

# Etiología y fisiopatología del delirium

Fernando Veiga Fernández<sup>a</sup> y Alfonso J. Cruz Jentoft<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. España. Gerontología. Universidade de A Coruña. A Coruña. España.

<sup>b</sup>Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

La fisiopatología del delirium no se conoce aún en profundidad, aunque puede definirse como un trastorno funcional cerebral causado por una o múltiples causas orgánicas que manifiestan un cuadro clínico común. Se han identificado algunas regiones cerebrales específicas que intervienen en el delirium, como el córtex prefrontal, el tálamo y los ganglios basales, sobre todo del hemisferio no dominante. Existen cambios funcionales en un gran número de neurotransmisores: los más frecuentes y mejor estudiados son la disminución de la función colinérgica y el aumento de la dopaminérgica y gabaérgica, pero se han encontrado alteraciones en casi todos los sistemas neurotransmisores (serotoninérgico, noradrenérgico, glutaminérgico, histaminérgico). La inflamación parece también desempeñar un papel relevante, al menos en algunos tipos de delirium.

El delirium en los mayores es típicamente de etiología multifactorial, con varias causas simultáneas o secuenciales. Se han descrito numerosos factores de riesgo, tanto predisponentes a presentar un delirium como precipitantes de éste. El conocimiento de estos factores y sus interacciones es de gran relevancia clínica, por lo que el diagnóstico etiológico debe basarse en un modelo multifactorial.

## Palabras clave

Delirium. Fisiopatología. Etiología.

## Delirium: etiology and pathophysiology

The pathophysiology of delirium has still not been characterized in depth, although this entity can be defined as a functional brain disorder provoked by one or multiple organic causes that display a common clinical syndrome. Certain specific brain regions that are involved in delirium have been identified, such as the prefrontal cortex, the thalamus and the basal ganglia, especially in the non-dominant hemisphere. Functional changes occur in a large number of neurotransmitters: the most frequent and best characterized are a reduction of cholinergic function and an increase in dopaminergic and gabaergic function, although alterations in almost all neurotransmitter systems (serotonergic, noradrenergic, glutaminergic, histaminergic) have been found. Inflammation also seems to play an important role, at least in some types of delirium.

Correspondencia: Dr. A.J. Cruz Jentoft.

Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Ctra. Colmenar, Km 9,1. 28034 Madrid. España.

Correo electrónico:acruz.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 17-4-2008; aceptado el 30-5-2008.

Delirium in the elderly typically has a multifactorial etiology, with several simultaneous or sequential causes. Numerous risk factors have been described, both predisposing individuals to delirium and triggering this syndrome. Knowledge of these factors and their interactions is of great clinical importance and consequently etiological diagnosis should be based on a multifactorial model.

## Key words

Delirium. Physiopathology. Etiology.

## EPIDEMIOLOGÍA

El delirium es uno de los grandes síndromes geriátricos. Su incidencia aumenta con la edad, aunque varía según las características del paciente, el nivel asistencial y la sensibilidad del método de detección. Es mayor en instituciones que en el domicilio y alcanza cifras máximas en los pacientes geriátricos hospitalizados.

La prevalencia de delirium en el momento del ingreso hospitalario en personas mayores suele ser del 14 al 24%, mientras que la incidencia durante el período de hospitalización en este grupo de edad se encuentra entre el 6 y el 56%<sup>1,2</sup>. El motivo de esta variabilidad es la diversidad de factores predisponentes y precipitantes en cada caso: el delirium aparece en el 15-53% de los mayores durante el período postoperatorio<sup>1</sup>, en el 70-87% de aquellos ingresados en cuidados intensivos<sup>3,4</sup>, en el 60% de los que reciben cuidados postagudos o enferman en el medio residencial<sup>5</sup> y en el 83% de quienes precisan cuidados paliativos<sup>6</sup>. La prevalencia de delirium es mucho menor (1-2%) en la comunidad; sin embargo, esta prevalencia alcanza el 10% cuando acuden al servicio de urgencias<sup>7</sup>. En los mayores de 85 años en la comunidad la prevalencia llega hasta el 14%<sup>8</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del delirium no se conoce aún en profundidad, fundamentalmente por la heterogeneidad del síndrome, las complejas características de los sujetos que lo presentan y la dificultad de disponer de modelos experimentales fiables.

El delirium puede definirse como un trastorno funcional cerebral causado por una o múltiples causas orgánicas que manifiestan un cuadro clínico común<sup>9</sup>. La fisiología del envejecimiento explica parcialmente por qué los ancianos tienen una mayor susceptibilidad a presentar un delirium que los sujetos más jóvenes cuando tienen una enfermedad aguda. Durante el envejecimiento normal, el flujo sanguíneo cerebral disminuye un 28%, se produce una progresiva pérdida de neuronas y cambios complejos en un gran número de neurotransmisores (acetilcolina, serotonina, GABA, dopamina y noradrenalina), que globalmente confluyen causando una pérdida de la reserva funcional del cerebro. Durante el delirium se ha demostrado que existe una reducción del flujo sanguíneo cerebral regional, que se normaliza tras la resolución del delirium<sup>10</sup>, lo que sugiere que la hipoperfusión cerebral es un posible mecanismo productor de delirium. El estrés neurológico adicional que supone una alteración metabólica o una infección juega también un papel en la producción del delirium<sup>11</sup>.

