

## Práctica Clínica

Medwave 2013;13(3):e5643 doi: 10.5867/medwave.2013.03.5643

# Delirium en el hospital, una revisión narrativa

## Delirium in the hospital, a narrative review

**Autores:** Felipe Martínez Lomakin<sup>(1)</sup>, Catalina Tobar Bustos<sup>(2)</sup>, Paola Fuentes Rojas<sup>(3)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Cátedra de Metodología de la Investigación, Universidad de Valparaíso, Chile

<sup>(2)</sup>Programa de Especialización en Medicina Interna, Universidad de Valparaíso, Chile

<sup>(3)</sup>Cátedra de Semiología, Universidad Andrés Bello, Chile

**E-mail:** ranoih@gmail.com

**Citación:** Martínez F, Tobar C, Fuentes P. Delirium in the hospital, a narrative review. *Medwave* 2013;13(3):e5643 doi: 10.5867/medwave.2013.03.5643

**Fecha de envío:** 16/1/2013

**Fecha de aceptación:** 5/3/2013

**Fecha de publicación:** 9/4/2013

**Origen:** solicitado

**Tipo de revisión:** con revisión externa por 2 revisores, a doble ciego

**Palabras clave:** *delirium*, non pharmacological prevention, risk factors, triggering factors

## Resumen

El *delirium* es una complicación frecuente entre pacientes hospitalizados, particularmente entre adultos mayores y aquellos con deterioro cognitivo. Se ha asociado a mayor mortalidad, estadías hospitalarias prolongadas, deterioro cognitivo, mayores tasas de institucionalización al alta y mayores costos para los sistemas de salud. Su fisiopatología es escasamente comprendida, planteándose en los últimos años un origen inflamatorio predominante. Ello explicaría su transversalidad y relación con la gravedad de cuadros subyacentes. Clínicamente se caracteriza por su inicio agudo con curso fluctuante, inatención, pensamiento desorganizado y un nivel de conciencia alterado. El enfrentamiento diagnóstico exige la búsqueda sistemática de desencadenantes en forma adicional a las manifestaciones del síndrome. Su tratamiento sintomático está basado en los neurolépticos como primera línea y el lorazepam en caso de que los primeros no puedan utilizarse o exista un escenario de indicación especial. Existe evidencia de que el cuadro puede prevenirse mediante la instauración de estrategias multicomponentes.

## Abstract

*Delirium* is a common complication in hospitalized patients, particularly the elderly and those with cognitive impairment. It has been associated with higher mortality, prolonged hospitalization, cognitive impairment, higher rates of institutionalization at discharge and higher costs for healthcare systems. Its pathophysiology is poorly understood, and more recently a predominantly inflammatory origin has been proposed, which could explain its pervasiveness and association with underlying conditions. Clinically, it is characterized by acute onset with fluctuating course, inattention, disorganized thinking and altered level of consciousness. Diagnostic approach is based on the systematic search for triggering factors as well as the manifestations of the syndrome. Symptomatic treatment is based neuroleptics as first line treatment, and lorazepam when the former cannot be used or there are special indications. There is evidence that the condition can be prevented by resorting to multi-component strategies.

## Escenario clínico

Durante una noche en el hospital se solicita evaluar a la señora M. Ella es una paciente de 74 años, con antecedentes de demencia, hipertensión y diabetes. Actualmente está hospitalizada por una neumonía de la comunidad. Pese a que es su tercer día de antibióticos y a estar recuperándose paulatinamente, se le encuentra agitada, vociferando y llamando a su madre. Los paramédicos intentan tranquilizarla, pero la señora M se muestra agresiva, incluso golpeando a quienes intentan acercársele. En el examen neurológico, sólo destaca desorientación temporoespacial e ideas paranoides de daño ¿Cómo debiera manejarse este caso?

## Introducción

El *delirium* consiste en una pérdida aguda y típicamente fluctuante en la capacidad de atención y cognición de los pacientes<sup>1</sup>. Las causas son múltiples y habitualmente multifactoriales<sup>2-4</sup>, asociándose además a mal pronóstico entre los pacientes que lo padecen. Tomando en cuenta el amplio diagnóstico diferencial y las implicancias pronósticas del síndrome, éste es habitualmente considerado una urgencia médica<sup>1,4</sup>. Sin embargo, pese a que el síndrome es reconocido como grave, éste suele pasar desapercibido para los profesionales clínicos a cargo de cada paciente en particular<sup>5</sup>.

