* 2008 Dic 1;78(11):1265-70.
3. Smita S. Parikh, Frances Chung. Postoperative Delirium in the Elderly. *Anesth Analg* 1995;80:1223-32.
4. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual. 4a ed. Washington: DC; APA Press; 1994.
5. Romano J, Engel GL. Delirium: I. Electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatr* 1944; 51:356.
6. Trzepacz, PT. The neuropathogenesis of delirium: A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35:374.
7. Francis Joseph, Bryan Young. Diagnosis of delirium and confusional states. Disponible en: www.uptodate.com. May 2007.
8. Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M, *et al.* Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: A preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:491.
9. Stefano GB, Bilfinger TV. The immune-neuro-link and the macrophage: Postcardiotomy delirium, HIV-associated dementia, and psychiatry. *Prog Neurobiol* 2004; 42:475.
10. Bagri A, Rico A, Ruiz J. Evaluation and Management of the elderly patient at risk for postoperative delirium. *Clin Geriatr Med.* 2008; 24: 667-686.
11. Lowery DP, Wesnes K. Subtle attentional deficits in the absence of dementia are associated with increased risk of post-operative delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23(6):390-4.
12. Jones RN, Yang FM, *et al.* Does educational attainment contribute to risk for delirium? A potential role for cognitive reserve. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61A(12): 1307-11.
13. Rudolph JL, Jones RN, *et al.* Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med* 2007; 120 (9): 807-813.
14. Litaker D, Locala J, Franco K *et al.* Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry,* 2001; 23(2): 84-89.
15. Robinson TN, Raeburn CD, *et al.* Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg.* 2009 Enero; 249 (1): 173-8.
16. Simpson CJ, Kellet JM. The relationship between pre-operative anxiety and post-operative delirium. *J psychosom Res.* 1987; 31 (4): 491-497.
17. Leung JM, Sands LP, *et al.* Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2007. 107 (3): 406-411.
18. Barbosa FT, da Cunha RM, Pinto AL. Postoperative delirium in the elderly. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008 Nov-Dic;58(6):668-70, 665-7.
19. Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2008 Nov;17(6):567-75.
20. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2008;3 (2):351-5.