

11241



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL
CURSO DE PSIQUIATRÍA GENERAL
HOSPITAL DE PSIQUIATRÍA "SAN FERNANDO"**

**ESTUDIO ABIERTO DEL USO DE
RIVASTIGMINA COMPARADO CONTRA
OLANZAPINA Y RISPERIDONA EN LAS
MANIFESTACIONES COGNITIVAS DEL
DELIRIUM.**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
PSIQUIATRA GENERAL**

**PRESENTA:
DR. LEONEL JARAMILLO VILLANUEVA**

ASESORES:

**DR. CARLOS CAMPILLO SERRANO
DR. FELIPE VÁZQUEZ ESTUPIÑÁN**

*CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
OFICINA DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL,
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.*



IMSS

MÉXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Vo. Bo.
Alejandro Díaz Martínez
DR. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL
CURSO DE PSIQUIATRÍA GENERAL

TRABAJO DE TESIS PARA TITULACIÓN EN PSIQUIATRÍA
GENERACIÓN 1999-2003

TÍTULO

Estudio abierto del uso de Rivastigmina comparado contra Olanzapina y Risperidona en las manifestaciones cognitivas del Delirium.

TUTORES

ASESOR METODOLÓGICO:

-Dr. Carlos Campillo Serrano

Jefe del servicio de Neuropsiquiatría en el Instituto de Neurología y Neuropsiquiatría

ASESOR TEÓRICO:

-Dr. Felipe Vázquez Estupiñán

Médico Psiquiatra con Maestría en Investigación, adscrito al H. De Especialidades CMN S. XXI.

LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

-Servicio de Psiquiatría del hospital de Especialidades CMN S. XXI

-Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN S. XXI

RESIDENTE

-Dr. Leonel Jaramillo Villanueva

Sede Hospital de Psiquiátrico San Fernando

Índice

Nombre y firma de los asesores.....	3
Prólogo.....	4
Título.....	5
Marco Teórico.....	6
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Planteamiento del problema.....	14
Hipótesis.....	15
Variables.....	16
Definiciones operacionales.....	18
Criterios de Inclusión.....	19
Criterios de no inclusión.....	20
Criterios de Exclusión.....	21
Tipos de estudio.....	22
Método.....	23
Resultados.....	27
Discusión.....	28
Conclusión.....	32
Tabla 1 variables Demográficas.....	33
Tabla 2.....	34
Tabla 3.....	35
Tabla 4.....	36
Figura 1 Mejoría en la cognición.....	37
Bibliografía.....	38

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL
CURSO DE PSIQUIATRÍA GENERAL

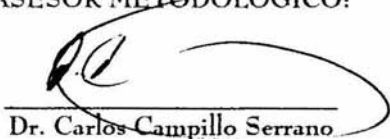
TRABAJO DE TESIS PARA TITULACIÓN EN PSIQUIATRÍA
GENERACIÓN 1999-2003

TÍTULO

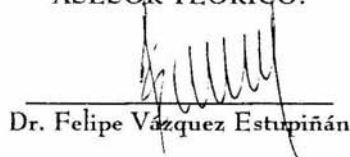
Estudio abierto del uso de Rivastigmina comparado contra Olanzapina y Risperidona en las manifestaciones cognitivas del Delirium.

TUTORES

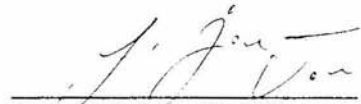
ASESOR METODOLÓGICO:


Dr. Carlos Campillo Serrano

ASESOR TEÓRICO:


Dr. Felipe Vázquez Estupiñán

RESIDENTE


Dr. Leonel Jaramillo Villanueva



PRÓLOGO

“Una pequeña retribución”

A todas las personas que contribuyeron con su sabiduría y su apoyo incondicional. A las que hicieron posible mi entrenamiento en los cuatro años de especialidad como psiquiatra general y sobre todo a mi familia: Betsy, Celesthe y Yonathan que me brindaron su apoyo y su tolerancia para terminar mis estudios... A todos ellos les brindo el máximo tributo a la justicia del ser humano “el agradecimiento” y les dedico este trabajo de Tesis como una pequeña retribución.

Sinceramente.

*Dr.: Leonel Jaramillo Villanueva
Psiquiatra General*

TÍTULO

Estudio abierto del uso de Rivastigmina comparada
contra Olanzapina y Risperidona en las
manifestaciones cognitivas del Delirium.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Por **definición**, el Delirium es un estado confusional agudo transitorio de base orgánica que modifica la conciencia. Se manifiesta por alteraciones en la cognición y el estado de alerta, se acompaña de disturbios en el ciclo sueño vigilia y la conducta psicomotriz (1)

Es uno de los trastornos mentales más frecuentes en los hospitales generales con un rango de 10 al 30% en los servicios de admisión (15,50), la **prevalencia** en la población general es de 0.4% en adultos mayores de 18 años, y por arriba de 55 años se incrementa al 1.1% (50)

El delirium es un síndrome que se manifiesta por disfunción cerebral y puede ser causado por un amplio rango de factores orgánicos en el 80 a 95% de los casos (1,2)

La importancia del delirium radica en su mortalidad y **pronóstico**, a menudo es un preludio de muerte o evoluciona a demencia (1, del 15 al 13). Breford (71) reporta que el 33% de 4000 pacientes que presentaron delirium, murieron en el primer mes, (70) otros hospitales generales refiere la mortalidad entre el 37% y el 18% de los pacientes con delirium. (1,27)

El cuadro clínico que predomina en el delirium está dado por las fallas cognitivas, entre ellas tenemos:

A) Percepción: hay una disminución en la capacidad para discriminar, integrar conceptos y distinguir con claridad las imágenes oníricas de una alucinación. Hay macropsias, micropsias, polyopsias, distormofopsias.

B) Pensamiento, se encuentra desorganizado y fragmentado, la capacidad de razonamiento, abstracción, juicio, planeación y la capacidad para resolver problemas están reducidas; se pierde el pensamiento lógico y secuencial; hay actitud paranoide, delirios persecutorios pobremente estructurados.

C) La memoria se ve disminuida, específicamente la memoria de retención y la reciente así como la disminución de la capacidad de aprendizaje.

D) La orientación se altera típicamente en la vivencia del tiempo, hay desconocimiento de familiares.

E) Puede haber distractibilidad, la claridad de la advertencia del self y del medio ambiente está opacada; la fluctuación en la atención es una característica de esta entidad clínica y este hecho permite observar al paciente con momentos de lucidez alternados con momentos de menor accesibilidad. La disminución de la atención condiciona una pobre capacidad de respuesta a estímulos selectivos (mover, sustraer, aumentar la atención y dirigir los procesos mentales están disminuidos) el alerta o la vigilancia pueden estar normales o aumentados. (1)

Diversas teorías han surgido para explicar la **Patogénesis** del Delirium, entre ellas, el sistema colinérgico ha ocupado la atención de diversos investigadores:

1) Los Estudios clásicos escritos por Engel y Romano (68) señalan que la disminución del metabolismo oxidativo cerebral está relacionada con una reducción del flujo sanguíneo cortical, que se traduce en un EEG lento por disminución del ritmo alfa y el incremento de la actividad theta; el grado de desorganización encontrado es proporcional al deterioro cognitivo el cual se manifiesta por apatía, disminución del estado de alerta y de la actividad psicomotriz.