Existe amplia variabilidad en la frecuencia reportada de *delirium* en el hospital, la que responde en gran parte a la vulnerabilidad de cada paciente de presentar esta complicación y a la intensidad de la noxa a la que los pacientes son sometidos, muchas veces de la mano con la necesidad de un tratamiento agresivo<sup>3</sup>. Una revisión sistemática de la literatura situó la prevalencia de este síndrome entre un 10 y 31% y la incidencia entre 3% y 29%<sup>6</sup>, pero el cuadro sería mucho más frecuente en unidades de cuidados intensivos o entre pacientes con fractura de cadera, donde han sido descritas frecuencias entre 30 y el 80%<sup>3,7,8</sup>.

## Fisiopatología

La fisiopatología del *delirium* es compleja y no bien comprendida. Existen múltiples aristas que explicarían el síndrome<sup>3</sup>, las que pueden resumirse en:

### Inflamación

Este aspecto representa un tronco común que permite explicar la transversalidad con la que el *delirium* es visto en las distintas especialidades de la medicina. Los mediadores inflamatorios producidos en una enfermedad mayor, tales como la interleukina 1 o el factor de necrosis tumoral alfa son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica en modelos animales<sup>9</sup> y causar daño neuronal directo<sup>10</sup> que puede ser persistente y asociarse a una morbilidad importante<sup>11</sup>. En el escenario agudo, la respuesta inflamatoria puede inducir a disfunción neuronal a través de la interferencia de síntesis de neurotransmisores, llevando a las manifestaciones neuropsiquiátricas características del síndrome<sup>3,12</sup>. Si bien es cierto ello corresponde a un modelo teórico<sup>11</sup>, existe evidencia creciente que apoya a este componente. Ejemplo de esto es una cohorte reciente de pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos, en la que se detectó que los niveles de receptor soluble del factor de necrosis tumoral 1 y las bajas concentraciones de metaloproteínasa de matiz 9 y proteína C se asociaban con una probabilidad incrementada de presentar *delirium*, aún ajustando con otras covariables<sup>13</sup>.

### Desbalance de neurotransmisores

Si bien existe un número amplio de neurotransmisores que se ven afectados en un *delirium*, dos de ellos son centrales al momento de explicar su patogénesis: acetilcolina y dopamina<sup>12</sup>. El déficit de colinérgico parece ser especialmente relevante<sup>14,15</sup>, pudiéndose ver en

múltiples estados patológicos, tales como hipoglucemia e hipoxia, los que a su vez son capaces de inducir *delirium*. Por otra parte, la administración de fisiostigmina u otros agonistas colinérgicos centrales, tienen la capacidad de revertir el *delirium* inducido por fármacos<sup>3,14,16</sup>. En cambio la dopamina es un neurotransmisor con acciones fundamentalmente regulatorias en el sistema nervioso central, permitiendo o inhibiendo funciones de otros neurotransmisores<sup>14</sup>, entre los que se cuenta la acetilcolina. Los excesos de dopamina per se pueden causar *delirium*, como ocurre en intoxicaciones por fármacos dopaminérgicos (levodopa, bupropion), cocaína, entre otras. El bloqueo de sus acciones a nivel central mediante antagonistas dopaminérgicos, fundamentalmente receptores dopaminérgicos centrales (D2), ha sido la piedra angular del tratamiento sintomático del síndrome por años<sup>3,17,18</sup>.

### Estrés oxidativo

Uno de los modelos más clásicos respecto a la fisiopatología de esta entidad, menciona el rol del estrés oxidativo como una vía de daño celular<sup>19,20</sup>. Experimentos con electroencefalografías explican al cuadro como una manifestación conductual de un enlentecimiento difuso del metabolismo oxidativo cerebral, producto de desbalances en neurotransmisores arriba mencionados<sup>3</sup>.

### Aminoácidos de cadena larga

La síntesis de múltiples neurotransmisores a nivel central puede ser afectada considerablemente sobre la base del aporte de aminoácidos precursores. Algunos investigadores han mencionado que el incremento de la permeabilidad a ciertos ácidos de cadena larga pueden contribuir al desarrollo del *delirium*<sup>12</sup>. Puntualmente, se refieren a incrementos en el aflujo cerebral de triptófano (precursor de serotonina) y fenilalanina, que en relación con otros aminoácidos pueden inducir elevaciones de otros neurotransmisores como norepinefrina y dopamina, ambos involucrados en la patogénesis de esta entidad<sup>3</sup>.

