

Delirium y demencia

José Manuel Marín Carmona

Geriatría. Programa Municipal de Memoria y Demencias. Málaga. España.

Delirium y demencia son síndromes neurocognitivos de alta prevalencia en el anciano. Son definidos por criterios clínicos de consenso y se diferencian por la afectación o no de la conciencia, el perfil temporal, la potencial de reversibilidad, etc.

En las personas mayores, ambos cuadros coinciden con frecuencia en un mismo paciente y comparten aspectos clínicos, epidemiológicos, patogénicos, etc., que son repasados en este artículo.

No disponemos de evidencias científicas sólidas que expliquen las relaciones entre ambos síndromes.

Se aboga por un cambio de paradigma en la aproximación diagnóstica, preventiva y terapéutica al delirium en el anciano que recoja la complejidad inherente a este síndrome geriátrico y, lejos de posturas dicotómicas, explore las interrelaciones entre delirium y demencia.

El delirium se postula como un modelo de investigación importante en el entendimiento de los trastornos cognitivos y las demencias.

Palabras clave

Delirium. Demencia. Síndromes geriátricos. Paradigma.

Delirium and dementia

Delirium and dementia are highly prevalent neurocognitive syndromes in the elderly. These syndromes are defined by level of consciousness, clinical onset, and potential reversibility, etc.

Frequently, both syndromes coincide in the elderly patient and share many epidemiologic, pathogenic and clinical features, which are reviewed in this article.

There is no solid scientific evidence that explains the association between delirium and dementia.

The present article proposes a change of paradigm in the diagnostic, preventive and therapeutic approach to delirium in the elderly that recognizes the inherent complexity of this geriatric syndrome and, unlike dichotomic models, explores the complex interrelations between both geriatric syndromes.

Delirium is viewed as an important model to investigate cognitive disorders and dementia.

Key words

Delirium. Dementia. Geriatric syndrome. Paradigm.

Correspondencia: Dr. J.M. Marín Carmona.
Avda. Carlos Haya, 27 8.^o F. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: jmmarin1@wanadoo.es

Recibido el 2-4-2008; aceptado el 5-5-2008.

INTRODUCCIÓN

El delirium es un síndrome clínico caracterizado por la alteración de la conciencia y la atención, afectación de las funciones cognitivas, presentación aguda y curso fluctuante. Obedece a causas médicas o tóxicas¹.

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por un deterioro más o menos global de las funciones cognitivas respecto a un grado previo, de evolución crónica, que afecta a la capacidad funcional del sujeto interfiriendo con su desenvolvimiento cotidiano. Responde a causas orgánicas².

Ambos son definidos por criterios clínicos de consenso³. En ellos se establecen sus características nucleares y se enfatiza su diferenciación sobre la base de la afectación de la conciencia, el perfil temporal y la posibilidad de reversibilidad del delirium y no de la demencia.

En las personas mayores ambos procesos coinciden con frecuencia en un mismo paciente⁴. Forman parte de los llamados grandes síndromes geriátricos⁵. Comparten características comunes a todos ellos, como son su prevalencia ligada al envejecimiento y la fragilidad, etiología multifactorial actuando sobre la base de un sustrato predisposto, presentación más o menos atípica y gran repercusión funcional y vital⁶.

Esta realidad compleja, característica de las personas mayores y vulnerables que son los más afectados por ambos procesos, encuentra poco reflejo en los criterios clínicos actuales de demencia⁷ y delirium⁸.

Son numerosas las referencias en la literatura médica^{1,9,10} que aconsejan una aproximación a ambos síndromes que, lejos de posturas dicotómicas, explore las coincidencias que presentan en aspectos epidemiológicos, patogénicos, pronósticos, etc., con el objetivo de mejorar el conocimiento de los dos procesos.

Rpasaremos someramente algunos de estos aspectos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Delirium y demencia son síndromes neurocognitivos altamente prevalentes en los pacientes geriátricos. Conocidos desde la antigüedad¹, su categorización y diferenciación aparecen recogidas en diferentes clasificaciones diagnósticas (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10)¹¹.