Cualquier enfermedad, lesión cerebral, encefalopatía o agente tóxico que cause reducción en el suplemento de oxígeno cerebral o la utilización de sustratos para la actividad metabólica del cerebro puede causar Delirium (25, 27,44)

2)Blass y Plum, proponen que la disminución del metabolismo oxidativo cerebral da como resultado una reducción en la síntesis de acetilcolina, lo que constituye un común denominador en las encefalopatías tóxico-metabólicas y una de tantas manifestaciones de esta encefalopatía es el delirium (70)

3)Numerosos estudios de los 60s, demuestran que el Delirium puede inducirse experimentalmente en sujetos con la administración de agentes anticolinérgicos y puede revertirse con inhibidores de la colinesterasa (67, 71 69)

Se ha correlacionado directamente la presencia de delirium con la actividad anticolinérgica en concentraciones equivalentes de atropina oscilantes en 23.0 a 15 pmol/ml, existe evidencia que niveles mayores a 0.83pml/ml en sangre son capaces de deteriorar la capacidad de auto cuidado en los adultos mayores (45,46,43) las características de este Delirium son estados de agitación con alucinaciones; sustancias como la escopolamina deprimen la porción inhibitoria del sistema reticular activador por disminución directa de la Ach, lo que puede explicar la alteración del sensorium, la atención y el Delirium agitado (24,38,51).

La disminución de el umbral de excitación cortical junto con la inhibición del sistema reticular activador puede ser el mecanismo causal de las alucinaciones visuales y el delirium agitado (26,49).

4)Itil y Fink, postula desequilibrio central entre mecanismos colinérgicos y adrenérgicos, con la disminución del metabolismo cerebral oxidativo y la consecuente reducción en la síntesis de neurotransmisores especialmente acetilcolina, este desequilibrio parece jugar un papel de mayor importancia en el rol de la patogenia del Delirium.(27, 38, 71)

Aunque sabemos que en la fisiopatología del Delirium intervienen múltiples neurotransmisores se ha implicado a la acetilcolina como uno de los mecanismos principales en la producción del delirium (27, 49, 51)

5)Las alteraciones en la dopamina, son también causa de Delirium; existe relación recíproca entre la actividad colinérgica y dopaminérgica en el cerebro (51), esta es consistente con actividad dopaminérgica excesiva en el Delirium y una reducción en la descarga de acetilcolina, cuando existe hipoxia.(27, 29, 31,47),

6)Se ha implicado al aumento de serotonina como se observa en el snd. serotoninérgico, el Delirium séptico y en el Delirium postcardiotomía (27).

7)Alteraciones gabaérgicas. El incremento de la actividad gabaérgica con el consecuente incremento de los niveles glutamato y glutamina que disminuyen la descarga de la acetilcolina durante la hipoxia. También se ha asociado a un incremento en los niveles de B-endorfina plasmática, estos pueden verse modificados por el uso de glucocorticoides (27,28)

8)Otros mecanismos asociados al Delirium, son el uso de drogas antihistaminicas por sus propiedades anticolinérgicas o a través del incremento de catecolaminas y serotonina. Las citoquinas, el interferón 1 Alfa, la interleucina 1 y 2 , las linfocinas de las células Killer también se han implicado en la producción del Delirium, el factor de necrosis tumoral alfa que impactan la sobre vida neuronal por inhibición de la actividad del factor de crecimiento neuronal y de somatostatina.(27,29, 92).

Durante las últimas 4 décadas se han incrementado el número de reportes que relaciona las neuronas colinérgicas con las funciones de memoria y aprendizaje(3,14, 45, 41,74), los estudios realizados en

animales y humanos sugieren que la relación entre el sistema colinérgico con la memoria esta en la plasticidad de las sinapsis corticales y en la dependencia colinérgica de las estructuras límbicas que involucran los procesos de memoria (14,51) especialmente el complejo hipocampal el cual está ampliamente estudiado (14).

El objetivo principal en el tratamiento del Delirium es mejorar la cognición y disminuir los problemas conductuales (15), bajo este criterio se han empleado los sedantes para mejorar la agitación pero estos pueden empeorar el deterioro cognitivo.

Los antipsicóticos son hasta el momento la piedra angular del tratamiento farmacológico; han demostrado efectividad clínica en pacientes con hiperactividad y generalmente mejoran la cognición (15,75,76,77). El haloperidol se ha preferido por que tiene menos metabolitos y menos efectos secundarios (sedantes, hipotensores, anticolinérgicos), sin embargo su potencia antipsicótica incrementa el riesgo de efectos extrapiramidales (15, 31, 47,etc), se describen reacciones agudas como disquinesia, incluyendo torticolis, gesticulaciones y otros movimientos involuntarios con una prevalencia del 12%, aun que algunos autores refieren el 75% para los efectos extrapiramidales producidos por haloperidol (16,31).

También se ha descrito el Snd. Neuroléptico maligno como una reacción aguda con una prevalencia de 2.4% (17, 18) Dichos efectos secundarios representan dificultades en el manejo seguro de los Neurolépticos.

Los Antipsicóticos atípicos: también señalados útiles para el tratamiento agudo (15,81,85), diversos reportes validan la eficacia y seguridad de la Olanzapina (81,83,84,86,87,91) así como el impacto en el tiempo de hospitalización (82).

Las evidencias encontradas para la Risperidona en los ancianos hacen referencia a una buena tolerancia (81,88,89,90,93).

Diversos estudios han comprobado que los procolinérgicos tienen mayor eficacia para revertir el deterioro de la memoria y la cognición en general, que el uso de agonistas catecolaminérgicos que disminuyen o interfieren con la recaptura de dopamina y norepinefrina (3,14,16,38,42).

El uso de procolinérgicos como reforzadores de la actividad colinérgica, es una estrategia que ha demostrado ser benéfica para restaurar las alteraciones cognitivas que se presentan en los pacientes con Alzheimer (19 etc) además de repercutir en la mejora significativa de cooperación, delirios, memoria alucinaciones, depresión, agresión, agitación y conductas motoras aberrantes (20,49, 55,56,57 etc). Sustancias como la fisostigmina usada en intoxicaciones por medicamentos con actividad anticolinérgica ha demostrado eficacia en el síndrome central anticolinérgico, este síndrome se caracteriza por agitación, desorientación, alucinaciones visuales, ansiedad, estupor y coma (29, 36, 42,) el mecanismo de acción implica un aumento en el flujo sanguíneo cerebral que mejora el metabolismo (30, del 30 el 19,20,21,23,25) y la disponibilidad de acetilcolina en el sistema reticular activador y los ganglios basales (24, 26, 49).

La Rivastigmina es un inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa a nivel central y de la enzima butyrylcolinesterasa, disminuye la actividad de ambas mediante la unión reversible con estas enzimas mayor a 10 hr (58, 64), esta acción puede detectarse después de 1.2 hr con dosis de 6mg/día (58) el porcentaje de esta inhibición para ambas enzimas es 61% a dosis de 12mg/día (58,62). La concentración máxima en plasma de este fármaco se alcanza después de la administración oral entre 0.8 y 1.67hrs. (58, 59), su absorción está por arriba de 96% de la dosis oral. Se elimina en un 90%

después de 24 hrs de administrarse. Permaneció en LCR desde los primeros 12 minutos hasta 12 hrs después de 12 hrs de la dosis final administrada. (58, 60)

Su baja unión a proteínas plasmáticas y bajo metabolismo por el sistema microsomal P450 asegura una baja interacción medicamentosa (58,60,66) No requiere estudios de rutina (63).