### Factores de riesgo

El *delirium* corresponde a una compleja interacción entre factores predisponentes y precipitantes<sup>4</sup>. Los primeros son factores crónicos que denotan vulnerabilidad del paciente para el desarrollo del síndrome<sup>17</sup>, entre los que se cuentan la edad (> 65 años), el antecedente de deterioro cognitivo, el bajo nivel educacional, dependencia en actividades de la vida diaria, malnutrición, depresión, alcoholismo u otras comorbilidades<sup>3,21,22</sup>. Entre estas últimas, la enfermedad de Parkinson, diabetes mellitus, accidentes vasculares cerebrales, insuficiencia renal crónica, entre otras<sup>17,23,24</sup>, incrementan la susceptibilidad de los pacientes para desarrollar *delirium*.

La interacción de dichos factores puede afectar significativamente la probabilidad de cada paciente de presentar *delirium*. De esta manera, pacientes jóvenes y sanos deberán presentar noxas muy importantes para desarrollar esta complicación, mientras que adultos mayores afectados de alguna forma de deterioro cognitivo pueden presentarlo con patologías relativamente

menores<sup>2,25</sup>. Esta interacción denota además un círculo vicioso, en el que el presentar *delirium* se asocia a mayor probabilidad de presentar deterioro cognitivo en el futuro<sup>10,11</sup>.

Los factores precipitantes de *delirium* reflejan la complejidad del síndrome. Existe una gran cantidad de elementos que pueden ser desencadenantes del síndrome, tanto derivados de la patología primaria, como de la acción médica en sí<sup>4,17</sup>. Si bien la causa más frecuente de *delirium* es la multifactorial, existen varias causas específicas que son destacables. Entre éstas se cuentan las infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglicemia, accidentes vasculares cerebrales, el dolor, la retención urinaria o fecal y diversas intervenciones médicas, como el inicio de un nuevo fármaco, cualquier cirugía, la instalación de un catéter urinario, vía venosa periférica o el cambio de ambiente que conlleva una hospitalización<sup>4,17,21</sup>. Resulta destacable el rol de los fármacos en desencadenar nuevos episodios de *delirium* secundario a acciones anticolinérgicas centrales, gabaérgicas, entre otras, pudiendo verse asociados al cuadro entre un 12% y 39% de los casos<sup>26</sup>. Para evitar esta y otras reacciones adversas asociadas a fármacos riesgosos, se han desarrollado escalas que permiten hacer la prescripción en adultos mayores más segura<sup>27</sup>, cuya descripción excede los objetivos de esta revisión.

La integración entre factores precipitantes y predisponentes ha sido llevada a múltiples reglas de predicción clínica que operacionalizan la probabilidad de *delirium* para cada paciente en distintos escenarios<sup>21,28</sup> y que pueden asistir al profesional clínico en el enfrentamiento diagnóstico del síndrome.

## Diagnóstico

El diagnóstico de *delirium* es eminentemente clínico y exige tanto el reconocimiento del síndrome basado en sus características esenciales como la búsqueda de el o los desencadenantes subyacentes para cada paciente<sup>17,29,30</sup>. Es importante en este ejercicio considerar la vulnerabilidad particular de cada enfermo, por cuanto si bien adultos mayores con deterioro cognitivo pueden presentar esta complicación por causas relativamente menores, pacientes jóvenes o cognitivamente sanos habitualmente presentarán una enfermedad grave para explicar la sintomatología<sup>4,25</sup>.

Las manifestaciones clínicas son variadas. Clásicamente se han establecido diversas manifestaciones importantes del síndrome, entre las que se cuentan un inicio agudo con curso fluctuante, inatención, desorientación temporoespacial, fallas agudas de memoria, la evidencia de pensamiento desorganizado, un nivel de conciencia alterado, alteraciones de la percepción, pérdida del ciclo sueño-vigilia y tanto incrementos como disminuciones en la actividad psicomotora<sup>31,32</sup>.

Este último elemento permite clasificar el *delirium* en tres subtipos importantes: hiperactivo, hipoactivo y mixto. El primero corresponde a cuadros en que impera la

sintomatología excitatoria, como la agitación psicomotriz, las alucinaciones, verborrea o ideas paranoides. El *delirium* hipoactivo consiste en lo opuesto, con manifestaciones fundamentalmente de apatía, somnolencia, bradipsiquia, entre otras. El tercer subtipo, el *delirium* mixto, contiene una combinación de las anteriores manifestaciones en distintos momentos del día<sup>4,26</sup>. Las formas hipoactivas son habitualmente menos reconocidas por el equipo de salud<sup>26,33</sup>, pero son frecuentemente citadas como las más frecuentes en conjunto con el subtipo mixto cuando son buscadas sistemáticamente<sup>4</sup>. Lo anterior no es irrelevante, por cuanto diversas series y revisiones han mostrado que los resultados globales tienden a ser peores entre pacientes con formas hipoactivas o mixtas del síndrome en relación a los más floridos cuadros hiperactivos<sup>33,34</sup>.

