

Rev Soc Esp Dolor
2015; 22(2): 62-68

Síndrome confusional: échale la culpa a los opioides...

M. Fernández Hernández¹, R.M. Santillán Fernández¹, E. Rodríguez Rodríguez², D. Bouzas Pérez³
y J.M. Carceller Malo¹

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ³Medicina Física y Rehabilitación. Hospital de Laredo. Cantabria

Fernández Hernández M, Santillán Fernández RM, Rodríguez Rodríguez E, Bouzas Pérez D, Carceller Malo JM. Síndrome confusional: échale la culpa a los opioides.... Rev Soc Esp Dolor 2015; 22(2): 62-68.

ABSTRACT

A 42-year-old male with precedents of alcoholism, abuse of cocaine and fracture of right tibial plateau of six months of evolution that was treated surgically, at a first time, and required multiple reinterventions for infection of the surgical wound and osteomyelitis. The patient presented depressive syndrome and was polymedicated with endovenous antibiotics and opioids, and oral formulations of benzodiazepines, analgesics and rescue medicaments (distraneurine, bromazepam, pregabalina, paracetamol, metamizol, tramadol, Enantyun[®] and morphine). The patient was presenting especially pain of neuropathic type with a VAS of 8, so benzodiazepines were suspended and analgesia is changed by oral route: Pregabalina (150 mg-0-150 mg), amitriptilina (0-0-25 mg), Oxycontin[®] (10-0-10 mg) and paracetamol 1 g/8 h. When the decrease of opioids dose was possible for good pain control, the patient presents an important stupor in the night, without answering to stimuli and obey orders, which it alternates with important psychomotor agitation, incoherence in language and disconnection with the environment. This symptomatology persists.

The habitual doctors of the patient were believing in an over-dosage of opioids as origin of the symptomatology.

In this case we would have to make a differential diagnosis with the principal reasons of confusional syndrome with: Blood poisoning, endocarditis, cerebral abscesses or stroke, orthopaedic

(hip and knee), postoperative delirium, drugs (opioids or tricyclics).

The polymedication was suspected as main cause of the symptomatology, though the only thing that seems to be clear is that the psychomotor agitation was due to an abstinence syndrome to opioids, but it was necessary to look for another reason for the repeated decrease of the level of conscience. The postoperative delirium is very feasible in this patient, though the consulted literature does not give great evidence on which medication used for the anesthetics could caused the confusional syndrome.

A great number of alterations of the behavior are associated with cerebral strokes in the territory of the cerebral artery right average. A confusional syndrome in 13-48 % of the patients in the acute phase of a cerebral stroke. A 12 % of the cerebral strokes occurs in patients younger of 45-year-old, being the way of presentation of very diverse systemic or local diseases, nonetheless, in 40 % of the cases are unnoticed.

The confusional syndrome is underdiagnosed. The false myths on the opioids, the opiofobia and the low knowledge of this medication carry to a therapeutic breach by the patients and/or sanitary personnel. The syndrome of abstinence has to be counted when we diminish dose of opioids taken chronically. It is important to follow a scheme of differential diagnosis to assure ourselves the accurate diagnosis of the underlying pathology.

Key words: Confusional syndrome. Opioids. Cerebral stroke.

RESUMEN

Varón de 42 años con antecedentes de alcoholismo, abuso de cocaína y fractura de meseta tibial derecha de seis meses de evolución que se trató quirúrgicamente, inicialmente, y precisa de múltiples reintervenciones por infección de la herida quirúrgica y osteomyelitis.

El paciente presentaba ánimo depresivo y estaba polimedcado: antibióticos endovenosos y opioides, BZD, analgésicos y fármacos coadyuvantes v.o. (distraneurine, bromazepam, pregabalina, paracetamol, metamizol, tramadol, Enantyun[®] y morfina).

El paciente presentaba sobre todo dolor de tipo neuropático con un EVA de 8, por lo que se suspenden las BZD y se pauta analgesia por vía oral: pregabalina (150 mg-0-150 mg), amitriptilina (0-0-25 mg), Oxycontin® (10-0-10 mg) y paracetamol 1 g/8 h. Cuando se plantea la disminución de la dosis de opioide por buen control del dolor, debuta con un cuadro de estupor importante por la noche, sin responder a estímulos ni obedecer órdenes, que alterna con agitación psicomotriz importante, incoherencia en el lenguaje y desconexión con el medio. Este cuadro persiste.

