

## Revisión teórica

# Delirium (I): Aspectos histórico-conceptuales, nosología, epidemiología, etiopatogenia y clínica

Francisco Javier Domínguez Belloso<sup>1\*</sup>; Antonio Soto Loza<sup>2</sup>

### Resumen

El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico que principalmente se presenta con trastornos de la cognición, percepción y sensorio, estado de alerta, ciclo sueño/ vigilia, y del comportamiento psicomotor. La etiología es multifactorial y se han propuesto muchas causas. Se asocia con un aumento de la mortalidad, dificulta la recuperación e incrementa los costes sanitarios. El delirium afecta al 10-30% de los ingresos hospitalarios. Sin embargo, el delirium se infradiagnostica y se trata inadecuadamente por su presentación heterogénea, curso fluctuante y limitaciones de recursos y formación en el actual contexto clínico. La fisiopatología del delirium sigue siendo poco conocida pero el modelo de estrés-diátesis que postula una interacción entre la vulnerabilidad subyacente y la naturaleza del factor desencadenante resulta útil para su comprensión. En esta revisión se discuten los aspectos histórico-conceptuales, nosología, epidemiología, etiopatogenia y clínica de este síndrome potencialmente mortal en los ancianos.

**Palabras claves:** Delirium, revisión, anciano, epidemiología, etiopatogenia, genética, demencia.

### Abstract

Delirium is a neuropsychiatric syndrome presenting primarily with disturbances of cognition, perception and sensorium, alertness, sleep/wake cycle, and psychomotor behaviour. The etiology is multifactorial and many causes have been suggested. Is associated with an increase in mortality, difficult recovery and increased healthcare costs. Delirium occurs at rates ranging from 10% to 30% of all hospital admissions. However, delirium is underrecognized and undertreated because of its heterogeneous and fluctuating presentation and due to the limitations in resources and training in contemporary clinical settings. The pathophysiology of delirium remains poorly understood but the stress-diathesis model which posits an interaction between the underlying vulnerability and the nature of the precipitating factor, is useful in understanding delirium. In this review, we discuss the historical and conceptual aspects, nosology, epidemiology, etiopathogenia and clinical for this potentially lethal syndrome in the elderly.

**Keywords:** Delirium, review, elderly, epidemiology, etiopathogenia, genetic, dementia.

Recibido: 12/08/2011 – Aceptado: 16/12/2011 – Publicado: 03/02/2012

\* Correspondencia: [fjdybeloso@hotmail.com](mailto:fjdybeloso@hotmail.com)

<sup>1</sup> Complejo Hospitalario de Palencia. Servicio de Psiquiatría: Unidad de Agudos

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Psiquiatría: Psiquiatría de Enlace

## Introducción

El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se caracteriza por alteraciones de la conciencia, orientación, memoria, pensamiento, percepción y comportamiento, causado por una o más alteraciones estructurales y/o fisiológicas que actúan directa o indirectamente sobre el cerebro. Fue descrito por Hipócrates, sin embargo, su investigación clínica se remonta sólo a los últimos 30 años. Presenta una prevalencia que oscila entre el 10% y el 30% de los pacientes hospitalizados. Habitualmente se trata de una disfunción cerebral reversible que tiene un inicio agudo, sintomatología variable y curso fluctuante. Con frecuencia pasa desapercibido por los médicos y se trata inadecuadamente. El delirium es una urgencia médica, tiene una tasa de mortalidad que oscila entre el 6% y el 18% (el doble que los controles), es un marcador importante de riesgo para la demencia (1), prolonga el ingreso e incrementa el gasto sanitario (2). Por lo tanto, es necesario que los médicos conozcan esta entidad clínica para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

## Aspectos históricos

El delirium fue descrito por Hipócrates hace 2.500 años (3). En su descripción utilizó los términos phrenitis y lethargus para describir los subtipos de delirium: hiperactivo e hipoactivo (4). El romano Aulus Cornelius Celso en el siglo I a.C. utilizó por primera vez el término delirium (de lira: “fuera del camino o del carril”; significado figurativo: “volverse loco”) para describir un estado mental secundario a diversas etiologías y que con frecuencia se asociaba a fiebre. Galeno en el siglo II d.C. intentó diferenciar dos subtipos: el primario o idiopático y el secundario o sintomático. Areteo de Capadocia, contemporáneo de Galeno, distinguió la demencia, que presentaba síntomas crónicos, del delirium.

Hasta el siglo XIX el término delirium se utilizó para indicar un trastorno del pensamiento. Posteriormente, en Inglaterra, se aplicó para referirse a un síndrome orgánico cerebral con alteración de la conciencia, mientras que en Francia délire se empleó para describir una alteración primaria de la percepción. Georget (1820) introdujo el término stupidité (estupor), sustituyendo al término demencia aguda de Esquirol. El término confusión fue introducido por Jourdan en 1813 para denominar una patología ocular, y posteriormente Delasiauve (1851) le dio el actual significado en psiquiatría (5,6). Chaslin, en 1895, constituyó como entidad la confusión mental primitiva. Posteriormente Régis y la escuela de Burdeos (1895-1911) completaron la descripción precisando que el síndrome es casi siempre de origen infeccioso o tóxico, poniendo en relación la confusión con el delirio onírico u onirismo. Baillarger introdujo el término “melancolía con estupor”, ratificado posteriormente por Griesinger.

Durante la primera mitad del siglo XIX aún se pensaba que todas las causas de enfermedades mentales podían conducir a similares alteraciones de la conciencia, prevaleciendo la idea de la psicosis única. Kraepelin abordó el estudio de las psicosis exógenas utilizando el modelo médico-etiológico, así cada etiología correspondería a un mecanismo etiopatogénico específico y a una sintomatología característica. Fue Moebius, en 1892, quien con el término “psicosis exógenas” se refirió a los trastornos mentales que eran de causa corporal conocida. Karl Bonhoeffer, en 1912, siguiendo a Simmerling y a Hoche estableció que los cuadros agudos provocados por enfermedades corporales eran inespecíficos y los agrupó con el término de “formas de reacción exógena”.

El término de psicosis orgánicas fue introducido por Eugen Bleuler en su primer Tratado de Psiquiatría (1916). Kurt Schneider, en 1948, acuñó el término “psicosis de fundamento corporal” afirmando que existe un grupo de psicosis cuya etiología es una enfermedad corporal conocida y

demostrable. Las formas agudas (amencia, delirium, estados crepusculares, alucinosis, formas residuales: síndrome hiperestésico-emotivo y síndrome de Korsakoff), tienen como síntoma predominante la alteración de la conciencia, y para Bleuler resultaban inespecíficos en cuanto a la noxa y presentaban transiciones entre ellas o se mezclaban entre sí. El delirium se caracteriza por una alteración más grave de la conciencia con onirismo, alucinaciones e ideas delirantes. La amencia se caracteriza por la presencia de un pensamiento incoherente y por un trastorno motor grave. En el estado crepuscular la pérdida de nivel de conciencia es intensa pero fluctuante.

En Francia, Henri Ey definió la confusión mental o psicosis confusional como un cuadro caracterizado por obnubilación de la conciencia, que puede ir desde el embotamiento hasta el estupor, desorientación temporo-espacial y delirio onírico (7). En 1967, Wieck con un criterio sintomatológico y evolutivo creó la noción de “síndromes de transición” que serían difícilmente encuadrables entre las psicosis agudas y crónicas; distinguió tres: ligero (alteración afectiva y del impulso), mediana gravedad (síntomas psicóticos) y graves (enturbiamiento de la conciencia). Zbigniew J. Lipowski, en 1967, afirmó que los trastornos psíquicos tienen una correlación con disfunciones cerebrales que a su vez se relacionan con síndromes mentales de base orgánica, y en 1980 escribió la primera monografía sobre el delirium (8).

## **Nosología**

Una de las peculiaridades de este síndrome es la diversidad de términos con que se ha denominado a través de la historia (5): trastorno confusional agudo, síndrome confuso-onírico, fallo cerebral agudo, síndrome cerebral agudo, síndrome cerebral orgánico, reacción disergástica, encefalopatía, encefalopatía metabólica, demencia reversible o enmascarada, psicosis de la unidad de cuidados intensivos (UCI), psicosis postoperatoria, síndrome de insuficiencia cerebral y reacción exógena.