### Localización de los cambios funcionales

Son muchos los estudios que han intentado localizar en qué lugar del sistema nervioso central asientan los cambios funcionales asociados con el delirium. Estos estudios han encontrado que participan estructuras tanto corticales como subcorticales, con afectación de la sustancia blanca y de las proyecciones tálamo-corticales, lo que da lugar a un estado que podría definirse como de «desafereenciación cortical». Las alteraciones en los neurotransmisores relacionados con el tálamo, la corteza prefrontal y los ganglios basales también pueden provocar síntomas de delirium.

Las nuevas técnicas de neuroimagen funcional tienen un gran potencial para identificar, clarificar y estudiar los mecanismos patogénicos del delirium<sup>12</sup>. Se han identificado regiones cerebrales específicas que intervienen en el delirium. Por ejemplo, los accidentes cerebrovasculares en el tálamo anteromedial y en el córtex parietal posterior se presentan con delirium; las lesiones en la región fusiforme cursan con pérdida de visión y delirium hiperactivo. Las alteraciones en el córtex prefrontal y en los ganglios basales también se han relacionado con la presencia de delirium<sup>13,14</sup>. Estos datos parecen localizar la fisiopatología del delirium en la corteza prefrontal, fusiforme y parietal posterior, así como en el tálamo y los ganglios basales, sobre todo del hemisferio no dominante<sup>11</sup>.

### Neurotransmisores

Aunque en algún caso el delirium puede ser consecuencia de una anomalía neuroanatómica de aparición súbita, la gran mayoría de los casos se deben a un desajuste de los

principales neurotransmisores, si bien existen algunos otros mecanismos implicados, generalmente de carácter inflamatorio. Los cambios más frecuentes y mejor estudiados son la disminución de la función colinérgica y el aumento de la dopaminérgica y gabaérgica, pero se han encontrado cambios en casi todos los sistemas neurotransmisores (serotoninérgico, noradrenérgico, glutaminérgico, histaminérgico)<sup>15</sup>.

La acetilcolina desempeña un papel muy relevante en el mantenimiento del nivel de consciencia. En el envejecimiento se produce una disminución de la liberación de la acetilcolina y una reducción de la función de los receptores muscarínicos. Se conoce desde hace mucho tiempo la posibilidad de que aparezca un delirium relacionado con el uso de sustancias anticolinérgicas y de su resolución con fármacos procolinérgicos<sup>16</sup>. La fisostigmina puede revertir el delirium causado por el uso de anticolinérgicos y los inhibidores de la colinesterasa podrían ser beneficiosos en casos de delirium de causa no farmacológica<sup>11,17</sup>. Los pacientes con mayor carga anticolinérgica derivada de su régimen medicamentoso tienen un mayor riesgo de delirium<sup>17</sup>. Muchos medicamentos de uso común no considerados anticolinérgicos poseen una importante actividad anticolinérgica. Un estudio comparó la actividad anticolinérgica de varios fármacos de uso común en los mayores, usando la atropina como estándar (asignando a su actividad anticolinérgica un valor de 1) y encontró actividades anticolinérgicas muy significativas en medicamentos como furosemida (0,22), digoxina (0,25), warfarina (0,12), prednisolona (0,55) y ranitidina (0,22)<sup>18</sup>. Estos niveles son probablemente una infraestimación de la actividad anticolinérgica real, ya que se excluyen sus metabolitos activos. Además, durante una enfermedad aguda algunos sujetos mayores presentan actividad anticolinérgica endógena en ausencia de fármacos<sup>19</sup>, muchas veces favorecida por la hipoglucemia y la hipoxia, y en ocasiones por el déficit de tiamina y de otras sustancias. En la actualidad podemos determinar la actividad anticolinérgica del suero (AAS) y sabemos que las sustancias que la generan son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Se ha demostrado que existe relación entre la AAS y el delirium en pacientes tanto médicos como quirúrgicos. La disminución de los niveles de AAS se ha correlacionado además con la resolución del delirium<sup>20</sup>. Aún se desconoce si la AAS relacionada con el delirium es específica para el subtipo uno del receptor muscarínico relacionado con la cognición. Por otra parte, existen datos que indican que el aumento de la transmisión colinérgica puede también causar delirium en ciertas situaciones (como sucede con el uso de tacrina, un inhibidor de la colinesterasa, que puede precipitar el delirium en enfermos de Alzheimer)<sup>21</sup>.