Los médicos habituales del paciente creían en una sobredosificación de opioide como origen del cuadro.

En este caso tendríamos que hacer un diagnóstico diferencial con las principales causas de síndrome confusional con: septicemia, endocarditis, abscesos cerebrales, ortopédica (cadera y rodilla), delirio postoperatorio, toma de opioides o tricíclicos.

La polimedicación era sospechada como causa principal del cuadro, si bien lo único que parece claro es que la agitación psicomotriz se debía a un síndrome de abstinencia a opioides, pero había que buscar otra causa para la disminución reiterada del nivel de consciencia.

El delirio postoperatorio es muy factible en este paciente, aunque la literatura consultada no aporta mucha evidencia sobre que la medicación usada para las anestésicas de este paciente sean las precipitantes de este cuadro.

Una gran variedad de alteraciones del comportamiento se ven asociadas a infartos cerebrales en el territorio de la arteria cerebral media derecha. El síndrome confusional aparece en el 13-48 % de los pacientes en la fase aguda de un infarto cerebral. Un 12 % de los ACVA se dan en pacientes menores de 45 años, siendo el modo de presentación de muy diversas enfermedades sistémicas o locales, aún así, en el 40 % de los casos no se puede diagnosticar la etiología.

El delirio es un cuadro infradiagnosticado. Los falsos mitos sobre los opioides, la opiofobia y el escaso conocimiento de esta medicación conllevan a un incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes y/o del personal sanitario. El síndrome de abstinencia ha de tenerse siempre en cuenta cuando disminuimos la dosis de opioide que se toma de forma crónica.

Es importante seguir un esquema de diagnóstico diferencial, ya que con ello nos aseguramos el diagnóstico certero de la patología subyacente.

Palabras clave: Síndrome confusional. Opioides. ACVA.

CASO CLÍNICO

Varón de 42 años con antecedentes personales de alcoholismo, abuso de cocaína y fractura de meseta tibial derecha en enero de 2011 que se trató quirúrgicamente (osteosíntesis-placa con injerto cresta iliaca). Se produce una infección de herida quirúrgica que acaba generando una osteomielitis tibial derecha a los 4 meses, requiriendo varias intervenciones quirúrgicas para extracción de material de osteosíntesis, desbridamiento y limpieza.

El paciente está ingresado desde el 4.º mes y en tratamiento con antibioterapia endovenosa de última generación que se administra por una vía central, y vía oral

con 2 comprimidos de distraneurine y bromazepam/12 h desde su ingreso (para prevenir un delirium por privación alcohólica); como analgesia: pregabalina 75-0-150, paracetamol 1 g/8 h endovenosa, metamizol 2 g/8 h endovenosa, tramadol 100 mg/8 h endovenosa, Enantyun® 25/8 h vía oral y morfina 5 mg/6 h endovenosa (un total de 20 mg endovenosos al día).

Al 8.º mes de evolución del proceso interconsultan a la Unidad del Dolor por mal control del dolor (Tabla I).

Al valorar al paciente se encontraba con ánimo depresivo y con un dolor insoportable, con un 8 en la escala visual analógica (EVA 8), de tipo neuropático –quemazón y pinchazos intensos en extremidad inferior derecha (EID)– que le dificultaba el descanso nocturno e incluso le despertaba. En este momento también presentaba picos febriles de hasta 39 °C registrados en la gráfica de enfermería, sin repercusión orgánica.

El manejo del tratamiento del dolor de este paciente resultó sencillo en un principio, pues presentaba sobre todo dolor de tipo neuropático. Por nuestra parte planificamos suspender escalonadamente el distraneurine y el bromazepam. Se pasó de la analgesia endovenosa a la vía oral, consiguiéndose una disminución de la sintomatología: añadiendo y aumentando antineuropáticos (1,2): pregabalina (hasta llegar a 150 mg-0-150 mg) asociada con amitriptilina (0-0-25 mg). Suspendingo la morfina endovenosa y cambiando a Oxycontin® a dosis equianalgésicas con la morfina (10-0-10 mg) y paracetamol 1 g/8 h, precisando puntualmente rescates con Oxynorm® 5 mg.