Sus efectos sobre la actividad colinérgica están descritos en diversos estudios sobre Alzheimer (5,6,7,8,58,61,63); En la demencia con cuerpos de Lewys que se ha relacionado con depleción extensa de la neurotransmisión colinérgica a nivel cortical y mayor deterioro cognitivo comparada con la demencia tipo Alzheimer (6,9,10) Se ha demostrado una disminución significativa del deterioro cognitivo, la atención y las manifestaciones neuropsiquiátricas, así como mejoría en las actividades de la vida diaria (5,7, 11,12).

Diversos estudios (7, 58, 65) señalan los siguientes efectos secundarios, la náusea, vómito, diarrea y disminución de peso en el 7% de pacientes con dosis altas. Otros efectos como el tremor, cambios en la presión arterial, bradicardia, fatiga vértigo, cefalea, en la sobredosis del medicamento (46mg) se ha reportado síncope, incontinencia urinaria, fasciculaciones linguales con resolución espontánea al suspender el medicamento . Dosis de 4-6 mg/día mostraron mayor seguridad y demostraron ser efectivas (58) Cabe mencionar que los efectos gastrointestinales mejoraron con el uso de antieméticos.

Respecto al tratamiento del Delirium con Rivastigmina no existen precedentes, en la revisión del Medline de 1966 al 2001 solo encontramos la experiencia del Dr Fischer(13) del hospital universitario en Viena Austria quien reporta el tratamiento de un cuadro de Delirium por intoxicación con litio, el cual remitió en 48 Hrs con el uso de Rivastigmina a dosis de 1.5mg dos veces por día, el mecanismo de acción antidelirium de este medicamento se desconoce en este caso sobre todo por que el litio no tiene efectos anticolinérgicos. Por otro lado hay casos reportados del uso de Donepezilo en pacientes con demencia de cuerpos de Lewis y Delirium con respuestas dramáticas a dicho medicamento (37).

JUSTIFICACIÓN

- a) Por las razones mencionadas con el uso de los antipsicóticos,
- b) Por la especificidad del tratamiento con procolinérgicos para el deterioro cognitivo y las alteraciones de memoria.
- c) Y por la escasa información en el tratamiento de Delirium con procolinérgicos (13,15, 37) consideramos que el uso de Rivastigmina en el tratamiento del Delirium agudo puede favorecer la evolución del cuadro.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Comprobar que el tratamiento con Neurolépticos atípicos y Rivastigmina favorece las manifestaciones cognitivas del Delirium a corto plazo.

Objetivos Específicos:

- Evaluar los cambios agudos en la severidad del Delirium en el tratamiento con Rivastigmina y Neurolépticos atípicos.
- Evaluar la seguridad del tratamiento con Rivastigmina en el tratamiento agudo del Delirium.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El empleo de Rivastigmina más Neurolépticos Atípicos en el Delirium tiene mayor eficacia para mejorar la cognición a corto plazo que el uso exclusivo de Neurolépticos atípicos?

HIPÓTESIS

- La terapia con Rivastigmina más Neurolépticos Atípicos en el tratamiento del Delirium, es más eficaz para mejorar la cognición a corto plazo que la terapia sola con Neurolépticos Atípicos.

VARIABLES

Variables Independientes:

El tratamiento con Neurolépticos Atípicos

El tratamiento con Neurolépticos Atípicos + Rivastigmina.

Variables Dependientes:

Deterioro cognitivo en el Delirium

Medición de variables:

Variable dependiente: se medirá mediante la escala: MMSE.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- **Delirium**: Se considera para fines de este estudio a aquellos pacientes que cumplan con los criterios del DSM IV para Delirium, implica alteraciones cognitivas y de atención (conciencia, advertencia)
- **Deterioro cognitivo**: para fines de este estudio se considera como la dificultad en las siguientes áreas:
 - **Memoria** (registro, retención y nombrar palabras) y aprendizaje (adquisición y manejo de nueva información)
 - **Atención** (lucidez) y concentración (sostenimiento de la atención)
 - **Pensamiento** (por disminución en la solución de problemas y en la capacidad de abstracción, desorganizado e incoherente)
 - (que implica dificultades para comprender y encontrar las palabras)
- **Conciencia**: Proceso mental integrador de las Funciones mentales superiores, mediante el cual nos percatamos del yo y del entorno en el dominio del tiempo y el espacio; su alteración se manifiesta por:
 - Alteración en la **advertencia o estado de despierto** (despierto, obnubilación, embotamiento, somnolencia, sopor, coma)
 - Alteración para **percibir el medio ambiente** (percepción del tiempo y espacio, alteración senso-perceptual, incapacidad para discriminar preceptos y símbolos)
 - Alteración en la **auto-percepción** (reconocimiento de si mismo, de conceptos, de aspectos autobiográficos)
 - Alteración en la capacidad de **compresión e interpretación** que se traduce en dificultades para reconocer o confundir la información nueva y preexistente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Episodio de Delirium con alteraciones cognitivas marcadas.
- Edad 18 a 90 años
- Cualquier sexo
- Grado escolar primaria o mayor.
- Pacientes en quienes se sospeche etiología por: a) Enfermedades primarias cerebrales (como infecciones, neoplasias, traumas, epilepsias, hipoxia cerebral), b) Enfermedades sistémicas que afectan al cerebro, C) Intoxicaciones con sustancias exógenas (medicamentos con efectos anticolinérgicos).

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Delirium tremens
- Analfabetismo
- Pacientes con Delirium producido por supresión de sustancias, snd post-conmocional,
- Infarto agudo al miocardio.
- Bradicardia , T/A diastólica por debajo de 70 mmHg
- EPOC, Asma
- Úlcera péptica
- Colitis.
- Enfermedad de Parkinson

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Abandono de tratamiento
- Alta voluntaria
- Familiares que no firmen el consentimiento informado

TIPO DE ESTUDIO

Estudio comparativo, ciego al evaluador, aleatorizado, de corte Transversal.

MÉTODO

- **La muestra:** Se incluirán pacientes de 18 a 90 años con diagnóstico de Delirium basado en los criterios del DSM IV.
- **Procedimiento para obtener la muestra:** Se aceptarán pacientes del Hospital de Especialidades del CMN S XXI que se encuentren en los servicios de urgencias u hospitalización, que cumplan los criterios del DSM IV para Delirium, en el tiempo comprendido entre 1 de septiembre de 2001 al 30 de noviembre del 2002. A los pacientes se les dará un número aleatorizado de acuerdo a la tabla de Random Sampling Numbers (94) para asignarlos a cualquiera de los 4 grupos experimentales. Los pacientes que al momento de su captación presenten agitación psicomotriz, podrán ser ingresados a cualquiera de los 4 grupos pero siempre tendrán manejo con Neuroléptico.
- **Características de los grupos experimentales:** Consistirá en una muestra de 32 pacientes que cumplan los criterios de inclusión para episodio de Delirium y que recibirán la maniobra de la variable independiente. Serán repartidos equitativamente en los 4 grupos experimentales mediante la tabla de Random Sampling Numbers.
 - 1) Pacientes con Delirium que serán tratados con Olanzapina
 - 2) Pacientes con Delirium tratados con Olanzapina + Rivastigmina
 - 3) Pacientes con Delirium tratados con Risperidona + Rivastigmina
 - 4) Pacientes con Delirium tratados con Risperidona.
 - 5) Pacientes con Delirium y tratamiento médico exclusivamente libre de psicofármacos.
- **Instrumentos de medición y evaluación:**
 - Se usarán instrumentos clinimétricos validados para la población hispana.
 - Para determinar la severidad del Delirium se requerirá la puntuación de la escala de Delirium de Trezpacz (78) Se aplicará en la línea base y al sexto día.
 - Escala de MMES (79,80) la cual evalúa la cognición en las siguientes áreas: orientación, memoria, atención y cálculo, lenguaje, área visoespacial. Se considerará mejoría cuando exista remisión de los síntomas en un 30h% de la escala de evaluación. Se harán 4 evaluaciones: basal y en los días 2, 4 y 6.
 - Serán aplicados por Leonel Jaramillo Villanueva, quien hará la evaluación ciega al tratamiento.
 - Se evaluará la capacidad de auto cuidado del paciente en base a la escala del KATZ.