Los criterios diagnósticos considerados como patrón de oro para el diagnóstico de delirium en personas mayores¹ son los de la clasificación DSM-IV. En la versión española del texto revisado³, el criterio A establece que debe existir una alteración de la conciencia, referida a los niveles de atención y alerta; el criterio B exige la presencia de cambios en las funciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje, etc.) o presencia de alteraciones perceptivas (alucinaciones, ideaciones delirantes, etc.) que no se expliquen por una demencia previa o en desarrollo. El cuadro clínico se presenta de forma aguda (horas o días) y tiende a fluctuar durante el día (criterio C). Por último, el criterio D establece que, a través de la historia, de la exploración física y de las exploraciones complementarias, se debe demostrar que el cuadro clínico es efecto de una enfermedad médica, del consumo de sustancias o de ambas circunstancias. El diagnóstico sindrómico de delirium exige el cumplimiento de los 4 criterios.

Los criterios clínicos de demencia³ la definen por la existencia de múltiples déficits cognitivos, que deben incluir siempre la afectación de la memoria y, al menos una, de otras funciones cognitivas (afasia, apraxia, agnosia, alteración de funciones ejecutivas), de evolución crónica. Los déficits deben ser lo suficientemente intensos como para mermar la actividad social o laboral del paciente y representar un deterioro respecto su situación previa. No deben aparecer en el curso de delirium, depresión, psicosis u otro trastorno psiquiátrico.

Es de resaltar que para formular el diagnóstico de delirium, las alteraciones cognitivas o perceptivas no deben poder justificarse por la existencia de una demencia previa. Las alteraciones que definen el síndrome demencia no deben aparecer exclusivamente en el curso de delirium.

Se recoge, asimismo, la posibilidad de que se desarrolle delirium en pacientes afectados de demencia. Estaríamos hablando de un cambio cognitivo agudo, caracterizado por afectación del nivel de conciencia, alteración de la atención, pensamiento desorganizado y curso fluctuante que ocurre en un paciente afectado de demencia⁴.

En los pacientes mayores no siempre es fácil diferenciar y establecer fronteras claras entre ambos cuadros. Los elementos recogidos en los criterios diagnósticos DSM-IV-TR que nos permiten realizar el diagnóstico diferencial entre delirium y demencia (afectación de la conciencia, perfil temporal, reversibilidad, por ejemplo) son poco específicos de delirium⁸ y pueden resultar de escasa utilidad en personas mayores¹². Pacientes con demencia por cuerpos de Lewy, demencias vasculares, etc., pueden remediar aspectos considerados más propios de delirium (alteraciones perceptivas precoces y floridas, alteración de atención, fluctuaciones cognitivas, perfil temporal, etc.). La fluctuación de las funciones cognitivas y perceptivas (síndrome crepuscular) es un hecho frecuente en pacientes con enfermedad de Alzheimer¹³. Otro factor diferencial muy discutido es el de la reversibilidad. Como veremos posteriormente, en un porcentaje importante de pacientes con

delirium los síntomas tienden a perdurar en el tiempo¹⁴, empeorando el pronóstico cognitivo, funcional y vital¹⁰.

Tampoco se recogen en los criterios diagnósticos actuales otros aspectos importantes. Cole et al¹ enfatizan el interés de reconocer lo que ellos denominan subsíndrome delirium, esto es, la presentación de síntomas de delirium que no llegan a completar el diagnóstico sindrómico. Es un paso intermedio previo al delirium en cuanto a gravedad y pronóstico. Plantean reflexionar sobre conceptos como *continuum* cognitivo y trastorno neurocognitivo agudo, de forma que la aparición de algún síntoma de delirium debería ser síntoma de fragilidad cognitiva y manejado precozmente.

Los diferentes subtipos clínicos (hiperactivo, hipóxico, mixto) de delirium podrían tener características etiológicas, epidemiológicas, pronósticas, etc., diferentes y deberían recogerse en el proceso diagnóstico¹.

En resumen, los criterios clínicos actuales de delirium³ están basados fundamentalmente en opiniones de expertos y estudios realizados en poblaciones más jóvenes, de clínicas neurológicas y psiquiátricas^{8,15}. Difícilmente recogen la complejidad de los pacientes mayores en los que, junto a las similitudes clínicas entre delirium y demencia, existen amplias zonas de confluencia (epidemiológicas, patogénicas, etc.) que hacen pensar que más que entidades diferenciadas, en determinados casos podrían representar puntos diferentes de un *continuum* de trastornos cognitivos⁹.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El delirium es un síndrome claramente ligado al envejecimiento; es una de las formas más frecuentes de presentación de enfermedad en los mayores más frágiles¹⁶. A pesar de esto, con frecuencia pasa desapercibido. La edad avanzada, el deterioro sensorial, las formas clínicas hipóactivas y su aparición en pacientes con demencia son causas reconocidas de infradiagnóstico¹⁷.