El estándar de oro para el diagnóstico de *delirium* son los criterios presentados en el Manual Diagnóstico y Estadístico en sus distintas versiones, el cual se mantiene en continua evolución<sup>31</sup>. Sin embargo, una valoración formal puede requerir una entrevista en profundidad y pruebas cognitivas, lo que lo vuelve impracticable en el quehacer diario del profesional clínico en el hospital. Es por esto que tales criterios han sido operacionalizados en una serie de herramientas de fácil implementación, que exigen menos entrenamiento y tiempo. Entre ellas está el *Confusion Assessment Method*<sup>32</sup>. Este instrumento consiste en cuatro criterios que corresponden a manifestaciones centrales del síndrome:

1. Inicio agudo y curso fluctuante
2. Inatención
3. Pensamiento desorganizado
4. Nivel de conciencia alterado

Se consideran que los dos primeros criterios son mandatorios para hacer un diagnóstico de *delirium*, exigiéndose además la presencia del tercer o cuarto criterio para sellar el diagnóstico (17,26,32). No obstante lo anterior, existe también el término *delirium* subsindromático para pacientes que presentan criterios incompletos del síndrome en escenarios de alta sospecha clínica (26).

## Criterios del Confusion Assessment Method\*<sup>17,32</sup>

El *Confusion Assessment Method* ha demostrado excelentes capacidades diagnósticas y una escasa variabilidad interobservador (Kappa: 0,81 a 1). Una revisión sistemática que combinó resultados de cinco estudios de alta calidad demostró una sensibilidad promedio del 94% (intervalo de confianza de 95%, rango 91 a 97%) y especificidad del 89% (intervalo de confianza de 95%, rango 85 a 94%)<sup>35</sup>. Similarmente, en una segunda revisión sistemática se encontró que el *Confusion Assessment Method* presentaba un Likelihood Ratio positivo de 9,6 con un intervalo de confianza de 95% con rango de 5,8 a 16,0, y Likelihood Ratio negativo de 0,16 con intervalo de confianza de 95% de rango 0,09 a 0,29<sup>31</sup>. Estos resultados, sumados a la facilidad de uso, hacen al *Confusion Assessment Method* la herramienta más recomendada para el diagnóstico<sup>2,17,31</sup>, incluso existiendo

una versión adaptada para pacientes en unidades de cuidados intensivos<sup>36</sup>.

Una vez que el médico ha diagnosticado el síndrome, corresponde iniciar una búsqueda sistemática respecto a sus causas para la que la importancia de la historia clínica y el examen físico no pueden ser subestimadas. Asimismo, resulta recomendable solicitar un estudio general con hemograma, glicemia, creatininemia, uremia, electrolitos plasmáticos e índices de actividad inflamatoria a los que se complementan pruebas específicas según la sospecha del especialista a cargo<sup>17,30</sup>. Considerando que las infecciones urinarias y la neumonía son causas frecuentes de *delirium*, hay autores que han recomendado agregar estas pruebas al panel de rutina al enfrentarse a un paciente con *delirium* sin causa precisada<sup>4</sup>. Sin embargo, el uso rutinario de punción lumbar, tomografía computarizada de encéfalo y electroencefalografía no parece recomendable en pacientes en los que no haya sospecha clínica de patologías relacionadas, por un aparente bajo rendimiento en escenarios no seleccionados<sup>17,37</sup>.

### Delirium y demencia

Como se mencionó anteriormente, el *delirium* y la demencia están estrechamente relacionados, siendo la última un factor de riesgo muy importante para el desarrollo del primero<sup>1,2,10,11,24,26</sup>. No obstante, es relevante distinguir entre ambas entidades, puesto que el diagnóstico de un síndrome confusional agudo denota urgencia tanto diagnóstica como terapéutica.

A pesar que algunos síntomas de demencia pueden emular *delirium*, existen varias diferencias que pueden tenerse en consideración. En primer lugar, los síntomas cognitivos de demencia suelen ser crónicos, lentamente progresivos y no se caracterizan por el déficit de atención<sup>38,39</sup>. La forma más frecuente de demencia, la enfermedad de Alzheimer<sup>40,41</sup>, inicia con problemas de memoria progresivos, siendo las alteraciones de la percepción signos de una enfermedad más avanzada. En esto radica la importancia de conocer el estado cognitivo basal de cada paciente, por lo que la historia de familiares o cercanos puede ser invaluable en permitir reconocer cambios agudos respecto a éste.