- Se tomará en cuenta la evolución clínica de la enfermedad de base que presente el paciente, mediante una escala de evaluación clínica global que incluye los siguientes Items.
 - Temperatura: Parámetros normales: 36.5-37.5° C
 - T/A: Sistólica >160 mmHg, Diastólica >100mmHg
 - FC: 110 X min.
 - Glicemia: Parámetros normales 70 - 110 mg/dL
 - Creatinina: 0.4 - 1.2 mg/dL
 - Nitrógeno Ureico: 5.00 – 23.00 mg/dL
 - Na: 136 – 146 mEq/L
 - K: 3.5 – 5.1mEq/L
 - Leucocitos Totales: Parámetros normales de 4.6 a 10.2 10^3 /ul
 - Hematocrito: 48.4 – 53.6%
 - Glasgow: puntaje normal 15

En base a estas variables fisiológicas se tomaron 3 parámetros de evaluación:

- 0= Sin mejoría del cuadro clínico
- 1= Mejoría clínica
- 2= Empeoramiento del cuadro o Complicaciones.

Los criterios para los parámetros mencionados son los siguientes:

-Mejoría clínica: De 11 parámetros monitorizados, se tomó como mejoría la regulación de al menos el 50% de las variables fisiológicas a sus parámetros normales.

-Empeoramiento o complicación cuando se registraba alteración en el 50% de las variables fisiológicas en a la línea base y/o infecciones agregadas, sépsis, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, emergencias hipertensivas, descontrol metabólico, eventos vasculares agregados y disminución en la puntuación de la escala de Glasgow durante la evaluación.

-Sin mejoría cuando el paciente no registraba cambios en sus parámetros de la línea base o cuando los cambios registrados no correspondían a ninguno de los dos criterios antes mencionados.

Se evaluó la seguridad del tratamiento en base a los efectos secundarios que presente la terapéutica en ambos grupos, tomando en cuenta lo siguiente:

- Efectos extrapiramidales
- Efectos secundarios de los 3 medicamentos.
- Datos de intoxicación por cualquiera de los dos medicamentos
- Rivastigmina:
 - Signos nicotínicos: miosis, náusea, vómito, cólico abdominal, diarrea, contracciones involuntarias, fasciculaciones, parálisis respiratoria.
 - Signos muscarínicos: hipersalivación, defecación y micción involuntarias, sudoración, lagrimeo, bradicardia e hipotensión
- Haloperidol:
 - Signos Extrapiramidales: -----
 - Snd neuroléptico maligno ----

- **Tratamiento:**

- Rivastigmina: dosis inicial 1.5Mg/12 hr, al tercer día se incrementara 1.5 Mg y al cuarto día 1.5Mg más (dosis total 6Mg-día)
- Olanzapina Iniciada a dosis de 5 Mg/día ajustada a los requerimientos del paciente con el mínimo de efectos secundarios.
- Risperidona Inicio con 2 mg y ajustes a requerimientos del paciente con el mínimo de efectos secundarios.
- El tratamiento será aplicado por el servicio de psiquiatría del hospital en cuestión, Personal ajeno al evaluador.
- Tiempo del tratamiento Experimental: 8 días para el estudio y posteriormente continuación del mismo si fuese necesario.
- Uso de otros fármacos: Se evitaran los anticolinérgicos, las Benzodiazepinas. Podrán usarse antieméticos y en caso de intoxicación por Rivastigmina se usará atropina.
- Medidas emergentes en caso de efectos secundarios:
 - Mediante la observación clínica y la toma de signos vitales. Se buscarán datos de intoxicación, signos nicotínicos (miosis, náusea, vómito, cólico abdominal, diarrea, contracciones involuntarias, fasciculaciones, parálisis respiratoria) signos muscarínicos (hipersalivación, defecación y micción involuntarias, sudoración, lagrimeo, bradicardia e hipotensión)
 - Se utilizará tratamiento específico y altamente efectivo (58, 49), Atropina IV dosis inicial de 2 a 4 mg, con repetición de la dosis cada 5 a 10 min hasta que desaparezcan los signos muscarínicos y también si reaparecen. Hasta un margen aproximado de 50Mg/en el primer día, posteriormente 1 a 2 Mg VO por el tiempo que duren los síntomas.

- Medidas generales de apoyo 1) Cese de la exposición, 2) Mantenimiento de la vía aérea adecuada incluyendo aspiración endobronquial. 3) Respiración artificial si es necesaria 4) administración de O₂, 5) tratamiento de convulsiones con Diazepam de 5 a 10Mg IV.

EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizara mediante análisis no paramétrico – ANOVA

El tamaño de la muestra se estimó utilizando el programa GPOWER diseñados por Faul F. Y Erdfelder E. De Bonn University, Dep. of Psychology. Con un tamaño del efecto de 0.25, un alfa de 0.05, el valor crítico de F fue de 2.9 con un poder de 77%.

RESULTADOS

Se analizaron 36 pacientes del CMN SXXI, en el periodo comprendido entre Septiembre 2001 a Diciembre 2002, dichos pacientes cumplieron con los criterios del DSM IV para Delirium y firmaron el consentimiento informado. 4 pacientes de la muestra total se tomaron como grupo control para identificar la evolución natural del Delirium, ninguno de estos 4 recibió psicofármacos, su único tratamiento fue la intervención de los médicos internistas y los medicamentos utilizados para la enfermedad de base y sus complicaciones.

La edad, el número de episodios previos de Delirium y el nivel académico no mostró diferencias significativas entre los grupos con el análisis ANOVA. (tabla 1).

La mejoría del Delirium en los 7 días de tratamiento con el análisis estadístico ANOVA nos muestra que en el grupo II (Olanzapina + Rivastigmina) EL 70% de los pacientes mejoran, con intervalos de confianza de 58% A 83% (tabla 3); al aplicar análisis de comparación múltiple LSD, el grupo II comparado con el grupo libre de tratamiento(V), tenemos una diferencia significativa ($P = 0.34$). Con una diferencia de puntuación de 11 en la escala DRS comparado contra el grupo libre de tratamiento y un intervalo de confianza para la puntuación de 2.6 a 19.23.

