

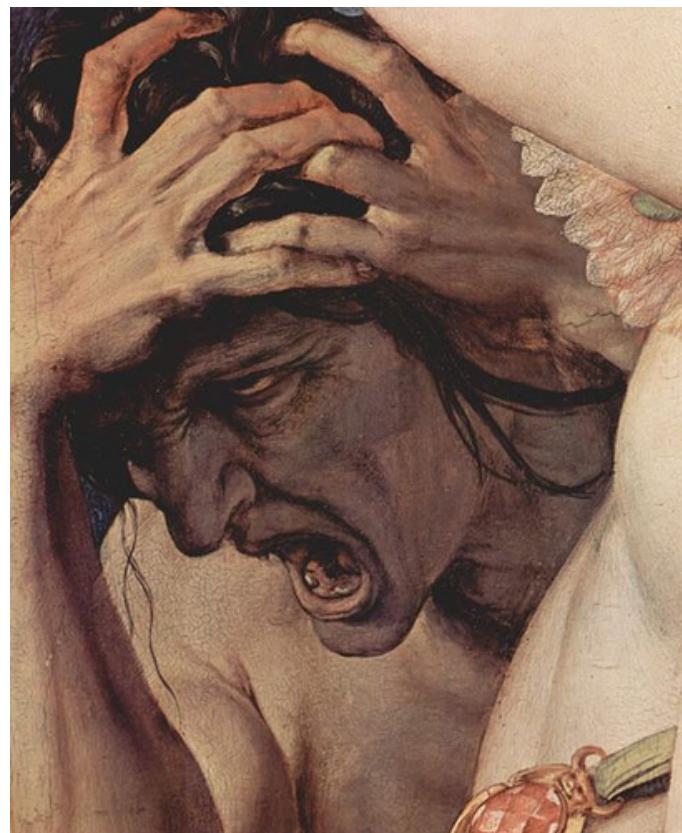
DELIRIUM.

Abordaje toxicológico.

[Monografía]

Iliana Micaela Montenegro

**Carrera de Medico Especialista en Toxicología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
2009**



Índice

. Índice.....	2
. Resumen.....	6
. Introducción.....	7
. Desarrollo.....	8
. El delirium como síndrome.....	8
Aspectos histórico- clínicos del delirium.....	9
Criterios diagnósticos y semiología del delirium.....	11
Formas de presentación clínica.....	16
Escalas e instrumentos psicométricos.....	17
Escala de Agitación y Sedación de Richmond: RASS.....	18
Criterios y descripción del CAM-ICU.....	19
Pruebas complementarias.....	19
Exploraciones complementarias en el delirium.....	21
Epidemiología. Prevalencia e incidencia.....	21
Evolución y pronóstico.....	22
Diagnóstico sindromático.....	23
Reconocimiento del delirium.....	23
Características clínicas.....	23
Diagnóstico diferencial.....	24
Diferencias sindromáticas entre delirium, demencia y depresión.....	25
Sistématica de diagnóstico sindromático de delirium.....	26
Diagnóstico etiológico del delirium.....	27
Factores etiológicos y precipitantes de delirium.....	28
Patología médica.....	30
Datos clinicobiológicos de algunas patologías precipitantes de delirium.....	30

. Causas toxicológicas de delirium.....	32
Fármacos y sustancias de abuso asociadas a delirium.....	32
Fármacos.....	32
. Intoxicación y abstinencia alcohólica.....	34
Test CAGE. Medidas de detección del alcoholismo.....	35
. Sustancias de abuso.....	35
Metanfetaminas.....	35
Síndrome serotoninérgico.....	36
Síndrome Neuroléptico Maligno.....	39
Síndrome anticolinérgico.....	39
. Síndromes Toxicológicos asociados a Delirium. Diferencias y semejanzas.....	42
. Diagnóstico etiológico de delirium. Algoritmo.....	43
. Fisiopatología del delirium.....	44
Correlato cerebral de la conciencia, atención y sus alteraciones.....	44
Modelo multifactorial del delirium.....	49
Demencias.....	50
Deterioro cognitivo leve.....	50
Alteración cognitiva en el envejecimiento normal.....	50
Enfermedades cerebrovasculares.....	51
Alcoholismo.....	51
Otras enfermedades neuropsiquiátricas.....	51
Fisiopatología del delirium.....	52
Deterioro del metabolismo oxidativo neuronal.....	53
Respuesta neuroendócrina en situaciones de estrés metabólico grave.....	53
Hipótesis inmunológica del delirium.....	53
Alteración de la neurotransmisión en la fisiopatología del delirium.....	54
Acetilcolina.....	54

Fármacos con efecto anticolinérgico.....	57
Dopamina.....	57
Serotonina.....	58
GABA y Glutamato.....	60
Otros neurotransmisores.....	61
. Aproximación a la fisiopatología del delirium desde la clínica.....	62
Subtipos de delirium.....	62
. Correlación con entidades clínicas específicas.....	62
. Mecanismos fisiopatológicos posibles de delirium y su asociación con entidades clínicas específicas.....	63
. Neuropsicofarmacología aplicada al tratamiento del delirium.....	64
. Neurolépticos.....	64
Neurolépticos clásicos.....	64
Haloperidol.....	64
Neurolépticos atípicos.....	65
Risperidona.....	66
Olanzapina.....	66
Quetiapina.....	67
Otros neurolépticos clásicos.....	67
Fármacos colinérgicos.....	68
Precursos colinérgicos.....	68
Fármacos anticolinesterásicos.....	69
Benzodiacepinas.....	69
Clormetiazol.....	70
Otros fármacos.....	70
. Tratamiento de delirium secundario a una causa específica.....	71
. Delirium por deprivación de alcohol.....	71
. Conclusiones.....	72

Foto del cuadro de la portada.....71

Allegorie des Triumphes der Venus (detalle de la inmensa obra de Bronzino)

. Bibliografía.....73

Resumen

El delirium o síndrome confusional agudo es el conjunto de signos y de síntomas que implica la alteración global del estado mental que se caracteriza por la alteración del estado de conciencia.

Se reconoce un patrón característico de síntomas clínicos, debidos a un gran número de causas generadas tanto dentro como fuera del sistema nervioso central.

Es un síndrome de causa no específica, de carácter fluctuante, presentación y duración relativamente corta, caracterizado por una alteración de la conciencia, que se manifiesta por una disminución de la atención y dificultad para mantenerla. *Delirium tremens* es un término específico para definir el delirium por depravación alcohólica.

Se produce secundariamente a una o varias agresiones que actúan directamente sobre el sistema nervioso central o bien de forma indirecta a partir de una afección sistémica.

Es una emergencia médica reversible que afecta el pronóstico general del paciente. Requiere la rápida identificación de las causas subyacentes y la instauración de las medidas adecuadas para su tratamiento y el control de las complicaciones.

En el examen clínico y en las pruebas de laboratorio se demuestra, aunque a veces no sea posible, la existencia de una enfermedad médica, la intoxicación o la abstinencia de sustancias tóxicas o el consumo de medicamentos o bien la combinación de varios factores etiopatogénicos como sucede en la mayoría de los pacientes.

El principal objetivo es el tratamiento de la causa y no solamente sedar o controlar la agitación.

Introducción

El delirium o síndrome confusional es un trastorno médico que implica la alteración global del estado mental que se caracteriza por la perturbación de la conciencia, de las funciones cognitivas (percepción, orientación, lenguaje y memoria) y de la conducta del individuo.

Al definirse como síndrome y no como enfermedad se reconoce un patrón característico de síntomas clínicos, debidos a un gran número de causas generadas tanto dentro como fuera del sistema nervioso central.

En todos los casos, el delirium se produce secundariamente a una o varias agresiones que actúan directamente sobre el sistema nervioso central o bien de forma indirecta a partir de una afección sistémica.

Se trata de una emergencia médica potencialmente reversible que afecta el pronóstico general del paciente. Requiere la rápida identificación de las causas subyacentes y la instauración de las medidas adecuadas para su tratamiento y el control de las complicaciones.

En el examen clínico y en las pruebas de laboratorio se demuestra, aunque a veces no sea posible, la existencia de una enfermedad médica, la intoxicación o la abstinencia de sustancias tóxicas o el consumo de medicamentos o bien la combinación de varios factores etiopatogénicos como sucede en la mayoría de los pacientes.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de las bases teóricas del síndrome confusional agudo, de las herramientas esenciales para su reconocimiento y sus diagnósticos diferenciales, en particular las causas **toxicológicas**, para determinar el tratamiento sintomático y específico.

Durante el desarrollo de este trabajo se utilizarán los términos delirium, síndrome confusional y síndrome confusional agudo como sinónimos.

DESARROLLO

El delirium como síndrome

El estado confusional es el síndrome psiquiátrico más frecuente entre los pacientes ingresados en el hospital general, a pesar de la impresión general de que se infradiagnostica con frecuencia.

Se estima que el 33-66% de los casos no se detecta, aunque lo presentan el 15-18% de los pacientes hospitalizados (Lipowski, 1987). Este porcentaje aumenta al 30% entre los pacientes de unidades de cuidados críticos (unidades de terapia intensiva, unidades de trauma, o tras cirugía cardíaca) y en otros casos como pacientes con SIDA hospitalizados o entre los mayores de 65 años.

Según datos de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) el porcentaje de casos es superior al propuesto por diferentes autores, y *con frecuencia no se diagnostica ni se trata eficazmente, por considerarse erróneamente un “trastorno psiquiátrico”, en vez de una urgencia-emergencia médica, susceptible de tratamiento eficaz.*

La existencia de cualquier alteración conductual no implica necesariamente un trastorno mental primario obligando al médico tratante a estudiar la existencia de causas médicas que puedan explicarla.

El delirium es el gran imitador de todos los posibles trastornos mentales existentes y en todos los casos es mandatorio descartar la existencia de agentes etiopatogénicos modificables a través de un tratamiento adecuado. Inclusive, la existencia de alteraciones estructurales previas en el sistema nervioso central no descarta la existencia de otros factores patogénicos agudos concurrentes.

En el abordaje del delirium es especialmente importante lograr una buena coordinación entre los diferentes profesionales (médicos clínicos, intensivistas, toxicólogos, psiquiatras, personal de enfermería) para optimizar el resultado terapéutico y prevenir complicaciones posteriores.

El delirium constituye una afectación del sistema nervioso central provocado por uno o varios factores causales.

Se trata de una alteración potencialmente transitoria de las funciones cerebrales superiores que se manifiesta a través de un deterioro cognitivo global y por trastornos del comportamiento.