Los datos epidemiológicos recogidos en la literatura científica varían ampliamente en función de las características de las poblaciones estudiadas, su ubicación (comunidad, hospital, residencia) y criterios diagnósticos utilizados⁹.

La prevalencia de delirium⁹ en mayores residentes en la comunidad oscila entre el 1 y el 2%. Aumenta con la edad, alcanzando el 14% en mayores de 85 años. La mayoría de los estudios hacen referencia a pacientes hospitalizados. Las cifras de prevalencia (delirium en el momento de ingreso o en las primeras 24 h) son del 14-24%. El delirium incidente (aparición de delirium a partir de las primeras 24 h del ingreso) es del 6-56%. En determinadas circunstancias, la prevalencia de delirium es especialmente alta. Así ocurre en el 15-53% de los mayores intervenidos quirúrgicamente (cirugía de cadera y cardíaca, fundamentalmente) o en el 60% de los ingresados en residencias.

La edad avanzada y, sobre todo, el deterioro cognitivo o la demencia son los principales factores de riesgo para presentar delirium^{1,9,18}. En la revisión efectuada por Fick et al⁴, entre el 22 y el 89% de los pacientes con demencia en la comunidad u hospitalizados habían padecido cuadros de delirium superpuesto. Las amplias diferencias en las cifras obedecen a la disparidad de criterios diagnósticos, conceptos, poblaciones, ubicación, etc. empleados en los distintos estudios analizados. Dos de cada 3 casos de delirium que acontecen en personas mayores lo hacen en pacientes afectados de demencia⁹.

Junto a factores patogénicos o pronósticos que repasaremos posteriormente, y siguiendo el modelo de desarrollo multifactorial de delirium de Inouye et al¹⁹, la vulnerabilidad cerebral de las personas mayores y, especialmente, de las que padecen demencia las hacen especialmente proclives a expresar con síntomas de delirium el estrés causado por enfermedades médicas, medicaciones o circunstancias ambientales⁶. Esta mayor vulnerabilidad podría estar en relación con la disminución de la llamada reserva cognitiva, esto es, con los recursos cerebrales disponibles para compensar factores estresantes²⁰. La capacidad de esta reserva dependería de la cantidad de neuronas e interconexiones alcanzadas con el desarrollo cerebral definitivo (en discapacitados psíquicos es más frecuente el delirium), del desarrollo intelectual y el conjunto de estrategias cognitivas conseguidas durante la vida (el bajo nivel intelectual se considera factor de riesgo de demencia y delirium) y de la cantidad de tejido cerebral que permanece funcionante en un momento dado y que puede verse menoscabado por efectos acumulativos del paso del tiempo (disminución neuronal, disminución de flujo sanguíneo cerebral, traumatismos, tóxicos, etc.)²¹.

En este sentido, parece interesante resaltar cómo los cuadros de delirium parecen ser más frecuentes en determinados tipos de demencia. Comparativamente, son más prevalentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y en demencias vasculares isquémicas que en enfermedad de Alzheimer precoz o demencias frontotemporales¹⁸. La explicación radicaría en que en estas últimas los daños cerebrales afectarían a zonas localizadas de la corteza cerebral, mientras que en las primeras las lesiones cerebrales tendrían una distribución más amplia y generalizada, incidiendo además en cerebros con menor reserva cognitiva (envejecimiento, daños cerebrales, etc.).

ASPECTOS PATOGÉNICOS

Aun cuando la patogénesis del delirium ha sido poco estudiada, parece haber consenso en que en su desarrollo estarían implicados factores metabólicos cerebrales, inflamatorios, neuroquímicos, de respuesta alterada al estrés y de alteración del ciclo sueño-vigilia^{1,22,23}. Repasaremos someramente estos aspectos, relacionándolos con hechos

similares que acaecen en las demencias, particularmente en la enfermedad de Alzheimer.

Las alteraciones del metabolismo cerebral, tanto por déficit de aporte (hipoxia, hipoglucemia, hipoperfusión, etc.) como por acumulación de sustancias (uremia, encefalopatía hepática, etc.), como causa de delirium son conocidas desde antiguo. Están en la base de la consideración clásica del delirium como un síndrome de insuficiencia cerebral aguda, que aparecería cuando la demanda metabólica cerebral excediera la oferta en un momento dado²³.