Al cuarto día del seguimiento el paciente debutó con un cuadro de estupor importante por la noche y al día siguiente, sin responder a estímulos ni obedecer órdenes. Tras descartar consumo exógeno de opioide, se disminuye la dosis total de opioide a MST® 10-0-10 y Adolonta® 100 mg de rescate si dolor (precisando al inicio del tratamiento una antes de acostarse y ocasionalmente a lo largo del día, y no precisándola al cabo de 10 días).

Al quinto día el paciente se encuentra con un cuadro de agitación psicomotriz importante, incoherencia en el lenguaje y desconexión con el medio, compatible con el diagnóstico de síndrome de abstinencia.

Nos vemos obligados a realizar un diagnóstico diferencial (Fig. 1). Descartado el origen metabólico del cuadro confusional (analítica normal), se piensa en un síndrome de sobredosis/abstinencia, para algunos originado por la dosis de opioide pautado y para nosotros por un posible abuso de sustancias (el perfil de tóxicos en orina no es concluyente a este respecto, pues presentaba positividad para las sustancias ya pautadas y negatividad para el cannabis), por lo que se realiza una interconsulta a psiquiatría para que valore al paciente y confirme si hay un patrón de abuso de sustancias (la familia niega consumo de tóxicos por parte del paciente, pero no siempre están con él) u otro origen.

TABLA I. CRONOLOGÍA DE LOS EVENTOS

	<i>Fecha</i>	<i>Evento</i>	<i>Tratamiento</i>
1	12 de enero 2011	Fractura meseta tibial	Osteosíntesis-placa con injerto de cresta iliaca
2	10 de marzo de 2011	Infección de herida quirúrgica	EMO tibia dcha. + desbridamiento, en H. Sierrallana
3	13 de abril 2011	Mala evolución herida quirúrgica	Traslado desde H. Sierrallana para ingreso en plástica en HUMV
4	28 de abril de 2011	Osteomielitis meseta tibial	Cambio cabecera a Traumatología
5	3 de junio de 2011	Intervención quirúrgica	Secuestrectomía + desbridamiento + espaciador de cemento con antibiótico + toma de cultivos
6	23 de junio de 2011	Intervención quirúrgica	Trasposición de gemelo interno
7	7 de julio de 2011	Intervención quirúrgica con AG*	Desbridamiento + recambio de espaciadores + toma de cultivos
8	4 de agosto de 2011	Dolor mal controlado	Unidad del Dolor ajusta tratamiento
9	5 de agosto de 2011	Intervención quirúrgica con AG	Desbridamiento + espaciador con cemento y 2 barras de FE + toma de cultivos
10	8 de agosto de 2011	Sd. confusional	Ajuste de medicación
11	14 de agosto de 2011	Intervención quirúrgica con AG	Retirada espaciador cemento y barras + FE Hoffman II puenteando la rodilla
12	21 de agosto de 2011	Intervención quirúrgica con AG	EMO FE + EMO clavo gamma corto + clavo gamma largo + clavo GK + espaciador de cemento
13	25 de agosto de 2011	Persistencia sd. confusional	TAC craneal

*AG: anestesia general.

La impresión diagnóstica del psiquiatra fue polimedica-
ción, sobre todo los opioides, y sugieren una benzodiace-
pina de vida media corta para controlar la agitación psico-
motriz (alprazolam 4 mg v.o./8 h, que se fue disminuyendo
progresivamente según iba remitiendo el cuadro). A este
respecto, como ya se había disminuido el opioide, no se
tomó ninguna otra medida.

En cuanto al control del dolor, en los siguientes 15 días,
el tratamiento antineuropático fue muy efectivo, excepto
por una persistencia de dolor en forma de “pinchazos”, que
requirió de un aumento gradual de la amitriptilina (1,2)
hasta 75 mg por la noche. Esta medida consiguió un EVA 2,
con una importante mejora en el descanso nocturno y en
el estado de ánimo. Además, el paciente deja de precisar
rescates, como ya se ha comentado.