En la evaluación de la cognición al 7º día, con el análisis ANOVA muestra una media de 24.25 puntos en el grupo II con intervalo de confianza de 19 a 28 puntos. Al aplicar el análisis de comparación múltiple LSD la diferencia es significativa en el grupo II comparado con el grupo libre de tratamiento ($P = 0.015$) con una diferencia de puntuación en la escala MMSE de 10.75 puntos. Los grupos I, II y III, no difieren significativamente en la mejoría de la puntuación del MMSE, en promedio fue de 10 puntos para los 3 grupos (fig. 1).

Se analizaron otras variables que pueden modificar los resultados, entre ellas tenemos:

El análisis del efecto anticolinérgico de los fármacos usados en los 5 grupos, el promedio de fármacos anticolinérgicos usados por grupo fue de 2 y no se encontraron diferencias significativas. La severidad del Delirium en la línea base del tratamiento no fue estadísticamente significativa en los 5 grupos ($P = 0.244$).

No se encontró diferencia en el cuadros clínicos de los cinco grupos(tabla 3).

Se estudió el efecto de los días de evolución mediante análisis no paramétrico, la media para todos los grupos fue de 12 días y no hubo diferencias significativas entre los grupos ($P = 0.589$).

Referente a los diagnósticos, todos los pacientes presentaron más de una causa, el promedio para los 36 pacientes fue de 2 causas médicas. Se tomaron en cuenta los diagnósticos psiquiátricos previos: 9 demencias, 3 trastornos depresivos, DOC y trastorno orgánico delirante, alcoholismo. La distribución de los pacientes con demencia fue proporcional en grupos, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.

Del análisis de la mejoría entre los pacientes demenciados y los no demenciados encontramos que responden igual al tratamiento con Rivastigmina.

La dosis promedio de Olanzapina fue de 4.84Mg, con SD 1.95, El promedio para la Risperidona fue de 1.40Mg, SD 1.1. El promedio de Rivastigmina 4.71Mg SD 1.72(tabla 4)

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO

De los 16 pacientes que recibieron Rivastigmina el 50% presentó urgencia urinaria, Urgencia fecal 1.5% (2), vómito 12.5% (2), Taquicardia 12.5% (2), dolor abdominal 12.5% (2), dolor muscular 12.5% (2), diarrea 6.25% (1), pérdida de apetito 6.25% (1), disuria 6.25% (1), Insomnio 6.25% (1), dolor abdominal.

De los 16 pacientes que recibieron Olanzapina el 81.25% (13) presentaron efectos de sedación, el 50% (8) de los pacientes presentó temblor fino de extremidades, 37.5% (6) presentó rigidez muscular, 18.75% (3) presentaron disartria, 12.5% (2) presentó sialorrea, 12.5% (2) franca rueda dentada, 12.5% (2) sequedad de boca, 6.25% (1) Hipotensión

De los 16 pacientes que recibieron Risperidona, 68.75% (11) presentaron efectos de sedación, 37.5% (6) taquicardia sinusal mayor a 110 latidos por minuto, 31.25% (5) Temblor fino distal, 31.25% (5) rigidez muscular, 25% (4) Cefalea, 25% (4) Sialorrea, 12.5% (2) Náusea, 6.25% (1) Rueda dentada, 6.25% (1) Hipertensión, 6.25% (1) Vértigo.

Se evaluaron los efectos extrapiramidales con la escala de Di Mascio (dar referencia) encontrándose que de los 32 pacientes con tratamiento antipsicótico 56% (18) de los pacientes presentó efectos extrapiramidales leves como temblor o discreta rigidez muscular y el 9% (3) presentó efectos extrapiramidales moderados como rueda dentada.

No hubo efectos secundarios a largo plazo como distonías o disquinecias tardías.

No se presentaron reacciones adversas de gravedad como el neuroleptico maligno. Los efectos secundarios fueron manejados con ajustes en la disminución del fármaco. No se registraron datos de intoxicación farmacológica que ameritaran manejo con Antagonistas colinérgicos o Agonistas dopaminérgicos.

La mortalidad registrada en este estudio fue de 15% (5), similar a la reportada en la literatura. Dos pacientes fallecieron a los 7 y 30 días respectivamente, después de haber concluido el tratamiento. Las causas de los decesos fueron complicaciones médicas asociadas a su patología de base.

DISCUSIÓN

- Las dosis administrada de Rivastigmina se encuentran por debajo de las dosis recomendadas para los pacientes con Demencia, sin embargo respondieron igual los pacientes con demencia y los pacientes sin ella. la media para los 16 pacientes que recibieron Rivastigmina fue de 4.7 Mg. comparado con los 6 a 12 Mg. recomendados en las demencias. La dosis que manejamos en este estudio fue dos veces superior a los registros de reportes de casos(13).
- El promedio de la dosis de Olanzapina fue de 4.84 comparado con otros autores que han usado 8.2mg y reportan una mejoría del 50% en el DRS (87) en nuestro estudio obtuvimos el 61% de mejoría, muy similar al reporte ya mencionado.
- Los efectos secundarios extrapiramidales para la risperidona y la olanzapina (< 35%) son iguales a otros estudios que han usado los mismos fármacos (86) y mucho menores comparados contra los del haloperidol que se reportan hasta en 75% (16,31). Sin embargo los efectos de sedación son relativamente significativos alcanzando hasta un 50% con la olanzapina. Respecto a los efectos secundarios de la Rivastigmina no significaron riesgo alguno o molestia significativa en los pacientes.
- En el MMSE no hay diferencia significativas el promedio de puntuación mejorada en los 7 días de tratamiento fue de 10 puntos y tampoco hay diferencias con el grupo 5, sin embargo al tomar exclusivamente la evaluación del día 7, se abre una diferencia significativa del gpo. 2 Vs el 5, esta puede deberse a que la mejoría del MMSE esta en relación al tiempo del tratamiento, es decir la respuesta sería mejor a largo plazo que acorto plazo.
- La mejoría al 7º día en el MMSE fue mayor en los grupos II y III con una diferencia de 3 puntos con respecto al grupo I y de 6 con Risperidona, finalmente parece que este último medicamento fue el menos eficaz y el que más parecido tuvo con el grupo V(el grupo libre de psicofármacos).
- Para el DRS también se va abriendo una diferencia conforme pasan más días, de tal suerte que al 7º día la mayor diferencia en puntuación se encuentra en el grupo II que al compararlo con el gpo. V, la diferencia en puntuación haciende a 8, esta diferencia no es significativa. Aquí fue más significativo que el grupo II empieza con 26.75 y termina con 7.87 lo que hace una diferencia de 18 puntos, comparado con el grupo V que empieza con 24.25 y termina al 7º día con 16.25 lo que da una diferencia de 8 puntos. Entonces la mejoría tomando en cuenta los 7 días de tratamiento fue de 70% para el gpo. II y de 36% para el grupo V. Esto podría explicarse por que el tratamiento para el Delirium tiene efectos inmediato en la respuesta conductual, el insomnio y la tranquilidad del paciente, cosa que no se da en las alteraciones cognitivas como ya mencionamos en el párrafo anterior.