En la primera edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-I) (9), los síndromes cerebrales agudos y crónicos fueron el equivalente del actual delirium. Estos síndromes se clasificaron como enfermedades agudas y reversibles con alteración de la orientación, memoria, funciones intelectuales, juicio y afecto; los síntomas psicóticos se consideraban secundarios a la alteración del sensorio. El DSM-II (10) mantuvo los cinco síntomas básicos del DSM-I y utiliza el término de trastorno mental orgánico con o sin síntomas psicóticos, y cada uno con inicio agudo o crónico. El DSM-III (11) introdujo los criterios diagnósticos del delirium y los diferenció de otros trastornos mentales orgánicos (demencia), haciendo hincapié en la obnubilación de la conciencia y en la hipoprosexia. El DSM-III-R (12) destacó como síntomas principales la hipoprosexia y el pensamiento desorganizado en lugar de la obnubilación de la conciencia. El DSM-IV (13) prescindió de la distinción clásica entre trastornos psiquiátricos orgánicos y funcionales, y la sección de trastornos mentales orgánicos del DSM-III-R se sustituyó por “delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognoscitivos”, manteniendo como síntomas principales la alteración de la conciencia y la hipoprosexia. El DSM-V (que saldrá en el período 2011-2012) es probable que defina el delirium como una alteración del nivel de la conciencia o la atención, caracterizado por una aparición aguda o subaguda de cambios cognitivos, atribuibles a una enfermedad médica y que tiene un curso fluctuante. También es probable que incluya los subtipos hipoactivo, hiperactivo y mixto (14).

Por su parte la Organización Mundial de la Salud en la décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10) (15) desarrollada en 1992 mantiene la

denominación clásica en la categoría “trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos”. Sus criterios diagnósticos son más descriptivos y restrictivos que los del DSM-IV, reconoce afectación de la memoria inmediata y de la reciente, desorientación en tiempo, lugar y persona e incluye unos criterios adicionales: alteración en el ciclo sueño-vigilia, trastornos psicomotores, trastornos emocionales y limita su duración a menos de 6 meses.

A pesar de estas diferencias un estudio demostró una concordancia del 100% entre el DSM-III-R y la CIE-10 en el diagnóstico del delirium (16); otros estudios han considerado que la CIE-10 es menos sensible y más restrictiva que el DSM-IV (17,18).

## **Epidemiología**

La prevalencia del delirium depende de varios factores: población evaluada, ámbito de estudio y método de diagnóstico utilizado (19). Las tasas más altas se encuentran en los pacientes ancianos hospitalizados (20,21) en los que el delirium es la complicación más frecuente (22). La mayoría de autores recogen una prevalencia del 10-30% en los pacientes hospitalizados (3,23,24), y una incidencia del 6-56% (19). Fann (25) en una revisión de estudios prospectivos estimó una incidencia del 3-42% y una prevalencia del 5-44%. Siddiqi et al. (2) en otra revisión que incluye 42 estudios la prevalencia fue del 10-31% en los pacientes evaluados en el primer día de ingreso, la incidencia de nuevos casos durante la estancia hospitalaria del 29,3%, y la incidencia al ingreso fue del 11-42%. Los pacientes hospitalizados mayores de 64 años alcanzan tasas del 42.5% (3,23,26,27).

En muestras comunitarias la prevalencia es muy inferior: entre el 0.4% y el 1.1% en mayores de 55 años (28); en nuestro país Vilalta et al. (29) hallaron una prevalencia del 0.96% en mayores de 69 años.

El delirium en el ámbito de la atención primaria y domiciliaria ha sido poco estudiado (30); dos estudios han mostrado tasas más bajas de delirium cuando el tratamiento se realiza en el domicilio en lugar del hospital (0% vs 20.4% y 9% vs 24 %) (31,32).

Estudios transversales realizados en servicios de urgencias con mayores de 64 años la prevalencia fue del 10-24% (33).

En unidades de agudos de geriatría se registran tasas del 39% (34) y del 60% en los que reciben cuidados postagudos o enferman en el medio residencial (35).

El 25% de los pacientes hospitalizados por cáncer padecen delirium, superando el 80% en pacientes ancianos en las fases terminales (36,37).

Hasta el 53% de ancianos desarrollan delirium en el postoperatorio (38,39). En cirugía ortopédica electiva la incidencia es del 27.03%, en la cirugía de cadera se recogen tasas del 4-53% (40), del 13-67% después de una cardiotoromía (41,42), en cirugía vascular 29-39% y después de cirugía urológica entre el 4.5% y el 6.8 % (43).

En la UCI el delirium alcanza una prevalencia del 80% en los pacientes que reciben ventilación mecánica (44). El delirium afecta al 77% de quemados (45), a 1 de cada 8 pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) (46), y al 30-40% de los pacientes hospitalizados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (47). En los trasplantes de órgano la frecuencia alcanza el 43% (48), y el 50% en los trasplantes de células madre (49).

En la psiquiatría de enlace la incidencia es del 6.9-8.3% (50). La prevalencia es mayor en los pacientes que padecen una demencia: en un estudio comunitario en mayores de 65 años es del 13% (51), del 89% en pacientes hospitalizados de la misma edad (52), y un 25% de los pacientes con demencia tipo Alzheimer presentan un episodio de delirium en el transcurso de su enfermedad (53).

## **Etiología**

El delirium refleja una disfunción cerebral de causa compleja que involucra a factores predisponentes (paciente vulnerable) y factores desencadenantes (54). El modelo multifactorial intenta explicar la compleja relación entre todos los factores, distinguiendo los que pueden hacer más vulnerable a un paciente, de los que pueden precipitar el delirium. Así, un paciente con una gran vulnerabilidad de base puede sufrir un delirium con mínimos factores precipitantes.

### *Factores predisponentes, de riesgo o de vulnerabilidad*

Son los factores que en un paciente limitan su resistencia ante los factores precipitantes del delirium. Los más importantes son:

- Mayores de 65 años. El proceso de envejecimiento fisiológico cerebral se caracteriza por cambios bioquímicos y morfológicos en las neuronas, disminución del flujo sanguíneo cerebral, y del número de neurotransmisores y receptores.
- Deterioro cognoscitivo y presencia de patología orgánica cerebral. La enfermedad vascular cerebral, la demencia (52), el VIH, cualquier lesión estructural cerebral y la disminución de la reserva cognitiva (55) disminuyen el umbral para desarrollar un delirium.
- Cirugía. Rudolph JL et al. (56) y Whitlock et al. (57) en dos recientes revisiones han analizado los factores predictivos de delirium en el postoperatorio. Los más importantes son: personalidad previa, circulación extracorpórea y duración de ésta, cirugía torácica y de aorta, hipotensión durante la anestesia (39,58,59), utilización de fármacos anticolinérgicos y benzodiacepinas (BZD) (60), complejidad del procedimiento quirúrgico (41), tipo de anestesia utilizada (61), grado de activación del complemento, complicaciones postoperatorias, incremento de los niveles de cortisol (62,63), situación nutricional (niveles de albúmina), fragilidad (reservas fisiológicas) (59,64), antecedente de delirium y abuso de alcohol (59).
- Estancia en la UCI. Van Rompaey et al. (65) en una revisión sistemática hallaron hasta 25 factores de riesgo específicos (21 precipitantes y 4 predisponentes). El más importante es el exceso de sedación que se asocia a una prolongación de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI, con el consiguiente incremento de la prevalencia del delirium (66-69).
- Otros factores predisponentes son: enfermedades graves, sexo masculino, niños, antecedente de delirium, depresión y ansiedad, cambios ambientales (hospitalización), aislamiento, inmovilidad, privación de sueño, privación sensorial o sobreestimulación, deshidratación, desnutrición, hipoalbuminemia, hipotermia o hipertermia, polimedicación, psicofármacos, anticolinérgicos, pluripatología, fracturas, traumatismos, dolor, sonda vesical u otros procedimientos invasivos y gran altitud. La presencia de tres o más factores de riesgo puede aumentar en un 60% las probabilidades de presentar un delirium (54).

### *Factores precipitantes*

En la práctica clínica los factores precipitantes más frecuentes que causan delirium son: fármacos, abuso y abstinencia de alcohol, ACV, cardiopatía isquémica, neumonía e infecciones urinarias (70). En los ancianos en un 70% la etiología es multifactorial (71).

Los fármacos son la causa reversible más frecuente de delirium (23,72). La utilización de una escala que mide el riesgo anticolinérgico de los fármacos prescritos es un buen predictor de delirium en ancianos (73). Los fármacos que tienen mayor riesgo de causar un delirium son: BZD, difenhidramina, agonistas dopaminérgicos, meperidina, relajantes musculares, neurolépticos y escopolamina (14).

Inouye y Chanpentier (54) han identificado cinco factores independientes precipitantes de delirium en los ancianos: uso de restricciones físicas, desnutrición, utilización de más de tres medicamentos, uso de sonda vesical y cualquier suceso adverso. La presencia de los cinco identificaría a pacientes con un riesgo elevado de presentar un delirium.

En las tablas 1 y 2 se exponen los principales factores precipitantes del delirium.