Su reconocimiento, evaluación y tratamiento deben cumplimentarse obligatoriamente por todo el personal de la salud.

Se desarrolla generalmente a lo largo de un breve período de tiempo, habitualmente horas o días y cursar de forma fluctuante.

Puede ocurrir sobre una demencia previa o evolucionar de modo prolongado. Una gran diferencia entre delirium y demencia es que esta última se desarrolla siempre en ausencia de la alteración de la conciencia.

Habitualmente las alteraciones de la conciencia se manifiestan por una **disminución de la vigilancia y de la capacidad de atención al medio.**

Otros cambios en las funciones cognoscitivas que aparecen son el deterioro de la orientación, de la memoria, del lenguaje y las alteraciones de la percepción.

Se asocian alteraciones psicomotoras, emocionales y del ciclo sueño-vigilia.

Aspectos histórico- clínicos del delirium

Los términos médicos que utilizamos sufren cambios a lo largo del tiempo. Los cambios pueden afectar a su forma y, con mayor frecuencia, a su significado. A veces, un término se enriquece con nuevos contenidos semánticos, ganando en matices y perdiendo en precisión. El estudio etimológico e histórico de los términos médicos que se utilizarán en este trabajo ayudará a comprender sus diferentes acepciones actuales y su uso correcto.

Es notable la estabilidad transcultural e histórica del concepto delirium, presente ya en la medicina griega.

Para los griegos, los términos delirium, letargia y frenitis eran manifestaciones mentales de una enfermedad orgánica, en la cual la alteración de la conducta, humor, pensamiento y discurso se asociaban a fiebre, diferenciándolas de la locura.

Este concepto se mantuvo durante siglos y se manifiesta en las descripciones de Sydenham (1666) o Willis (1684).

Recién a mediados del siglo XIX se acuñará el término en su acepción moderna hasta la actualidad. Von Feuchtersleben (1845) ya se preguntaba: “la cuestión es: ¿son idénticos delirium y locura?...el delirium agudo con fiebre debe ser diferenciado de la variedad crónica denominada demencia o locura”.

Esta asociación a la fiebre se fue diluyendo conforme se describieron otras situaciones como el delirium tremens y el delirium en enfermedades afebriles (Sutton, 1813; Brierre de Boismont, 1845).

Tanto el significado como la evolución de un término no tienen por qué ser paralelos en diferentes lenguas. Esto es especialmente importante en la actualidad en donde el idioma inglés se transformó en el idioma universal de las publicaciones científicas y en la definición nosológica y criterios diagnósticos de muchas enfermedades, que, luego traducidos, se utilizan en nuestro idioma. Es así como la comparación de la evolución nosográfica del término delirium en diferentes idiomas es sumamente enriquecedora.

En español, francés y otras lenguas latinas el doble significado de la palabra delirio (del latín *delirium*) constituye una fuente permanente de equívoco: a) como trastorno primario de la percepción (ilusiones, alucinaciones) o de su interpretación (idea delirante), y b)síndrome de delirio o estado de delirio (para este trabajo, delirium), que incluye las mencionadas ilusiones, alucinaciones, ideación delirante, junto con otros síntomas como la alteración de la conducta o sueño, de la atención, etc.

Actualmente el uso impone un significado distinto. No es lo mismo tener un delirio que tener un delirium, ni tener un síndrome delirante que un síndrome de delirium. Esta divergencia semántica basada solamente en el uso sucede en otros casos, por ejemplo, no es lo mismo estar “demente” que “sufrir una demencia” o estar “demenciado”. El primer término es más vago y cercano a loco o alienado y, por lo tanto, menos utilizado (el término “demenciado” tan frecuentemente utilizado no figura en el Diccionario de la Real Academia Española). Esta doble significación no ocurre en el idioma inglés, donde “hallucinations and delusion” se corresponden bien con delirio como alteración de la percepción (alucinación o ilusión) y se diferencian de delirium, como síndrome. En francés, a mediados del siglo XIX se distinguía *délire* (síntoma),

délire aigüe (síndrome) y délire chronique ou sans fièvre, equivalente a locura y que devino en el concepto de locura.

Esta concepción de delirium como forma aguda de locura o demencia duró hasta fines del siglo XIX, cuando la afectación de la atención y la conciencia llegaron a ser un criterio esencial para distinguir delirium, demencia y locura. La redefinición de las psicosis en la segunda mitad del siglo XIX (clasificación en psicosis endógenas y exógenas por Bonhoeffer en 1910) contribuyó a demarcar el concepto actual de delirium.

Bonhoeffer (1868-1948) estableció lo esencial de las relaciones entre la enfermedad somática y la alteración mental aguda. Llamó a lo que actualmente se conoce como delirium, *tipos de reacción exógena aguda* y afirmó que había síntomas mentales determinados por causas ajenas a la enfermedad somática.

Enfermedades corporales completamente diferentes podían dar lugar al mismo cuadro psicopatológico.

Entendía como exógeno lo proveniente de fuera del cerebro. El delirium una respuesta estereotipada al daño cerebral, independientemente de la causa.

El mismo concepto se utiliza para términos como síndrome cerebral agudo, encefalopatía aguda o síndrome encefalopático.

La idea fundamental en definitiva, es la de “trastorno funcional” y difuso, con base neuroquímica más que anatomopatológica a excepción de lesiones focales que se manifiestan con trastornos neuropsicológicos y conductuales clínicamente idénticos.

Otro hito fundamental en el asentamiento del concepto actual de delirium fue la publicación del trabajo de **Lipowski** en 1980 y sus trabajos posteriores que definen clínicamente el síndrome y sus manifestaciones.

El diagnóstico de delirium siempre fue polémico hasta el punto de que puede parecer que hay tantas formas de entenderlo como autores que se han aproximado a su estudio.

En general se tiende a considerar como un trastorno de la *conciencia*, aunque a veces se restringe esta patología a un trastorno fundamentalmente de la *atención*.

Más allá de las manifestaciones psicopatológicas, se intentaron establecer relaciones entre lo psicológico y lo somático, debido a que es un trastorno donde claramente las alteraciones somáticas se manifiestan como síntomas psicológicos y conductuales.

Las tres dimensiones de la **conciencia** son la *vigilia*, la *lucidez* (clara o enturbiaida) y la *conciencia de uno mismo*.

La somnolencia implica la existencia de una disminución del estado de alerta y de la atención del paciente, que no puede controlarlas.

El término *enturbiamiento* se refiere a un estado psicopatológico caracterizado por el deterioro de la conciencia, somnolencia ligera y dificultad de la atención y concentración. Pueden ser cuantitativas (por aumento o disminución) o cualitativas, como sucede en el síndrome de confusión mental.

La conciencia puede definirse como la capacidad de darse cuenta de uno mismo y del entorno que nos rodea.

Es una propiedad individual, que se desarrolla desde el nacimiento a través de un proceso de diferenciación- individuación, hasta crear la vivencia unitaria de sí mismo: se trata de un proceso dinámico de autoorganización que se construye en un sistema neurobiológico estructurado para hacer posible el aprendizaje, la memoria y un funcionamiento cognoscitivo autónomo como propiedad emergente de un funcionamiento cerebral normal.

La conciencia se caracteriza porque:

1. Parte de la experiencia corporal propia y se desarrolla a través del establecimiento de relaciones familiares y sociales.
2. Desde la fragmentación inicial, tiende a la coherencia y a la estabilidad de forma gradual.
3. Tiene sentido personal e intencionalidad adaptativa (objetivos, propósitos).

Criterios diagnósticos y semiología del delirium

El delirium es un síndrome clínico multietiológico cuya característica esencial es la alteración de la conciencia (especialmente del nivel de atención y alerta), que se acompaña de un cambio de las funciones cognoscitivas de amplia representación (memoria, percepción, abstracción, razonamiento, emoción y funciones ejecutivas de planificación), se desarrolla en un período breve de tiempo (horas a días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.

Actualmente, los criterios más utilizados son los propuestos en el DSM-IV.

Clasificación de Delirium según DSM-IV Código F05

- Delirium debido a...(indicar enfermedad médica)
- Delirium inducido por sustancias
- Delirium por abstinencia de sustancias
- Delirium debido a múltiples etiologías

Criterios para el diagnóstico de F05.0 Delirio debido a... (indicar enfermedad médica) (293.0)
A. Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de atención al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
B. Cambio en las funciones cognoscitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.
C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
D. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de

laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.

Nota de codificación: si el delirium está sobreañadido a una demencia preexistente, código F05.1.

Nota de codificación: incluir el nombre de la enfermedad médica en el Eje I, por ejemplo, F05.0 Delirium debido a encefalopatía hepática [293.0]; codificar también la enfermedad médica en el Eje III.

Criterios para el diagnóstico de delirium por intoxicación por sustancias

A. Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.

B. Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.

C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.

D. Demostración, a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio, de 1 o 2.

1. los síntomas de los Criterios A y B se presentan durante la intoxicación por la sustancia

2. el consumo de medicamentos se estima relacionado etiológicamente con la alteración*

Nota: Este diagnóstico debe hacerse en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias sólo cuando los síntomas cognoscitivos excedan de los que son propios del síndrome de intoxicación y cuando los síntomas sean de la suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente. *Nota: El diagnóstico debe hacerse como delirium inducido por sustancias si está relacionado con el uso de la medicación.

Códigos para el delirium por intoxicación por (sustancia específica):

F10.03 Alcohol [291.0]

F16.03 Alucinógenos [292.81]

F15.03 Anfetaminas (o sustancias afines) [292.81]

F12.03 Cannabis [292.81]

F14.03 Cocaína [292.81]

F19.03 Fenciclidina (o sustancias de acción similar) [292.81]

F18.03 Inhalantes [292.81]

F11.03 Opiáceos [292.81]

F13.03 Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos [292.81]

F19.03 Otras sustancias (o sustancias desconocidas) [292.81] (p. ej., cimetidina, digital, benztrapina)

Criterios para el diagnóstico de delirium por abstinencia de sustancias

- A.** Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B.** Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.
- C.** La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D.** Demostración, a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas laboratorio, de que los síntomas de los Criterios A y B se presentan durante poco después de un síndrome de abstinencia.

Nota: Este diagnóstico debe hacerse en lugar del diagnóstico de abstinencia de sustancias sólo cuando síntomas cognoscitivos excedan de los propios del síndrome de abstinencia y cuando los síntomas sean la suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente.