Sin embargo, mención especial debe hacerse a la demencia por cuerpos de Lewy, por cuanto ésta puede presentar desde sus inicios alteraciones cognitivas, con alucinaciones visuales vívidas, alteraciones del sueño y fluctuaciones del nivel de conciencia<sup>42,43</sup>. Esta forma de presentación se acompaña de parkinsonismo, elemento que puede ser de utilidad para la diferenciación. Existe una consideración terapéutica ligada a la fisiopatología de la enfermedad, que es que estos pacientes son especialmente sensibles a los neurolepticos, por lo que otras alternativas terapéuticas deben ser consideradas al tratar *delirium* entre pacientes con demencia por cuerpos de Lewy.

### Tratamiento

Si bien es cierto el *delirium* puede denotar una enfermedad subyacente grave y que requiera atención

médica hospitalaria, no debe olvidarse que este cuadro corresponde a un resultado entre una noxa y un paciente con distintos grados de vulnerabilidad. Por tanto, en ocasiones, enfermedades relativamente benignas, modificaciones farmacológicas o cambios ambientales pueden desencadenar el síndrome, en cuyo caso la hospitalización puede no ser requerida<sup>17</sup>.

Existen variadas medidas terapéuticas que pueden tomarse para prevenir y tratar el *delirium*, clasificadas ampliamente en farmacológicas y no-farmacológicas<sup>18,23,30</sup>.

### Medidas no farmacológicas

Las medidas no-farmacológicas son la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con *delirium*<sup>17,30</sup> y pueden instaurarse no sólo como terapia una vez establecida la enfermedad, sino que también como medidas de prevención primaria para pacientes en riesgo. Las medidas generales incluyen la vigilancia de la hidratación, nutrición apropiada, evitar la inmovilidad con programas de deambulación/movilización precoz intrahospitalaria, mantención de un tránsito intestinal apropiado, analgesia, minimización de procedimientos invasivos y control por equipos de geriatría para la detección de *delirium* como la prescripción segura de fármacos durante la hospitalización<sup>44,45</sup>.

Otras medidas que han sido utilizadas para reducir la incidencia de *delirium* son las llamadas intervenciones multicomponentes. En ellas se realizan medidas específicas orientadas a tratar factores de riesgo de desarrollar *delirium*, incluyéndose la reorientación diaria, la evitación de la privación sensorial mediante la suplementación de ayudas técnicas según sea apropiado (lentes, audífonos), la provisión de calendario/reloj en habitaciones además de proveer objetos familiares en este lugar<sup>46</sup>. Aunque dos revisiones sistemáticas<sup>47,48</sup> no han sido categóricas respecto a la eficacia de estas intervenciones, dos ensayos clínicos aleatorizados han mostrado beneficios en la reducción de la incidencia de *delirium* tanto en pacientes hospitalizados por fractura de cadera<sup>45</sup> como en sala de medicina interna<sup>46</sup>. La magnitud del beneficio es significativa tanto estadística como clínicamente, con riesgos relativos de 0,40 (intervalo de confianza de 95%, con rango de 0,18 a 0,89)<sup>45</sup> y 0,42 (intervalo de confianza de 95%, con rango de 0,19 a 0,92) y números necesarios a tratar de 6<sup>45</sup> y 13<sup>46</sup> en pacientes con fractura de cadera y medicina interna, respectivamente.

### Medidas farmacológicas

El tratamiento farmacológico del *delirium* está fundamentalmente orientado al control de los síntomas, siendo los neurolepticos el tratamiento más habitual. En general, salvo pocas excepciones, las benzodiazepinas son terapia de segunda línea en el manejo de esta condición<sup>17,30,49</sup>.

**Neurolepticos.** Son la piedra angular del control de síntomas en *delirium*, a pesar de que hay relativamente poca información para documentar su eficacia entre estos