Tabla 1: Causas de delirium

<b>Abstinencia</b>	Alcohol, barbitúricos, hipnótico-sedantes, encefalopatía de Wernicke, psicosis de Korsakoff.
<b>Alteraciones metabólicas</b>	Acidosis, alcalosis, alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, síndrome paraneoplásico, porfiria.
<b>Cirugía</b>	Patología de base, anestesia; postoperatorio: cirugía cardiotorácica, cadera, ojos, trasplante y quemados.
<b>Endocrinopatías</b>	Hipofunción e hiperfunción: tiroidea, paratiroidea, suprarrenal, pancreática; hipopituitarismo.
<b>Enfermedad degenerativa</b>	Demencia complicada.
<b>Enfermedad del SNC</b>	Hidrocefalia normotensiva, crisis epilépticas, ACV, tumores, encefalopatía hipertensiva, hemorragia subaracnoidea, shock, procesos inflamatorios, vasculitis, migraña.
<b>Hipoxia</b>	Intoxicación por CO, hipotensión, hipertensión, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca, arritmias, cardiopatía isquémica, hemorragia, anemia.
<b>Infecciones</b>	Urinarias, respiratorias, encefalitis, meningitis, abscesos, sífilis.
<b>Tóxicos</b>	Intoxicación por: sustancias psicoactivas, metales pesados, tóxicos industriales.
<b>Traumatismos</b>	TCE, politraumatismo.
<b>Vitaminas</b>	Déficit: tiamina, niacina, piridoxina, cianocobalamina, ácido fólico; exceso: vitamina D.
<b>Otras</b>	Golpe de calor, quemaduras graves, sarcoidosis, TEC, SNM.

ACV: accidente cerebrovascular; CO: monóxido de carbono; SNC: sistema nervioso central; SNM: síndrome neuroléptico maligno; TCE: traumatismo craneoencefálico; TEC: terapia electroconvulsiva.

Tabla 2: Fármacos causantes de delirium

<ul style="list-style-type: none"><li>- Anestésicos.</li><li>- Antiagregantes: dipiridamol.</li><li>- Antianginosos: dinitrato de isosorbida.</li><li>- Antiarrítmicos: digital, disopiramida, lidocaína, mexiletina, procainamida, quinidina.</li><li>- Antibióticos: aminoglucósidos, cefalosporinas, cloranfenicol, colistina, linezolid, macrólidos, metronidazol, penicilinas, quinolonas, tetraciclinas, ticarcilina, vancomicina.</li><li>- Anticoagulantes: warfarina.</li><li>- Anticolinérgicos: atropina, benzotropina, ciclopentolato, escopolamina.</li><li>- Anticolinesterásicos: donepezilo.</li><li>- Antidepresivos: mirtazapina, bupropión, fenelecina, inhibidores selectivos de la recaptación de la monoaminooxidasa, tricíclicos.</li><li>- Antidiabéticos: insulina, sulfonilureas.</li><li>- Antiepilépticos: carbamacepina, fenitoína, primidona, valproato, vigabatrina, lamotrigina, topiramato, gabapentina.</li><li>- Antifúngicos: anfotericina B, griseofulvina, ketoconazol.</li><li>- Antihipertensivos: antagonistas del calcio, captopril, clonidina, metildopa, reserpina.</li><li>- Antihistamínicos: cimetidina, difenhidramina, hidroxicina, clemastina, triprolidina, prometacina, ranitidina, astemizol, cetirizina, elastina, loratadina, terfenadina.</li><li>- Antiinflamatorios no esteroideos: ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, sulindaco, piroxicam.</li><li>- Antimigrañosos: ergotamina, metisergida.</li><li>- Antineoplásicos: asparraginasa, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, fluorouracilo, metotrexato, procarbina, tamoxifeno, vinblastina, vincristina.</li><li>- Antiparasitarios: nitroimidazoles, cloroquina, mefloquina, quinacrina, quinina, yodoquinol.</li><li>- Antiparkinsonianos: amantadina, biperideno, bromocriptina, levodopa, pergolida, pramipexol, ropirinol, trihexifenidilo, lisurida, cabergolina, selegilina.</li><li>- Antipsicóticos: atípicos y típicos (haloperidol, tioridacina).</li><li>- Antitiroideos: carbimazol.</li><li>- Antituberculosos: cicloserina, etambutol, isoniácida, rifampicina.</li><li>- Antivíricos: aciclovir, antirretrovíricos, ganciclovir, vidarabina.</li><li>- Barbitúricos.</li><li>- Benzodiazepinas: diazepam, lorazepam, midazolam.</li><li>- Betabloqueantes: propanolol, metoprolol, timolol.</li><li>- Broncodilatadores: aminofilina, teofilina.</li><li>- Carbonato de litio.</li><li>- Deshabitantes del alcohol: disulfiram.</li><li>- Diuréticos: acetazolamida, tiazidas, espironolactona.</li><li>- Hormonas: prednisona, melatonina.</li><li>- Inmunomoduladores: ciclosporina, azatioprina, interferón.</li><li>- Opiáceos: codeína, fentanilo, meperidina y pentazocina.</li><li>- Procinéticos: metoclopramida.</li><li>- Relajantes musculares: baclofeno.</li><li>- Simpaticomiméticos: efedrina, fenilpropanolamina</li></ul>
--

## Fisiopatología

La fisiopatología del delirium continua siendo poco conocida. El cerebro generalmente no muestra lesiones macro ni microscópicas, tratándose de una disfunción global que ocurre a nivel celular o molecular (23). La heterogeneidad clínica y etiológica hace sospechar que los mecanismos patogénicos del delirium sean diversos, produciéndose una interacción entre los

factores predisponentes y precipitantes (23). El concepto de vulnerabilidad del paciente (factores de riesgo) en relación con factores precipitantes es un enfoque práctico para la comprensión del delirium (54).

### *Genética*

La investigación de la genética del delirium puede contribuir al conocimiento de su fisiopatología, a mejorar las bajas tasas de diagnóstico (12-43%) y a identificar a aquellos pacientes con riesgo alto de padecerlo (74-76). El campo de la genética ha adquirido un lugar destacado en otros campos de la psiquiatría (demencia, esquizofrenia y depresión), pero todavía en el delirium la investigación genética, por varios motivos, es escasa: su etiología y características clínicas (77), los escasos conocimientos en genética de los médicos interesados en el estudio del delirium y por el desconocimiento de los genetistas de esta patología.

Padecer un delirium es un fenotipo y depende de factores ambientales. El paciente con delirium cruzaría un umbral que estaría determinado por una combinación de factores predisponentes y desencadenantes todavía por dilucidar (54). Se desconoce si sólo hay un fenotipo o si los subtipos de delirium forman parte del mismo fenotipo (77). Teóricamente es posible que diferentes etiologías causen delirium a través de diversos mecanismos fisiopatológicos. Así por ejemplo, un paciente podría padecer un delirium después de una infección pero no en el postoperatorio.

La heredabilidad del delirium es desconocida, es decir, no se conocen familias con una frecuencia elevada de delirium en sus miembros. Los estudios son escasos debido a que el delirium afecta sobre todo a personas de edad avanzada, y en una familia se desconoce el fenotipo de los miembros más jóvenes, mientras que los hermanos mayores han fallecido; además, los diseños clásicos de investigación genética no son de utilidad en esta patología. Otra dificultad añadida para los estudios genéticos es la existencia de diferentes hipótesis sobre la fisiopatología de la enfermedad y la dificultad para incluir pacientes en los estudios. Se necesitarían muestras que incluyeran cientos de casos, y las regulaciones actuales de la investigación son estrictas y dificultan conseguir muestras numerosas.

La investigación genética actual del delirium se centra en la búsqueda de los genes que pudieran causar la enfermedad y sus polimorfismos. En las enfermedades complejas, como es el delirium, es frecuente que se asocien a más de un gen y que el efecto de cada uno de ellos sea pequeño.

Cada vez hay más evidencia que para la comprensión de la genética de las enfermedades psiquiátricas será también necesario considerar los factores epigenéticos (78). Dado que los factores genéticos son relativamente independientes de la edad, la proporción de la variación fenotípica que se atribuye a la genética disminuye con la edad, y la contribución de la genética al desarrollo del delirium será mayor en los pacientes que lo padecen a pesar de tener menos factores predisponentes y precipitantes (77).

En la tabla 3 se recogen los principales estudios genéticos con los genes candidatos encontrados (79-87).



Tabla 3: Estudios genéticos realizados en el delirium

Autor	Población estudiada	Escalas de evaluación	Población total (n)	Delirium (n)	Gen candidato	Asociación
Adamis et al, 2007 (79)	Geriatría	CAM	116	34	APOE	
Ely et al, 2007 (80)	Cuidados intensivos	CAM-ICU	53	89	APOE	
Leung et al, 2007 (81)	Cirugía no cardiaca	CAM	190	15	APOE	+
Tagarakis et al, 2007 (82)	Cirugía cardiaca	DRS	137	33	SOAT1	
Tagarakis et al, 2007 (83)	Cirugía cardiaca	DRS	137	33	APOE	
van Munster et al, 2007 (84)	Geriatría	CAM	264	35	APOE	
van Munster et al, 2009 (85)	Traumatología	CAM	656	240	APOE	+
Karpyak et al, 2010 (86)	Antecedente de DT y/o CCAA	Entrevista por psiquiatra especializado en adicciones	204	112	DRD2 SLC6A4	+ +
van Munster et al, 2010 (87)	Cirugía no cardiaca y geriatría	CAM	720	37	DRD2 DRD3 SLC6A3	+ +

APOE: Apolipoproteína E; CAM: Confusión Assement Method; CAM-ICU: Confusion Assement Method- Intensive Care Unit; CCAA: Crisis convulsiva por abstinencia de alcohol; DRD2: Receptor dopamina D2; DRD3: Receptor dopamina D3; DRS: Delirium Rating Scale; DT: Delirium tremens; SLCAA3: Gen transportador de la dopamina; SLC6A4: Gen transportador de la serotonina.

