Delirium postoperatorio: una consecuencia del envejecimiento poblacional

EDUARDO VEGA P.¹, CLAUDIO NAZAR J.¹, MARCOS RATTALINO F.¹,
JUAN PEDEMONTE T.¹, MARCELA CARRASCO G.²

Postoperative delirium among older people

Delirium (acute confusional state) is a common and disabling complication among surgical older people. It is often underdiagnosed and undertreated. Its incidence varies by type of intervention and it is associated with several complications such as functional impairment, cognitive dysfunction, prolonged hospitalization and institutionalization. These increase hospitalization costs and the risk of death. There are precipitating and predisposing risk factors, which increase the susceptibility for postoperative delirium. This condition should be considered as a syndrome of epidemiological importance, which needs to be prevented or treated in a timely manner through a multidisciplinary intervention. The perioperative care of elderly patients involves different medical specialties and is a subject of general knowledge.

(Rev Med Chile 2014; 142: 481-493)

Key words: Delirium; Geriatrics; Postoperative complications.

En Chile existe un dramático envejecimiento poblacional, siendo alrededor de 8% la población mayor de 65 años con una proyección de 22% de la población total para el año 2050¹. Entre 30 y 40% de esta población será sometida a algún procedimiento quirúrgico-anestésico, determinando una mayor frecuencia en la que estemos asistiendo a este tipo de pacientes², siendo su cuidado perioperatorio transversal a diferentes especialidades y un tema de conocimiento general.

El procedimiento quirúrgico en el paciente mayor de 65 años pone en riesgo su vida y autonomía, pudiendo provocar cambios cognitivos en el postoperatorio, los cuales se dividen en delirium del despertar, delirium postoperatorio (DPO) y disfunción cognitiva postoperatoria. El DPO es el más severo, comparable a una falla de cualquier otro órgano posterior a una cirugía³. La definición actual de delirium está dada según el *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM IV-TR) (Tabla 1)⁴.

Existe otra entidad, el delirium subsindromal⁵,

en la cual el paciente tiene uno o dos síntomas de delirium, pero no cumple con todos los criterios para su diagnóstico y no existe una progresión de los síntomas. Está asociado a peores resultados que aquellos que no lo presentan, pero mejor que quienes desarrollaron el cuadro de delirium completo⁶⁻⁸. Al delirium subsindromal lo podríamos considerar como un “estado confusional de bajo grado”, destacando la necesidad de clasificar la severidad de los estados confusionales⁹.

Métodos

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library, con artículos publicados en inglés y español, desde el año 1985 hasta el año 2013, utilizando las palabras claves (MeSH database) *delirium, postoperative complications, postoperative delirium, geriatric patient, antipsychotics y elderly surgical patient*. Seleccionamos preferentemente metaanálisis,

¹División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Programa de Geriátrica, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 4 de julio de 2013, aceptado el 14 de octubre de 2013.

Correspondencia a:

Dr. Claudio Nazar Jara

Teléfono: 2-6398766

cenazar@med.puc.cl.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de delirium según el DSM IV-TR (4)

A. Alteración de la conciencia (alteración de la atención), con disminución de focalizar, mantener o dirigir la atención
B. Cambio de las funciones cognoscitivas (memoria, orientación o lenguaje) o alteración de la percepción del ambiente, que no es explicado por demencia previa o en curso
C. Desarrollo en corto período de tiempo (horas a días) y tendencia a ser de curso fluctuante durante el día
D. Comprobación mediante historia, examen físico y de laboratorio que dicha alteración corresponde a un efecto fisiológico provocado de forma directa por una enfermedad médica, intoxicación o abstinencia de sustancia, uso de medicamentos, exposición a toxinas o combinación de estos factores

revisiones sistemáticas y trabajos prospectivos. Además, realizamos búsqueda secundaria de las referencias de los diferentes artículos revisados y se consideraron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Medicina Intensiva, el Colegio Americano de Medicina Intensiva y del *National Institute for Health and Care Excellence*.