Las alteraciones del sistema dopaminérgico, fundamentalmente el aumento de actividad de este sistema, pueden también participar en la neuropatogénesis del delirium, y hay cierta reciprocidad entre la actividad colinérgica y la dopaminérgica en la génesis del delirium. Los fármacos

antidopaminérgicos, como el haloperidol u otros neurolépticos, pueden ser útiles para el tratamiento del delirium anticolinérgico. Los opioides pueden producir delirium aumentando la actividad dopaminérgica y disminuyendo la colinérgica<sup>11</sup>. La levodopa y los agentes dopaminérgicos, incluido el bupropión, pueden también causar delirium<sup>22</sup>. Por último, se sabe que ciertas lesiones cerebrales focales en determinadas áreas frontales y parietales aumentan la actividad dopaminérgica y su número de receptores en áreas subcorticales, dando lugar a psicosis y ocasionalmente a delirium. Desconocemos todavía qué relevancia tiene el sistema dopaminérgico en el origen del delirium de los pacientes médicos y quirúrgicos.

La serotonina es el neurotransmisor más abundante. Su síntesis y liberación dependen de su precursor, el triptófano. Tanto el aumento como el déficit de serotonina se han relacionado con la aparición de delirium<sup>11</sup>. Por ejemplo, existe un exceso de serotonina en la encefalopatía hepática, en el síndrome serotoninérgico y en el delirium relacionado con la sepsis. El síndrome serotoninérgico<sup>23</sup>, caracterizado por confusión, inquietud, temblor y sudación, puede deberse tanto a la administración combinada de fármacos serotoninérgicos (triptófano, inhibidores de monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos) como a su retirada repentina. En pacientes médicos y quirúrgicos, la alteración más frecuente es una deficiencia central de serotonina. El síndrome de abstinencia alcohólica (delirium tremens), el delirium inducido por levodopa en la enfermedad de Parkinson y el delirium postoperatorio se han relacionado con un posible déficit de triptófano. Como se ha señalado, los niveles de serotonina dependen de los de su precursor, el triptófano, que compite con los aminoácidos neutros (con grupos R sin carga o cadenas laterales), fundamentalmente con la fenilalanina, para el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Los niveles elevados de fenilalanina (algo habitual en el postoperatorio y en los estados catabólicos postraumáticos), los niveles bajos de triptófano y un cociente triptófano/fenilalanina bajo se asocian con la presencia de delirium<sup>24</sup>. El exceso de fenilalanina por sí mismo, bien a través de su efecto negativo sobre la entrada de triptófano, bien por su metabolismo a sustancias neurotóxicas, puede causar delirium. De estos conocimientos se derivan consecuencias clínicas, ya que la administración de glucosa, a través de su efecto sobre la insulina, aumenta los niveles de fenilalanina, y que ciertas manipulaciones dietéticas o la infusión de aminoácidos neutros podrían ser útiles en el tratamiento del delirium<sup>25</sup>. Los aminoácidos suponen un mecanismo potencialmente modificable de delirium. Por último, merece la pena recordar que la melatonina afecta al sistema serotoninérgico e interviene en la regulación del ciclo vigilia-sueño, por lo que podría influir en las alteraciones del ritmo vigilia-sueño que ocurren durante el delirium<sup>26</sup>.

El GABA es el neurotransmisor inhibitor más importante en el sistema nervioso central. Sus niveles se elevan

en la encefalopatía hepática y con la utilización de benzodiazepinas. En la encefalopatía hepática hay retención de amonio, que aumenta los niveles de glutamato y glutamina, precursores del GABA. En el síndrome por abstinencia de alcohol hay también una disminución de la actividad gabaérgica. Las quinolonas, sobre todo en administración conjunta con antiinflamatorios no esteroideos, activan el receptor GABA<sub>A</sub> y pueden causar delirium. No se ha demostrado la participación del GABA en el delirium habitual de pacientes médicos y quirúrgicos no relacionado con el uso de benzodiazepinas<sup>11,25</sup>.

La intervención del glutamato y del sistema catecolaminérgico central en el delirium sólo se ha sugerido en la privación alcohólica. También desconocemos el papel del sistema histaminérgico en su génesis. En este momento se considera que el delirium por uso de antihistamínicos se debe a los efectos anticolinérgicos que tienen también estos fármacos. No se ha determinado tampoco el papel de las alteraciones postoperatorias del ritmo circadiano de las betaendorfinas.

### Otros factores

Aunque parece claro que los neurotransmisores tienen un papel muy relevante en la génesis del delirium, existen otros factores que pueden precipitar, modular o influir en su fisiopatología. Los mejor conocidos son el cortisol (eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal), las citoquinas y otros componentes de la inflamación.