Códigos para el delirium por abstinencia de (sustancia específica):

- F10.4 Alcohol [291.0];
F13.4 Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos [292.81];
F1 Otras sustancias (o desconocidas) [292.81]

Criterios para el diagnóstico de delirium debido a múltiples etiologías

- A.** Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B.** Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.
- C.** La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D.** Demostración, a través de la historia, de la exploración física o de las pruebas de laboratorio, de que el delirium tiene más de una etiología (p. ej., más de una enfermedad médica, una enfermedad médica más una intoxicación por sustancias o por efectos secundarios de los medicamentos).

Nota de codificación: Utilizar los códigos necesarios que reflejen el tipo de delirium y su etiología específica, por ejemplo, F05.0 Delirium debido a encefalitis vírica [293.0] y F10.4 Delirium por abstinencia de alcohol [291.0].

En el delirium la mayoría de los pacientes tienen un nivel de alerta disminuido, están somnolientos e hiperreactivos, pero pacientes con delirium pueden estar despiertos e inclusive, hiperalertas.

Además del aspecto cuantitativo del nivel de percepción y reactividad al medio (*arousal*), se debe considerar el aspecto cualitativo de la conciencia que se refiere a la alteración del contenido, del procesamiento de lo percibido y de la capacidad de razonar y recordar así como la capacidad de orientar, mantener y redirigir adecuadamente la atención.

Es en este aspecto cualitativo en donde se utiliza “alteración de la conciencia” para englobar los diferentes déficit cognitivos y de atención que son el núcleo del síndrome de delirium.

La alteración de la **conciencia** se expresa como una disminución de la capacidad para centrar, mantener o redirigir adecuadamente la **atención** al entorno (Criterio A del DSM-IV).

Se considera la alteración de la atención como la función cognitiva más sensible a la disfunción cerebral teniendo en cuenta que ésta está sometida a importantes variaciones cuando un individuo está cansado o somnoliento.

Cualquier disfunción cerebral, sea tóxica, metabólica o secundaria a lesiones sistémicas, da en primer lugar un problema de atención.

En la práctica, se manifiesta por la necesidad de simplificar y repetir las preguntas que se realizan al paciente, la perseveración de éste en una idea en lugar de reconducir la atención a una nueva proposición, la distracción ante estímulos irrelevantes y la incoherencia en el discurso.

En consecuencia, la conversación y la valoración sistemática del cuadro en base a los diferentes scores pueden ser difíciles o imposibles.

El primer síntoma del delirium es la **desorientación temporal**, especialmente nocturna.

Luego se altera la **memoria a corto plazo**, con una preservación relativa de la memoria a largo plazo.

Más tarde, aparece la **desorientación espacial**, la inadecuada actividad motora, el trastorno del sueño y finalmente las ideas delirantes.

Las **alteraciones de la percepción** (Criterio B del DSM-IV) se pueden subdividir en falsas interpretaciones, ilusiones y alucinaciones.

Las falsas interpretaciones suponen el hecho de dar un significado inapropiado a un estímulo real, por ejemplo, la alarma de una bomba de infusión se interpreta como una alarma de incendio.

En las ilusiones hay una deformación de lo percibido por ejemplo, cuando se considera que los pliegues de una sábana son animales que se mueven.

En las alucinaciones la percepción es totalmente infundada, por ejemplo ver personas y oír voces que hablan.

El trastorno se desarrolla en pocas horas o días; es un criterio para su diagnóstico el que **fluctúe** a lo largo del tiempo (Criterio C del DSM-IV).

Las fases en las que el paciente está más delirante e hiperactivo se alternan con otras de enfrentecimiento psicomotor, somnolencia y estupor.

Lo más frecuente es que empeore a la noche, aumentando la desorientación, agitación e incoherencia en horas. El mismo paciente puede mejorar con la llegada del día, incluso hasta la normalidad. Muchas veces vira hacia la somnolencia e hiporreactividad diurna. Progresivamente y a lo largo de varios días se produce la inversión del ciclo sueño- vigilia

El reconocimiento precoz de las alteraciones del sueño, inquietud psicomotora y otros síntomas prodrómicos transitorios como ansiedad, irritabilidad, desorientación, incoherencia en el discurso o falta de atención, es importante para evitar el desarrollo completo del cuadro, sin dudas, una falla orgánica dentro del **síndrome de disfunción multiorgánica**, fallo multiorgánico o fallo orgánico múltiple.

Las fases de **hiperactividad** son más floridas en su sintomatología, se acompañan de irritabilidad, suspicacia, euforia, miedo o negativismo. Es frecuente el miedo que va alineado con las ilusiones, alucinaciones e ideas delirantes, muchas veces con contenido paranoide.

En este estado son frecuentes los gritos, amenazas, insultos, agresiones, autolesiones, arranques de sondas vesicales, nasogástricas, vías periféricas, centrales. Estos episodios son más frecuentes durante la noche y en situaciones de escaso estímulo ambiental (unidades de cuidados intensivos, de trauma, de recuperación cardiovascular)

Según su etiología pueden asociarse síntomas neurológicos inespecíficos como temblor, mioclonías, asterixis, cambios en el tono o viveza de los reflejos osteotendinosos, etc.

La etiología puede relacionarse con ciertas características clínicas, por ejemplo, son frecuentes las microzoopsias en el delirium alcohólico, y en general los delirios vívidos, en los precipitados por deprivación de sustancias sedantes.

Formas de presentación clínica

Si bien el estereotipo del paciente con delirium es un paciente agitado, hiperactivo, con aumento de la actividad verbal y motora, con alucinaciones o delirios hay que tener en cuenta que existen las formas hipoalerta-hipoactivas. Frecuentemente el cuadro fluctúa de la variante hiperalerta a la hipoalerta.

La **variante hiperalerta-hiperactiva** cursa con mayor agitación psicomotora, alucinaciones e ideas delirantes y aumento del tono simpático, se diagnostica más, debido a que con frecuencia exige la intervención del personal de salud.

En la **variante hipoalerta** predomina la somnolencia, bradipsiquia e hipoactividad, con lenguaje pobre y actitud apática que muchas veces se interpreta como depresión o negativismo. Esta clase de pacientes pueden no ser identificados, endilgando su estado a la falta de descanso la noche anterior, medicación sedante, cansancio, etc, y es por eso que se merecen especial atención para su detección. Este subtipo conlleva un peor pronóstico.

Escalas e instrumentos psicométricos:

Para la valoración del delirium se utilizan diferentes escalas para la detección, diagnóstico, cuantificación o caracterización del síndrome. Las disponibles son las siguientes:

De detección	- Clinical Assessment of Confusion- A - Confusion Rating Scale - Delirium Symptom Interview - NEECHAM Confusion Scale
De diagnóstico	-Confusional Assessment Method (CAM) -Confusional Assessment Method in ICU (CAM-ICU)
Cuantificación	- Delirium Rating Scale (DRS) - Organic Brain Syndrome Scale (OBS)

Table 2. Scales used to measure sedation and agitation

Score	Description	Definition
Riker Sedation-Agitation Scale (SAS) (82)		
7	Dangerous agitation	Pulling at endotracheal tube (ETT), trying to remove catheters, climbing over bedrail, striking at staff, thrashing side-to-side
6	Very agitated	Does not calm despite frequent verbal reminding of limits, requires physical restraints, biting ETT
5	Agitated	Anxious or mildly agitated, attempting to sit up, calms down to verbal instructions
4	Calm and Cooperative	Calm, awakens easily, follows commands
3	Sedated	Difficult to arouse, awakens to verbal stimuli or gentle shaking but drifts off again, follows simple commands
2	Very sedated	Arouses to physical stimuli but does not communicate or follow commands, may move spontaneously
1	Unarousable	Minimal or no response to noxious stimuli, does not communicate or follow commands
Motor Activity Assessment Scale (MAAS) (83)		
6	Dangerously agitated	No external stimulus is required to elicit movement and patient is uncooperative pulling at tubes or catheters or thrashing side to side or striking at staff or trying to climb out of bed and does not calm down when asked
5	Agitated	No external stimulus is required to elicit movement and attempting to sit up or moves limbs out of bed and does not consistently follow commands (e.g., will lie down when asked but soon reverts back to attempts to sit up or move limbs out of bed)
4	Restless and cooperative	No external stimulus is required to elicit movement and patient is picking at sheets or tubes or uncovering self and follows commands
3	Calm and cooperative	No external stimulus is required to elicit movement and patient is adjusting sheets or clothes purposefully and follows commands
2	Responsive to touch or name	Opens eyes or raises eyebrows or turns head toward stimulus or moves limbs when touched or name is loudly spoken
1	Responsive only to noxious stimulus ^a	Opens eyes or raises eyebrows or turns head toward stimulus or moves limbs with noxious stimulus
0	Unresponsive	Does not move with noxious stimulus
Ramsay Scale (84)		
1	Awake	Patient anxious and agitated or restless or both
2		Patient cooperative, oriented and tranquil
3		Patient responds to commands only
4	Asleep	A brisk response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
5		A sluggish response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
6		No response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus

Escala de Agitación y Sedación de Richmond: RASS

Puntaje	Término	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3	Muy agitado	Se jala o retira los tubos ó catéteres; agresivo
+2	Agitado	Movimiento frecuentes y sin propósito, lucha con el ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	No totalmente alerta pero se mantiene despierto más de diez segundos, con contacto visual al llamado verbal
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (apertura y contacto ocular) al llamado verbal (≥ 10 segundos)
-2	Sedación leve	Despierta brevemente al llamado verbal con contacto ocular (< 10 segundos)
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular al llamado verbal (pero sin contacto visual)
-4	Sedación profunda	Sin respuesta al llamado verbal, pero hay movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o estímulo físico