Epidemiología y resultados asociados a delirium

La incidencia de DPO es alrededor de 37%¹⁰, teniendo relación directa con el envejecimiento. Es un síndrome de gran importancia epidemiológica¹¹ ya que es frecuente, prevenible, habitualmente subdiagnosticado, subtratado y asociado a resultados adversos, aumentando los costos por paciente, tanto de la hospitalización (US\$ 2.000-3.000)¹² como los anuales (US\$ 60.000)^{13,14}. Existen diferentes incidencias según la severidad de la enfermedad o cirugía y del método de evaluación empleado. Las mayores incidencias corresponden a grandes cirugías, como vascular¹⁵, abdominal mayor¹⁶, revascularización miocárdica¹⁷ y reparación de fractura de cadera^{18,19}; siendo esta última

la que presenta el mayor porcentaje de DPO (Figura 1). Dos tercios de los casos de DPO se presentan en los primeros tres días postoperatorios²⁰ y prácticamente entre 90% y 100% durante la primera semana^{21,22}, teniendo una presentación transitoria^{23,24} y asociado a resultados adversos tanto intrahospitalarios^{25,26} como luego del alta (Figura 2). En un reciente meta-análisis de delirium intrahospitalario se demostró que los riesgos de mortalidad e institucionalización aumentan dos veces, mientras que el riesgo de demencia en más de 10 veces²⁷. En pacientes con diagnóstico preoperatorio de demencia, que sufren DPO, la velocidad de progresión del deterioro cognitivo puede acelerarse hasta en tres veces¹². Sin embargo, hay que considerar que el delirium puede contribuir de forma directa o tan sólo ser un marcador de fragilidad. Independientemente de esto, el delirium es una alerta, hablándonos de un paciente en “riesgo” de presentar resultados adversos²⁸.

Además, el delirium aumenta la duración de la hospitalización (5-10 días más) versus quienes no lo presentan²⁹⁻³¹.

Figura 1. Incidencia de delirium en cirugías de alto y bajo riesgo.

Figura 2. Resultados adversos asociados a delirium.

Subtipos

Según el comportamiento psicomotor³², existen tres subtipos: hipoactivo, hiperactivo y mixto. El hipoactivo es el más común, destacando una reducida atención y vigilancia, opuesto al subtipo hiperactivo, con un paciente agresivo e hipervigilante. En el subtipo mixto se alternan episodios de hipo e hiperactividad. Las prevalencias varían según los servicios clínicos, con alrededor de 20% correspondiente al delirium hiperactivo y 40-50% al mixto o hipoactivo. Por lo tanto, el menos frecuente (hiperactivo) es clínicamente obvio y de fácil diagnóstico, mientras que el más frecuente (hipoactivo) es el más subdiagnosticado y subtratado, asociándose con resultados más adversos³³⁻³⁵.

Fisiopatología

La etiología del DPO aún no está aclarada, existiendo diferentes mecanismos que juegan un rol preponderante en diversos escenarios clínicos³⁶. En la cirugía se liberan mediadores proinflamatorios (interleukinas 1, 6 y 8 y factor de necrosis tumoral α)³⁷⁻³⁹, los cuales en pacientes con aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, como los pacientes añosos, la cruzan provocando daño neuronal (desde disfunción a muerte neuronal), produciendo la presentación clínica subsecuente como delirium de corta o larga duración, disfunción cognitiva postoperatoria o demencia⁴⁰. Dicha neuroinflamación determinará una alteración de la neurotransmisión, con una disminución de la liberación de acetilcolina⁴¹ y un aumento en los niveles de dopamina⁴², ácido gamma amino butírico (GABA), serotonina y norepinefrina^{43,44} (Figura 3).

Adicionalmente, el estímulo quirúrgico aumenta los niveles de cortisol plasmático, pudiendo originar o mantener el DPO⁴⁵⁻⁴⁷.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de delirium es clínico. El año 2010 un meta-análisis estudió 11 métodos clínicos objetivos de evaluación del delirium⁴⁸, concluyendo que su elección dependería de la especialidad del examinador y del tiempo disponible para realizarlo. Sin embargo, la mejor evidencia sustenta el uso del *Confusion Assesment Method*

Figura 3. Mecanismo fisiopatológico de delirium. Ach: Acetilcolina, Dopa: Dopamina, NE: Norepinefrina, GABA: ácido gama amino butírico.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de delirium según CAM⁴⁹.