Así, se han encontrado niveles elevados de cortisol en el delirium causado por la enfermedad de Cushing y por el tratamiento con dosis altas de esteroides. La asociación entre los niveles de cortisol y el delirium en general no han sido concluyentes, como tampoco lo han sido los estudios que valoran la integridad del eje hipotálamo-pituitario-corticosuprarrenal mediante la prueba de supresión con dexametasona<sup>11,15,25</sup>. El hipercortisolismo crónico deteriora los receptores 5-HT<sub>1A</sub> de la serotonina en el hipocampo, lo que podría facilitar la aparición de delirium<sup>27</sup>. El estrés crónico causado por cualquier enfermedad, lesión o situación activa el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipofisario-corticosuprarrenal, y da lugar a un aumento de los valores de citoquinas y a un hipercortisolismo crónico<sup>28</sup>.

La inflamación se relaciona con muchos procesos patológicos de los mayores. Además, varias de las causas más frecuentes de delirium cursan con inflamación, lo que ha hecho pensar que existe alguna relación entre la inflamación y el delirium. Por ejemplo, el aumento de determinadas citoquinas y de la proteína C reactiva (PCR) da lugar a una activación de las células endoteliales y perivasculares, a una alteración de múltiples neurotransmisores, a la rotura de la barrera hematoencefálica y otras consecuencias similares. Todo ello puede conducir a la aparición de delirium<sup>29</sup>. La PCR, un marcador de respuesta inflamatoria

**Tabla 1.** Mecanismos fisiopatológicos del delirium y su relación con situaciones clínicas

Situación clínica	Mecanismo fisiopatológico
Medicamentos, cirugía, enfermedades	Inhibición colinérgica
Medicamentos, privación alcohólica	Activación colinérgica
Privación de alcohol y benzodiazepina	Reducción de actividad GABA
Benzodiazepinas, insuficiencia hepática	Activación del GABA
Insuficiencia hepática, privación alcohólica	Activación de glutamato
Glucocorticoides, Cushing, cirugía, accidente cerebrovascular	Exceso de cortisol
Cirugía, enfermedades	Depleción de triptófano y/o elevación de fenilalanina
Medicamentos, privación de sustancias	Activación de serotonina
Procesos inflamatorios, medicamentos	Exceso de citocinas, proteína C reactiva
Medicamentos, ictus	Activación dopaminérgica

Modificada de Flacker y Lipsitz<sup>25</sup>.

aguda, es un predictor independiente de delirium<sup>30</sup>. Las citoquinas utilizadas en dosis suprafisiológicas también causan delirium: muchos de los pacientes tratados con interleucina-2 (IL-2) lo presentan. Las personas mayores ingresadas que desarrollan un delirium tienen valores significativamente más elevados de IL-6 y de IL-8, pero no de IL-1, IL-10, ni de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>31</sup>. Los pacientes con delirium tienen niveles más bajos de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) y la recuperación del delirium es mejor en aquellos con niveles elevados de interferón gamma (IFN- $\gamma$ )<sup>32</sup>. En definitiva, las citoquinas contribuyen al delirium, al menos mediante un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y una alteración de la neurotransmisión<sup>9</sup>.

Existe cierta controversia sobre si la expresión de determinados genes o proteínas podría intervenir en la fisiopatología del delirium. No se ha demostrado que los portadores del alelo APOE épsilon 4 tengan un mayor riesgo de delirium<sup>33</sup>, pero sí que este alelo se asocia a una mayor duración<sup>34</sup> del síndrome y una peor recuperación de éste<sup>32</sup>.

En la tabla 1 se resumen los mecanismos etiológicos hipotéticos del delirium y su relación con determinadas situaciones clínicas. El conocimiento de la fisiopatología del delirium es extremadamente importante, ya que podría permitir identificar en el futuro algún biomarcador con suficiente sensibilidad y especificidad para realizar el diagnóstico, que hasta este momento se basa puramente en datos clínicos. Se han descrito ya algunos marcadores biológicos (tabla 2), la mayoría derivados de hipótesis aun sin confirmar, pero por el momento sólo se usan en investigación.

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los criterios clínicos DSM-IV para el diagnóstico del delirium señalan que este cuadro se debe a un problema mé-

dico general, una intoxicación o efecto secundario de un fármaco o sustancia, un síndrome de abstinencia o factores múltiples. El delirium debe entenderse como un síndrome en el que es obligada la investigación de la etiología, algo que resulta posible en una gran mayoría de los casos. En realidad, el delirium en los mayores es típicamente de etiología multifactorial, con varias causas simultáneas o secuenciales, lo que puede dificultar el diagnóstico en manos no expertas.

Aunque hoy en día trabajamos con un modelo multifactorial de delirium, se han identificado desde hace tiempo muchos factores de riesgo y se había sospechado su carácter acumulativo. Así, Francis et al<sup>35</sup> describió algunos predictores clínicos independientes de delirium (hiponatremia, enfermedad grave de base, demencia, fiebre o hipotermia, azotemia y uso de medicamentos psicoactivos), así como su carácter acumulativo (con tres o más factores presentes el riesgo de delirium llega a ser del 60%).