Criterios y Descripción del CAM-ICU		
1. Inicio agudo o curso fluctuante	Ausente	Presente
<p>A. Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental sobre el estado basal?</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>B. Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas, es decir, tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en severidad evidenciado por la fluctuación en una escala de sedación (p.e., RASS), Escala de Glasgow, o evaluación previa del Delirio?</p>		
2. Inatención	Ausente	Presente
¿Tuvo el paciente dificultad para fijar la atención, evidenciada por puntajes menores a 8 en cualquiera de los componentes visual o auditivo del Examen de Tamizaje para la Atención (ASE)? (Instrucciones en la página siguiente).		
3. Pensamiento desorganizado	Ausente	Presente
¿Hay evidencia de pensamiento desorganizado o incoherente evidenciado por respuestas incorrectas a 2 o más de las 4 preguntas, y/o incapacidad para obedecer órdenes ?		
Preguntas (Alternar grupo A y grupo B):		
Grupo A	Grupo B	
1. ¿Podría flotar una piedra en el agua? 2. ¿Existen peces en el mar? 3. ¿Pesa más una libra que dos libras? 4. ¿Se puede usar un martillo para pegarle a un clavo?	1. ¿Podría flotar una hoja en el agua? 2. ¿Existen elefantes en el mar? 3. ¿Pesan más dos libras que una libra? 4. ¿Se puede usar un martillo para cortar madera?	
Otros:		
1. ¿Tiene usted algún pensamiento confuso o poco claro? 2. Muestre esta cantidad de dedos. (El examinador muestra dos dedos en frente del paciente). 3. Ahora repita lo mismo con la otra mano. (Sin repetir el mismo número de dedos).		
4. Nivel de Conciencia alterado	Ausente	Presente
¿Tiene el paciente un nivel de conciencia diferente al estado de <i>alerta</i> , tales como vigilante, letárgico, o estupor? (p.e., RASS diferente a "0" al momento de la evaluación)		
Alerta: espontánea y plenamente consciente del medio ambiente e interactúa apropiadamente		
Vigilante: hiperalerta		
Letárgico: somnoliento pero fácil de despertar, no consciente de algunos elementos del medio ambiente, o no interactúa de manera apropiada y espontánea con el entrevistador; llega a estar plenamente consciente e interactúa apropiadamente con estímulos mínimos		
Estupor: Incompletamente consciente cuando es estimulado fuertemente; puede ser despertado únicamente con estímulos vigorosos y repetidos, y tan pronto como el estímulo cesa , vuelve al estado de no respuesta		
CAM-ICU general (Criterios 1 y 2 y cualquiera de los criterios 3 ó 4):	Sí	No

Pruebas complementarias:

El diagnóstico de delirium es clínico. Las pruebas complementarias están dirigidas al estudio de su etiología, para lo cual es necesario realizar análisis de laboratorio, ionograma, Rx de tórax, etc.

El electroencefalograma (EEG) puede diagnosticar epilepsias con crisis parciales y status no convulsivos que pueden simular un delirium.

El trazado en el delirium es un enlentecimiento difuso, aunque puede haber actividad rápida de bajo voltaje, especialmente en *delirium tremens* y delirium secundarios a deprivación de sustancias.

Este estudio puede apoyar el diagnóstico de delirium ante cuadros de demencia, depresión, simulación, en los que el registro es normal. No obstante, los hallazgos en el EEG son inespecíficos y pueden estar ausentes, en consecuencia, su valor diagnóstico es escaso.

La tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) son útiles para objetivar lesiones focales secundarias a cuadros vasculares, tumores, etc, que pueden manifestarse como un cuadro de delirium. La neuroimagen no reemplaza a un correcto examen físico y ante un cuadro compatible con delirium típico, sin signos de foco, no es imprescindible realizar una TAC o RM. En la serie de Naughton et al en sólo 42 de 297 pacientes con delirium (15%) había hallazgos relevantes en la TC (infartos, hematomas, tumores) que explicasen el cuadro y en sólo 2 casos de esos 42 no había un descenso del nivel de conciencia o un signo de foco en el examen físico.

Los estudios de neuroimágenes funcionales, PET (tomografía por emisión de positrones) y SPECT (tomografía computada por emisión única de fotones) demuestran cambios regionales en el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con delirium de diferentes causas.

El estudio de la Actividad Anticolinérgica Sérica (AACs) puede ser una técnica útil en el futuro ya que varios trabajos encontraron una correlación entre los niveles de AACs, fármacos administrados y delirium o rendimiento cognitivo en diferentes situaciones.

<i>Exploraciones complementarias en el delirium</i>	
Exploración complementaria	Problema subyacente
Esencial/ primera línea - Pulso, TA - Temperatura corporal - Hemograma - Urea y electrolitos - Glucemia/Insulina - ECG - Pancultivo - Orina completa - Proteína C reactiva - Radiografía de tórax - Oxímetría, gases en sangre	- hipoxemia, arritmias, shock - infección - anemia, leucocitosis - uremia, alteraciones del sodio - hipogucemias, DBT - IAM, arritmias - infecciones, ITU - ITU, DBT - infección, inflamación - infección, tumor - hipoxemia
Segunda línea - Función tiroidea - Calcio sérico - Niveles de fármacos - VSG - hepatograma	- hipo- hipertiroidismo - alteraciones del calcio - litio, digoxina, anticonvulsivante - inflamación - enfermedad hepática aguda o crónica
Específica/ Opcional - Punción lumbar - EEG - TC, RMI, PET, SPECT - Vitamina B12/ Ácido fólico	- meningitis, HSA - para confirmar otros diagnósticos - lesión ocupante de espacio - Déficit
<i>Los tests de primera línea deben realizarse en todos los casos</i> <i>Los tests de segunda línea están indicados en situaciones especiales que derivan del examen físico</i>	

Epidemiología. Prevalencia e incidencia:

Las cifras varían mucho según la población estudiada y los procesos médicos y quirúrgicos subyacentes. No obstante, es una situación muy frecuente. Afecta al 10-20% de todos los pacientes hospitalizados, con una incidencia del 4-10% al ingreso, alcanzando entre el 10-40% si sólo se considera a los ancianos. Los niños y los ancianos son más susceptibles al delirium. El sexo masculino parece sufrir una mayor incidencia, al menos en ancianos.

Es más frecuente en aquellos que ya presentaron algún episodio previo, de ahí la importancia de hacer constar ese diagnóstico en la epicrisis. Tanto el deterioro cognitivo leve como la demencia son predisponentes importantes

que favorecen la aparición de delirium ante situaciones de daño orgánico o stress que no serían importantes en un anciano sano.

La prevalencia del delirium en la población general mayor de 55 años se estima en el 1%. Sufren delirium aproximadamente el 25% de los pacientes hospitalizados por cáncer, alcanzando el 80% en fases terminales y el 30-40% de los pacientes con SIDA. Hasta el 50% global de los postoperatorios desarrollan delirium aunque esta cifra es muy variable, dependiendo de la población, intervención, metodología, etc.

En casos de fractura de cadera en dos series prospectivas que utilizaron la escala CAM se encontraron incidencias del 53% y 41% de los intervenidos. En la revisión de Levkoff et al de los trabajos previos a 1991, se recolectaron tasas del 28-44% para la fractura de cadera, del 26% en la cirugía sustitutiva programada de prótesis de cadera y del 6,8% en las cirugías de revascularización miocárdica.

La cirugía en general, y en particular las intervenciones ortopédicas, cardíacas y digestivas, así como los transplantes, quemados, pacientes en asistencia ventilatoria mecánica, en terapia intensiva, pacientes con daño cerebral, traumatismo encéfalocraneano, ictus, parecen especialmente predisuestos a desarrollar delirium.

Los ictus (infartos, hemorragias) raramente comienzan con delirium sin signos de foco, sin embargo, presentan síndrome confusional aproximadamente el 40% de los casos durante la hospitalización. En series prospectivas de Gustafson et al se evaluaron a pacientes con ictus durante los primeros 7 días de internación; se encontró que el 48% de una serie de 145 pacientes desarrollaban delirium, siendo más frecuente en las hemorragias (88%) que en los infartos (50%) o en las isquemias transitorias (29%). Henon et al encontraron un estado confusional en el 24% de 202 pacientes, asociándose con un mayor riesgo el padecer deterioro cognitivo previo y presentar alteraciones metabólicas o infección durante el ingreso.

Evolución y pronóstico:

La duración del delirium es muy variable, desde horas a días o meses. Frecuentemente dura 5-10 días aunque esto es muy variable dependiendo de la causa que lo haya desencadenado.

El delirium se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad especialmente en ancianos. No se debe olvidar que constituye un disfunción orgánica dentro del síndrome de disfunción multiorgánica.

Es una urgencia médica que debe ser diagnosticada y tratada rápidamente. Es indicador de una alteración grave y, de no ser tratada, es mortal en un número significativo de casos. Aproximadamente el 50% de los pacientes ancianos que presentan un delirium en el hospital fallecerán al ingreso, y los datos de alta seguirán teniendo una mortalidad tres veces mayor al alta y 2,24

veces mayor que los controles a los tres años, independiente de otras variables como depresión, estado, cognitivo, capacidad física o comorbilidad. Además de esta mayor mortalidad, en pacientes hospitalizados se relaciona con mayores complicaciones (infecciones, trombosis, lesiones por decúbito, etc) que prolongan el tiempo de internación y, por lo tanto, los costos. Además, determinan una peor recuperación física y cognitiva, así como también una mayor probabilidad de reingreso o de ser derivados a centros de tercer nivel al alta.

Diagnóstico sindromático.

Reconocimiento del delirium:

Como se consignó anteriormente el delirium es un síndrome de causa no específica, de carácter fluctuante, presentación y duración relativamente corta, caracterizado por una alteración de la conciencia, que se manifiesta por una disminución de la atención y dificultad para mantenerla. *Delirium tremens* es un término específico para definir el delirium por deprivación alcohólica.

La detección precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales. Es una urgencia médica. El pronóstico depende de la etiología y la rapidez de la instauración del tratamiento. El tratamiento se apoya en tres pilares: el tratamiento de la causa desencadenante, el tratamiento sintomático y las medidas de soporte y ambientales.

El principal objetivo es el tratamiento de la causa y no solamente sedar o controlar la agitación.

Características clínicas:

El diagnóstico del delirium se sustenta en el reconocimiento de sus características clínicas en base al DSM-IV (anteriormente descripto).

Formas de presentación clínica:

Según la actividad psicomotora se pueden distinguir tres tipos de delirium.

1. **Hiperalerta o hiperactivo:** agitado, confuso. Es de fácil diagnóstico. Se asocia frecuentemente con estados de deprivación o intoxicación con sustancias y efectos adversos de drogas con mecanismos anticolinérgicos.
2. **Hipoalerta o hipoactivo:** Inhibido. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la demencia o depresión. Frecuentemente se asocia con encefalopatías metabólicas (renal, hepática, etc.) y uso de medicación con actividad sedante.
3. **Mixto:** Alterna hiperactividad e hipoactividad. Puede deberse a cualquier etiología del delirium.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial del delirium incluye otras condiciones que también pueden alterar el estado mental en el paciente internado: demencia, depresión, episodios psicóticos no orgánicos y estados graves de ansiedad.

DEMENCIA:

Síndrome definido por un deterioro cognitivo global con repercusión funcional, sin afectación de la conciencia. Se caracteriza por un inicio gradual y curso progresivo.

Puede ser difícil distinguir entre demencia y delirium debido a que muchas veces coexisten. Hasta un 50% de las demencias tienen un delirium asociado al ingreso y entre el 25-50% de los pacientes con delirium tienen una demencia de base.