(CAM)⁴⁹, tomando menos de cinco minutos en su realización por una persona entrenada⁵⁰, con una sensibilidad de 86% y especificidad de 93%. Los criterios diagnósticos del CAM se basan en el DSM-IV-TR, requiriendo obligatoriamente la presencia de los siguientes dos criterios: 1) inicio agudo y curso fluctuante y 2) inatención; más cualquiera de los siguientes dos criterios: pensamiento desorganizado o alteración del nivel de conciencia, para finalmente obtener o no, el diagnóstico de delirium (Figura 4).

En los pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI) los instrumentos diagnósticos son más recientes⁵¹, siendo el más estudiado el CAM ICU⁵²⁻⁵⁷.

Pese a los resultados asociados al DPO, no existe evidencia sólida que evalúe el impacto del tamizaje en los pacientes hospitalizados, concluyendo que el beneficio neto de su uso estaría definido por la edad, comorbilidades y severidad de la enfermedad actual⁵⁸. Pese a esta carencia de evidencia, diversas organizaciones recomiendan su uso rutinariamente a todo paciente que ingresa al hospital, especialmente en pacientes con factores de riesgo para DPO. A pesar de los métodos diagnósticos objetivos, su aplicación sistemática no ha sido adoptada^{59,60}, contribuyendo a que se mantenga como un problema subdiagnosticado y subtratado.

Factores de riesgo

Es conveniente dividirlos en dos grupos: predisponentes y precipitantes. El primero indica un paciente con mayor vulnerabilidad y baja reserva cognitiva para resistir diversas injurias. El segundo, son aquellos factores que precipitan el DPO

en un paciente que presenta mayor o menor susceptibilidad⁶¹. Así, un paciente que posea muchos factores predisponentes necesitará unos pocos factores precipitantes para desarrollar DPO, mientras que el paciente con bajo número de factores predisponentes necesitará de un mayor número o una mayor severidad de factores precipitantes para presentar esta complicación.

Diversos modelos predictivos se han propuesto en base a estos factores de riesgo⁶²⁻⁶⁷, existiendo el problema de poder adaptar sólo uno a una población tan heterogénea como los pacientes quirúrgicos. Una reciente revisión⁶⁸ concluye que la clave para predecir el DPO es tomar en consideración tres variables: rapidez del desarrollo de la injuria⁶⁹, severidad de ésta⁷⁰ y estado de salud preoperatorio (Figura 5). Este último envuelve múltiples factores como edad avanzada^{70,71}, comorbilidades importantes, demencia preexistente⁷², depresión

Figura 5. Predicción del delirium postoperatorio según los 3 factores principales involucrados en su génesis⁶⁸.

activa⁷², alteración funcional^{69,70} y alteraciones de natremia, glicemia, nitrógeno ureico plasmático y proteína C reactiva^{71,72}.

Medidas de prevención

Debido a los resultados adversos del DPO se ha propuesto realizar medidas preventivas en todos los adultos mayores con factores precipitantes, consistentes en medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Medidas no farmacológicas

Existe una sólida evidencia demostrando su efectividad, conteniendo costos⁷³ y evitando adicionar nuevos fármacos.

El primer estudio realizado en población con patología médica evaluó seis factores de riesgo (alteración cognitiva, privación de sueño, inmovilidad, alteración visual o auditiva y deshidratación) e implementó sus respectivas intervenciones, disminuyendo el riesgo relativo de delirium en 40%⁷⁴, lo cual fue reproducido en población sometida a cirugía abdominal mayor, con 0% de DPO en grupo intervención versus 16,7% en el control⁷⁵.

Otro modelo es la evaluación activa del equipo de geriatría. Marcantonio⁷⁶ realizó el primer estudio aleatorio en pacientes mayores sometidos a cirugía de fractura de cadera, enfocado en diez medidas preventivas (control del dolor, reducción de medicamentos psicotrópicos y drogas anticolinérgicas, aporte de oxígeno, balance

hidroelectrolítico, nutrición, mantención de la función intestinal y micción, prevención de complicaciones postoperatorias, movilización precoz, estimulación cognitiva y tratamiento precoz de agitación y delirium), logrando una reducción del riesgo relativo de DPO de 36% y, específicamente, de delirium severo en más de 50%.

Esta aproximación diseñada por un equipo multidisciplinario puede prevenir alrededor de un tercio los casos de DPO⁷⁷, siendo eficaz tanto en el sistema privado como público de atención en salud⁷⁸. Sin embargo, el peso específico de cada intervención se desconoce (Tabla 2).