La apolipoproteína E (APOE)  $\epsilon 4$  regula el metabolismo del colesterol y posiblemente intervenga en la plasticidad neuronal y en la reparación de las neuronas dañadas como un factor neurotrófico (88). Seis estudios han investigado la asociación del delirium con la APOE  $\epsilon 4$  (79-81,83-85) y sólo fue confirmada en dos de ellos (81,85).

En estudios realizados con animales se ha demostrado que la APOE  $\epsilon 4$  se asocia con un aumento de la inflamación (89) y una disminución de la actividad colinérgica en el cerebro (90,91). Estas teorías no son excluyentes al existir una relación entre la reducción de la actividad colinérgica y la inflamación.

El exceso de dopamina puede ser la vía final común en el delirium. Por este motivo se investigan los polimorfismos genéticos en tres genes relacionados con la dopamina: receptor de la dopamina 2 (DRD2), receptor de la dopamina 3 (DRD3) y gen transportador de dopamina (SLC6A3), y su relación con el delirium. En el estudio de van Munster et al. (87) las variaciones en el gen SLC6A3 y, posiblemente, el gen DRD2 se asociaron con delirium en pacientes mayores de 65 años.

También se ha investigado si los polimorfismos del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se asocian a delirium. La COMT es una enzima que degrada la dopamina y está codificada por el gen COMT. van Munster et al. (92) en su estudio no demostraron que el gen COMT se asociara a delirium en pacientes ancianos.

La genética del delirium tremens (DT) ha sido investigada en estudios con un número reducido de pacientes. En una revisión sistemática, van Munster et al. (93) hallaron 25 estudios sobre 30 polimorfismos localizados en 19 genes diferentes, encontrando una asociación positiva en tres genes implicados en la transmisión de dopamina, uno en la vía del glutamato junto con un gen del neuropéptido Y, y un gen de cannabinoides. Dos genes candidatos involucrados en la transmisión de dopamina: DRD3 y la familia de transportadores de solutos 6, se asociaron con DT en dos poblaciones diferentes.

Karpyak et al. (86) encuentran que la probabilidad de presentar un DT es menor en los alcohólicos que portan el polimorfismo DRD2 (rs6276) y el genotipo SLC6A4. Lucht et al. (94) proponen una relación entre el polimorfismo DRD2 (rs6276) y el consumo de alcohol en hombres.

### *Anatomía*

Desde la década de los cuarenta se conoce que el delirium causa una interrupción generalizada de las funciones corticales superiores (95). Los estudios de neuroimagen han revelado atrofia cortical y lesiones en la sustancia blanca a varios niveles: córtex frontal y temporoparietal, estructuras subcorticales, tálamo, ganglios basales y en los giros fusiforme y lingual (96-98).

Los estudios funcionales sugieren que el delirium puede estar asociado con alteraciones de la perfusión, pero es necesario seguir investigando para determinar si estas alteraciones son globales o se localizan en regiones concretas (99). Janz et al. (100), en un estudio retrospectivo en el que se realizó la necropsia a siete pacientes que fallecieron en la UCI y presentaron un delirium, observaron lesiones cerebrales por hipoxia o isquemia en hipocampo (en 5 de 7;71%), protuberancia y cuerpo estriado.

Las lesiones descritas puede que no sean la etiología del delirium, y sólo indiquen que nos encontramos ante un cerebro más vulnerable (99).

### *Neurofisiología*

El hallazgo que clásicamente se ha encontrado en el electroencefalograma (EEG) de los pacientes con delirium es un enlentecimiento generalizado del trazado (101). En el DT el EEG recoge paroxismos de ondas de alto voltaje y baja frecuencia sobre un fondo de enlentecimiento generalizado (102).

Otras alteraciones que pueden recogerse en el EEG durante el delirium son: alteraciones del ritmo circadiano, fragmentación del sueño, ruptura del ritmo normal de progresión de las fases del sueño, despertares frecuentes, reducción del sueño REM y una disminución total de la cantidad de sueño (103).

### *Hipótesis fisiopatológicas*

La fisiopatología del delirium podría tener distintos mecanismos (75,91,104,105):

- Alteración de los neurotransmisores. El delirium puede ser consecuencia de una lesión directa sobre las neuronas por alteraciones metabólicas o isquémicas (19,75,105), o ser la

respuesta a un estrés agudo que afecta a un cerebro vulnerable (75). En ambos casos las alteraciones en los neurotransmisores causarían el delirium (19).

Actualmente la hipótesis principal es la colinérgica (23,106). Existen evidencias que apoyan el papel de un déficit colinérgico central: los fármacos anticolinérgicos pueden inducir delirium (107), la actividad anticolinérgica aumenta en los pacientes con delirium, la fisostigmina revierte el delirium secundario a fármacos anticolinérgicos y los inhibidores de la colinesterasa parecen tener algún beneficio, incluso en los casos de delirium que no es inducido por fármacos (97,108,109). Los mecanismos de acción que pueden originar una deficiencia colinérgica son diversos: disminución de la síntesis de acetilcolina, alteración de los mecanismos sinápticos, la isquemia, el estrés global y el desequilibrio de neurotransmisores (106).

A pesar de todas estas evidencias sigue habiendo puntos débiles en la teoría colinérgica. Por ejemplo, la disfunción colinérgica afecta al delirium y a la enfermedad de Alzheimer, pero se desconoce porque presentan respectivamente déficit de atención y de memoria (106); además, la utilización de los inhibidores de la colinesterasa no ha demostrado una clara eficacia en el tratamiento del delirium (110).

La hipótesis colinérgica no excluye la hipótesis dopaminérgica porque estos dos neurotransmisores interactúan en el cerebro (91,107,111). El exceso dopaminérgico también puede contribuir al delirium, posiblemente debido a su influencia reguladora sobre la liberación de acetilcolina (96,105). Los fármacos dopaminérgicos se reconocen como factores precipitantes del delirium y los antagonistas de la dopamina (fármacos antipsicóticos) se utilizan en su tratamiento.

Las alteraciones de otros neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, ácido gamma-aminobutírico, glutamato, melatonina) también podrían tener un papel en la fisiopatología del delirium a través de interacciones con las vías colinérgica y dopaminérgica (112).

Otra hipótesis se centra en las alteraciones de los niveles de serotonina y dopamina en el cerebro que causarían los cambios en el plasma de los aminoácidos neutros (113,114).

- Teoría inflamatoria. La inflamación se relaciona con muchas patologías en los ancianos, y algunas de las etiologías del delirium cursan con neuroinflamación y activación microglial (115,116). Las citoquinas, las interleuquinas (IL) 1,2 y 6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y el interferón pueden contribuir al delirium por el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y la alteración de la neurotransmisión de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y serotonina (73,96,117,118). Recientes estudios indican que pacientes ancianos ingresados con delirium tienen valores significativamente más elevados de IL 6 y 8, pero no de IL 1 y 10, ni de TNF- $\alpha$  (119,120). Las citoquinas también ejercen una acción estimulante sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la consiguiente liberación de glucocorticoides y modificación de la respuesta inflamatoria, completando así un ciclo homeostático de regulación neuroendocrina-inmune (121). Hay estudios que señalan un incremento de cortisol en el suero y en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con delirium (122,123), y este incremento puede precipitar y mantener el delirium (75).

- Estrés crónico. La enfermedad origina un estrés que a su vez activa a través de las citoquinas el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipofisario- suprarrenal, con el consiguiente hipercortisolismo (75,124), que a su vez tendría un efecto deletéreo sobre la serotonina del hipocampo y los receptores 5-HT 1A (96,125,126). Además, el estrés modifica la permeabilidad de la BHE con la consiguiente hipersensibilidad del cerebro a los efectos de la inflamación sistémica (75,127,128).

- Comunicación celular. La alteración en la transducción de las señales intraneuronales afectaría a la síntesis y liberación de los neurotransmisores (105).

- Deprivación de oxígeno. Propone que la disminución del metabolismo oxidativo en el cerebro origina una disfunción cerebral debido a la alteración de los sistemas neurotransmisores (105).

- Alteración del ciclo sueño-vigilia. Varios estudios han evidenciado una diferencia en la secreción de melatonina en pacientes con delirium en comparación con los pacientes sin delirium (129,130).

Estas teorías no serían excluyentes en el supuesto de que los sistemas antes mencionados interactúen entre sí. Además, si el delirium es el resultado de una amplia variedad de combinaciones de factores predisponentes y precipitantes, el concepto de una vía final común parece razonable (91).

En la tabla 4 se resumen los mecanismos etiológicos hipotéticos y su relación con determinadas situaciones clínicas. También se incluyen algunos de los marcadores biológicos en suero utilizados en investigación (105).