Por ello nos podríamos haber planteado la disminución de
la medicación opioide, pero el paciente seguía presentando
alteraciones del comportamiento y del nivel de consciencia
que iban del estupor a la agitación psicomotriz, teniendo como
primera repercusión la no administración del opioide pautado
por parte del personal de enfermería, por miedo a que fuese
una sobredosis de opioide y que esta conllevase una depresión
respiratoria, y en segundo lugar requiriendo contención mecá-
nica tras caerse y luxarse el espaciador colocado en fémur.

Se insiste en que se ha de administrar toda la medica-
ción pautada y se mantiene la dosis total de opioide (MST®
10-0-10 y Adolonta® 100 mg de rescate), para no reincidir
en posibles síndromes de abstinencia.

A pesar de que el paciente presentaba picos febriles,
los infectólogos que seguían al paciente no consideraban
que la fiebre ni otra posible complicación derivada de la
osteomielitis, como una endocarditis o absceso cerebral,
fuesen responsables del cuadro.

Como nos parecía poco probable que una sobredosifica-
ción/abstinencia de los opioides pautados fuese el origen
del síndrome confusional que padecía este paciente a lo
largo de más de 2 semanas, se decide descartar organicidad
pidiendo un TAC craneal a las 3 semanas del seguimiento.

En el TAC craneal se visualizó un infarto cerebral parie-
tal derecho subagudo (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El síndrome confusional o delirio (Tabla II) se caracte-
riza por un cuadro de instauración aguda de alteración del
nivel de consciencia, memoria, pensamiento y comporta-
miento. Hay muchos factores predisponentes para que se