En pacientes de UCI, la temprana movilización y el manejo protocolizado de sedación y ventilación mecánica^{79,80} han reducido los días de asistencia ventilatoria y hospitalización en la unidad, y las tasas de delirium, logrando una mayor independencia física luego del alta⁸¹.

Lamentablemente, la aplicación de estas medidas es poco frecuente, pese a la sólida evidencia existente.

Medidas farmacológicas

Incluyen el uso de antipsicóticos, inhibidores de la acetilcolinesterasa y aquellas utilizadas en el manejo anestésico.

Antipsicóticos típicos y atípicos

El haloperidol (antipsicótico típico) fue evaluado contra placebo en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera⁸², utilizando 0,5

Tabla 2. Factores de riesgo y medidas de prevención

Factor de riesgo	Medida preventiva
Alteración visual - auditiva	Lentes ópticos-audífonos
Alteración cognitiva	Reorientación frecuente
Alteración funcional	Sacar al paciente de la cama y minimizar restricciones físicas
Deshidratación-Alteración de electrolitos plasmáticos	Reconocimiento temprano y reposición vía oral idealmente. Restaurar equilibrio electrolítico
Medicación de alto riesgo	Minimizar uso de benzodiacepinas, antihistamínicos, anticolinérgicos y meperidina. Minimizar las dosis y número de drogas
Privación de sueño	Mantener ciclo sueño-vigilia
Dolor	Preferir terapia multimodal
Desnutrición	Suplementar ingesta calórica
Iatrogenia	Asegurar tránsito intestinal y micción - kinesioterapia respiratoria - oxígeno suplementario - transfusiones

mg c/8 h vía oral, disminuyendo la duración y severidad del delirium, pero sin impacto en su incidencia. Probablemente debido a que ambos grupos recibieron la consulta activa del equipo de geriatría. Otro estudio⁸³ evaluó el uso profiláctico de 1,7 mg de haloperidol versus placebo, en pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca, demostrando una menor incidencia de DPO en el grupo haloperidol. Esta disparidad en la incidencia de delirium respecto al primer estudio, podría deberse a los mayores niveles plasmáticos alcanzados al administrar el fármaco vía endovenosa.

Entre los antipsicóticos atípicos, el uso de risperidona⁸⁴ y olanzapina han disminuido la incidencia de DPO. Sin embargo, cuando se utilizó olanzapina el delirium fue más severo y de mayor duración, descartándose como opción profiláctica⁸⁵.

Pese a estos estudios, el uso profiláctico de antipsicóticos aún no está recomendado.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

En la fisiopatología del delirium existe un déficit de acetilcolina en el sistema nervioso central. La administración de un fármaco capaz de aumentar sus niveles podría prevenir o tratar el delirium. Varios estudios han evaluado el donepezil⁸⁶⁻⁸⁸ y la rivastigmina^{89,90} sin demostrar un rol positivo en la prevención, tratamiento o disminución de la severidad del delirium, pudiendo incluso tener una relación con el aumento de la mortalidad en pacientes de UCI, como en el caso de la rivastigmina⁹⁰.

Cuidado anestésico y sedación en UCI

Anestesia general versus anestesia regional

Una de las preguntas que surge cuando un paciente se somete a una cirugía y presenta DPO es si la anestesia general fue el desencadenante de éste. Existen a la fecha una revisión sistemática⁹¹ y un meta-análisis⁹², los cuales concluyen que el uso de anestesia general no es un factor desencadenante de DPO. Por lo tanto, ¿qué otros factores influyen en la aparición de DPO en quienes reciben anestesia regional? La respuesta podría estar en el grado de sedación durante este tipo de anestesia⁹³, concluyendo que su limitación se asociaría con un menor porcentaje de DPO.

Alfa 2 agonista

La dexmedetomidina ha demostrado tener una más baja incidencia de delirium al compararla con morfina⁹⁴, haloperidol⁹⁵, propofol⁹⁶, midazolam^{96,97} y lorazepam⁹⁸. Sin embargo, un reciente meta-análisis no logró demostrar un impacto positivo en la incidencia de delirium en el grupo dexmedetomidina⁹⁹. Esta conclusión se debería a que no en todos los trabajos se evaluó como resultado primario la incidencia de delirium o no se utilizaron herramientas objetivas para su detección.