- Los grupos I, II y III mejoran la escala DRS por arriba del 60%, a diferencia del grupo IV que apenas alcanza el 42% sin diferenciarse mucho del grupo V 36%, esto nos dice que farmacológicamente la combinación (procolinérgico + antipsicótico atípico) no fue significativamente mejor que la olanzapina sola y que la risperidona no brindo mucha diferencia del tratamiento médico. Lo cual nos hace pensar que el beneficio que recibirían los pacientes con el tratamiento combinado en la complejidad del cuadro de Delirium no es significativamente mayor al que se esperaría de con Olanzapina como monoterapia, estos datos tendría que ser analizado con estudios posteriores puesto que nuestro estudio se limito al tratamiento agudo (de siete días) lo que nos impidió corroborar que el tratamiento combinado tuviera diferencias significativas específicamente en la cognición, sin embargo nuestros resultados demuestran que se requiere mayor tiempo de tratamiento con procolinérgicos para mejorar la cognición.
- En este trabajo el tratamiento médico exclusivo mejora al paciente hasta en un 36% en la escala DRS en 7 días de tratamiento a diferencia del TX combinado que mejora hasta en un 70%, esta es razón suficiente para implementar el tratamiento.
- Cualquiera de los dos tratamientos (el combinado o la olanzapina) es mejor que el tratamiento médico exclusivo. Y la combinación, Risperidona + Rivastigmina resulta más eficaz que la Risperidona como monoterapia.
- En este estudio también pudimos corroborar las dificultades existentes en los diferentes servicios hospitalarios para identificar y diagnosticar adecuadamente el Delirium, el diagnóstico emitido con mayor frecuencia por los especialistas no psiquiatras fue el trastorno Depresivo Mayor, la falta de un pleno conocimiento del trastorno llevó a estos médicos tratantes a minimizar los riesgos de secuelas y la utilidad del tratamiento psicofarmacológico.
- La aplicación de la escala para movimientos extrapiramidales de Di Mascio tiene ciertas limitación en la evaluación de la marcha ya que no todos los pacientes se encuentran en condiciones de caminar.
- La edad tuvo un efecto inverso en el MMSE, es decir a mayor edad menor mejoría en el MMSE, sin embargo esto no influyó en los resultados puesto que los 4 grupos presentaron un efecto equitativo de la aleatorización.
- El efecto sedante de los medicamentos se presentó hasta en el 50% de los pacientes que fueron tratados con Olanzapina y en un 37% en los pacientes con Risperidona, Aun que dicho efecto puede alterar la medición del estado cognoscitivo, en nuestro estudio no representó un factor significativo en los resultados puesto que mejoró más la puntuación en la escala del MMSE en los pacientes tratados con Olanzapina los cuales presentaron mayor sedación.

CONSIDERACIONES PARA ESTUDIOS POSTERIORES

- En estudios posteriores sería conveniente la evaluación cognitiva en diferentes horarios durante el mismo día con el fin de obtener un promedio más significativa del estado cognoscitivo y evitar las variaciones cognitivas que se presentan en el transcurso del día.
- Es necesario realizar un tratamiento más prolongado con este tipo de fármacos que están muy relacionados con la fisiopatología del Delirium, y que también se investigue las repercusiones que presentan los pacientes con estos cuadros confusionales así como el impacto que pueden tener los psicofármacos para disminuir los riesgos de secuelas.
- La evaluación de la actividad en los pacientes con la escala KATZ no reflejó una mejoría significativa que correlacionara por lo menos con la mejoría al 7º día del MMSE, esto puede deberse a la tendencia de los familiares a invalidar al propio paciente proporcionándole ayuda excesiva sin permitirle la autosuficiencia.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio la combinación Rivastigmina con neurolépticos atípicos no resultó más eficaz para mejorar la cognición a corto plazo que la monoterapia con Risperidona u Olanzapina.

Sin embargo, la severidad del Delirium en el tratamiento a corto plazo se vio significativamente modificada con el tratamiento combinado comparado con el tratamiento médico exclusivo. A su vez la mejoría en la cognición fue significativa con el tratamiento combinado hasta el 7º día lo que nos habla de que tratamientos mayores a siete días podrían resultar en una mejoría más significativa de la cognición.

También comprobamos que la Olanzapina mejoran la puntuación en el DRS por arriba del 60% y el MMSE por arriba de 8 puntos

El uso de procolinérgicos en el Delirium o su combinación con antipsicóticos no genera efectos secundarios significativos ni conlleva riesgo para los pacientes con estados agudos confusionales. Por su parte, los antipsicóticos atípicos son seguros para este tipo de pacientes y sus efectos secundarios son de leves a nulos.

Nuestro trabajo, es el primer estudio controlado que usa la medicación procolinérgica para el tratamiento del Delirium, representa una base para estudios posteriores donde se considere que la mejoría de la cognición en el Delirium tratado con procolinérgicos y antipsicóticos atípicos o con Olanzapina exclusivamente se presenta de forma lenta pero mucho más rápida que el tratamiento médico exclusivo, esto con el fin de incidir en una rápida recuperación y en menores secuelas como son las alteraciones de memoria, concentración y la misma demencia.

Tabla 1 Variables demográficas

GRUPO	SEXO		TIPO DE DELIRIUM		
	Femenino	Masculino	Hipoactivo	Hiperactivo	Mixto
1	5	3	2	3	3
2	3	5	2	6	0
3	5	3	2	6	0
4	5	3	2	3	3
5	0	4	1	2	1

Tabla 2. variables demográficas

GRUPO	EDAD Mean \pm SD	N. ESCOLAR Mean \pm SD	No. EPISODIOS Mean \pm SD
1	67 \pm 19	9 \pm 4	0.87 \pm 0.99
2	61 \pm 16	10 \pm 3	0.37 \pm 1.06
3	61 \pm 24	7 \pm 3	1.12 \pm 1.88
4	57 \pm 23	10 \pm 3	0.37 \pm 1.06
5	66 \pm 17	10 \pm 3	0.25 \pm 0.50

Tabla 3 Mejoría por grupos

GRUPO	MMSE 7 DÍA Mean \pm SD	MMSE Mean \pm SD	DRS Mean(%) \pm SD
1	21.25 \pm 7.14	10.12 \pm 7.91	61.45 \pm 34.12
2	24.25 \pm 5.23	10.62 \pm 4.40	70.66 \pm 15.14
3	24.12 \pm 5.46	10.75 \pm 7.10	62.12 \pm 27.50
4	18.00 \pm 8.12	4.50 \pm 6.36	42.07 \pm 34.87
5	13.50 \pm 8.38	4.75 \pm 6.60	35.97 \pm 40.76

Tabla 4 Dosis de Psicofármacos

	OLANZAPINA Mean \pm SD(Mg)	RISPERIDONA Mean \pm SD(Mg)	RIVASTIGMINA Mean \pm SD(Mg)
1	5.00 \pm 2.31	-----	-----
2	4.68 \pm 1.60	-----	4.56 \pm 1.39
3	-----	1.06 \pm 0.41	4.87 \pm 2.08
4	-----	1.75 \pm 1.79	-----
TOTAL	4.84 \pm 1.95	1.40 \pm 1.10	4.71 \pm 1.72