Tabla 4: Mecanismos fisiopatológicos del delirium y su relación con situaciones clínicas. Marcadores biológicos del delirium

Situación clínica	Mecanismo fisiopatológico
Medicamentos, cirugía, enfermedades	Inhibición colinérgica
Medicamentos, privación alcohólica	Activación colinérgica
Privación de alcohol y benzodiazepinas	Reducción de actividad GABA
Benzodiazepinas, insuficiencia hepática	Activación de GABA
Insuficiencia hepática, privación alcohólica	Activación de glutamato
Glucocorticoides, Cushing, cirugía, ictus cerebral	↑ cortisol
Cirugía, enfermedades	↓ triptófano y/o ↑ fenilalanina
Medicamentos, privación de sustancias, encefalopatía hepática, S. serotoninérgico, sepsis	Activación de serotonina
Cirugía, enfermedades	↓ serotonina
Procesos inflamatorios, medicamentos	↑ citoquinas y proteína C reactiva
Medicamentos, ictus cerebral	Activación dopaminérgica
Privación alcohólica, levodopa, Parkinson, postoperatorio	↓ triptófano
Postoperatorio, estados catabólicos postraumáticos	↑ fenilalanina
Marcadores biológicos del delirium en suero	
Marcadores de riesgo (presentes o elevados antes del delirium)	Electrolitos, función renal Apolipoproteína E4 Alelo A9 del transportador de dopamina Proteína C reactiva
Marcadores de la enfermedad (aumentan con la enfermedad y bajan con la recuperación)	Actividad anticolinérgica en suero Aminoácidos (triptófano) Melatonina Citoquinas Hiper cortisolismo
Productos finales (se elevan como consecuencia de la enfermedad)	Enolasa específica neuronal S100 beta Proteína tau

## Clínica

El delirium es un síndrome clínico que se caracteriza por una afectación orgánica aguda, global y transitoria del sistema nervioso central que produce una alteración de la conciencia con disminución de la capacidad de centrar, mantener o dirigir la atención, además de cambios agudos en las funciones cognitivas y cognoscitivas (3,131). Suele ser reversible y transitorio, caracterizado por un inicio agudo o subagudo y seguir un curso fluctuante (131). El estado mental alterado en el delirium se considera como el continuum entre el estupor/coma en un extremo y la vigilia/alerta en el otro (132).

### *Periodo Prodrómico*

El inicio puede ser agudo o progresivo en dos o tres días, generalmente al anochecer (“sundowning syndrome o síndrome de la puesta de sol”), probablemente por un trastorno del ritmo circadiano (133). En el inicio subagudo o progresivo pueden aparecer varios síntomas: cefalea, malestar general, hiporexia, hipoprosexia, ansiedad, irritabilidad, miedo, insomnio, pesadillas, hipersensibilidad a estímulos ambientales, apatía, aislamiento social, comportamiento desorganizado y cambios del humor y del carácter. El comienzo agudo se caracteriza por un acceso de obnubilación de la conciencia, desorientación y onirismo (134). En ambas formas de inicio, el paciente va entrando en un estado confusional, a veces después de pasar por estados de desestructuración intermedia de la conciencia (excitación, síntomas depresivos, ideas de persecución, alucinaciones).

#### *Período de Estado*

- El paciente da la impresión de embotamiento y extravío; está ausente; tiene la mirada adusta, vacía y lejana.

- Perplejidad ansiosa. El paciente se esfuerza por vencer el torpor o agitación; intenta organizar sus pensamientos y darse cuenta de lo que sucede a su alrededor.

- El deterioro de la conciencia se ha considerado históricamente el síntoma central. Para algunos autores se trata de un concepto vago que reflejaría el deterioro cognitivo y cognoscitivo (atención, estado de alerta, vigilancia y comprensión) (135). El nivel de conciencia fluctúa desde la hipervigilancia al coma. La claridad de la conciencia está siempre alterada, causando una incapacidad para procesar adecuadamente la información que llega al cerebro y responder a ella.

- Otro de los síntomas considerado clave es la dificultad para mantener la atención (3). La distraibilidad hace que el paciente sea incapaz de ignorar estímulos irrelevantes; no puede concentrarse; pierde el hilo de la conversación y su discurso es reiterativo e inapropiado.

- Desorientación temporoespacial; la desorientación para las personas es más acusada con el personal sanitario que con los familiares más próximos. La desorientación autopsíquica es menos frecuente.

- Los trastornos de la memoria también ocupan un lugar central del cuadro clínico. Las alteraciones de la conciencia, atención, percepción y los trastornos cognitivos explican la afectación de la memoria a corto plazo. La memoria remota suele estar relativamente conservada. Un síntoma característico del delirium son los falsos reconocimientos, en los que el paciente confunde a una persona por otra, mezclando situaciones e identidades. La confabulación ocurre en una pequeña proporción de pacientes y, en general, se refiere a actividades o conversaciones con amigos que nunca ocurrieron. Los trastornos mnésicos persisten durante el período postconfusional en forma de una amnesia lacunar; otras veces persiste un sistema de recuerdos oníricos que pueden originar un delirio de evocación postonírico.

- Psicomotricidad. El comportamiento psicomotor refleja la confusión; unas veces los movimientos son lentos, torpes, vacilantes e inseguros, con falta de iniciativa y mutismo (mutismo estuporoso); otras veces, el paciente es ruidoso y presenta agitación psicomotriz (136-138).

- Alteraciones emocionales. Labilidad afectiva, depresión, ansiedad, angustia, miedo, enojo, cólera, apatía y euforia. Los trastornos del humor más sostenidos en el tiempo complican el

diagnóstico diferencial con hipomanía en el delirium subtipo hiperactivo y con la depresión en el hipoactivo (139).

- Sentimientos de despersonalización y desrealización.
- Pensamiento y percepción. El curso del pensamiento puede variar desde la tangencialidad y circunstancialidad hasta la desorganización. El juicio y la conciencia de enfermedad (insight) pueden estar alterados. En las formas leves de delirium la alteración del curso del pensamiento puede ser el único síntoma. En relación al contenido, puede ser empobrecido y estereotipado o lleno de ricas imágenes y fantasías. El delirio onírico también denominado confuso-onírico u onirismo constituye la experiencia delirante y alucinatoria típica del delirium. Se caracteriza por alucinaciones auditivas y sobre todo visuales; las imágenes del onirismo son móviles, caleidoscópicas y a veces se encadenan de manera rápida y caótica, sin una continuidad, como en oleadas. Las ideas delirantes del delirium, a diferencia de otras psicosis, tienden a ser menos organizadas y a bordear la paranoia, con frecuencia cambian de tema de un día para otro, generalmente predomina el delirio ocupacional, los contenidos persecutorios o de perjuicio y sucesos extraños en el entorno inmediato. Los síntomas psicóticos aparecen aproximadamente en el 50% de los casos (140), y son más frecuentes en el delirium hiperactivo pero también aparecen en el hipoactivo (141).
- Alteraciones del lenguaje. Disartria, disfasia, mutismo, disnomia con parafasias y disminución de la comprensión (142).
- Disgrafía. Errores de ortografía, escritura irregular y apraxia de construcción (143).
- Ciclo sueño-vigilia. En el delirium está invariablemente alterado, predominando el insomnio, la inversión del ciclo con somnolencia diurna y pesadillas que continúan durante la vigilia en forma de alucinaciones amenazantes.
- Exploración física. El delirium carece en la exploración física de signos específicos. Se pueden encontrar inestabilidad neurovegetativa, temblor de intención, mioclonías, asterixis o alteraciones de los reflejos y el tono muscular, nistagmus y falta de coordinación. Algunos autores consideran que la fluctuación del rendimiento motor es un signo diagnóstico de delirium (144).

### *Curso*

El curso clínico del delirium depende de varios factores: individuales (edad), estado general, etiología (factores precipitantes y desencadenantes), así como de la rapidez y eficacia con que se inicie el tratamiento. Sin embargo, existe un patrón general: el inicio suele ser agudo (horas) o subagudo (dos o tres días); generalmente empieza por la noche y es característico el curso fluctuante de la sintomatología a lo largo del día, siendo posible la presencia de intervalos lúcidos, con un empeoramiento vespertino (sundowning syndrome). Recientemente en un interesante trabajo con pacientes mayores de 75 años, Sandberg et al. (145) señalan que en el 47% de los pacientes con delirium el episodio ocurre durante la mañana.

El paciente sale del delirium como si lo hiciera de un mal sueño, aunque durante unos días puede permanecer entre el delirium y la realidad. La astenia psíquica puede persistir durante un tiempo una vez normalizado el nivel de conciencia. A veces, puede permanecer bajo la influencia de su experiencia onírica denominada por Régis ideas fijas postoníricas durante unos días. Cuando no desaparecen se establece un verdadero síndrome delirante crónico (delirio de evocación de la experiencia confuso-onírica).

### *Subtipos Clínicos*

Clásicamente el delirium se ha clasificado en relación a la actividad motora en tres subtipos: hiperactivo, hipoactivo y mixto (138). Sin embargo, todavía existe un desconocimiento del curso longitudinal y estabilidad en el tiempo de estos subtipos (135,146).