Su principal beneficio sobre los agentes de uso habitual para sedación estaría dado por la carencia de efectos anticolinérgicos, regulación del ciclo sueño vigilia y un menor requerimiento de opioides y agonistas GABA¹⁰⁰⁻¹⁰³, asociado también a una importante contención de costos¹⁰⁴. Además su uso es útil en los casos de delirium refractario, considerando sus efectos adversos y requerimiento de monitorización.

Todos estos resultados alientan su uso en el futuro, necesitándose mayores estudios que lo sustenten.

Opioides y analgésicos

Tanto el dolor postoperatorio como su manejo están involucrados en la aparición de DPO^{105,106}. El uso opioides debe ser juicioso y administrado en cantidad suficiente para un manejo óptimo del dolor con la menor incidencia de efectos adversos. Una revisión sistemática¹⁰⁷ evaluó diferentes opioides, demostrando que sólo el uso de meperidina sería un factor precipitante para el desarrollo de DPO. Brouquet y cols. evaluaron el uso de tramadol (300 mg endovenosos al día en infusión continua) en pacientes sometidos a gran cirugía abdominal, demostrando ser el principal factor de riesgo de DPO. Por lo tanto, en pacientes de riesgo sería aconsejable administrar otros agentes analgésicos o proveer menores dosis a las administradas en este estudio¹⁰⁸.

El uso de bloqueos regionales como método analgésico ha demostrado impactar favorablemente en la incidencia, severidad y duración del delirium^{109,110}.

Tratamiento

La evidencia que sustenta el tratamiento, es más escasa que la que soporta las medidas profilácticas.

Las medidas de tratamiento también se pueden dividir en no farmacológicas y farmacológicas.

Medidas no farmacológicas

Idealmente realizada por un equipo multidisciplinario. Al parecer la efectividad de estas medidas tendría impacto en reducir la duración y severidad del delirium, así como los días de hospitalización¹¹¹⁻¹¹³. Aunque no tengan respaldo suficiente basado en la evidencia, diversas guías clínicas las recomiendan^{114,115}. Estas medidas son: descartar una complicación quirúrgica o médica, cuidado continuo de enfermería, asegurar nutrición e hidratación, movilización precoz, asegurar patrón de ciclo sueño-vigilia y manipulación del ambiente, reorientación (reloj, calendario, recordar el espacio-tiempo), evitar cambios excesivos de personal y minimizar alteraciones sensoriales (uso de lentes ópticos y audífonos)¹¹⁶. Las restricciones físicas son cuestionables ya que pueden aumentar la agitación^{117,118}, pero si ésta pone en riesgo al paciente (retiro de catéteres, tubo endotraqueal, caídas, etc.) se hacen necesarias¹¹⁹. Muy importante es el involucrar a la familia en el cuidado del paciente¹¹⁶, teniendo un impacto altamente positivo en su evolución¹¹⁹.

Medidas farmacológicas

No existe consenso acerca del tratamiento farmacológico ideal^{120,121}. En la práctica, el manejo de delirium está basado en reporte de casos y series retrospectivas^{120,121}. La Sociedad de Medicina Intensiva y el Colegio Americano de esta subespecialidad recomiendan el haloperidol para controlar la agitación y síntomas psicóticos¹²², sin embargo, el diagnóstico de delirium no es una indicación del uso de sedantes o antipsicóticos¹²³. Lo que sí está claro, como primera medida, es corregir los factores médicos desencadenantes o agravantes del cuadro, así como optimizar el manejo preventivo ambiental. En cuanto a la terapia farmacológica, preferir la monoterapia, iniciar con la mínima dosis y ajustarla gradualmente¹²⁴. La meta debe ser un paciente despierto, no agitado y libre de síntomas psicóticos.