Los principales rasgos para diferenciar ambos trastornos son:

Inicio y curso: en el delirium los síntomas comienzan rápida y bruscamente, desarrollándose en horas o días, mientras que en la demencia el curso es lentamente progresivo, de meses.

Estado de la conciencia: en la demencia el individuo se mantiene alerta con poca o ninguna alteración de la conciencia al contrario del delirium.

DEPRESIÓN:

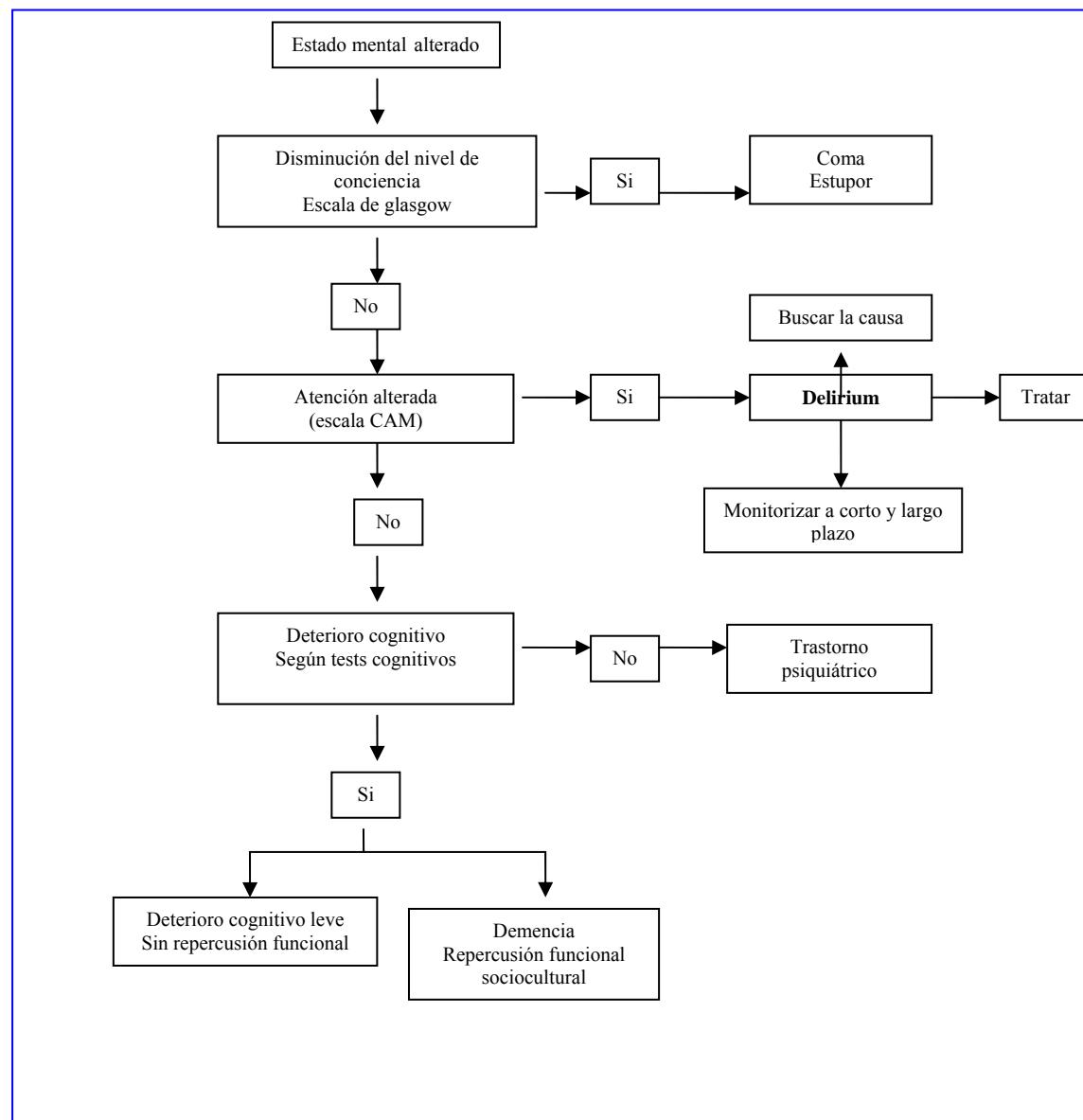
Alteración de la afectividad con humor triste y tono vital disminuido (anorexia, fatiga, insomnio)

Hasta el 42% de los ancianos internados con depresión tienen delirium.

En la depresión no son características las fluctuaciones tan llamativas ni las alteraciones de conciencia del delirium.

<i>Diferencias sindromáticas entre delirium, demencia y depresión</i>			
<i>Diferencias</i>	<i>Delirium</i>	<i>Demencia</i>	<i>Depresión</i>
<i>Síntoma cardinal</i>	Deterioro de la atención	Deterioro de la memoria episódica, apraxia	Humor depresivo
<i>Inicio, curso</i>	Agudo: horas, días Fluctúa en el día	Insidioso Progresivo	Variable Variable
<i>Duración</i>	Reversible, corta (horas, días)	Irreversible	Variable
<i>Alerta, atención</i>	Muy alterada, no fija ni mantiene la atención	Normal hasta fases finales	Disminuida la concentración
<i>Orientación</i>	Alterada desde el inicio	Alterada en fases tardías	Intacta
<i>Percepción</i>	Ilusiones, alucinaciones (visuales)	Alterada en fases tardías	Intacta
<i>Discurso, lenguaje</i>	Incoherente, inapropiado	Anomía temprana, fluidez reducida, apropiado	Normal
<i>Memoria</i>	Alterada la memoria operativa	Desde el inicio alterada la memoria episódica Normal a inicio	Puede alterarse la memoria operativa
<i>Conducta, actividad psicomotora</i>	Inhibida (hipoactivo) o agitada(hiperactivo)	En fases tardías inhibida o agitada	Inhibida
<i>Alteraciones neurovegetativas</i>	Frecuentes. Midriasis, taquicardia, fiebre, sofocos, sudoración, diarrea o estreñimiento	Cambio del apetito, conducta alimentaria y de la actividad sexual	Cambio del apetito
<i>Ciclo sueño-vigilia</i>	Siempre alterado	Insomnio o hipersomnia	Insomnio o hipersomnia

Sistématica de diagnóstico sindromático de delirium:



Diagnóstico etiológico del delirium

El delirium es un síndrome que puede desencadenarse por un amplio grupo de factores etiológicos.

Es importante identificar las causas del delirium debido a que muchas de ellas son pasibles de tratamiento, pueden provocar una importante morbimortalidad y el tratamiento precoz de los síntomas se correlaciona con una evolución más favorable. Los factores etiológicos son diversos y pueden dividirse en: relacionados con una condición médica; inducidos por tóxicos o deprivación de sustancias de abuso o medicamentosas; los debidos a múltiples etiologías y los de causa no determinada.

En la mayoría de los casos la etiología del delirium es de causa multifactorial e implica la interacción de un sustrato y factores precipitantes que interactúan con factores agravantes o perpetuadores. Hasta en el 44% de los pacientes se demostraron más de dos causas precipitantes.

Es difícil identificar una causa como definitiva por lo que, en muchos casos sólo es posible sospechar su relación con el episodio. En una serie de pacientes con enfermedades orgánicas se identificó una causa como definitiva o probable hasta en el 36 y 56% de los casos, respectivamente. En más del 50% de los episodios, sólo pueden considerarse las causas como posibles o probables, y es muy difícil establecer una relación directa entre el factor etiológico y la presentación del delirium, en consecuencia, muchas veces puede no reconocerse ninguna causa específica.

Los factores etiológicos precipitantes del delirium se pueden agrupar en:

1. Condiciones médicas generales
2. *inducido por uso, abuso o deprivación de sustancias como drogas, fármacos o tóxicos*
3. Secundario a múltiples causas

Factores etiológicos y precipitantes de delirium:

<p>1. Condiciones médicas generales</p> <p>A. Patología del SNC o trauma craneal</p> <ul style="list-style-type: none"> - convulsiones, estado postictal - ictus isquémico - encefalopatía hipertensiva - enfermedad degenerativa - lesión ocupante de espacio - hematoma subdural, extradural - hemorragia subaracnoidea - migraña complicada - arteritis de la temporal - hidrocefalia normotensiva - meningoencefalitis y encefalitis <p>B. Alteraciones metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuficiencia renal - insuficiencia hepática - anemia - hipoxia - hipoglucemias - déficit de tiamina - déficit de ácido fólico y B12 - endocrinopatía <ul style="list-style-type: none"> • Hipo e hipertiroidismo • Hipo e hiperparatiroidismo • Síndrome de Cushing • Insuficiencia suprarrenal - alteración hidorelectrolítica <ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación • Hiper e hipocalcemia • Hiper e hiponatremia • Hiper e hipomagnesemia - alteración ácido- base <p>C. Alteraciones cardiopulmonares</p> <ul style="list-style-type: none"> - infarto de miocardio - insuficiencia cardíaca congestiva - arritmia cardíaca - shock - insuficiencia respiratoria 	<p>D. Enfermedades sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - infecciones <ul style="list-style-type: none"> • sepsis • infección urinaria, neuropatía • meningitis • encefalitis • infección del SNC y VIH • neurosífilis - neoplasias - síndrome paraneoplásico - trauma grave - privación sensorial - fiebre, hipotermia - postoperatorio: dolor, anemia <p>2. Inducido por sustancias y toxinas (intoxicación o privación)</p> <p>A. drogas de abuso</p> <ul style="list-style-type: none"> - alcohol - anfetaminas - cannabis - cocaína - alucinógenos - inhalados - opiáceos - fenciclidina - sedantes - hipnóticos <p>B. Medicaciones (Tabla siguiente)</p> <p>C. Tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - metales pesados - anticolinérgicos - organofosforados - monóxido - dióxido de carbono - sustancias volátiles (fuel, solventes) - envenenamientos (setas, etc.) - cocaína - anfetaminas - metanfetaminas - alucinógenos - alcohol
---	---

Hay controversia sobre la posibilidad de que determinados lugares como las unidades de cuidados intensivos (UTI) puedan por sí mismos causar delirium (“psicosis de UTI”). Al respecto, se demostró una clara etiología orgánica en el 87% de estos pacientes, no habiendo evidencia de que el delirium sea causado primariamente por factores ambientales.

Hay pocos estudios que describieron la frecuencia de las diferentes causas de delirium, enfocándose en pacientes médicamente enfermos, la mayoría ancianos o con enfermedades terminales. Las infecciones fueron implicadas hasta en un 40% de los casos, los fármacos en el 17-43%, las alteraciones hidroelectrolíticas en el 11- 40%, las alteraciones metabólicas en el 26%, los factores ambientales en el 24%, situaciones de anoxia e hipoperfusión en el 10-14% y la abstinencia alcohólica en el 11%. La variabilidad de estos datos se atribuye a las diferentes características de los pacientes estudiados.