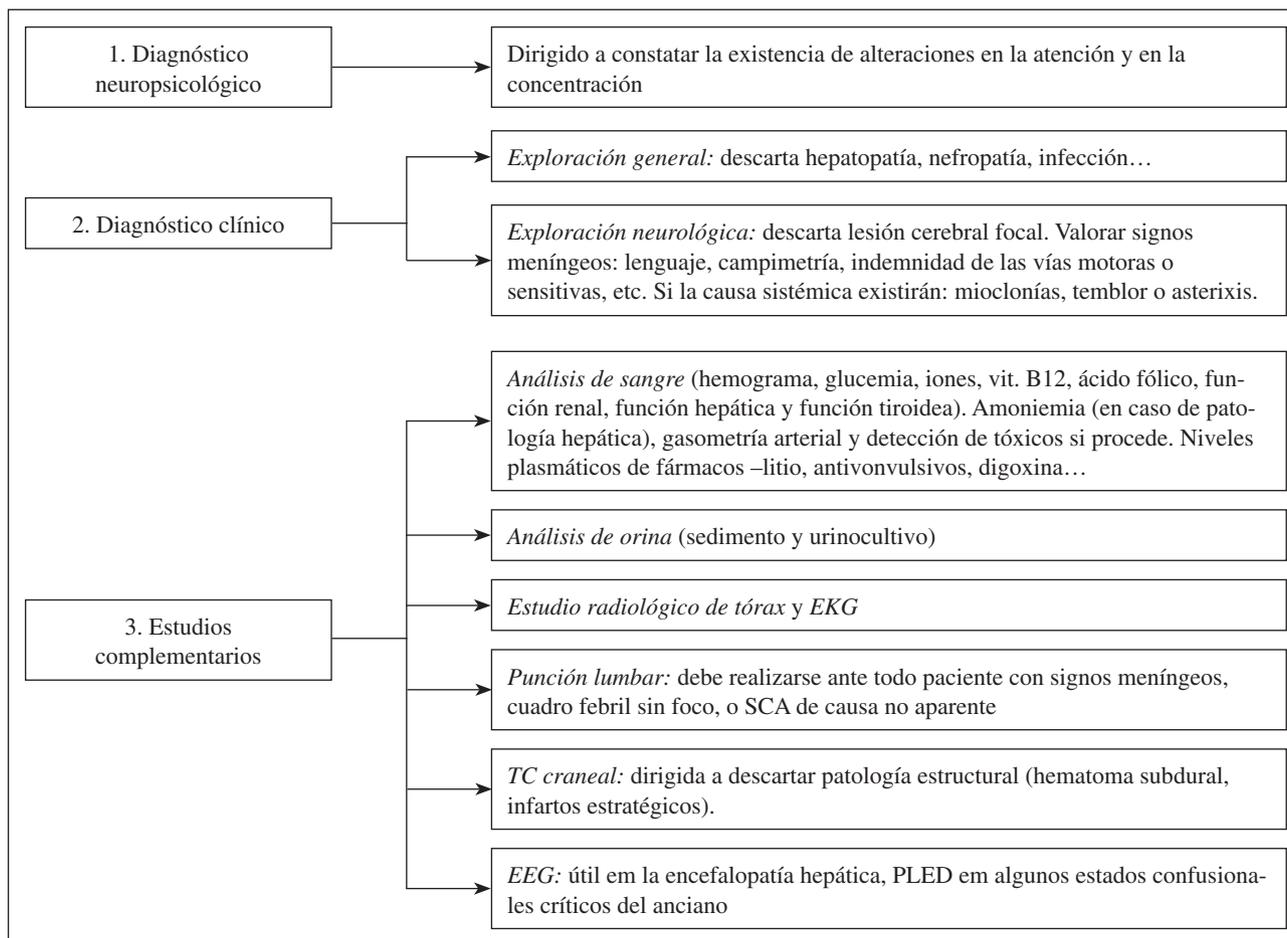


Fig. 1. Diagnóstico diferencial del síndrome confusional agudo.

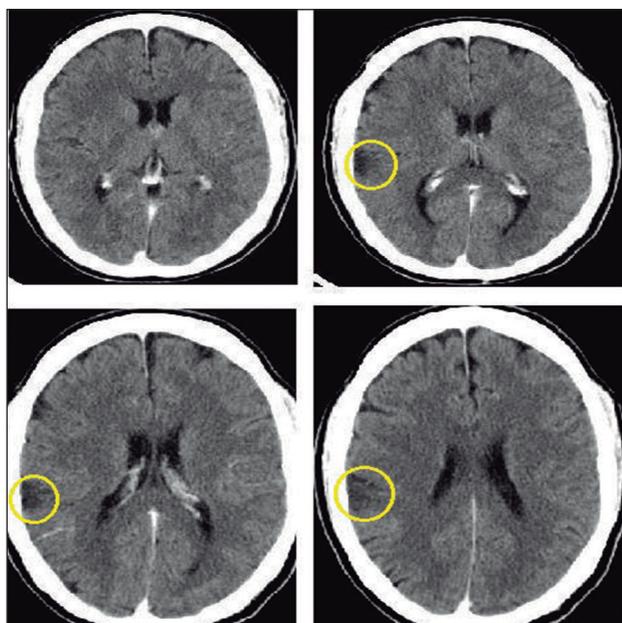


Fig. 2. TAC craneal.

dé este cuadro: edad avanzada, infección urinaria silente o alteraciones cognitivas previas. Las principales causas se muestran en la tabla III.

Para descartar una sobredosis por abuso de sustancias como origen de la disminución del nivel de consciencia y por otro lado un síndrome de abstinencia como causa de la agitación psicomotriz, se solicitaron tóxicos en orina que dieron positivos para opioides, antidepresivos y benzodiazepinas, siendo negativo para anfetaminas, cocaína, cannabinoides, barbitúricos y metadona (el test no diferencia entre morfina y heroína). Aunque no se pudo confirmar este origen como causa de los síntomas tampoco pudimos descartarlo del todo.

La polimedicación era sospechada como causa principal por todos los médicos que veían al paciente: traumatólogos, infectólogos y psiquiatras. En el momento de aparecer el cuadro el paciente tomaba: Oxycontin® 10-0-10, amitriptilina 25 en la cena, tramadol 50 mg /8 h si dolor, paracetamol 1 g/8 h v.o. y Enantyum® 25 mg v.o./8 h. Desde nuestro punto de vista esta medicación era poco probable que causara una disminución tan brusca del nivel del consciencia sin otra repercusión (depresión respiratoria) y

TABLA II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME CONFUSIONAL (DSM IV) (3)

-
- Alteración de la consciencia (menor alerta al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención
 - Cambio en las funciones cognitivas (déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o aparición de una alteración de la percepción no explicable por la existencia de una demencia preexistente o en desarrollo
 - Su aparición se presenta en un corto periodo de tiempo (horas o días) y tiende a fluctuar durante el día
 - Demostración, a través de la historia clínica, de la exploración física o de las pruebas de laboratorio, que el delirio se debe a efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica, de la intoxicación o la privación de sustancias, del consumo de medicamentos o de la exposición a tóxicos, o bien a una combinación de estos factores
-

menos aún que la alteración del nivel de consciencia persistiese durante 20 días.