Entre los antipsicóticos el más utilizado es el haloperidol^{125,126}, recomendándose una dosis inicial de 0,5 a 1 mg vía oral. En el manejo agudo del paciente agitado y combativo se recomienda su administración endovenosa, la cual se ha asociado a prolongaciones del segmento QT del

electrocardiograma y desenlaces fatales¹²⁷. En marzo de 2012, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) recomendó evitar el uso de haloperidol endovenoso, limitando el tratamiento agudo de un paciente agitado. Esta recomendación cambió al mes siguiente, pudiendo usarse haloperidol endovenoso, pero asociado a monitoreo cardiaco, reapareciendo esta importante herramienta terapéutica. Se recomienda comenzar con haloperidol endovenoso con dosis de 0,5-1 mg y titular según efecto clínico, evaluando al paciente cada 20 min y, según necesidad, doblando la dosis previa. Al día siguiente de iniciada la terapia se sugiere evaluar el paso a vía enteral e ir disminuyendo en 50% la dosis total requerida en el día previo, con una duración del tratamiento, según evolución, entre 5-7 días. Los antipsicóticos atípicos no han demostrado superioridad respecto al haloperidol en términos de eficacia^{122,128-130}, sin embargo, presentarían un menor porcentaje de efectos secundarios. Además, el uso de estos agentes en población mayor con demencia se ha asociado a accidentes cerebrovasculares y muerte. Entre los más utilizados destaca: la quetiapina, recomendándose comenzar con dosis orales de 25 a 100 mg al día, la risperidona, 0,5 a 1 mg cada ocho a doce horas y la olanzapina, con dosis de 2,5 a 5 mg al día en una o dos tomas. Si los mayores síntomas de agitación ocurren durante la noche, se recomienda que el uso de antipsicóticos sea entre las 21 y 23 h.

Las benzodiacepinas no están recomendadas para el manejo del delirium ya que pueden aumentar el nivel de agitación o incluso empeorar su curso y duración^{127,131}. Los únicos casos que recomiendan su uso son el delirium asociado a abstinencia de alcohol o benzodiacepinas, el delirium asociado a convulsiones y aquellos pacientes con contraindicación de antipsicóticos (enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy o el antecedente de síndrome neuroléptico maligno).

Conclusiones

El DPO es una complicación frecuente en el adulto mayor y su incidencia depende del tipo de cirugía. Su aparición puede significar un resultado adverso en el período perioperatorio inmediato y a largo plazo. Es importante su prevención y búsqueda diagnóstica activa, especialmente en

aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta complicación. En caso de diagnosticarse se deben continuar las medidas de prevención e implementar idealmente un manejo multidisciplinario.

Referencias

1. Jackson R, Strauss R, Howe N. El desafío del envejecimiento en América Latina, ONU 2009.
2. Silbert B, Evered L, Scott DA. Cognitive decline in the elderly: Is anaesthesia implicated? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2011; 25: 379-93.
3. Sanders RD, Pandharipande PP, Davidson AJ, Ma D, Maze M. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults. *BMJ* 2011; 343-8.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. Voyer P, Richard S, Doucet L, Carmichael PH. Detecting delirium and subsyndromal delirium using different diagnostic criteria among demented long-term care residents. *J Am Med Dir Assoc* 2009; 10 (3): 181-8.
6. Cole M, Mc Cusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (6): 754-60.
7. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1007-13.
8. Levkoff SE, Yang FM, Liptzin B. Delirium: the importance of subsyndromal states. *Prim Psychiatry* 2004; 11: 40-4.
9. Watt DF, Kozioł K, Budding D. "Delirium and confusional states". In *Disorders in Neuropsychiatry*, eds C.A. Noggleand R.S. Dean (New York: Springer Publishing Company). 2012.
10. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155: 461-5.
11. Martínez-Velilla N, Alonso Bouzón C, Ripa Zazpe C, Sánchez-Ostiz R. Síndrome confusional agudo postoperatorio en el paciente anciano. *Cir Esp* 2012; 90 (2): 75-84.
12. Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 1570-5.
13. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32 (4): 955-62.
14. 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; 168 (1): 27-32.
15. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med* 2007; 120: 807-13.
16. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K. Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg* 2009; 26: 63-8.
17. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 2009; 119: 229-36.
18. Lundstrom M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1002-6.
19. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 197-214.
20. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103 (Suppl 1): i41-6.
21. Takeuchi M, Takeuchi H, Fujisawa D, Miyajima K, Yoshimura K, Hashiguchi S, et al. Risk Factors of Postoperative Delirium in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (12): 3963-70.
22. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg* 2010; 97 (2): 273-80.
23. Kiely DK, Bergmann MA, Jones RN, Murphy KM, Orav EJ, Marcantonio ER. Characteristics associated with delirium persistence among newly admitted postacute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59 (4): 344-9.
24. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing* 2009; 38 (1): 19-26.
25. Olin K, Eriksdotter-Jönghagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92 (12): 1559-64.