- Hiperactivo o agitado: se caracteriza por un lenguaje rápido, agitación, irritabilidad, belicosidad, hipervigilancia y trastornos sensorio-perceptivos. Son ejemplos de este subtipo la abstinencia de alcohol o sedantes y la infección por el VIH humana. Las complicaciones están relacionadas con autolesiones y traumatismos. Frecuencia: 15-79 % (138).

- Hipoactivo o tranquilo: puede pasar desapercibido (147) o diagnosticarse erróneamente de depresión (148,149). Se produce con una frecuencia igual o mayor al anterior. Predomina en ancianos, el inicio tiende a ser subagudo y se relaciona con estados de baja perfusión. El paciente está tranquilo, retraído, apático, somnoliento, con un lenguaje y movimientos lentos; es una confusión tranquila y los trastornos cognoscitivos tienden a ser más graves (150). Tradicionalmente se ha mantenido que la incidencia de síntomas psicóticos es menor que en el subtipo hiperactivo, sin embargo, Stagno et al. (151) encuentran síntomas psicóticos en más del 50% de estos pacientes. Puede ser difícil de distinguir de los efectos producidos por fármacos y su incidencia en la UCI es difícil de evaluar. Este subtipo es más frecuente en las causas metabólicas e insuficiencia de órganos (encefalopatía hepática). En general, este subtipo es más grave porque la enfermedad de base también lo suele ser, además se asocia a una prolongación de la estancia hospitalaria y a una mayor mortalidad sobre todo si se asocia a demencia (152). Las complicaciones principales derivan de la inmovilidad, infecciones y trombosis. Frecuencia: 6-46% (138).

- Mixto: posee características de los dos subtipos y puede fluctuar entre ambos estados. Las encefalopatías de origen metabólico suelen presentar esta forma clínica. Frecuencia: 0- 55% (138).

### *Delirium Subsindrómico (DSS)*

Fue descrito por Lipowski (153) y se caracteriza por la presencia de síntomas de delirium pero sin llegar a completar todos los criterios diagnósticos. La hipoprosexia es una característica constante y esencial del DSS (154). El DSS puede preceder o seguir a un episodio de delirium (155), aunque todavía se desconoce si constituye una etapa en el espectro de severidad de la disfunción cerebral que varía entre la normalidad y el delirium (156). Hasta el momento no existen criterios diagnósticos reconocidos oficialmente para el DSS. Se estima una prevalencia del 33.3% en la UCI y del 21-76% de los ancianos hospitalizados (156). Se relaciona con un aumento significativo del deterioro cognitivo y funcional, prolongación de la estancia hospitalaria, mayor riesgo de ingreso en residencias e incremento de la mortalidad (157). Los pacientes recuperados de un DSS tienen mejor pronóstico a 6 y 12 meses que los pacientes en los que persiste (158).

### **Relación entre el delirium y la demencia**

Estudios recientes sugieren que el delirium puede persistir hasta meses o años (157,159,160), y los estudios epidemiológicos han demostrado que padecer un delirium incrementa el riesgo de desarrollar una demencia (161,162). Este riesgo puede identificar a un subgrupo de pacientes vulnerables a un deterioro cognoscitivo o a pacientes con manifestaciones iniciales de demencia todavía no diagnosticados (23).



La demencia es el principal factor de riesgo para el delirium, así 22-89% de los casos de demencia se complica con delirium (52), y dos tercios de los casos de delirium ocurren en pacientes con demencia (163). Recientes evidencias han puesto de manifiesto un solapamiento entre el delirium y la demencia:

- la presencia de un deterioro cognoscitivo progresivo en pacientes con delirium (161).
- en ocasiones el delirium no es reversible (23).
- los estudios de neuroimagen en el delirium muestran regiones cerebrales de hipoperfusión (164,165).
- el delirium puede anunciar en muchos casos el comienzo de una demencia
- el delirium y la demencia se asocian con disminución del metabolismo cerebral, una deficiencia colinérgica e inflamación, lo que refleja una superposición clínica, metabólica y en los mecanismos celulares (166).
- la demencia con cuerpos de Lewy ilustra esta superposición (23).

Estas evidencias han planteado la hipótesis de que el delirium y la demencia podrían representar puntos a lo largo de un continuum, en lugar de ser dos procesos diferentes (23).

La demencia vascular parece ser más vulnerable al delirium que la demencia tipo Alzheimer. La disfunción ejecutiva predice mejor el delirium que los fallos de memoria (167), y la gravedad de la demencia es el factor más relacionado con la gravedad del delirium (168).

El delirium superpuesto a demencia se caracteriza por mayor deterioro cognitivo, cognoscitivo y del nivel de conciencia, resolución más lenta y menores tasas de resolución; sin embargo, no hay diferencias significativas respecto al delirium sin demencia en lo que respecta a la presencia de alucinaciones, ideación delirante, psicomotricidad y alteraciones del ciclo sueño-vigilia (169,170).

El delirium puede modificar el curso de una demencia, agudizando el deterioro cognoscitivo (171). En estudios de seguimiento, los pacientes con demencia y delirium tienen peor evolución que aquellos con demencia solo (172), debido a mayor riesgo de hospitalización, institucionalización o muerte (172-175).

## **Conclusiones**

El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se caracteriza por presentar trastornos de la cognición, percepción y sensorio, estado de alerta, ciclo sueño/vigilia, y del comportamiento psicomotor en el contexto de una etiología médica. El inicio es agudo o subagudo, el curso fluctuante y la clínica variable. Estas características, junto con la escasa formación de los clínicos, explican su frecuente infradiagnóstico y consecuentemente su tratamiento inadecuado.

La etiología del delirium es con frecuencia multifactorial y se debe a una interacción entre factores predisponentes y precipitantes. La fisiopatología del delirium sigue siendo poco conocida pero el modelo de estrés-diátesis, que postula una interacción entre la vulnerabilidad subyacente y la naturaleza del factor desencadenante, es útil para su comprensión.

Lo estudios de la genética del delirium son difíciles de realizar y aún se encuentran en sus inicios, pero se trata de un camino para que en un futuro próximo podamos conocer mejor la fisiopatología del delirium, desarrollar marcadores que identifiquen los pacientes vulnerables y así mejorar su tratamiento y pronóstico.

## Referencias

- 1- British Geriatrics Society & Royal College of Physicians. Guidelines for the prevention, diagnosis, and management of delirium in older people. London: Royal College of Physicians of London;2006.
- 2- Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical inpatients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2006;35:350-64.
- 3- Lipowski ZJ. *Acute confusional States*. New York: Oxford University Press;1990.
- 4- Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry* 2007;18:459-69.
- 5- Berrios GE. Delirium and confusion in the 19 century: A conceptual history. *Br J Psychiatry* 1981;139:439-49.
- 6- Berrios GE, Jacyna LS. Delirium and Cognate Status. En: Berrios GE, Porter R, eds. *A History of Clinical Psychiatry. The Origin and History of Psychiatric Disorders*. Londres: The Athlone Press;1995.
- 7- Ey H, Bernard P, Brisset CH. Psicosis Confusionales. En: *Tratado de Psiquiatría*. 8ª ed. Barcelona: Editorial Masson;1978:277-93.
- 8- Lipowski ZJ. *Delirium: Acute Brain Failure in Man*. Springfield (Illinois): Thomas;1980.
- 9- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 1, Text Revision (DSM-I)*. Washington DC: American Psychiatric Association;1952.
- 10- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 2, Revised (DSM-II)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1968.
- 11- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 3, (DSM-III)*. Washington DC: American Psychiatric Association;1980.
- 12- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed, Revised (DSM-III-R)*. Washington DC: American Psychiatric Association;1987.
- 13- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association;1994.
- 14- Flaherty JH. The evaluation and management of delirium among older persons. *Med Clin North Am* 2011;95(3):555-77.
- 15- World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders - clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO;1992.
- 16- Treloar AJ, MacDonald MJ. Outcome of delirium-I: outcome of delirium diagnosed by DSM-III-R, ICD-10 and CAMDEX and derivation of reversible cognitive dysfunction scale among acute geriatric inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12: 609-13.
- 17- Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Impact of different diagnostic criteria on prognosis of delirium: a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:240-4.
- 18- Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications? *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:271-7.
- 19- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5(4):210-20.
- 20- Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad Med J* 2009;85(1006):405-13.
- 21- Mattoo SK, Grover S, Gupta N. Delirium in general practice. *Indian J Med Res* 2010;131:387-98.
- 22- Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med* 1999; 106(5):565-73.
- 23- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354(11):1157-65.