Falta página

N° 37

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Z.J. Lipowski, Delirium (acute confusional States). JAMA 1987;285:1789-1792.
- 2) Z.J. Lipowski Transient Cognitive(delirium, acute confusional states)in the Elderly; Am J psychiatry 140:11,November 1983
- 3) David A.Drachman; memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role?; Neurology 27:783-790, August 1977
- 4) Joseph Francis; David Martin; Wishwa N Kapoor; A prospective study of delirium in hospitalized elderly; JAMA, February 263:1097-1101, 1990
- 5) Ian McKeith, Teodoro Del Ser, PierFranco Spano, Murat Emre et al. Efficacy of Rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. The Lancet 356;dic16,2000: 2031-2036
- 6) Jeffrey L Cummings. Commentary: Cholinesterase inhibitors: expanding applications. The Lancet 356 Dec 16,2000:2024-5.
- 7) Mayeux, Richard; Sano, Mary. Drug therapy: treatment of Alzheimer's disease. The new England journal of medicine 341 (22); 25 Nov 1999: 1670-1679
- 8) Janet Fricker. From mechanisms to drugs in Alzheimer's disease; The Lancet 1997 feb 15;349 (9050):480.
- 9) McKeith Ig, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy Bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology; 1996;47:1113-24
- 10) Perry EK Harountunian V, Davis KL, et al. al neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease Neuroreport 1994; 5:747-49
- 11)Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease; international ramdomised controlled trial. BMJ 1999; 318:633-8
- 12)Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartarate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately svere Alzheimer's disease. J Geriatric Psychopharmacol 1998; 1:55-65.
- 13)Fischer, Peter. Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor; Journal of Clinical Psychopharmacology 2001, 21 (1):118
- 14)David A. Drachman, Janet Leavitt. Human memory and the cholinergic system. Arch Neurol 1974;30:113-121
- 15)Meagher, Delirium: optimising management; BMJ 2001;322 (7279):144-149
- 16)Matthew B Weinger, Neal R. Swerdlow and Walter L. Millar. Acute prospective delirium and extrapyramidal signs in a previously healthy parturient; Anesth Analg 1988;67:291-5
- 17)Addonizio G, Susman VL,Roth SD; Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. Am J Psychiatry 1986; 143:1587-90.
- 18)Moyes D. Malignant hyperpirexia caused by trimeprazine. Br J Anesth 1973;45:1163-4
- 19)Elaine R. Peskind; Pharmacologic approaches to cognitive deficits in Alzheimer's disease; J Clin Psychiatry 1998;59 (suppl 9):22-6.
- 20)Murray A. Raskind; psychopharmacology of noncognitive abnormal behaviors in alzheimer's disease; J Clin Psychiatry 1998;59 (suppl 9): 28-32
- 21)Michel Elie, Francois Rousseau, martin cole, Francois primeau, jane McCusker, Francois Bellavance; 2000;163 (8): 977-981

- 22) Lipowski ZJ. Delirium: acute confusional state. Oxford: Oxford university press, 1990
- 23) Shaun T. O'Keefe, John N. Lavan, clinical significance of delirium subtypes in older people; *Age and Ageing* 1999;28:115-119.
- 24) Richard C.W. Hall., Michel K. Popkin, and Laudie E. Mchenery. Angel's Trumpet psychosis: A center nervous system anticholinergic syndrome. *Am J Psychiatry* 134: 3, March 1977
- 25) Ostfeld AM, Arguete A: Central nervous system effects of hyoscine in man. *J. Pharmacol Exp. Ther* 137:133-139, 1962 (no disponible, viene del articulo 24)
- 26) Longo VG: Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 116:198-208, 1956
- 27) Daniel Chan, and Nicholas J. Brennan, Delirium: Making the diagnosis improving the prognosis; *Geriatrics* 1999;54 (3):28-42
- 28) Stahl pg 306-331.
- 29) Paul C. Holinger and Harold L. Klawans; Reversal of tricyclic-overdosage-induced central anticholinergic syndrome by physostigmine, *Am J Psychiatry* 1976; 133(9):1018-1023
- 30) William E. Hoffman, Ronald F. Albrecht, David J. Miletich, Tomothy J. Hagen and Jame M. Cook; cerebrovascular and cerebral metabolic effects of physostigmine, Midazolam, and a benzodiazepine antagonist; *Anesth analg* 1986;65:639-44.
- 31) George A. Keepers, Valerie J. Clappison, Daniel E. Casey Initial Anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal Syndromes; *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1113-1117.
- 32) D.M Harris, Reversal by physostigmine of clozapine- induced delirium; *The Lancet* january 3, 1976
- 33) Casy D. Blitt, W. Clayton petty; Reversal of lorazepam delirium by physostigmine; *Anesthesia and analgesia*, 1975, 54 (5):607-608
- 34) Lynne T. Greene; Physostigmine treatment of anticholinergic-drug depression in postoperative patients; *Anesthesia and analgesia* 1971, 50 (2):222-226
- 35) Robert Orr. Reversal of daturastramonium delirium with physostigmine; *anesthesia and analgesia* 1975;54 (1)158.
- 36) Roger C. Duvoisin and Ronal Katz; Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine; *JAMA*; 1968;206 (9) 1963-1965
- 37) Daniel I. Kaufer, Karyn E. Catt, Oscar L. Lopez and Steven T. Dekosky; Dementia with Lewy bodies: response of delirium -like features donepezi!; *Neurology* 1998;51 (5):1512
- 38) David A. Drachman and Janet Leavitt, Are neurotransmitter systems specific for cognitive functions; *Neurology* 1975;28April: 349
- 39) Stuart J. Eisendrath, Beth Goldman, John Douglas, Linda Dimatteo and Craig Van Dyke; Meperidine Induced delirium. *Am J. Psychiatry* 1987; 144:1062-1065
- 40) A Deo HG Mehta, S Pathare, R Biniyala, PJ Mehta SD Mehtalia; Spontaneous reversal of atropine induced delirium in organophosphorus compound poisoning: an early sign of re-excretion; *JAPI* 1993; 41 (9):611
- 41) J.A. Deutsch, M.D. Hamburg and H. Dahl; Anticholinesterase induced Amnesia and its temporal aspects; *Science* 1966 January 151: 221-223.
- 42) Edward B. Crowell, Jr. Captain, and James S. Ketchum; the treatment of scopolamine-induced delirium with physostigmine; *Clinical Pharmacology and therapeutics*, 1976;8 (3) 409-414