26. Ganai S, Lee KF, Merrill A, Lee MH, Bellantonio S, Brennan M, et al. Adverse outcomes of geriatric patients undergoing abdominal surgery who are at high risk for delirium. *Arch Surg* 2007; 142 (11): 1072-8.
27. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304 (4): 443-51.
28. González M, Carrasco M. Delirium: marcador de estado del paciente geriátrico. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008; 43 (Supl. 3): 38-41.
29. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1892-900.
30. 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): 1753-62.
31. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24 (4): 657-722.
32. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 843-5.
33. Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, et al. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics* 2009; 50: 248-54.
34. O'Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 1999; 28: 115-9.
35. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res* 2011; 71 (6): 395-403.
36. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24 (4): 789-856.
37. Broadhurst C, Wilson K. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 288-9.
38. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12 (1): 7-21.
39. Khan BA, Zawahir M, Campbell NL, Boustani MA. Biomarkers for Delirium-A Review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 Suppl 2: S256-61.
40. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA* 2012; 308 (1): 73-81.
41. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63 (7): 764-72.
42. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5 (2): 132-48.
43. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005; 64 (3): 471-5.
44. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukae-tova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (4): 669-75.
45. Colkesen Y, Giray S, Ozenli Y, Sezgin N, Coskun I. Relation of serum cortisol to delirium occurring after acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 2013; 31 (1): 161-5.
46. Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12 (1): 60-6.
47. McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS, Grasberger R, Palter M, Aun F, et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10 (3): 303-13.
48. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA* 2010; 304: 779-86.
49. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113 (12): 941-8.
50. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusión Assessment Method a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (5): 823-30.
51. Bruno JJ, Warren ML. Intensive care unit delirium. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 161-78.
52. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
53. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286: 2703-10.
54. McNicoll L, Pisani MA, Ely EW, Gifford D, Inouye SK. Detection of delirium in the intensive care unit: comparison of confusion assessment method for the intensive

- care unit with confusion assessment method ratings. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 495-500.
55. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34: 431-6.
 56. Van Eijk MMJ, van Marum RJ, Klijn IAM, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJC. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1881-5.
 57. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med* 2010; 38: 409-18.
 58. Greer N, Rossom R, Anderson P, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Wilt TJ. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); Delirium: Screening, Prevention, and Diagnosis - A Systematic Review of the Evidence [Internet]. 2011.
 59. Hengjing Zou, Wei Mei, Jin Qiu, Yongsheng Li, Zhiguo Zhang, Yuke Tian, Chuanhan Zhang. Perceptions, attitudes and practices of postoperative delirium: A survey of anesthesiologists from Chinese university hospitals. *Asia-Pacific Psychiatry* 2011; 3 (2): 67-72.
 60. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, Dittus RS, Bernard GR. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004; 32 (1): 106-12.
 61. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 84-9.
 62. 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 (6): 474-81.
 63. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: Implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 817-22.
 64. Noimark D. Predicting the onset of delirium in the postoperative patient. *Age Ageing* 2009; 38: 368-73.
 65. Galanakis P, Bickel H, Gradingner R, von Gumpenberg S, Forstl H. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 349-55.
 66. Böhner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, et al. Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Ann Surg* 2003; 238: 149-56.
 67. Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 180-5.
 68. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1578-89.
 69. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for post-operative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 84-9.
 70. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9.
 71. Galanakis P, Bickel H, Gradingner R, von Gumpenberg S, Forstl H. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 349-55.
 72. Böhner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, et al. Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Ann Surg* 2003; 238: 149-56.
 73. Rubin FH, Neal K, Fenlon K, Hassan S, Inouye SK. Sustainability and scalability of the hospital elder life program at a community hospital. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 359-65.
 74. 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 (9): 669-76.
 75. Chen CCH, Lin MT, Tien YW, Yen CJ, Huang GH, Inouye SK. Modified hospitalelder life program: effects on abdominal surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 213 (2): 245-52.
 76. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 516-22.
 77. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2006; 35: 350-64.
 78. Vidán MT, Sánchez E, Alonso M, Montero B, Ortiz J, Serra JA. An intervention integrated into daily clinical practice reduces the incidence of delirium during hospitalization in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2029-36.
 79. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit mana-