En consecuencia, los accidentes cerebrovasculares son más importantes como causa en ancianos, las lesiones cerebrales o la aplicación de radioterapia cerebral o quimioterapia inciden más frecuentemente en pacientes con neoplasia y la demencia, como factor predisponente, juega un papel más importante en ancianos que en enfermos con cáncer.

Por lo tanto, es importante enlistar las causas más frecuentes, definitivas o probables, en diferentes grupos de pacientes:

Global	Ancianos	Neoplasias	Cirugía	UTI
Infeción 40%	Fármacos 20-40%	Fármacos 18-60%	Ambiental 44%	Infeción
Fármacos 17-43%	Infeciones 34%	Disfunción orgánica 32-46%	Infeción 31%	Electrolitos
Electrolitos deshidratación 11-40%	Ambiental 23%	Lesión cerebral 30%	Fármacos 30%	Lesión cerebral
Ambiental 24%	Electrolitos 10-40%	Electrolitos 26%	Electrolitos 26%	
Disfunción orgánica 14%	Accidente cerebrovascular 25%			

Ambiental: dolor, déficit en audición o visión, inmovilidad o actividad disminuida

Patología médica:

Es casi imposible abordar exhaustivamente todos los problemas médicos que pueden llegar a precipitar un delirium. Quizás la descripción de algunas características clínicas de ciertas patologías permitan orientar mejor el diagnóstico y tratamiento:

Datos clinicobiológicos de algunas patologías precipitantes de delirium

1. Patología neurológica:

- Demencia de cuerpos de Lewy:

- demencia con síntomas psicóticos intermitentes
- hipersensibilidad a los neurolépticos
- síntomas de parkinsonismo

- Epilepsia:

- estado postictal
- epilepsias parciales complejas

- Meningitis tuberculosa y encefalitis vírica (especialmente herpética): alto nivel de sospecha:

- fiebre y signos meníngeos

- Procesos intracraneales o cerebrovasculares

- lesiones vasculares en territorio de la cerebral media hemisferio no dominante pueden dar delirium sin foco

2. Enfermedades nutricionales:

- Encefalopatía de Wernicke:

- nistagmo, oftalmoplejía, parálisis del recto externo y de la mirada conjugada
- RMI cerebral (80%): atrofia de cuerpos mamilares

- Pelagra:

- dermatitis, diarrea y demencia
- alcohólicos crónicos, vegetarianos o síndrome de malabsorción

- Déficit de vitamina B12:

- elevación de homocisteína y/o del ácido metilmalónico plasmáticos

3. Enfermedades metabólicas y alteraciones hidroelectrolíticas

- Porfirias:

- desencadenantes exógenos o endógenos
- porfirias agudas y mixtas
- antecedentes familiares
- fotosensibilidad aguda, taquicardia, hipertensión o dolor abdominal

- Trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido-base:

- deshidratación
- hiponatremia
- hipernatremia
- hipokalemia
- hipercalcemia

- hipocalcemia
- hipofosfatemia
- hipomagnesemia: mioclonías, flapping y tetania

4. *Lupus eritematoso sistémico (LES)*

- artritis, eritema malar, fotosensibilidad, serositis, úlceras orales
- anemia hemolítica, leucopenia, trombopenia y autoanticuerpos: ANA, anti-ADN y anti-Sm

5. *Insuficiencia orgánica (respiratoria, cardíaca, hepática, renal, hematológica, intestinal, metabólica, coagulopática)*

6. *Enfermedades endócrinas:*

- Hipoglucemias:

- hipoglucemiantes orales
- insulina
- insuficiencia hepática aguda
- intoxicación etílica aguda

- Hipotiroidismo:

- caída del cabello, mixedema, piel seca, palidez, cansancio
- enzimas musculares y colesterol elevados
- anemia normocítica y normocrómica

- Hipertiroidismo:

- hiperactividad, diarrea, palpitaciones, mirada brillante, temblor fino, exoftalmos

- Insuficiencia suprarrenal aguda:

- hipotensión, shock
- hipoglucemias, hiponatremia, hipocloremia, hiperkalemia,

- Insuficiencia suprarrenal crónica:

- astenia, náuseas y vómitos, dolor abdominal
- hiperpigmentación de piel y mucosas
- hipoglucemias, hiponatremia, hiperkalemia, hipocolesterolemia, eosinofilia

- Síndrome de Cushing:

- aspecto típico, estrías rojo-vinosas, virilización en la mujer
- hiperglucemias, alcalosis hipokalémica e hipoclorémica.

CAUSAS TOXICOLÓGICAS DE DELIRIUM

Fármacos y sustancias de abuso asociadas a delirium

Fármacos

Es uno de los factores etiológicos que se asocia más frecuentemente. Muchos fármacos pueden desencadenar delirium y existe una larga lista con los que se lo ha relacionado:

Fármacos asociados a delirium:

Fármacos con acción a nivel del SNC

- Antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y venlafaxina
- Buspirona
- IMAO
- Litio
- Benzodiacepinas
- Opiáceos: meperidina y fentanilo son particularmente anticolinérgicos
- Neurolépticos y antipsicóticos: haloperidol, clorpromacina, levomepromacina, tioridazina, clozapina
- Anticonvulsivantes: difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona, vigabatrin, lamotrigina, topiramato, gabapentin
- Antiparkinsonianos: levodopa/carbidopa; agonistas: bromocriptina, pergolida, lisurida, pramipexol, cabergolina, amantadina. IMAO B (selegilina)
- Anticolinérgicos: trihexifenidilo, biperideno
- Antiinflamatorios: ácido acetilsalicílico, indometacina, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno
- Corticoides

Antiuclcerosos

- Cimetidina y ranitidina

Antihistamínicos H1 y descongestivos nasales

- Clorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, clemastina, triprolidina
- Astemizol, cetirizina, elastina, loratadina, terfenadina
- Simpaticomiméticos agonistas alfa:
 - sistémicos: fenilefrina, fenilpropanilamina
 - tópicos: nafazolina, pseudoefedrina, tramzolina, fenoxazolina

Fármacos cardiovasculares

- Antiarrítmicos: digoxina, quinidina, propafenona
- Antihipertensivos: betabloqueantes (propranolol, metoprolol), tiazidas y espironolactona

Fármacos antimicrobianos

- Antibióticos:
 - penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos (imipenem, meropenem)
 - quinolonas (ciprofloxacina)

- eritromicina
 - aminoglucósidos
- Antiparasitarios:
- nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol, ornidazol, tiabendazol)
- Antivirales:
- aciclovir
 - antirretrovirales (efavirenz, etc)
 - interferón
- Antineoplásicos*
- clorambucilo
 - metotrexato
 - citarabina
- Inmunosupresores*
- ciclosporina
 - azatioprina

Las medicaciones se han implicado como causa de delirium en aproximadamente 20-40% de los casos y en la mayoría de ellos, la etiología es multifactorial implicando a más de un fármaco.

Las benzodiazepinas, opiáceos y los fármacos con acción anticolinérgica o serotoninérgica, del tipo de los antidepresivos, son los más frecuentemente implicados.

Esta asociación de estos agentes con el delirium es lógica debido a que se sugiere un déficit colinérgico como principal mecanismo y existe una correlación clínica entre la actividad anticolinérgica sérica y su aparición.

Los efectos adversos manifestados por un síndrome anticolinérgico o serotoninérgico orientan hacia el diagnóstico de la causa farmacológica o tóxica de delirium.

Fármacos con efecto anticolinérgico determinado mediante técnicas de radioinmunoensayo		
Alprazolam	Codeína	Keflin
Amantadina	Dexametasona	Mononitrito de isosorbide
Amitriptilina	Diazepam	Oxacepam
Ampicilina	Digoxina	Oxicodona
Atropina	Dipiridamol	Pancuronio
Azatioprina	Diltiazem	Fenelzina
Captopril	Difenhidramina	Fenobarbital
Cefamandol	Doxepina	Piperacilina
Cefalotina	Flunitrazepam	Prednisolona
Cefmandol	Flurazepam	Ranitidina
Cefoxitina	Furosemida	Teofilina
Clorazepato	Gentamicina	Tioridazina
Clordiacepóxido	Hidralazina	Ticrociclina
Clortaldiona	Hidroclorotiazida	Tobramicina
Clindamicina	Hidrocortisona	Ácido valproico
Ciclosporina	Hidroxicina	Warfarina
Cimetidina	Imuran	
Corticosterona	Metildopa	

Es importante tener en cuenta que para considerar un fármaco como factor etiológico responsable de delirium debe tener efecto sobre el SNC (sedativo, hipnótico, anticolinérgico, serotoninérgico) y que se documente un nivel tóxico o haya mejoría después de la reducción o discontinuación de la dosis.

Otras drogas o fármacos pueden producir delirium durante los síndromes de abstinencia: las **benzodiazepinas**, especialmente las de elevada potencia y vida media ultracorta como el midazolam, corta como el alprazolam y lorazepam cuando se toman en dosis elevadas; también los barbitúricos, los opiáceos y otros fármacos con acción gabaérgica como el baclofeno y valproato.

Intoxicación y abstinencia alcohólica

Tanto el abuso de alcohol como la abstinencia en el individuo habituado pueden desencadenar un delirium.

El término *delirium tremens* se refiere al delirium secundario a deprivación de alcohol. Puede desencadenarse en el curso de 2 a 5 días luego de su cesación. Las manifestaciones precoces son: temblor, alucinaciones y convulsiones.

Habitualmente, a las pocas horas de abstinencia (6-24 horas) se producen alteraciones de la percepción, temblor, hiperactividad autonómica, náuseas y vómitos, insomnio y moderado estado confusional que puede durar varios días. Las manifestaciones tardías constituyen el típico *delirium tremens*, con agitación, insomnio, alucinaciones, temblor e hiperactividad autonómica.

(taquicardia, hipertermia, midriasis, diaforesis), terrores nocturnos o sueños desagradables. Dura aproximadamente 1 a 3 días y requiere tratamiento urgente, con monitoreo de signos vitales, electrolitos, aporte de complejo B y sedación con benzodiazepinas.