pacientes proveniente fundamentalmente de estudios pequeños<sup>50,51</sup>. Estos fármacos ejercen su acción a través del antagonismo de receptores dopaminérgicos centrales (D2) y se clasifican ampliamente en típicos (haloperidol, droperidol, clorpromazina, entre otros) y atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona, entre otros)<sup>52</sup>. Entre los primeros, el más utilizado es el haloperidol endovenoso para el control de síntomas. La administración debiera ser en dosis bajas, de 0,5 a 1 mg endovenoso por vez hasta un máximo de 3,0 mg al día, para mantener la aparición de reacciones adversas lo más baja posible sin comprometer la eficacia terapéutica. El haloperidol toma de 30 a 60 minutos en iniciar sus efectos y, con dosis a este nivel, la severidad de los síntomas de *delirium* no son significativamente distintas que las apreciadas con atípicos como olanzapina y risperidona (Odds Ratio 0,63; intervalo de confianza de 95%, rango 0,29 a 1,38;  $p = 0,25$ )<sup>22,50</sup>. Dosis superiores de haloperidol ( $> 4,5$  mg al día) se asocian con una incidencia significativamente mayor de eventos adversos, especialmente extrapiramidales, pero también debe considerarse a la prolongación del intervalo QT y a la torsión de puntas como riesgos inherentes a esta familia de fármacos. En este sentido es recomendable tomar un electrocardiograma basal previo a la utilización de estos medicamentos<sup>51-53</sup>. Si bien no se ha demostrado que el uso profiláctico de haloperidol reduzca la incidencia de *delirium*<sup>47</sup>, un ensayo clínico aleatorizado detectó reducciones en la duración total y severidad del mismo entre adultos mayores con fractura de cadera<sup>54</sup>.

Los antipsicóticos atípicos tienen menos efectos adversos, pero son más costosos que haloperidol sin haber demostrado diferencias en eficacia significativas<sup>50,55,56</sup>. Sin embargo, se los prefiere en caso de que el enfermo vaya a requerir terapia por muchos días o para pacientes afectos de cualquier forma de parkinsonismo, como aquellos con demencia por cuerpos de Lewy<sup>42,43</sup>. Opciones de uso frecuente incluyen a la quetiapina (25 a 50 mg al día) o risperidona (0,5 a 3 mg al día). Pese a lo anterior, debe intentar limitarse su uso lo más posible, por cuanto existe evidencia de que su uso prolongado puede incrementar el riesgo de muerte o accidentes vasculares cerebrales entre pacientes con demencia<sup>57,58</sup>.

**Benzodiazepinas.** Esta familia de fármacos cuenta con muy poca evidencia para sustentar su uso en *delirium*<sup>59</sup>. En general, a menos que se trate de un escenario especial, esta familia de fármacos son considerados una segunda línea en el tratamiento del *delirium*, por cuanto pueden presentar reacciones paradójales que incrementen la sintomatología o sobresedación<sup>60-62</sup>. Sin embargo, estos fármacos son prescritos con frecuencia para el tratamiento de esta condición, lo que puede incluso incrementar su incidencia<sup>63</sup>. El fármaco más estudiado es el lorazepam en dosis de 0,5 a 1 mg<sup>59-61</sup>, siendo su uso especialmente recomendado para casos en que los neurolepticos estén contraindicados o se sospeche abstinencia alcohólica o a benzodiazepinas dentro de los desencadenantes del síndrome.

**Dexmedetomidina.** Habitualmente se emplea en escenarios de cuidados intensivos, es un agonista alfa 2

selectivo con efectos ansiolíticos y sedantes sin inducir depresión respiratoria<sup>64</sup>. Fuera de estos últimos, presenta efectos cardiovasculares describiéndose principalmente bradicardia e hipotensión. Es considerado un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento del *delirium* a la luz de los resultados obtenidos en ensayos clínicos en cirugía cardiovascular<sup>65</sup> y pacientes críticamente enfermos<sup>60,62</sup>.

**Inhibidores de colinesterasa.** Estos fármacos, habitualmente utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer<sup>41,66</sup>, incrementan la disponibilidad de acetilcolina a nivel central, neurotransmisor crucial en la patogénesis del *delirium*<sup>3,14</sup>. No obstante, a la fecha no existe evidencia de que sean fármacos de utilidad, de hecho existe potencial daño en términos de mayor mortalidad y duración del síndrome<sup>67</sup>.

### Pronóstico

El *delirium* se asocia en forma categórica e independiente a peores resultados globales tanto para pacientes como para prestadores de salud. Varias cohortes y revisiones sistemáticas han detectado mayor mortalidad, deterioro cognitivo, dependencia funcional con consecuentes incrementos en tasas de institucionalización y caídas accidentales, entre otros resultados, para los pacientes que presentan *delirium*<sup>22,68-70</sup>.

Desde la perspectiva de los prestadores de salud, el *delirium* también se asocia a mayores costos globales. En promedio, se ha estimado que el *delirium* encarece la hospitalización en 2.500 dólares por cada paciente que lo padece, incrementando la carga del sistema de salud estadounidense en 6.900 millones de dólares anuales<sup>26,29</sup>.