Desde entonces se han descrito multitud de factores relacionados con el delirium, entre los que se incluyen: factores demográficos (edad, género masculino, institucionalización), biológicos (PCR, leucopenia, alteraciones de los iones, glucosa, urea), patológicos (comorbilidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, tabaco, diabetes, antecedentes de ictus, arteriosclerosis), quirúrgicos (hipotensión intraoperatoria, cirugía prolongada, hipoxia postoperatoria, necesidad de transfusión), funcionales (dependencia en las actividades básicas de la vida diaria [AVD], trastornos de la marcha, malnutrición, pérdida de visión o audición), mentales (Mini-Mental State Examination [MMSE] bajo, demencia, deterioro cognitivo, depresión, otras enfermedades mentales, antecedente de delirium, privación de sueño) y otros (aislamiento social, medicamentos). Existen, además, factores de situación, como la hospitalización (aislamiento, cuidados habituales, cambio de habitación, falta de referencias para orien-

**Tabla 2.** Biomarcadores de 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 Hiperkortisolismo
Productos finales (se elevan como consecuencia de la enfermedad)	Enolasa específica neuronal S100 beta Proteína tau

Modificada de Marcantonio et al<sup>15</sup>.

tación, privación sensorial, y contención física o química) que ponen a las personas en un riesgo especial de presentar un delirium<sup>36</sup>. Para complicar aún más las cosas, sabemos que los factores de riesgo del delirium perioperatorio<sup>37,38</sup>, del que aparece en cuidados intensivos<sup>39,40</sup> o en los cuidados paliativos<sup>6</sup> son relativamente diferentes. Desafortunadamente, esta acumulación de conocimientos fragmentarios no permite llegar a una aproximación clínica sensata del paciente delirante.

Para poder relacionar todos los datos anteriores, conviene considerar que el delirium es un síndrome multifactorial, similar a otros síndromes geriátricos. Los modelos multifactoriales de delirium<sup>41</sup> intentan explicar la compleja relación entre todos estos factores, distinguiendo los que hacen a un individuo dado más vulnerable de los que pueden precipitar un cuadro de delirium. Con este modelo, un paciente con una gran vulnerabilidad de base (demencia, enfermedad grave) puede sufrir un delirium con factores precipitantes mínimos (privación de sueño, una dosis de un hipnótico). Por el contrario, en los pacientes poco vulnerables (un adulto sano) sólo surgirá el delirium tras la exposición a una agresión de gran intensidad (cirugía mayor, politraumatismos) o a múltiples agresiones precipitantes menos intensas, ya que los efectos de los factores de riesgo son acumulativos<sup>41</sup>. La importancia clínica de este modelo multifactorial radica en que se sabe que la prevención o el tratamiento de un factor aislado no es suficiente para evitar o resolver el delirium.

Aunque desde 1955 ya se hablaba de factores de susceptibilidad del huésped y de factores precipitantes<sup>42</sup>, hasta 1993 no se empezaron a considerar prospectivamente los factores de riesgo predisponentes y precipitantes<sup>43</sup>.

### Factores predisponentes

Los factores que predisponen a presentar un delirium son los factores que están presentes en un individuo dado y limitan su resistencia ante los factores precipitantes. Algunos factores pueden ser inevitables o irreversibles (edad

avanzada, demencia) y otros pueden ser transitorios (situación postoperatoria, malnutrición).

El primer estudio prospectivo identificó determinadas características previas al ingreso relacionadas con el riesgo de delirium (edad, sexo, puntuación menor de 24 en el MMSE, enfermedad grave, antecedentes de delirium, mal soporte social, depresión, deshidratación, pérdida de visión o de audición, dependencia para las AVD básicas y dependencia para las AVD instrumentales) y encontró que cuatro de ellas eran factores independientes y acumulativos que predecían la aparición de delirium durante el ingreso hospitalario: pérdida de visión (agudeza < 20/70), enfermedad grave (escala APACHE II > 16), deterioro cognitivo (escala MMSE < 24) y deshidratación (tasa urea/creatinina elevada)<sup>43</sup>.

En estudios posteriores con diseños similares se ha confirmado que el factor de riesgo delirium más consistente es la presencia de demencia. De hecho, alrededor de dos tercios de los casos de delirium ocurren en pacientes con demencia; lo que hace suponer que el delirium podría ser parte del síndrome de demencia<sup>44</sup> o al menos guardar una importante interrelación<sup>9</sup>. Incluso se ha definido el delirium como una «insuficiencia cerebral aguda», frente a la demencia como «insuficiencia cerebral crónica», un curioso modelo de analogía con otros órganos vitales. En cualquier caso, la vulnerabilidad subyacente del cerebro de los pacientes con demencia les predispone a presentar un delirium en presencia de una enfermedad aguda, un fármaco o una perturbación ambiental. Aunque anteriormente se pensaba que el delirium es siempre reversible, hoy en día se acepta que el delirium o algunos de sus síntomas pueden persistir a lo largo del tiempo e incluso hacerse permanente<sup>45</sup>. La existencia de casos de delirium persistente y de demencia reversible difumina los límites entre ambos síndromes. La demencia vascular parece relacionarse con una mayor vulnerabilidad al delirium que la enfermedad de Alzheimer. La demencia es un factor independiente de vulnerabilidad en pacientes médicos<sup>46</sup>, quirúrgicos<sup>47,48</sup> y de cuidados intensivos<sup>40</sup>. La disfunción ejecutiva (sin demencia) predice el delirium mejor que los

fallos de memoria<sup>49</sup>. La gravedad de la demencia es el factor más relacionado con la gravedad del delirium<sup>50</sup>.