Las alteraciones metabólicas condicionan variaciones neuroendocrinas. Aunque se citan numerosas alteraciones de neurotransmisores, es la disminución de la actividad colinérgica cerebral y su desequilibrio con el sistema adrenérgico (preponderante en términos absolutos o relativos) el hecho neuroquímico fundamental²².

El papel de la inmunidad en la génesis del delirium aparece representado por las interleucinas 1 y 6, citocinas relacionadas con procesos infecciosos, inflamatorios, neoplásicos, etc. Parecen mediar una disminución de la actividad colinérgica y un aumento de la dopamínérgica y serotoninérgica, junto a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica²².

Los mecanismos de adaptación al estrés en las personas mayores, en el hipotálamo y el tronco cerebral, parecen estar menoscabados y justificarían el papel de los factores psicosociales como precipitantes de delirium²².

Dada la heterogeneidad del síndrome de delirium y su naturaleza multifactorial, no es de extrañar la diversidad de mecanismos patogénicos que pueden aparecer implicados⁹.

Haciendo un ejercicio similar con respecto a la enfermedad de Alzheimer, sabemos que en ella existe una drástica reducción del metabolismo energético y de la glucosa. Emergentes son los hallazgos en relación con los receptores de insulina, similares a los que ocurren en la diabetes tipo 2 y el síndrome de resistencia a la acción de la insulina en diferentes tejidos²².

A nivel neuroquímico²³, en la enfermedad de Alzheimer hay una importante disminución de la actividad acetilcolintransferasa en el hipocampo y las áreas corticales, con disminución de neuronas colinérgicas en los núcleos basales. Aunque parece existir una pérdida del 60-80 % de células noradrenérgicas en el *locus coeruleus*, las restantes compensan sin que exista una disminución de la actividad adrenérgica cerebral. Por tanto, como en el delirium hay un desequilibrio de la actividad colinérgica/adrenérgica a favor de esta última.

En los últimos años, es la hipótesis amiloide la más aceptada para explicar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer²⁴. El papel de los mecanismos inflamatorios locales en el desarrollo de la cascada amiloidogénica es importante. A nivel molecular, las interleucinas 1 y 6 parecen mediar la respuesta inflamatoria²².

La hiperactivación de las neuronas noradrenérgicas remanentes en los pacientes con enfermedad de Alzheimer,

así como alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que se dan en la enfermedad, explicarían la alteración en la respuesta al estrés de los pacientes con demencia²².

Por último, son conocidas las alteraciones del ciclo sueño-vigilia que acaecen en pacientes afectados de enfermedad de Alzheimer, parece que en relación con cambios morfológicos y funcionales del núcleo supraquiasmático²².

En resumen, delirium y demencia comparten mecanismos metabólicos, neuroquímicos, inflamatorios, etc. Para algunos autores, delirium y demencia podrían representar puntos diferentes de un *continuum* de trastornos cognitivos^{1,9}, y seguirían un modelo similar al de otros fallos orgánicos (insuficiencia cardíaca, por ejemplo), donde la demencia representaría una insuficiencia cerebral crónica y el delirium una insuficiencia cerebral aguda (Engel y Romano)²². Para otros autores, se podría especular con que el delirium sería un marcador de demencia subclínica o precoz²⁵ o «síntoma» inicial de ésta²⁶.

ASPECTOS PRONÓSTICOS

Una de las características fundamentales para diferenciar delirium y demencia, según los criterios diagnósticos al uso³, es el carácter transitorio del primero y su potencial reversibilidad con un adecuado manejo diagnóstico y terapéutico.

En las personas mayores, sin embargo, con frecuencia el delirium no sigue ese curso. Las evidencias presentan más bien un cuadro con tasas bajas de recuperación funcional y cognitiva¹⁴, persistencia de síntomas al año de seguimiento¹⁴ y mayores tasas de demencia y muerte tras 3 años de seguimiento¹⁰. En todos los casos, los riesgos son independientes de otras variables clínicas o sociodemográficas.