- 24- Moraga AV, Rodríguez-Pascual C. Accurate diagnosis of delirium in elderly patients. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(3):262-7.
- 25- Fann JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:64-74.
- 26- Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:393-400.
- 27- Formiga F, Marcos E, Sole A, Valencia E, Lora-Tamayo J, Pujol R. Síndrome confusional agudo en pacientes ancianos ingresados por patología médica. *Rev Clin Esp* 2005;205:484-8.
- 28- Folstein MF, Bassett SS, Romanoski AJ, Nestadt G. The epidemiology of delirium in the community: the Eastern Baltimore Mental Health Survey. *Int Psychogeriatr* 1991;3(2):169-76.
- 29- Vilalta-Franch J, Llinàs-Reglà J, López-Pousa S, Garre-Olmo J. Prevalencia y evolución del delirium en una muestra comunitaria de 70 años y más. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(1):27-33.
- 30- Lixouriotis C, Peritogiannis V. Delirium in the primary care setting. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65(1):102-4.
- 31- Caplan GA, Ward JA, Brennan NJ, Coconis J, Board N, Brown A. Hospital in the home: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 1999;170(4):156-60.
- 32- Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Inouye SK, et al. Hospital at home: feasibility and outcomes of a program to provide hospital-level care at home for acutely ill older patients. *Ann Intern Med* 2005;143(11):798-808.
- 33- Elie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ* 2000;163(8):977-81.
- 34- Cánovas C, García-Arilla E, Sanjoaquín AC, Corominas JA. Delirium en ancianos hospitalizados. *Med Clin* 2008;130(17):679.
- 35- Kiely DK, Bergmann MA, Jones RN, Murphy KM, Orav EJ, Marcantonio ER. Characteristics associated with delirium persistence among newly admitted post-acute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(4):344-9.
- 36- Moyer DD. Terminal Delirium in Geriatric Patients with cancer at end of life. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28(1):44-51.
- 37- Zimmerman K, Rudolph J, Salow M, Skarf LM. Delirium in Palliative Care Patients: Focus on Pharmacotherapy. *Am J Hosp Palliat Care* 2011 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 38- Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg* 2009;249(1):173-8.
- 39- Tognoni P, Simonato A, Robutti N, Pisani M, Cataldi A, Monacelli F, et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium (POD) after urological surgery in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52(3):166-9.
- 40- Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007;19(2):197-214.
- 41- Dubin WR, Field NL, Gastfriend DR. Postcardiotomy delirium: a critical review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:586-94.
- 42- Clarke SP, McRae ME, Del Signore S, Schubert M, Styra R. Delirium in Older Cardiac Surgery Patients. *J Gerontol Nurs* 2010;22:1-11.
- 43- Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995;155(5):461-5.
- 44- Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, et al. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(6):607-11.
- 45- Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res* 2010;31(5):706-15.

- 46- Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: Incidence, risk factors, and outcome. *Neurology* 2011;76(11):993-9.
- 47- Maj M, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Starace F, D'Elia L, et al. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase II. Neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):51-61.
- 48- Beresford TP. Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. *Liver Transpl* 2001;7(11 Suppl. 1):S36-45.
- 49- Fann JR, Hubbard RA, Alfano CM, Roth-Roemer S, Katon WJ, Syrjala KL. Pre- and post-transplantation risk factors for delirium onset and severity in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29(7):895-901.
- 50- Franco JG, Toro AC, Escobar LM. Psiquiatría de enlace: Descripción de las interconsultas en una clínica universitaria. *Rev Med Chile* 2009;137(1):133-5.
- 51- Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: A 3 year retrospective study of occurrence, costs and utilization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:748-53.
- 52- Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Ger Soc* 2002;50:1723-32.
- 53- Lerner AJ, Hedera P, Koss E, Stuckey J, Friedland RP. Delirium in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:16-20.
- 54- Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996;275(11):852-7.
- 55- Jankowski CJ, Trenerry MR, Cook DJ, Buenvenida SL, Stevens SR, Schroeder DR, et al. Cognitive and Functional Predictors and Sequelae of Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Elective Joint Arthroplasty. *Anesth Analg* 2011;112(5):1186-93.
- 56- Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 2011;112(5):1202-11.
- 57- Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anestesiol* 2011;77(4):448-56.
- 58- Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensak C, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(1):200-7.
- 59- Patti R, Saitta M, Cusumano G, Termine G, Di Vita G. Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery for carcinoma. *Eur J Oncol Nurs* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 60- Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth* 2011;58(2):149-56.
- 61- Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010;22(Suppl. 3):67-79.
- 62- Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Li J, Yu QJ, et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 2010;14(6):R238.
- 63- Kazmierski J, Kloszewska I. Is cortisol the key to the pathogenesis of delirium after coronary artery bypass graft surgery? *Crit Care* 2011;15(1):102.
- 64- Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010;210(6):901-8.
- 65- Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for intensive care delirium: a systematic review. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24(2):98-107.
- 66- Burkhart CS, Birkner-Binder D, Steiner LA. Delirium in the intensive care unit. *Ther Umsch* 2010;67(2):75-8.

- 67- Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(1):43-9.
- 68- Frontera JA. Delirium and Sedation in the ICU. *Neurocrit Care* 2011;14(3):463-74.
- 69- Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(2):131-40.
- 70- Flacker JM, Marcantonio ER. Delirium in the elderly. Optimal management. *Drugs Aging* 1998;13(2):119-30.
- 71- Khurana V, Gambhir IS, Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: A hospital-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2011 May 18. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00710.x. [Epub ahead of print]
- 72- Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004;80(945):388-93.
- 73- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168(5):508-13.
- 74- Züchner S, Roberts ST, Speer MC, Beckham JC. Update on psychiatric genetics. *Genet Med* 2007;9(6):332-40.
- 75- MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008;65(3):229-38.
- 76- Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008;24(1):45-65.
- 77- van Munster BC, de Rooij SE, Korevaar JC. The role of genetics in delirium in the elderly patient. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(3):187-95.
- 78- Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Wilcox M. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5(3):149-60.
- 79- Adamis D, Treloar A, Martin FC, Gregson N, Hamilton G, Macdonald AJ. APOE and cytokines as biological markers for recovery of prevalent delirium in elderly medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:688-94.
- 80- Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35:112-7.
- 81- Leung JM, Sands LP, Wang Y, Poon A, Kwok PY, Kane JP, et al. Apolipoprotein E4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007;107:406-11.
- 82- Tagarakis GI, Tsolaki-Tagaraki F, Tsolaki M, Diegeler A, Kazis D, Rouska E, et al. The role of SOAT-1 polymorphisms in cognitive decline and delirium after bypass heart surgery. *Clin Res Cardiol* 2007;96:600-3.
- 83- Tagarakis GI, Tsolaki-Tagaraki F, Tsolaki M, Diegeler A, Tsilimingas NB, Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2007;22:223-8.
- 84- van Munster BC, Korevaar JC, de Rooij SE, Levi M, Zwinderman AH. The association between delirium and the apolipoprotein E ε 4 allele in the elderly. *Psychiatr Genet* 2007;17:261-6.
- 85- van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Leeftang MM, de Rooij SE. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon 4 allele: new study results and a meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(10):856-62.
- 86- Karpyak VM, Biernacka JM, Weg MW, Stevens SR, Cunningham JM, Mrazek DA, et al. Interaction of SLC6A4 and DRD2 polymorphisms is associated with a history of delirium tremens. *Addict Biol* 2010;15(1):23-34.
- 87- van Munster BC, Yazdanpanah M, Tanck MW, de Rooij SE, van de Giessen E, Sijbrands EJ, et al. Genetic polymorphisms in the DRD2, DRD3, and SLC6A3 gene in elderly patients with delirium. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(1):38-45.
- 88- Adamis D, Macdonald AJ. A review of the association of Apolipoprotein E and delirium; in: Linda R.Penfield, Rachel T.Nelson, (eds): *Apoprotein Research*. Nova Science Publishers;2009.

- 89- Vasto S, Candore G, Listi F, Balistreri CR, Colonna-Romano G, Malavolta M, et al. Inflammation, genes and zinc in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2008;58(1):96-105.
- 90- Allen SJ, MacGowan SH, Tyler S, Wilcock GK, Robertson AG, Holden PH, et al. Reduced cholinergic function in normal and Alzheimer's disease brain is associated with apolipoprotein E4 genotype. *Neurosci Lett* 1997;239(1):33-6.
- 91- Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):132-48.
- 92- van Munster BC, Baas F, Tanck MW, de Rooij SE. Polymorphisms in the Catechol-O-Methyltransferase Gene and Delirium in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31(5):358-62.
- 93- van Munster BC, Korevaar JC, de Rooij SE, Levi M, Zwinderman AH. Genetic polymorphisms related to delirium tremens: a systematic review. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(2):177-84.
- 94- Lucht M, Barnow S, Schroeder W, Grabe HJ, Roskopf D, Brummer C, et al. Alcohol consumption is associated with an interaction between DRD2 exon 8 A/A genotype and self-directedness in males. *Neuropsychobiology* 2007;56(1):24-31.
- 95- Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(5):330-4.
- 96- Trzepacz PT, van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press;2002:51-90.
- 97- Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(3):362-7.
- 98- Alsop DC, Fearing MA, Johnson K, Sperling R, Fong TG, Inouye SK. The role of neuroimaging in elucidating delirium pathophysiology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(12):1287-93.
- 99- Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLulich AM. Neuroimaging studies of delirium: a systematic review. *J Psychosom Res* 2008; 65(3):239-48.
- 100- Janz DR, Abel TW, Jackson JC, Gunther ML, Heckers S, Ely EW. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study. *J Crit Care* 2010;25(3):538.e7-12.
- 101- Romano J, Engel GL. Delirium I: electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatry* 1944;51:356-77.
- 102- Gordo-Seco R, García-Mellado J, Martínez-San Martín P, Alonso-Barrasa MT, Arroyo-Hidalgo I, Mercado-Urdanivia A. Conventional electroencephalography and delirium. *Rev Neurol* 2000;30(4):310-5.
- 103- Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, Braghiroli A, Mascia L, Bosma K, et al. Sleep disturbances in the critically ill patients: role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011;77(6):604-12.
- 104- Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(12):1281-6.
- 105- Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24(4):789-856.
- 106- Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(7):764-72.
- 107- Trzepacz PT. Anticholinergic Model For Delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1(4):294-303.
- 108- Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161(8):1099-105.
- 109- Roche V. Southwestern Internal Medicine Conference. Etiology and management of delirium. *Am J Med Sci* 2003;325(1):20-30.
- 110- Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005317.
- 111- Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(6):B239-46.