- 43) Larry Tune, Suzanne Carr, Elizabeth Hoag and Tawnya Cooper; Anticholinergic effects of drug commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium; *Am J Psychiatry* 1992;149 (10): 1393-1394
- 44) Hannu Koponen, Juhani Partanen, Aripääkkönen, Esa Mattila, Paavo J Riekkinen; EEG spectral analysis in Delirium; *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989;52:980-985
- 45) Chiara Mussi, Rosaria Ferrari, Stefania Ascari and Gianfranco Salvioli; importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium; *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*; 1999;12:82-86.
- 46) Barry W. Rovner, Anthony David, Mary Jane Lucas-Blaustein, Bruce Conklin, Laura Filipp, and Larry Tune; self-care capacity and anticholinergic drug level in nursing home patients; *Am J Psychiatry*;1988;145 (1):107-109
- 47) H.L. Klawans and R. Rubovits; effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia; *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 1974;27:941-947
- 48) Eugene O'hare, Derike T. Wldon, Kris Bettin James Cleary and John R. Mach Jr. Serum Anticholinergic activity and behavior following atropine sulfate administration in the rat; *Pharmacology biochemsetry and behavior* 1997;56 (1):151-154
- 49) Gerald J. Savage and James T. Metzger, the prevention of postanesthetic delirium; *Plastic and reconstructive surgery*, 1978July; 62 (1):81-4.
- 50) Jesse R. Fann; The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues; *Sem Clin neuropsychiatry*; 2000;5 (2); 64-67
- 51) Paula T. Trzepacz; is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine; *sem clin neuropsychiatry*, 2000;5 (2)132-148.
- 52) Rose C. Van Der Mast; Delirium: the underlying pathophysiological mechanisms and the need for clinical research; *Journal of psychosomatic research* 1966; 41 (2) 109-113.
- 53) P Hartvig, L. Wiklund and B. Lindström; Pharmacokinetics of physostigmine after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in surgical patients; *Acta anaesthesiol Scand* 1986: 30: 177-182.
- 54) Johansson IM, Nordberg A; Pharmacokinetic studies of cholinesterase inhibitors; *Acta Neurol Scand* 1993 Suppl. 149:22-25
- 55) M.L Furey, P Pietrini, J.V. Haxby, *Science* 2000;290:2315.
- 56) Trevor W. Robbins, Mitul A. Mehta, Barbara J. Shakian, *Science* 200;290:2275-76
- 57) M.L. Furey, P. Pietrini, G.E. Alexander, M.J. Mentis, J. Zscapepanik, U. Shetty, N.H. Greig, H.W. Holloway, M.B.Schapiro and U.Freo; Time course of pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of physostigmine assessed by functional brain imaging in humans in humans; *Pharmacology Biochemistry and behavior*.2000;66 (3):475-481.
- 58) Michael W. Jann, Pharm. D. Rivastigmine, a new generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease; *Pharmacotherapy* 2000;20 (1): 1-12.
- 59) Kennedy JS, Polinsky RJ, Johnson B, Loosen P, Enz A, Laplanche R, Schmidt D, Mancione LC, Parris WC, Ebert MH; preferential cerebrospinal fluid acetylcholinesterase inhibition by Rivastigmine in humans; *J Clin Psychopharmacol* 1999 dec; 19 (6): 513-21
- 60) Polinsky RJ; clinical pharmacology of Rivastigmine: a new generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease; *Clin Ther* 1998 jul-aug; 20 (4): 634-47
- 61) Crisom ML; pharmacokinetics and drug interaction of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease; *Pharmacotherapy* 1998 Mar-Apr,18 (2 Pt 2): 47-54.

- 62) Cutler NR, Polinsky RJ, Sramek JJ, Enz A, Jhee SS, Mancione L, Hourani J, Zolnouni P; *Acta Neurologica Scand* 1998 Apr; 97 (4): 244-50
- 63) Grossberg G, Desai A. Review of Rivastigmine and its clinical applications in Alzheimer's disease and related disorders; *Expert Opin Pharmacother* 2001 Apr, 2 (4): 653-66
- 64) Weinstock M, Razin M, Chorev M, Enz A; Pharmacological evaluation of phenyl-carbamates as CNS selective acetylcholinesterase inhibitors; *J Neural Transm Suppl* 1994; 43: 219-25g
- 65) Forette F, Anand R, Gharabawi G; A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of Rivastigmine (Exelon); *Eur J Neurol* 1999 Jul; (4):423-9
- 66) Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J; Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with Rivastigmine and twenty-two classes of medications; *Int J Geriatric Psychiatry* 2000 Mar; 15 (3):242-7
- 67) Lipowski ZJ: *Delirium: Acute brain failure in man*; Springfield Ill Charles C Thomas publishers, 1980
- 68) Engel GL, Romano J; Delirium a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis* 1959; 9: 260-277
- 69) Hodkinson H.M.: mental impairment in the elderly. *J.R. Coll Physicians Lond* 1973;7:305-317
- 70) Medication for the elderly. *J.R. Coll Physicians Lond* ;1984;18:7-17
- 71) Organic mental impairment in the elderly. *J.R. Coll Physicians Lond* 1981; 15:141-167
- 72) Blass J.P. Plum F: *Metabolic encephalopathies in older adults*, in Katzman R, Terry RD (eds): *the Neurology of Aging*. Philadelphia, FA Davis C Publishers, 1983: 189-220
- 73) Itil T, Fink M: Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavior correlations. *J Nerv Ment Dis*; 1966;143: 492-507
- 74) Ostfeld AM, Machne X, Unna KR; the effects of atropine on the electroencephalogram and behavior in man, *J Pharmacol Exo Ther* 1960;128:265-272.
- 75) American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.
- 76) Breitbart W, Marrot R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of the delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:231-237.
- 77) Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6:66-67
- 78) Paula T. Trzepacz, Robert W. Baker, and Joel Greenhouse; A symptom rating scale for delirium; *Psychiatry Research*; 1987 May 5; 23:89-97
- 79) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. *J Psychiatry Research*; 1975; 12:189-98.
- 80) Becerra B, Ortega – Soto H, Torner C, Validez y reproductibilidad del examen cognoscitivo breve (mini-mental state examination) en una unidad de cuidados especiales de un hospital psiquiátrico. *Salud Mental* 1992 15:
- 81) Riva E, Nobili A, Trecate F. "Judicious" use of neuroleptic drugs in the treatment of behavioral symptoms in the course of Alzheimer disease. *Recenti progressi in medicina* 89 (11):598-603, 1998 Nov.
- 82) Davis MP, Dickerson ED. Olanzapine another psychotropic. *Am J of Hospice and Palliative Care*. 18 (2):129-32, 2001 Mar-Apr.

- 83) Kim KS, Pac CU, Chae JH, Bahk WM, Jun T. An open pilot trial of Olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 55 (5): 515-9, 2001 Oct.
 - 84) Passik SD, Cooper M. Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with Olanzapine. *J of Pain and Symptom Management* 17 (3):219-23, 1999 Mar.
 - 85) Young BK, Camicilo R, Ganzini L. Neuropsychiatric adverse effects of antiparkinsonian drugs. Characteristics, evaluation and treatment. *Drugs and Aging* 10 (5):367-83, 1997 May.
 - 86) Solomons K, Geiger O. Olanzapine use in the elderly: a retrospective analysis. *Canadian J. of Psychiatry / Revue Canadienne de Psychiatrie*. 45 (2):151-5, 2000 Mar.
 - 87) Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatic* 39(5):422-30, 1998 Sept-Oct.
 - 88) Furmag KM, DeLeon OA, Sinha SB, Jobe TH, Gaviria M. Psychosis in medical conditions: response to risperidone. *Gen Hosp Psychiatry* 19 (3):223-8 1997 May.
 - 89) Sipahimalani A. Use of Risperidone in delirium: Case reports. *Annals of Clinical Psychiatry*. 9 (2):105-7, 1997 Jun
 - 90) Thorpe L. The treatment of psychotic disorder in late life. *Canadian J. of Psych.-Revue Canadienne de Psychiatrie*. 42 Suppl. 1: 19S-27S. 1997 Jun.
 - 91) Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, Nomikos G, Trzepacz PT, Gilmore JA, Rotelli MD, and Cols. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer's Disease. *International J of Geriatric psychiatry*. 16 Suppl 1: S24-32, 2001 Dec.
 - 92) Broadhurst Caroline; Wilson Ken, Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *The British J. of Psychiatry* 179:PP 288-9, 2001
 - 93) Parnetti L, Amici S, Lanari A. Pharmacological treatment of non-cognitive disturbances in dementia disorders. *Mechanisms of Ageing and Development* 122 (16):2063-9, 2001 Nov.
 - 94) P. Armitage, G Berry; *Statistical methods in medical research :The random sampling numbers*; Blackwed, scientific publications second edition, 1987. 518-519.
 - Goodman y Gilman; *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 7ª edit, Argentina 1988, PP: 112-138 editorial Médica Panamericana S.A.
-