Rockwood²⁷ resume las evidencias disponibles sobre el pronóstico del paciente mayor que ha presentado un episodio de delirium, a corto y largo plazo. A corto plazo (6 meses siguientes al episodio de delirium), el riesgo de dependencia funcional básica e instrumental se multiplica por 2-3, hay un mayor riesgo de estancias hospitalarias prolongadas e institucionalización, persisten síntomas cognitivos en la mayoría de los pacientes y existe un riesgo aumentado de muerte. A largo plazo (12 meses o más tras el episodio de delirium), persiste el pobre pronóstico funcional para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, mayores tasas de institucionalización, riesgo aumentado de muerte, mayor incidencia de demencia en pacientes sin deterioro cognitivo previo conocido y empeoramiento del curso de la demencia en los pacientes que la padecían. Cuando el delirium acaece en un paciente con demencia, hecho harto frecuente como hemos comentado, se agrava el pronóstico cognitivo, funcional y vital¹⁴.

Deteniéndonos en la relación entre el delirium y el deterioro cognitivo, Jackson et al²⁵, en una revisión reciente, analizan los estudios en los que se relaciona la aparición de delirium en pacientes mayores sin demencia previa y el ulterior desarrollo de deterioro cognitivo. De los 9 estudios incluidos en la revisión, en 4 se producía mayor declive cognitivo en los pacientes que habían presentado delirium comparado con los sujetos control, y en otros 4 una mayor incidencia de demencia. A pesar de las diferencias entre estudios y las dudas metodológicas en cuanto a la definición de la situación cognitiva previa y posterior al episodio de delirium, y en cuanto al propio diagnóstico de éste, los autores concluyen que el delirium incrementa el riesgo de deterioro cognitivo y demencia.

Los mecanismos por los que el delirium condiciona este pobre pronóstico cognitivo, funcional y vital no son bien conocidos¹⁰. Sin olvidar que el delirium se considera un marcador de la calidad de los cuidados sanitarios y que factores iatrogénicos aparecen a menudo implicados en su génesis y mantenimiento y, por tanto, en su pronóstico⁹, repasaremos algunas de las teorías enunciadas.

Para algunos autores²⁸, el delirium es un marcador de fragilidad. Las personas mayores frágiles con un compromiso en su estado físico, nutritivo, etc. serían altamente vulnerables y ante factores diversos desarrollarían cuadros de delirium. En la revisión comentada de Jackson et al²⁵, es un hecho uniforme en todos los estudios examinados que las personas mayores que desarrollaron delirium, comparativamente con los que no lo hicieron, tenían más enfermedades y más graves, incluyendo hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular. Es conocida la importancia de los factores vasculares en el desarrollo de demencia, no sólo vascular sino también de enfermedad de Alzheimer⁷. El delirium podría ser la primera señal de trastornos cognitivos subyacentes o marcador de demencia subclínica^{25,26}.

Para otros autores, el pronóstico cognitivo estaría asociado a daños o disfunciones neuronales irreversibles que sucederían en el delirium y que conducirían a la demencia a través de mecanismos alterados de reparación neuronal¹⁰. Por último, se especula con el efecto a largo plazo de medicaciones como anestésicos, analgésicos, psicofármacos, etc. Aunque los datos son contradictorios, parece que pueden tener efectos tóxicos cerebrales para grupos de alto riesgo como serían personas muy mayores (80 o más años) o con historia de deterioro cognitivo²⁵.

CONCLUSIONES. PERSPECTIVAS FUTURAS

Delirium y demencia son síndromes clínicos neurocognitivos de alta prevalencia en el anciano⁹. Se definen sobre la base de los criterios clínicos de consenso³ y se diferencian en función de características clínicas recogidas en ellos. En las personas mayores ambos cuadros tienden a confluir y comparten aspectos clínicos, epidemiológicos

cos, fisiopatológicos, pronósticos, etc., sin que existan, por el momento, evidencias científicas sólidas que expliquen esta relación⁹. Probablemente, como sostiene Lindsay⁸, las herramientas diagnósticas actuales no son del todo útiles para aplicarse en poblaciones envejecidas con elevadas prevalencias de deterioro cognitivo y demencia y alta complejidad. Paradójicamente es en pacientes de estas características donde ambos cuadros son más prevalentes⁴ y son usuarios habituales de nuestro sistema de salud²⁹.

En los últimos años son numerosos los autores^{1,9,28} que abogan por un cambio de paradigma en el abordaje del delirium en personas mayores. Especialmente interesantes parecen las aportaciones de Inouye et al⁶, que enfatizan la necesidad de desarrollar nuevos criterios formales de definición y abordaje de los síndromes geriátricos, el delirium entre ellos, que sean capaces de recoger la complejidad de situaciones de salud a las que se llegan por la acción de múltiples factores que inciden sobre organismos vulnerables por el efecto acumulado de daños multisistémicos³⁰. Esta aproximación se correlaciona bien con el concepto de delirium como marcador de fragilidad en la persona de edad avanzada defendido por Rockwood²⁸.