- gement of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010; 111: 451-63.
80. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 126-34.
 81. Pandharipande P, Banerjee A, McGrane S, Ely EW. Liberation and animation for ventilated ICU patients: the ABCDE bundle for the back-end of critical care. *Crit Care* 2010; 14 (3): 157.
 82. 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 (10): 1658-66.
 83. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40 (3): 731-9.
 84. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 178-86.
 85. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010; 51 (5): 409-18.
 86. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1100-6.
 87. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 343-9.
 88. Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, Davis RB. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 Suppl 2: S282-8.
 89. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery-a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 1762-8.
 90. Van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double blind, placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829-37.
 91. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anesth* 2006; 53: 669-77.
 92. Mason SE, Storr AN, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium: A systematic review with metaanalysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 22: S67-S79.
 93. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (1): 18-26.
 94. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (Dexmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111 (5): 1075-84.
 95. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009; 13: R75.
 96. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35: 282-90.
 97. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
 98. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R38.
 99. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 926-39.
 100. Buttermann AE, Reid K, Maze M. Are cholinergic pathways involved in the anesthetic response to α_2 agonists. *Toxicol Lett* 1998; 100-101: 17-22.
 101. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl

- in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101 (5): 1066-76.
102. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA: Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50 (3): 206-17.
 103. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The α 2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98 (2): 428-36.
 104. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch P, Wisemandle W, et al. A cost minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38 (2): 497-503.
 105. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998; 86: 781-5.
 106. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 555-9.
 107. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255-66.
 108. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, et al. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010; 251 (4): 759-65.
 109. Mouzopoulos G, Vasiliadis G, Lasanianos N, Nikolaras G, Morakis E, Kaminaris M. Fascia iliaca block prophylaxis for hip fracture patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Orthop Traumatol* 2009; 10 (3): 127-33.
 110. Del Rosario E, Esteve N, Sernandez MJ, Batet C, Aguilar JL. Does femoral nerve analgesia impact the development of postoperative delirium in the elderly? A retrospective investigation. *Acute Pain* (2008) 10, 59-64.
 111. Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (4): 622-8.
 112. Pitkä lä KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Multicomponent geriatric intervention for elderly inpatients with delirium: a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61 (2): 176-81.
 113. Lundström M, Olofsson B, Stenvall M, Karlsson S, Nyberg L, Englund U, et al. Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: a randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19 (3): 178-86.
 114. Tropea J, Slee JA, Brand CA, Gray L, Snell T. Clinical practice guidelines for the management of delirium in older people in Australia. *Australas J Ageing* 2008; 27: 150-6.
 115. Tahir TA, Morgan E, Eeles E. NICE guideline: evidence for pharmacological treatment of delirium. *J Psychosom Res* 2011; 70: 197-8.
 116. NICE. (2010). Delirium: Diagnosis, Prevention and Management. (Clinical Guideline 103). National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: www.nice.org.uk/CG103.
 117. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354 (11): 1157-65.
 118. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007; 334 (7598): 842-6.
 119. Marcantonio ER. In the clinic. Delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154 (11): ITC6-1, ITC6-2, ITC6-3, ITC6-4, ITC6-5, ITC6-6, ITC6-7, ITC6-8, ITC6-9, ITC6-10, ITC6-11, ITC6-12, ITC6-13, ITC6-14, ITC6-15; quiz ITC6-16.
 120. Fearing MA, Inouye SK. Delirium. *FOCUS* 2009; 7: 53-63.
 121. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *J Psychosom Res* 2008; 65 (3): 273-82.
 122. Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005594.
 123. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (1): 11-21.
 124. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30 (1): 119-41.
 125. Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 Suppl 2: S269-76.
 126. Rivera R, Antognini JF. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 1176-81.
 127. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derencio M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperi-

- dol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (2): 231-7.
128. Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: a randomized controlled observation. *Chin J Clin Rehab* 2006. 10: 188-90.
 129. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med* 2010; 5: E8-16.
 130. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45 (4): 297-301.
 131. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. CD006379.