Es importante la identificación temprana de signos y/o estímulos (estímulos hepáticos, circulación colateral, spiders, hipertrofia parotídea, polineuropatía, ataxia, temblor, ginecomastia, atrofia genital) que sugieran alcoholismo crónico y pensar en la potencialidad de desarrollar un síndrome de abstinencia, para iniciar el tratamiento lo más precozmente posible. Es frecuente que al preguntar sobre la cantidad de alcohol ingerida la respuesta sea falseada por el paciente. A tal efecto, se puede utilizar el cuestionario CAGE.

Test CAGE. Medidas de detección del alcoholismo

1. Ha pensado alguna vez que tiene que disminuir la ingesta de alcohol?
2. Le ha molestado la gente criticándole su forma de beber?
3. Alguna vez se ha sentido mal o culpable por lo que bebe?
4. Alguna mañana lo primero que ha hecho ha sido tomar una bebida para calmar sus nervios o para librarse de la resaca ("para despertarse")?

La respuesta positiva a dos o más de las preguntas sugiere problemas con el alcohol en algún momento, aunque el problema puede no existir en la actualidad.

Los exámenes de laboratorio también pueden aportar datos objetivos acerca del hábito alcohólico, aunque con poca sensibilidad y especificidad.

Sensibilidad y especificidad de los marcadores biológicos del alcoholismo

Marcador biológico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
GGT	50-60	65-80
VCM	25-50	75-85
Transferrina deficiente en hidratos de carbono	87	91,5

Modificada de Martínez M, Rubio G. Marcadores biológicos del alcoholismo. Curso de especialización en Alcoholismo. Madrid: Fundación de Ayuda contra la drogadicción, 2001

Sustancias de abuso

En la intoxicación aguda por opiáceos, cocaína, anfetaminas, alucinógenos, drogas de síntesis y disolventes orgánicos se pueden producir cuadros de delirium por diferentes mecanismos de acción que actúan a nivel del sistema nervioso central y sistema nervioso autónomo.

Metanfetaminas:

La 3,4 metilendioximetanfetamina (MDMA) o "extasis" puede producir delirium ya sea por su acción directa sobre el SNC o por las potenciales complicaciones neurológicas graves que pueda inducir (hemorragia

subaracnoidea, hematoma intraparenquimatoso, trombosis venosa, síndrome neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico.

Síndrome serotoninérgico:

El síndrome serotoninérgico se sustenta en una tríada de alteraciones del estado mental, hiperactividad autonómica y alteraciones neuromusculares. Sin embargo, no siempre se encuentran en todos los pacientes.

El incremento en la incidencia del síndrome serotoninérgico es el reflejo del aumento en el uso de agentes inhibidores de la recaptación de serotonina, por parte de los médicos clínicos y psiquiatras.

La serotonina es un neurotransmisor que modula numerosas funciones en el cerebro, incluyendo humor, apetito, personalidad, función motora, regulación de temperatura, sueño, respuesta al dolor y la función sexual. Los receptores de serotonina son complejos y diversos; hay 14 tipos reconocidos que pertenecen a 7 familias.

Los signos del exceso de serotonina en el espacio sináptico, varían desde el temblor y diarrea en casos leves hasta el delirium, rigidez neuromuscular e hipertermia en casos que comprometen la vida. Los síntomas leves son fácilmente ignorados, tanto los médicos como los pacientes consideran síntomas tales como temblor, diarrea o hipertensión como no relacionados con la medicación recibida; la ansiedad y la acatisia suelen ser atribuidas al cuadro psiquiátrico del paciente, y lo más relevante es que no se puede diagnosticar un síndrome que se desconoce por parte de los profesionales, a pesar que el síndrome serotoninérgico ya no es una entidad poco frecuente.

Un importante número de fármacos y drogas de abuso son causa del síndrome serotoninérgico. Se incluyen inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), opioides, anorexígenos, , drogas de abuso como cocaína y anfetaminas y productos herbáceos, entre otras sustancias; la supresión de medicación antiparkinsoniana también se asocia con este síndrome.

Se puede presentar con la 1º dosis, durante el transcurso de un tratamiento ya sea por inicio de tratamiento, ajuste de dosis o en casos de sobredosis.

Los pacientes se presentan con taquicardia, diaforesis que puede evolucionar en los casos graves a inestabilidad hemodinámica y shock.

En el examen neurológico se puede encontrar midriasis, temblor, mioclonías, hiperreflexia y clonus característico en miembros inferiores y, con cierta frecuencia, clonus ocular. La rigidez muscular e hipertensión, se la describe en “caño de plomo”. La hiperactividad muscular puede generar mayor aumento de la temperatura, hasta 41.1°C. En los casos más graves convulsiones, insuficiencia renal y coagulopatía intravascular diseminada.

En el laboratorio de rutina puede hallarse acidosis metabólica, aumento de los niveles de creatinkinasa (CPK), aumento de transaminasas y alteración de la función renal por el deterioro hemodinámico y la rabdomiolisis.

No hay pruebas de laboratorio que confirmen el diagnóstico de síndrome serotoninérgico.

Los diagnósticos diferenciales incluyen intoxicación anticolinérgica, hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno.

El tratamiento consiste en la suspensión de los fármacos, medidas de sostén, el control de la agitación, la rigidez por medio del uso de benzodiacepinas en dosis relajante muscular, el control de la inestabilidad autonómica y el control de la hipertermia. También es aceptada la administración de antagonistas 5HT-2A como la Ciproheptadina, aunque no está demostrada su eficacia. El síndrome serotoninérgico típicamente resuelve dentro de las primeras 24 a 36 hs luego de la iniciación del tratamiento y la discontinuación de las drogas serotoninérgicas, pero los síntomas pueden persistir en pacientes que toman fármacos de vida media prolongada, con metabolitos activos.

El control de la hipertermia consiste en la eliminación de la rigidez muscular. El uso de benzodiacepinas puede ser insuficiente en los casos graves, siendo necesario la parálisis neuromuscular con agentes despolarizantes tales como vecuronio.

El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa a ciertos fármacos que puede llegar a comprometer la vida del paciente, ya sea por uso terapéutico, sobreingesta intencional ó interacción entre fármacos. Se deben tener en cuenta para entender este cuadro que no es una reacción idiosincrásica, es una respuesta al exceso de serotonina en el sistema nervioso central y periférico.

Existen criterios para el diagnóstico:

- **Criterios de Sternbach**, se considera deben estar presentes tres de los siguientes criterios:

- Cambios en el estado mental (confusión - hipomanía),
- Agitación, mioclonias, hiperreflexia,
- Diaforesis, temblor, escalofríos, diarrea, ataxia y fiebre.
- Debe descartarse el inicio reciente o el incremento en la dosis de neurolépticos.

- **Criterios de Hunter** que considera el diagnóstico del síndrome seguido al uso o sobredosis de un fármaco serotoninérgico con alguno de los siguientes criterios:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducido y agitación o diaforesis
- Clonus ocular y agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia

- Hipertensión y temperatura mayor a 38°C y clonus ocular o clonus inducido

Se considera que estos criterios en comparación con los de Sternbach son más sensibles 84 vs 75% y más específico 97 vs 98%.

En la actualidad es importante el reporte de los casos en la Argentina, ya que es exponencial el uso de IRSS por parte de los profesionales médicos, en particular de los médicos clínicos que no consideran el control estricto de esta medicación.

Drogas asociadas con síndrome serotoninérgico:
<ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram - Antidepresivos: trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina - Inhibidores de la monoaminooxidasa: fenelzina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazid - Anticonvulsivantes: valproato - Analgésicos opiáceos: meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina - Agentes antieméticos: ondansetron, granisetron, metoclopramida - Antimigrañosos: sumatriptan - Bariáticos: sibutramina - Antibióticos: linezolid (IMAO), ritonavir (a través de la inhibición de la citocromo P 450 3A4) - Antitusivos: dextrometorfán - Drogas de abuso: metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis"), ácido lisérgico (LSD), harmala y harmalina (ambos son IMAO), 5-metoxiisopropiltiptamina ("foximetoxy") - Suplementos dietarios y productos herbáceos: triptófano, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>, IRSS), Panax ginseng (ginseng) - Otros: litio

Interacciones medicamentosas asociadas con síndrome serotoninérgico grave
<ul style="list-style-type: none"> - Zoloft, Prozac, Sarafem, Luvox, Paxil, Celexa, Desyrel, Serzona, Buspar, Anafranil, Effexor, Nardil, Manerix, Marplan, Depakote, Demerol, Duragesic, Sublimaze, Ultram, Talwin, Zofran, Kytril, Reglan, Imitrex, Meridia, Redux, Pondimin, Zyvox, Norvir, Parnate, Tofranil, Remeron - Fenelzina y meperidina - Tramadol e imipramina - Fenelzina e inhibidores de la recaptación de serotonina - Paroxetina y buspirona - Linezolid y citalopram - Moclobemida e inhibidores de la recaptación de serotonina - Tramadol, venlafaxina y mirtazapina

Síndrome Neuroléptico Maligno:

El síndrome neuroléptico maligno puede ser difícil de distinguir de un síndrome serotoninérgico.

El inicio de los síntomas en el primero son, con mayor frecuencia, lentos y los signos y síntomas se prolongan por períodos más largos, hasta de varias semanas. La rigidez muscular es extrapiramidal y la fiebre es un signo más frecuente.

Es una reacción idiosincrática que afecta 2%

Es una reacción extrapiramidal extrema potencialmente letal por bloqueo excesivo de los receptores dopaminérgicos.

También puede producirse por metoclopramida, después de la suspensión brusca de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, levodopa), durante el tratamiento con Litio.

Por aumento rápido de la dosis del neuroléptico o al suspender un anticolinérgico.

Características clínicas:

- Rigidez en tubo de plomo
- Fiebre
- Alteración del estado de conciencia
- Inestabilidad hemodinámica (diaforesis, fluctuaciones de la FC y TA)
- Acinesia, coreoatetosis, temblor, contracciones muscular
- Aumento de CPK, aumento de transaminasas, leucocitosis

Tratamiento:

- Soporte vital
- Suspender el tratamiento neuroléptico. Evitar anticolinérgicos
- Medios físicos
- Si hay rigidez intensa: benzodiazepinas, relajantes musculares
- Dantrolene sódico: su mecanismo de acción es la inhibición de la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico muscular (inhibe la liberación de Ca++)
- dosis de carga: 2.5 mg/kg hasta 10 mg/Kg EV
- mantenimiento: 2.5 mg/kg cada 6 hs
- Terapia electroconvulsiva

Síndrome anticolinérgico:

Síndrome clínico que resulta de la antagonización de la acetilcolina en el receptor muscarínico.