### Conclusión

El caso presentado anteriormente corresponde a un episodio de *delirium*. Existen algunos factores de riesgo relevantes, como la edad y el antecedente de deterioro cognitivo, y precipitantes, incluyendo la neumonía y la misma hospitalización. El caso puede manejarse sintomáticamente prescribiendo haloperidol, pero es de crucial importancia la detección de potenciales nuevos desencadenantes para el desarrollo de la complicación, como la prescripción de fármacos inapropiados, el desarrollo de trastornos hidroelectrolíticos, hipoglucemia o un derrame pleural. Es importante considerar medidas de prevención no farmacológicas en pacientes en riesgo de presentar *delirium*, por cuanto éste se asocia a mayor mortalidad y deterioro cognitivo.

### Notas

#### Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo/investigación; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable.



## Referencias

1. Inouye SK. Current Concepts: Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1157-65. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Alvarez Fernandez B, Formiga F, Gomez R. Delirium in hospitalised older persons: review. *J Nutr Health Aging*. 2008 Apr;12(4):246-51. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3:S3. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
4. Han JH, Wilson A, Ely EW. Delirium in the older emergency department patient: a quiet epidemic. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 Aug 1;28(3):611-31. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JWW, Truman B, Gordon S, et al. 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 Jan;32(1):106-12. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2006 Jul;35(4):350-64. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008 Jul;65(1):34-41. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. McNicol L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2003 May;51(5):591-8. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin. Sci*. 1999 May;96(5):461-6. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):773-5. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*. 2012 Jul 4;308(1):73-81. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Van Der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998 Fall;11(3):138-45; discussion 157-8. [↑](#) | [CrossRef](#) |
13. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med*. 2012 Dec;38(12):1965-73. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 Sep-Oct;10(5):330-4. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Trzepacz P. Anticholinergic Model For Delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996 Oct;1(4):294-303. [↑](#) | [PubMed](#) |
16. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000 Apr;5(2):149-53. [↑](#) | [PubMed](#) |
17. Marcantonio ER. In the clinic. Delirium. *Ann Intern Med*. 2011 Jun 7;154(11):ITC61. [↑](#) | [PubMed](#) |
18. Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ*. 2001 Jan 20;322(7279):144-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Siami S, Annane D, Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit Care Clin*. 2008 Jan;24(1):67-82-viii. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry*. 2008 Apr 17;8 Suppl 1:S5. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
21. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994 Jan 12;271(2):134-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Fox GC, Weinstein EJ, Nazir A, et al. Delirium in hospitalized patients: Implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research-A systematic evidence review. *J Hosp Med*. 2012 Sep;7(7):580-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Miller MO. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients. *Am Fam Physician*. 2008 Dec 1;78(11):1265-70. [↑](#) | [PubMed](#) |
24. Bagri AS, Rico A, Ruiz JG. Evaluation and management of the elderly patient at risk for postoperative delirium. *Clin Geriatr Med*. 2008 Nov 1;24(4):667-86, viii. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996 Mar 20;275(11):852-7. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ*. 2007 Apr 21;334(7598):842-6. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug 1;107(31-32):543-51. [↑](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
28. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PHJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ*. 2012;344:e420. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
29. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J, for the Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for Prevention of Delirium. *Ann Intern Med*. 2011 Jun 7;154(11):746-51. [↑](#) | [PubMed](#) |
30. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R, Guideline Development Group. Diagnosis, prevention,

- and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c3704. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA*. 2010 Aug 18;304(7):779–86. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  32. 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 Dec 15;113(12):941–8. ↑ | [PubMed](#) |
  33. O'Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing*. 1999 Mar;28(2):115–9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  34. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):850–7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  35. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: A Systematic Review of Current Usage. *J Am Geriatr Soc*. 56(5):823–30. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  36. 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 Dec 5;286(21):2703–10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  37. Hirano LA, Bogardus ST, Saluja S, Leo-Summers L, Inouye SK. Clinical yield of computed tomography brain scans in older general medical patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Apr;54(4):587–92. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  38. Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG. Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am*. 2011 Jun;34(2):275–94, vii. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  39. Robillard A. Clinical diagnosis of dementia. *Alzheimer's and Dementia*. 2007 Oct;3(4):292–8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  40. Alzheimer's Association, Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011 Mar;7(2):208–44. ↑ | [PubMed](#) |
  41. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338:b158. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  42. Ferman TJ, Boeve BF. Dementia with Lewy bodies. *Neurologic clinics*. 2007 Aug 1;25(3):741–60, vii. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  43. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician*. 2006 Apr 1;73(7):1223–9. ↑ | [PubMed](#) |
  44. Inouye SK, Bogardus ST, 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 Mar 4;340(9):669–76. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  45. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001 May;49(5):516–22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  46. Martinez FT, Tobar C, Beddings CI, Vallejo G, Fuentes P. Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention. *Age Ageing*. 2012 Sep;41(5):629–34. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  47. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563. ↑ | [PubMed](#) |
  48. Milisen K, Lemiengre J, Braes T, Foreman MD. Multicomponent intervention strategies for managing delirium in hospitalized older people: systematic review. *J Adv Nurs*. 2005 Oct;52(1):79–90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  49. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*. 2008 Oct 1;24(4):657–722, vii. ↑ | [PubMed](#) |
  50. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005594. ↑ | [PubMed](#) |
  51. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults--a systematic evidence review. *J Gen Intern Med*. 2009 Jul;24(7):848–53. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  52. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov 1;158(11):1774–82. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  53. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 1;81(5):617–22. ↑ | [PubMed](#) |
  54. Kalisvaart KJ, De Jonghe JFM, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TCG, 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 Oct;53(10):1658–66. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  55. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):444–9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  56. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004 Mar;65(3):348–53. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  57. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005 Oct 19;294(15):1934–43. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  58. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191–210. ↑ | [PubMed](#) |
  59. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006379. ↑ | [PubMed](#) |

60. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Dec 12;298(22):2644–53. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
61. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):231–7. ↑ | [PubMed](#) |
62. 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 Feb 4;301(5):489–99. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
63. Carnes M, Howell T, Rosenberg M, Francis J, Hildebrand C, Knuppel J. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Feb;51(2):234–9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
64. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. 2009 Jul 1;25(3):451–69, vii. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
65. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009 Apr;50(3):206–17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
66. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *CIA*. 2008;3(2):211–25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
67. van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, 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 Nov 27;376(9755):1829–37. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
68. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 25;162(4):457–63. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
69. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753–62. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
70. Corsinovi L, Bo M, Ricauda Aimonino N, Marinello R, Gariglio F, Marchetto C, et al. Predictors of falls and hospitalization outcomes in elderly patients admitted to an acute geriatric unit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(1):142–5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



## Tablas y figuras

<p><i>Enfermedades Médicas Agudas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis (Infección Urinaria, Neumonía, Colangitis, Colecistitis, Meningitis, etc).</li> <li>• Accidente cerebrovascular (Isquémico, Hemorragia subaracnoidea, etc)</li> <li>• Hipoglicemia</li> <li>• Hipoxia</li> <li>• Deshidratación</li> <li>• Retención aguda de orina o fecal.</li> <li>• Alteraciones Hidroelectrolíticas</li> <li>• Crisis convulsivas</li> <li>• Dolor</li> <li>• Fiebre</li> </ul>
<p><i>Fármacos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiacepinas (Diazepam, Alprazolam, Midazolam, Clordiazepoxido)</li> <li>• Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina)</li> <li>• Antihistamínicos (Clorfenamina, Difenhidramina, Hidroxicina, Ranitidina)</li> <li>• Anticonvulsivantes (Fenitoína, Fenobarbital, Primidona)</li> <li>• Anticolinérgicos (Oxibutinina, Trihexifenidilo)</li> <li>• Analgésicos opioides (Meperidina)</li> <li>• Antiparkinsonianos (Levodopa - Carbidopa, Amantadina)</li> <li>• Hidrato de Cloral</li> <li>• Esteroides (Prednisona, Metilprednisolona)</li> </ul>
<p><i>Asociado a Intervenciones</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios ambientales (Hospitalización)</li> <li>• Cateterización de vías urinarias.</li> <li>• Cirugía / Anestesia</li> </ul>

**Tabla I.** Gatillantes frecuentes en el desarrollo de delirium<sup>4,17,21</sup>

**1.- Inicio agudo y curso fluctuante**

¿Existe evidencia de una alteración aguda de conciencia respecto a lo basal?

¿Fluctúa el estado de conciencia del paciente durante el día?

**2.- Inatención**

¿Hay evidencias de dificultad en la capacidad de mantener atención del paciente (se distrae fácilmente, hay dificultades en inversión de series automáticas, deletrear una palabra al revés, entre otras)?

**3.- Pensamiento desorganizado**

¿El paciente tiene un discurso con ideas de curso poco claro o ilógico, mantiene conversaciones inconexas o alterna el tópico de conversación en forma impredecible?

**4.- Nivel de conciencia alterado**

¿Está el paciente hiperalerta, letárgico, en estupor o comatoso?

\*El diagnóstico de *delirium* requiere la presencia de los primeros dos criterios y adicionalmente la presencia del tercer o cuarto criterio.

**Correspondencia a:**

<sup>(1)</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas  
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso  
Hontaneda 2664  
Edificio Dr. Bruno Gunther Schaffeld  
Valparaíso, Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.