La investigación sobre las relaciones entre delirium y demencia es escasa.²⁵ Inouye et al⁹ proponen profundizar en el conocimiento de los aspectos epidemiológicos, patogénicos, de prevención y tratamiento del delirium y su relación con la demencia. Consideran que el delirium puede servir como un modelo de investigación único para el entendimiento de los trastornos cognitivos y demencias.

Las relaciones entre delirium y demencia permanecen por aclarar sobre la base de evidencias científicas. En todo caso, incluso para entender mejor la diferenciación entre ambos procesos³¹, parece que frente a posturas dicotómicas se abren cada vez más aquellas que abogan por explorar las coincidencias y similitudes de ambos procesos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cole M. Delirium in Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:7-21.
- García de la Rocha ML, Olazarán J. Criterios diagnósticos sindrómicos de demencia. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Sociedad Española de Neurología. Guías en Demencias. Barcelona: Masson; 2000.
- DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, revisado. Barcelona: Masson; 2002.
- Fick D, Agostini J, Inouye S. Delirium superimposed on dementia: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1723-32.
- Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:574-6.
- Inouye S, Studensky S, Tinetti M, Kuchel G. Geriatry syndromes: clinical, research, and policy implications of care geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:780-91.
- Marín Carmona JM. Demencia mixta. En: Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. *Demencias en Geriatría*. Madrid: Natural Ediciones; 2004. p.105-17.
- Lindsay J. The concept of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:310-4.
- Inouye S. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
- Rockwood K, Cosway S, Carrer D, Jarret P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age and Aging*. 1999;28:551-6.
- Laurila J, Pitkala K, Strandberg T, Tilvis R. 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.
- Meagher D, Trzepacz P. Phenomenological distinction needed in DSM-V: delirium, subsyndromal delirium and dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:468-70.
- Marta Moreno J, Pelegrín Valero C. Concepto y nosología. En: Marta Moreno J, editor. *Abordaje práctico del delirium (síndrome confusional)*. Barcelona: Masson; 2004. p. 3-27.
- McKusker J, Cole M, Dendusky N, Belrile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective Study. *CMAJ*. 2001;165:575-83.
- Tucker GJ. The diagnosis of delirium and DSM-IV. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:359-63.
- Bucht G, Gustafson Y, Sondberg O. Epidemiology of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:315-8.
- Inouye S, Foreman M, Miou L. Nurses recognition of Delirium and its symptoms. *Arch Inter Med*. 2003;16:2467-73.
- Robertson R, Blenow K, Gottfries C, Wallin A. Delirium in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:49-56.
- Inouye S, Charpentier P. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852-7.
- Pelegrín Valero C, Marta Moreno J. Fisiopatología y bases teóricas de la prevención y el tratamiento. En: Marta Moreno J, editor. *Abordaje práctico del delirium (síndrome confusional agudo)*. Barcelona: Masson; 2004. p. 29-67.
- Mortimer JA. Brain reserve and the clinical expresión of Alzheimer's disease. *Geriatrics*. 1997;52 2 Suppl:S50-3.
- Eskelenboom P, Hoogendoijk W. Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:319-24.
- Blass J, Gibson G. Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:335-8.
- Cummings J. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56-67.
- Jackson K, Gordon S, Hart R, Hopkin R, Ely N. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev*. 2004;12:87-98.
- Rahkonen T, Luukkainen- Markkula R, Paanila S, Sivenius J, Sulkava R. Delirium episode as a sign of undetected dementia among community dwelling elderly subjects: a 2 year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:519-21.
- Rockwood K. The prognosis of delirium the canadian Alzheimer disease review. 2001:4-8.
- Rockwood K, Fox R, Stolee P, Robertson D, Beattie L. Frailty in elderly people: an evolving concept. *Can Med Assoc J*. 1994;150:489-95.
- Álvarez-Fernández B, Formiga F, Gómez R. Delirium in hospitalised older persons: review. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:246-51.
- Tinetti M, Inouye S, Gill T. Shared risk factors for falls, incontinence and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA*. 1995;273:1348-53.
- Macdonald A. Can delirium be separated from dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:386-8.