La edad avanzada es un factor de riesgo de delirium muy evidente, pero no es fácil cuantificar su independencia de la fragilidad asociada. Aunque algún estudio sugiere que la edad superior a 80 años es un factor de riesgo independiente<sup>48,51</sup>, la mayoría de los estudios no lo hacen<sup>43</sup>. La influencia de la edad avanzada en la susceptibilidad al delirium se basa en la pérdida de reserva intelectual y física, así como en los cambios que el envejecimiento produce en el metabolismo de los fármacos.

El estado de salud físico y mental, medido de diferentes formas, es otro de los factores predisponentes de delirium mejor conocidos. La presencia de una enfermedad grave es un factor independiente de vulnerabilidad al delirium<sup>3,43</sup>. El delirium en el postoperatorio de la fractura de cadera es más frecuente en los pacientes con ingreso urgente<sup>48</sup>, lo que traduce un peor estado de salud. Las alteraciones bioquímicas (niveles bajos de sodio y potasio y altos de urea) y un bajo índice de masa corporal (IMC) también son indicativos de gravedad de la enfermedad de base. La situación funcional, un excelente marcador del estado de salud, también ha sido confirmada como un factor predisponente de delirium<sup>46,52</sup>.

Se están intentando elaborar reglas de predicción clínica de delirium que puedan usarse en el momento del ingreso, para poder intervenir de forma preventiva en los pacientes más vulnerables o de mayor riesgo, aunque ninguna de estas reglas ha alcanzado una gran difusión en la práctica. Se basan habitualmente en el análisis de los factores predisponentes. La más conocida, desarrollada por Inouye<sup>53</sup>, se basa en los cuatro factores predisponentes independientes antes citados (pérdida de visión, enfermedad grave, deterioro cognitivo y deshidratación). El riesgo de delirium sería bajo (3%) en los pacientes sin ninguno de estos factores; medio (16%) en aquellos con uno o dos de los factores, y alto (32%) en aquellos con tres o cuatro factores. En la tabla 3 se resumen los principales factores precipitantes y predisponentes.

### Factores precipitantes

Los factores que pueden precipitar un delirium son innumerables y pueden incluir casi cualquier agresión, generalmente durante el curso de una hospitalización. Los precipitantes más importantes identificados en distintos estudios incluyen: medicamentos, inmovilidad, sondas y vías venosas, contenciones físicas, deshidratación, malnutrición, iatrogenia, enfermedad aguda, infecciones, alteraciones metabólicas, privación de alcohol y sustancias, alteraciones ambientales y factores psicosociales<sup>2</sup>.

Los factores precipitantes más frecuentes en pacientes mayores son las infecciones y los fármacos (administración o retirada de psicofármacos y administración de anticolinérgicos)<sup>53</sup>. Son factores precipitantes independientes

bien demostrados las medidas de contención física, la malnutrición (albúmina < 3 g/dl), la adición de más de 3 medicamentos en 24 h, el sondaje vesical y los sucesos iatrogénicos (complicación de una prueba diagnóstica, hemorragia por anticoagulación)<sup>41</sup>. Usando estos últimos factores, existe un modelo predictivo del riesgo de delirium por precipitantes que sería bajo (4%) en los pacientes sin ninguno de ellos, moderado (20%) en aquellos con 1 o 2 de los factores y alto (35%) en aquellos con 3 o más factores. Cuando se consideran los factores predisponentes y precipitantes en conjunto, la probabilidad de delirium aumenta progresivamente de los grupos de riesgo bajo a los de riesgo alto en todas las direcciones (fenómeno de doble gradiente). Ambos tipos de factores están muy interrelacionados y contribuyen al delirium de manera independiente y acumulativa<sup>41</sup>.

La inmovilidad puede causar delirium y deterioro funcional en pocos días, a pesar de lo cual sigue prescribiéndose sin clara indicación en muchos mayores hospitalizados. Por otra parte, muchas intervenciones médicas y de enfermería favorecen la inmovilidad (sondas, vías venosas, contención física). La deshidratación, la depleción de volumen y la desnutrición son factores etiológicos bien documentados de delirium. La iatrogenia (complicaciones de intervenciones diagnósticas y terapéuticas) es frecuente y muchas veces evitable en los ancianos hospitalizados<sup>41,54</sup>.