Lo que visto ahora parece claro es que la agitación psicomotriz se debía a un síndrome de abstinencia a opioides: en un primer momento por la disminución de la dosis de opioide a la mitad y en un segundo lugar por la no administración de dos dosis del opioide pautado. Pero en aquel momento no nos pareció que el conjunto del cuadro de disminución del nivel de consciencia-agitación psicomotriz nos obligaba a descartar la existencia de otra causa, por lo que seguimos con el diagnóstico diferencial.

El delirio postoperatorio (6) es muy factible en este paciente. Como factores de riesgo para este cuadro se han publicado diferentes estudios que definen que la presencia de más de dos de estos factores aumenta el riesgo (edad avanzada, bajo minimental, episodios previos, consumo de

alcohol o benzodiazepinas, incapacidad para alguna de las actividades de la vida diaria, estancia larga en hospitales, procesos concomitantes) de presentar un delirio postoperatorio. Este cuadro no se diagnostica en un 66 % de los casos. Puede aparecer desde el despertar (se resuelve en minutos u horas), o posteriormente con intervalo lúcido de 24-72 h previo, tener un curso fluctuante a lo largo del día, siendo la duración y la severidad de este cuadro variable. Este paciente sufrió una intervención en las 72 horas previas a la aparición del síndrome confusional. Aunque él presentaba dos factores de riesgo asociados para este cuadro (toma crónica de bromazepam y estancia larga en hospital) y para la intervención quirúrgica se realizaba una anestesia general en la que se usó midazolam, propofol, desflurane y Fentanest®, la literatura consultada (7,8) ofrece ciertos matices que debilitan esta teoría como origen del cuadro. Así bien, las benzodiazepinas

TABLA III. PRINCIPALES CAUSAS DEL SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO (4)

Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoxia, hipoglucemia, hipertiroidismo, mixedema, crisis Addisonianas, insuficiencia renal, hepática y pancreática – Deshidratación, hipo o hipercalcemias, hipo o hipermagnesemia, hipo o hipernatremia, acidosis, alcalosis e hipercapnia – Déficit de tiamina y cianocobalamina – Alcohol, monóxido de carbono
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> – No neurológicas: infección de orina, neumonía, bacteriemia, septicemia, endocarditis – Neurológicas: meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales
Alteraciones vasculares	<ul style="list-style-type: none"> – Infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar – Infarto cerebral (sobre todo en lóbulo parietal y región inferior medial del lóbulo occipital), hemorragia subaracnoidea, encefalopatía hipertensiva, migraña, vasculitis
Cirugías	<ul style="list-style-type: none"> – Cardíaca, ortopédica (cadera y rodilla), catarata, resección transuretral/prostática. Delirio postoperatorio (6)
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> – Opioides: codeína, meperidina – Hipnóticos sedantes: fenobarbital, alprazolam, diazepam... – Neurolépticos: fenotiacinas, clozapina – Anticolinérgicos: antihistamínicos, tricíclicos, antiespasmódicos
Miscelánea	<ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de hiperviscosidad, discrasias sanguíneas, golpes de calor, electrocución, traumatismo craneoencefálico, encefalopatía de Wernicke, amnesia global transitoria, epilepsia o periodo postcrítico...