- 112- Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005;64(3):471-5.
- 113- Flacker JM, Lipsitz LA. Large neutral amino acid changes and delirium in febrile elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(5):B249-52.
- 114- van der Mast RC, van den Broek WW, Fekkes D, Peplinkhuizen L, Habbema JD. Is delirium after cardiac surgery related to plasma amino acids and physical condition? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(1):57-63.
- 115- van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375(9716):773-5.
- 116- Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol* 2010;68:360-8.
- 117- Simone MJ, Tan ZS. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Delirium and Dementia in Older Adults: A Review. *CNS Neurosci Ther* 2010 Jun 11. [Epub ahead of print]
- 118- Broadhurst C, Wilson K. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 2001;179:288-9.
- 119- De Rooij, Van Munster, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007;62(5):521-5.
- 120- MacLulich AM, Edelshain BT, Hall RJ, de Vries A, Howie SE, Pearson A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-8 levels are higher in people with hip fracture with perioperative delirium than in controls. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(6):1151-3.
- 121- Mulla A, Buckingham JC. Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis by cytokines. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13(4):503-21.
- 122- Pearson A, de Vries A, Middleton SD, Gillies F, White TO, Armstrong IR, et al. Cerebrospinal fluid cortisol levels are higher in patients with delirium versus controls. *BMC Res Notes* 2010;8(3):33.
- 123- van Munster BC, Bisschop PH, Zwiderman AH, Korevaar JC, Endert E, Wiersinga WJ, et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn* 2010;74(1):18-23.
- 124- Robertsson B, Blennow K, Bråne G, Edman A, Karlsson I, Wallin A, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(1):39-47.
- 125- Uno H, Tarara R, Else JG, Suleman MA, Sapolsky RM. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci* 1989;9(5):1705-11.
- 126- Meijer OC, de Kloet ER. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12(1-2):1-20.
- 127- Dimitrijevic OB, Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(6):797-810.
- 128- Hála M. Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Med Hypotheses* 2007;68(1):194-6.
- 129- Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg* 2001; 182(5):449-54.
- 130- Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses* 2004;63(3):402-6.
- 131- Rudolph J, Marcantonio ER. Diagnosis and prevention of delirium. *Geriatr Aging* 2003;6:14-9.
- 132- Trzepacz PT, Meagher DJ. Delirium. In: Levenson JL, editor. *Textbook of psychosomatic medicine*. Washington DC: American Psychiatric Association;2005:91-130.
- 133- Bachman D, Rabins P. "Sundowning" and other temporally associated agitation states in dementia patients. *Annu Rev Med* 2006;57:499-511.



- 134- de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Dijkstra M, van Dis H, Vreeswijk R, Kat MG, et al. Early symptoms in the prodromal phase of delirium: a prospective cohort study in elderly patients undergoing hip surgery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(2):112-21.
- 135- Gupta N, de Jonghe J, Schievelde J, Leonard M, Meagher D. Delirium phenomenology: what can we learn from the symptoms of delirium? *J Psychosom Res* 2008;65(3):215-22.
- 136- Ross CA, Peyser CE, Shapiro I, Folstein MF. Delirium: phenomenologic and etiologic subtypes. *Int Psychogeriatr* 1991;3(2):135-47.
- 137- Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994;35(4):374-91.
- 138- Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):75-85.
- 139- Leonard M, Spiller J, Keen J, MacLulich A, Kamholtz B, Meagher D. Symptoms of depression and delirium assessed serially in palliative-care inpatients. *Psychosomatics* 2009;50(5):506-14.
- 140- Webster R, Holroyd S. Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics* 2000;41(6):519-22.
- 141- Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(1):51-6.
- 142- Trzepacz PT, Meagher DJ. Neuropsychiatric aspects of delirium. In: Yudofsky SC, Hales RE, editors. *The American Psychiatric Publishing textbook of neuropsychiatry and behavioural neurosciences –fifth edition*. Arlington: American Psychiatric Publishing Inc;2007:445-518.
- 143- Baranowski SL, Patten SB. The predictive value of dysgraphia and constructional apraxia for delirium in psychiatric inpatients. *Can J Psychiatry* 2000;45(1):75-8.
- 144- Bellelli G, Speciale S, Morghen S, Torpilliesi T, Turco R, Trabucchi M. Are Fluctuations in Motor Performance a Diagnostic Sign of Delirium? *J Am Med Dir Assoc* 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]
- 145- Sandberg O, Gustafson Y, Brännström B, Bucht G. Clinical profile of delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(11):1300-6.
- 146- Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:185-93.
- 147- Inouye SK. Delirium: a barometer for quality of hospital care. *Hosp Pract (Minneap)* 2001;36(2):15-6.
- 148- Nicholas LM, Lindsey BA. Delirium presenting with symptoms of depression. *Psychosomatics* 1995;36(5):471-9.
- 149- Valan MN, Hilty DM. Incidence of delirium in patients referred for evaluation of depression. *Psychosomatics* 1996;37:190-1.
- 150- de Rooij SE, Schuurmans MJ, van der Mast RC, Levi M. Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(7):609-15.
- 151- Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care* 2004; 2(2):171-9.
- 152- Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, et al. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics* 2009;50(3):248-54.
- 153- Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry* 1983;140(11):1426-36.
- 154- Marquis F, Ouimet S, Riker R, Cossette M, Skrobik Y. Individual delirium symptoms: do they matter? *Crit Care Med* 2007;35(11):2533-7.
- 155- Cole MG, McCusker J, Marques Windholz S. Delirium in older patients: clinical presentation and diagnosis. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43(Suppl. 3):13-8.

- 156- Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. Intensive Care Med* 2007;33(6):1007-13.
- 157- Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:754-60.
- 158- Cole MG, McCusker J, Ciampi A, Belzile E. The 6- and 12-month outcomes of older medical inpatients who recover from subsyndromal delirium. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):2093-9.
- 159- Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992;152(2):334-40.
- 160- McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E. The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study. *J Gen Intern Med* 2003;18(9):696-704.
- 161- Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004;14(2):87-98.
- 162- Krogseth M, Wyller TB, Engedal K, Juliebø V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31(1):63-70.
- 163- Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(1):7-21.
- 164- Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57(3):337-9.
- 165- Fong TG, Bogardus ST Jr, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H, Modur S, et al. Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(12):1294-9.
- 166- Eikelenboom P, Hoogendijk WJ. Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(5):319-24.
- 167- Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, et al. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):937-41.
- 168- Voyer P, Doucet L, Danjou C, Cyr N, Benounissa Z. Detection of delirium by nurses. *Perspect Infirm* 2007;5(2):12-20.
- 169- Boettger S, Passik S, Breitbart W. Delirium superimposed on dementia versus delirium in the absence of dementia: phenomenological differences. *Palliat Support Care* 2009;7(4):495-500.
- 170- Boettger S, Passik S, Breitbart W. Treatment characteristics of delirium superimposed on dementia. *Int Psychogeriatr* 2011;28:1-6.
- 171- Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72(18):1570-5.
- 172- Fick D, Foreman M. Consequences of not recognizing delirium superimposed on dementia in hospitalized elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 2000;26(1):30-40.
- 173- Baker FM, Wiley C, Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS. Delirium episodes during the course of clinically diagnosed Alzheimer's disease. *J Natl Med Assoc* 1999;91(11):625-30.
- 174- Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999;28:551-6.
- 175- McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001;165:575-83.

**Francisco Javier Domínguez Belloso**  
C/ Flauta Mágica N° 21  
47009 Valladolid  
Email: [fjdybeloso@hotmail.com](mailto:fjdybeloso@hotmail.com)



**Cite este artículo de la siguiente forma (estilo de Vancouver):**

Domínguez Belloso FJ, Soto Loza A. Delírium (I): Aspectos histórico-conceptuales, nosología, epidemiología, etiopatogenia y clínica. Psiquiatria.com [Internet]. 2012 [citado 01 Feb 2012];16:1. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/5257>