La insuficiencia de cualquier gran órgano o sistema puede causar delirium. El fracaso renal y hepático lo producen por mecanismos metabólicos. La insuficiencia respiratoria, a través de la hipoxemia y la hipercapnia, es una causa habitual de delirium. Desafortunadamente, puede pasar desapercibida en el anciano, sin manifestarse los típicos signos y síntomas de disnea y taquipnea, y la hipercapnia puede no ser diagnosticada cuando se utiliza solamente la medición de la saturación de oxígeno<sup>55</sup>. El infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca con frecuencia se manifiestan en los mayores en forma de delirium sin dolor precordial ni disnea<sup>55</sup>.

La infección es quizá la causa más frecuente de delirium en los mayores y también puede pasar muchas veces desapercibida. El delirium es una forma frecuente de presentación atípica de la infección, en ausencia de fiebre, leucocitosis o síntomas de localización, lo que obliga a buscar sistemáticamente signos de neumonía, infección urinaria, endocarditis, infecciones intraabdominales y articulares en todo paciente con delirium<sup>55</sup>. La infección oculta y la sepsis habitualmente causan delirium en el anciano<sup>56</sup>.

La mayoría de las alteraciones metabólicas pueden también contribuir al delirium, incluyendo la hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, alteraciones ácido-base, hipoglucemia e hiperglucemia, así como las enfermedades tiroideas y suprarrenales.

El dolor es un importante factor precipitante de delirium, especialmente en aquellos pacientes que tienen dificultad para expresarlo verbalmente<sup>36</sup>. Es muy importante

**Tabla 3.** Factores predisponentes y precipitantes de delirium

Factores predisponentes	Factores precipitantes
Características demográficas Edad avanzada Sexo masculino	Fármacos Sedantes e hipnóticos Narcóticos Anticolinérgicos Polifarmacia Deprivación alcohol/fármacos
Situación mental Demencia Deterioro cognitivo Antecedentes de delirium Depresión y ansiedad	Enfermedades neurológicas Accidente cerebrovascular (hemisferio no dominante) Meningitis o encefalitis
Situación funcional Dependencia funcional Síndrome de inmovilidad Caídas	Cirugía Ortopédica Cardíaca Cirugía no cardíaca
Alteraciones de los sentidos Pérdida de visión Pérdida auditiva	Deprivación de sueño
Fármacos Polifarmacia Medicamentos psicotrópicos Alcoholismo	Ambientales Ingreso en cuidados intensivos Contenciones físicas Sondaje vesical Múltiples intervenciones Estrés
Enfermedades coexistentes Gravedad de la enfermedad Pluripatología Insuficiencia renal o hepática Antecedentes de ictus Enfermedades neurológicas Alteraciones metabólicas Fracturas o traumatismos Enfermedad terminal Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Enfermedades intercurrentes Infecciones Iatrogenia Enfermedad aguda grave Hipoxia Shock Fiebre o hipotermia Anemia Deshidratación o desnutrición Alteraciones metabólicas
Disminución de la ingesta oral Deshidratación Malnutrición	

Adaptada de Intuye<sup>9</sup>, Rothschild et al<sup>54</sup> y Veiga<sup>55</sup>.

una adecuada política analgésica, especialmente en el posoperatorio, para la prevención del delirium. En ancianos con fractura de cadera, los pacientes que recibían dosis menores de opioides (menos de 10 mg/día de morfina) tenían mayor riesgo de delirium que los tratados con dosis superiores, a pesar de que los opioides son un claro factor de riesgo de estado confusional<sup>57</sup>.

Los medicamentos son la causa remediable más frecuente de delirium, contribuyendo a causar cerca del 40% de los casos<sup>2,9,53</sup>. Muchos fármacos pueden causar delirium, especialmente los psicofármacos (sedantes, hipnóticos, narcóticos y anticolinérgicos). Otros fármacos que causan delirium con frecuencia son los opiáceos y los antagonistas H<sub>2</sub>. La utilización de una escala que mide el riesgo anticolinérgico de los fármacos prescritos es un buen predictor de delirium en ancianos<sup>58</sup>. El delirium se relaciona con el número de fármacos prescritos: como se ha dicho, añadir más de 3 medicamentos durante un in-

greso hospitalario multiplica el riesgo de delirium por cuatro<sup>53</sup>. El riesgo relativo de una reacción adversa a medicamentos con alteración cognitiva aumenta de 2,7 con 2 o 3 fármacos prescritos a 9,3 con 4 o 5 fármacos, y a 13,7 con 6 o más medicamentos<sup>59</sup>. Aunque algunos son inevitables, muchos son provocados por fármacos con indicación poco precisa.

Es preciso conocer en detalle todos los factores precipitantes y predisponentes para poder elaborar estrategias preventivas o terapéuticas del delirium. Estas estrategias se describen en otro artículo de este número monográfico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Agostini JV, Inouye SK. Delirium. En: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, editors. Principles of geriatric medicine and gerontology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1503-15.
- Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. Clin Geriatr Med. 1998;14:745-64.