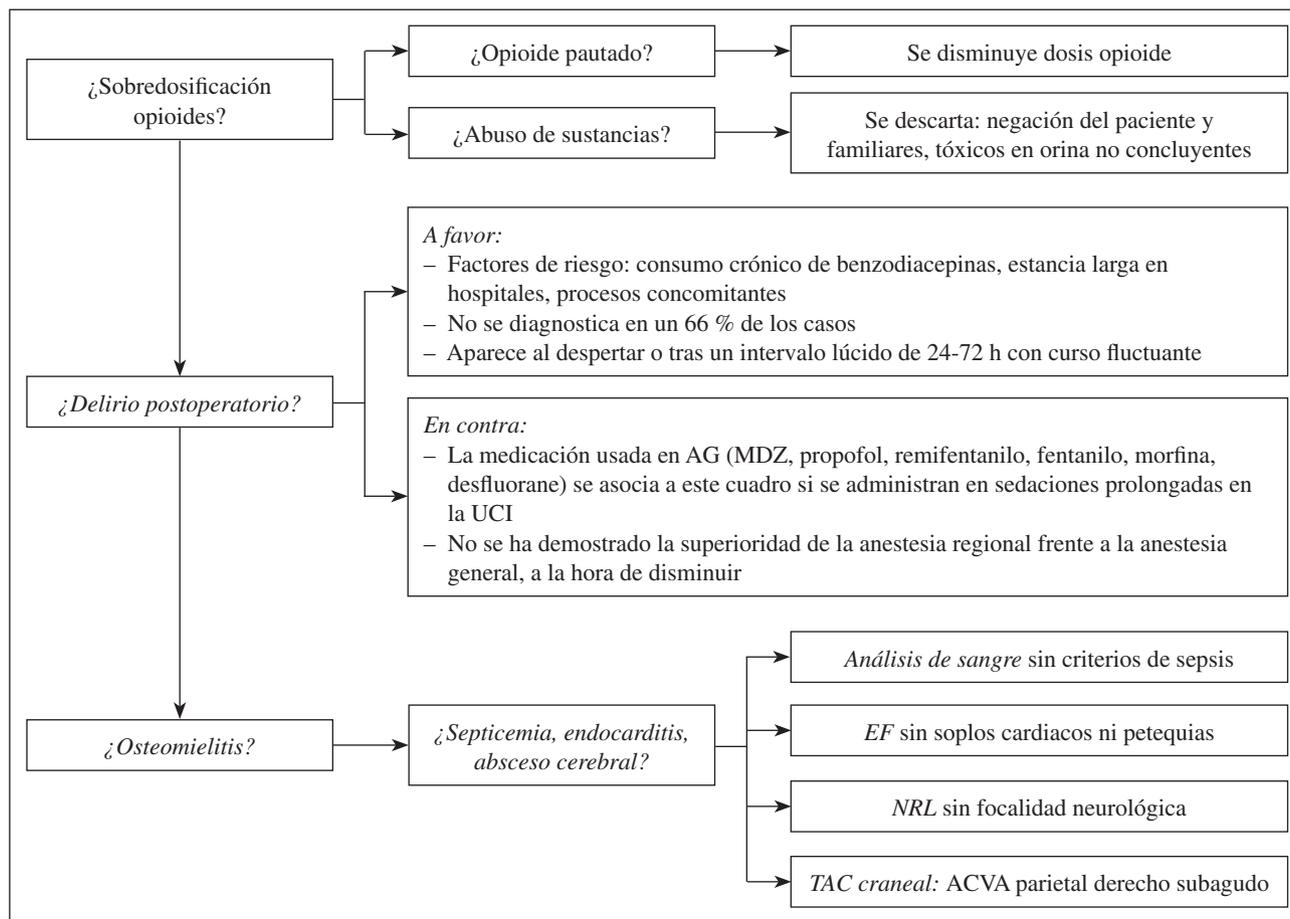


Fig. 3. Posibles etiologías y proceso diagnóstico del síndrome confusional en nuestro caso.

son desencadenantes de delirio si se da una administración crónica de las mismas y más si son de vida media larga, el propofol usado como mantenimiento de la anestesia frente al desflurane presenta mayor frecuencia de delirio, el fentanilo y la morfina (a dosis mayores de 10 mg) tienen mayor grado de asociación a delirio que el remifentanilo. Por otro lado, no se ha demostrado la superioridad de la anestesia regional frente a la anestesia general, a la hora de disminuir la aparición del delirio postoperatorio.

El hallazgo de un accidente cerebrovascular isquémico en el TAC fue, desde luego, inesperado, pero se ha de tener en cuenta que una gran variedad de alteraciones del comportamiento se ven asociadas a infartos cerebrales en el territorio de la arteria cerebral media derecha (9), entre ellos el síndrome confusional. El síndrome confusional (8,9) aparece en el 13-48 % de los pacientes en la fase aguda de un infarto cerebral, comparado con el 10-25 % que aparece en los pacientes ingresados en medicina. Estos pacientes presentan una probabilidad aumentada de 4, 7 veces de morir durante el ingreso o en los 12 meses posteriores al evento. Además, estos pacientes tienen mayor índice de dependencia al alta.