3. Pisani MA, McNicoll L, Inouye SK. Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 2003;23:727-37.
4. Chvolet JC, Joliet P. Clinical review: Agitation and delirium in the critically ill - significance and management. *Critical Care*. 2007;11:214-9.
5. 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;59:344-9.
6. Breitbart W, Strout D. Delirium in the terminally ill. *Clin Geriatr Med*. 2000;16:357-72.
7. Elie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ*. 2000;163:977-81.
8. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Paanila S, Halonen P, Sivenius J, Sulkava R. Systematic intervention for supporting community care of elderly people after a delirium episode. *Int Psychogeriatr*. 2001;13:37-49.
9. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
10. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:337-9.
11. Roche V. Etiology and Management of Delirium. *Am J Med Sci*. 2003;325:20-30.
12. 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;61:1287-93.
13. Robertson B, Olsson L, Wallin A. Occurrences of delirium in different regional brain syndromes. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:278-83.
14. Trzepacz PT. Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:429-48.
15. Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop DC, Inouye SK. Serum Biomarkers for Delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61A:1281-6.
16. Trzepacz PT. Anticholinergic model for delirium. *Semin Clin Neuropsychol*. 1996;1:294-303.
17. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamovicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effects predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001;161:1099-105.
18. Tune L, Carr S, Hoang E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1393-4.
19. Flacker JM, Wei JY. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol Med Sci*. 2001;56A:M353-5.
20. Flacker JM, Lipsitz LA. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol Med Sci*. 1999;54A:M12-6.
21. Trzepacz PT, Ho V, Mallavarapu H. Cholinergic delirium and neurotoxicity associated with tacrine for Alzheimer's dementia. *Psychosomatics*. 1996;37:299-301.
22. Cummings J. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:708-16.
23. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.
24. Van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:131.
25. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:B239-46.
26. Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses*. 2004;63:402-6.
27. Meijer OC, De Kloet ER. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. *Crit Rev Neurobiol*. 1998;12:1-20.
28. Robertsson B, Blenow K, Brane G, Edmon A, Karlson I, Wallin A, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:39-47.
29. Uchikado H, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K, Tsuchiya K, Kato M, et al. Activation of vascular endothelial cells and perivascular cells by systemic inflammation—an immunohistochemical study of post-mortem human brain tissue. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2004;107:341-51.
30. Macdonald AJ, Adamis D, Treloar A, Martin FC. C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*. 2007;36:222-5.
31. De Rooij SE, Van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007;62:521-5.
32. 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.
33. Van Munster BC, Korevaar JC, De Rooij SE, Levi M, Zwinderman AH. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon4 allele in the elderly. *Psychiatr Genet*. 2007;17:261-6.
34. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JN, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35:304-5.
35. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1990;263:1097-101.
36. Álvarez Fernández B, Formiga F, Gómez R. Delirium in hospitalised older persons: review. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:246-51.
37. Edlund A, Lundström M, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. Delirium before and after operation for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1335-40.
38. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in Confusion Assessment Method Score in hip fracture patients. *Anesth Analg*. 2002;94:1628-32.
39. Pun BT, Ely EW. The Importance of Diagnosing and Managing ICU Delirium. *Chest*. 2007;2007:624-36.
40. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007;167:1629-34.
41. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852-7.
42. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955;269:259-63.
43. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristic. *Ann Intern Med*. 1993;119:474-81.
44. Macdonald AJ, Treloar A. Delirium and dementia; are they distinct? *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:1001-2.
45. 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.
46. Formiga F, San José A, López-Soto A, Ruiz D, Urrutia A, Duaso E. Prevalencia del delirium en pacientes ingresados por enfermedad médica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:571-3.
47. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med*. 2007;120:807-13.
48. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, De Jonghe JF, Van der Ploeg T, Van Gool WA. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:817-22.
49. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg A, King EG, Lipsitz LA, et al. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:937-41.
50. Voyer P, McCusker J, Cole M, St-Jacques S, Khomenko L. Factors associated with delirium severity among older patients. *J Clin Nurs*. 2007;16:819-31.
51. Schor J, Levkoff S, Lipsitz LA, Reilly A, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1992;267:827-31.
52. Iseli RK, Brand C, Telford M, LoGiudice D. Delirium in elderly general medical inpatients: a prospective study. *Intern Med J*. 2007;37:806-11.
53. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*. 1994;97:278-88.
54. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:2717-28.
55. Veiga F. Delirium: diagnóstico síndrome y diagnóstico diferencial. En: Cruz Jenfoft AJ, editor. *Delirium y trastornos afines en geriatría*. Barcelona: Editorial Glosa; 2005. p. 18-35.

56. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33:941-50.
57. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval Ks, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:76-81.
58. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168:508-13.
59. Larson EB, Kukull WA, Buchner D. Adverse drugs reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1987;107:169-73.