Un 12 % de los ACVA se dan en pacientes menores de 45 años (12,13), en este grupo de población pueden ser el modo de presentación de muy diversas enfermedades sistémicas o locales: estenosis carotídea, ateromatosis, endocarditis... aún así, en el 40 % de los casos no se puede diagnosticar la etiología. Los factores de riesgo (12) más comunes de isquemia cerebral (HTA, DM) no suelen estar presentes en los adultos jóvenes, sin embargo sí suelen presentar otros factores de riesgo: tabaquismo, anticonceptivos orales, migrañas, traumas, abuso de sustancias (13 %), consumo crónico de alcohol o cocaína, puerperio o embarazo. El pronóstico, y la mortalidad, están en relación con la gravedad de las patologías subyacentes y el tratamiento oportuno de las mismas.

CONCLUSIONES

El delirio es un cuadro infradiagnosticado (14); 1 de cada 3 episodios se podría prevenir y su prevención en los grupos de riesgo disminuiría mucho los costes (menor morbilidad, menor estancia hospitalaria).

Por un lado, los falsos mitos sobre los opioides y la opiofobia, con miedo a sus efectos secundarios, sobre todo la sobredosificación o el riesgo a poder desencadenar un síndrome de dependencia en el paciente, conllevan a un incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes y/o del personal sanitario.

Así mismo es preocupante el escaso conocimiento del manejo de la medicación analgésica, y de los opioides más concretamente, que existe en general en el medio sanitario.

El síndrome de abstinencia ha de tenerse siempre en cuenta cuando disminuimos dosis de opioide que se toma de forma crónica.

El síndrome de abstinencia origina un gran sufrimiento al paciente y a los familiares, es por ello que el miedo a la depresión respiratoria, por sobredosificación opioidea, no puede llevarnos a no administrar la medicación, debiéndose por ello hacer más esfuerzo en la formación de los profesionales sanitarios a este respecto.

Es importante seguir un esquema de diagnóstico diferencial (Fig. 3) y no dejarse influenciar por opiniones no basadas en la evidencia científica o prejuicios. El realizar un diagnóstico diferencial implica un esfuerzo enorme ya que requiere de: una anamnesis, exploración física, realización de pruebas diagnósticas e interacción entre distintos especialistas médicos, más allá de lo que se había planeado y que incrementa el consumo de los recursos disponibles. Sin embargo, con ello nos aseguramos el diagnóstico certero de la patología subyacente, pudiendo así tomarse las medidas oportunas para el bienestar del paciente.

CORRESPONDENCIA:

Marta Fernández Hernández
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda. Valdecilla, s/n
39008 Santander
e-mail: martafernandez@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Connor AB, Dworkin. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009 122(10 Sup):S22-32.
2. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009;339:b3002. doi: 10.1136/bmj.b3002.
3. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson SA; 1998.
4. Ruiz MI, Mateos V, Suárez H, Villaverde P. Síndrome confusional agudo (Delirium) "Guía práctica de diagnóstico y tratamiento". Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo Principado de Asturias.
5. San Roman MD, Roca J. Síndrome confusional agudo. *JANO* 2008;1684:31-4.
6. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 2: Detection, prevention and treatment. *Eur J Anesthesiology* 2011;28(10): 723-30.
7. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanesthesia period. *Curr Opin Anesthesiol* 2011;24:670-5.
8. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: Pathophysiology and risk factors. *Eur J Anesthesiology* 2011;28(9):628-36.
9. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA. Middle cerebral artery disease en STROKE: Pathophysiology, diagnosis, and management. 4.º ed. EEUU: Churchill Livingstone; p. 154-9.
10. Shi Q, Presutti P, Selchen D, Saposnik G. Delirium in acute stroke. A Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:645-9.
11. Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Roks G, Kappelle LJ. Delirium in acute stroke: A review. *Int J Stroke* 2007;2:270-5.
12. Ferro J M, Massaro A R, Mas J-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* 2010; 9:1085-96.
13. Varona JF. Diagnostic work-up and etiology in ischemic stroke in young adults: Before and now. *J Neurol Neurophysiol* 2012;3(4):133-6.
14. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Medicine* 2011;154(11):746-51.