Sustancias implicadas:

- Antihistamínicos (especialmente Prometacina, Trimepracina, Deminhidrato)
- Fármacos antiparkinsonianos (ej.: Benzotropina, Biperiden, Orfenadrina, Prociclidina)

- Agentes antiespasmódicos (Clidinium, Glicopirrolato, Propantelina)
- Alcaloides de la Belladona (ej.: extracto de Belladona, Atropina, Hioscina, Sulfato de la L-Hiosciamina, Hidrobromuro de la escopolamina)
- Antidepresivos cílicos.
- Ciclopléjicos oftálmicos (ej.: Ciclopentolato, Homatropina, Tropicamida)
- Fenotiazinas
- Plantas que contienen alcaloides anticolinérgicos (ej.: Atropa belladonna, Brugmansia spp., Cestrum spp., Datura spp., Hyoscyamus niger, Solanum spp.). Los derivados del tropano (alcaloides de las plantas solanáceas y fármacos relacionados) tienen una gran importancia práctica.

Cuadro clínico:

El diagnóstico clínico se basa en la aparición del síndrome tóxico anticolinérgico. Este síndrome tiene componentes centrales y periféricos.

Los signos y síntomas anticolinérgicos centrales incluyen: alteración del estado mental, desorientación, incoherencia, delirio, alucinaciones, agitación, comportamiento violento, somnolencia, coma, fallo respiratorio central y raramente convulsiones.

El síndrome anticolinérgico periférico incluye: hipertermia, midriasis, sequedad de mucosas, piel roja y caliente, vasodilatación periférica, taquicardia, disminución de la motilidad intestinal (hasta llegar al íleo paralítico) y retención urinaria.

La rabdomiólisis, el shock cardiógenico o el paro cardiorrespiratorio pueden ocurrir excepcionalmente. Los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado pueden sufrir una agudización de esas patologías. Los pacientes con hiperplasia benigna de próstata están particularmente predisuestos a desarrollar retención urinaria.

Diagnóstico diferencial:

- Abstinencia alcohólica
- Delirio orgánico (generalmente secundario a sepsis)
- Enfermedad psiquiátrica
- Fármacos psicodislépticos
- Fármacos simpaticomiméticos

Pruebas de laboratorio:

La determinación en sangre y orina de los niveles de los agentes anticolinérgicos no tienen ningún valor.

Pueden ser necesarios otros exámenes de laboratorio y están determinados por el estado clínico del paciente.

Tratamiento

El tratamiento primario es de soporte. El paciente debe ser protegido de su autoagresión. Esto requiere una contención física o farmacológica. La insuficiencia respiratoria puede necesitar de la intubación y ventilación controlada. En los casos de ingestión, se debe de considerar la descontaminación.

Diazepam: administrar 5 a 10 mg iv cada 1-3 minutos. Repetir la dosis si es necesario hasta un máximo total de 30 mg.

La dosis pediátrica de *diazepam* es de 0,25 a 0,4 mg/kg hasta una dosis máxima total de 5 mg en el niño hasta los 5 años y 10 mg en niños mayores de 5 años.

Fisostigmina: es el antídoto específico para la intoxicación anticolinérgica y puede ser utilizada bajo las siguientes condiciones:

1. Agitación severa o comportamiento psicótico que no responde a otros tratamientos.
2. Evidencias clínicas tanto de síndrome anticolinérgico central y periférico.
3. No antecedentes de convulsiones
4. ECG normal, sobre todo a nivel de QRS
5. Sin antecedentes de ingestión de antidepresivos tricíclicos u otro fármaco que pueda alterar la conducción intraventricular.
6. Monitoreo cardio-respiratorio en instalaciones de reanimación.

La dosis de *fisostigmina* es de 1-2 mg (0,5 mg en niños) por iv cada 2-5 minutos. Si fuera necesario, esta dosis puede ser reperida cada 40 minutos.

Evolución clínica y monitoreo:

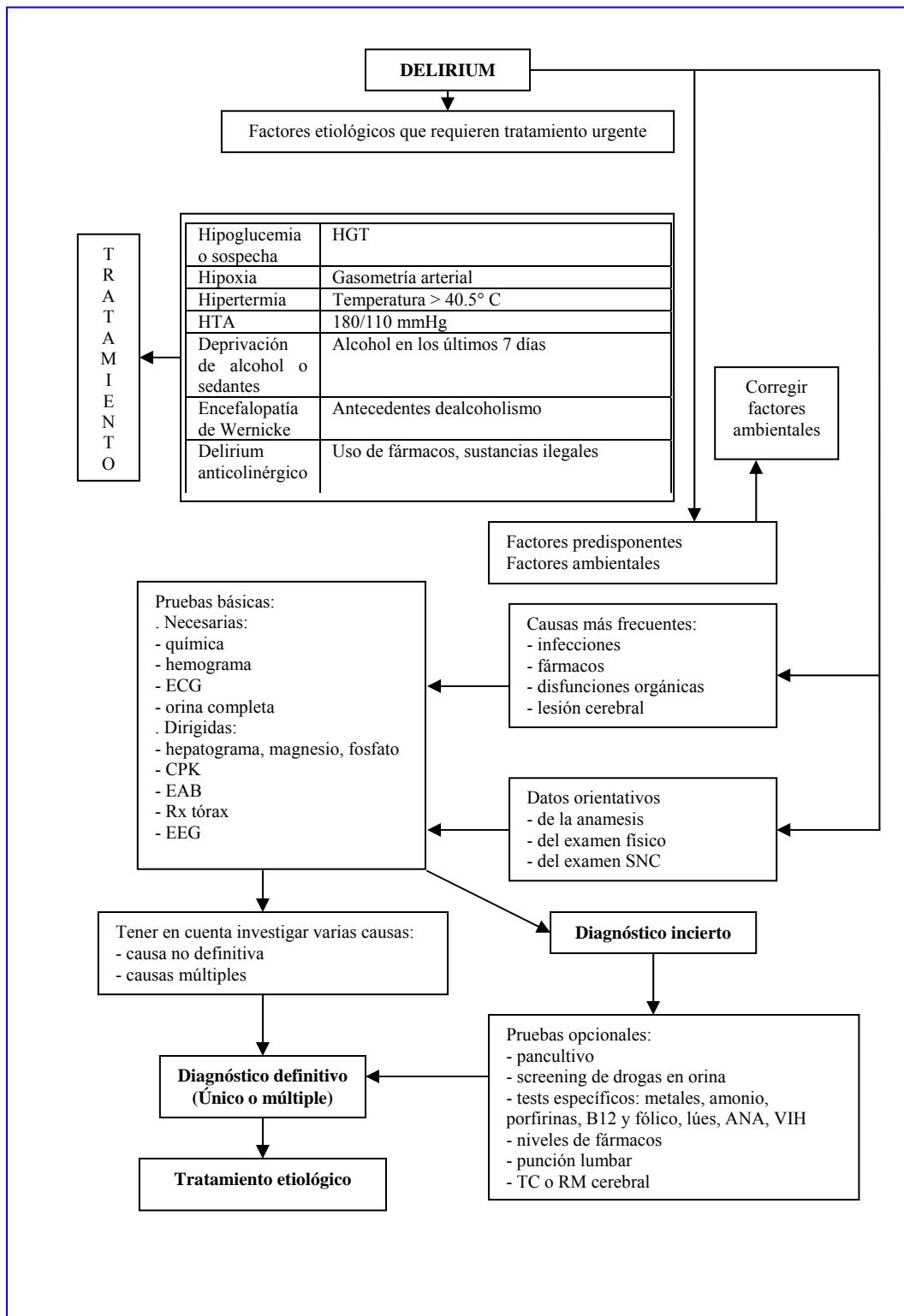
La recuperación completa del paciente se espera que sea en horas a días. En muchos casos severos de síndrome anticolinérgico debería monitorizarse el ritmo cardíaco y la presión arterial. La diuresis debería monitorizarse a fin de no pasar por alto la retención urinaria.

Complicaciones a largo plazo: Ninguna.

Síndromes Toxicológicos asociados a Delirium. Diferencias y semejanzas.

Síndrome	Serotoninérgico	Anticolinérgico	Neuroléptico maligno
Antecedente	Agente proserotoninérgico	Agente anticolinérgico	Antagonista dopaminérgico
Tiempo necesario para su desarrollo	< 12 hs	< 12 hs	1-3 días
Signos vitales	HTA, taquicardia, taquipnea, hipertermia (41.1°)	HTA, taquicardia, taquipnea, hipertermia (<38.8°)	HTA, taquicardia, taquipnea, hipertermia (41.1°)
Pupilas	Midriasis	Midriasis	Normal
Mucosas	Sialorrea	Seca	Sialorrea
Piel	Diaforesis	Eritema, piel seca y caliente	Diaforesis, palidez
RHA	Aumentados	Disminuidos o ausentes	Normal o disminuidos
Tono	Aumentado, predomina en MMII	Normal	Rigidez en caño de plomo
Reflejos	Hiperreflexia, clonus (enmascarado por aumento del tono muscular)	Normal	Hiporreflexia
Estado mental	Agitación, coma, delirium	Delirium agitado	Estupor, mutismo, coma

Diagnóstico etiológico de delirium. Algoritmo



Fisiopatología del delirium

El delirium es uno de los síndromes más frecuentes en medicina, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos implicados son poco conocidos.

Se podría afirmar que es el resultado de la acción sobre un estado neurobiológico previo (vulnerabilidad o predisposición), de uno o múltiples agentes etiopatogénicos (factores desencadenantes o precipitantes). Los factores desencadenantes actúan sobre el cerebro a través de mecanismos neuropatogénicos aún no bien conocidos como: la disminución del metabolismo oxidativo cerebral, la respuesta neuroendocrinológica ante situaciones de stress y la liberación de citoquinas. Estos procesos neuropatogénicos pueden interactuar entre sí produciendo una disfunción cerebral (cantidades bajas o altas de diferentes neurotransmisores, desequilibrios entre ellos, modificación de los receptores, alteraciones de los canales de membrana) o un agravamiento de una anomalía previa, cuya expresión clínica corresponde a los síntomas neurocognitivos y neuroconductuales característicos del delirium. Un conocimiento más exacto de la fisiopatología del delirium viene limitado por el carácter funcional del mismo, que limita la aproximación clásica de la investigación neuropsicológica: la correlación topoesional con la clínica. En el estudio del delirium, como en el de otras funciones cerebrales difusas (consciencia, atención), se debe recurrir a la utilización de técnicas de neuroimagen funcional (PET, SPECT, RMI funcional) y electrofisiológicas.

A continuación se intentarán describir los aspectos anteriormente mencionados iniciándolo con una descripción del correlato cerebral de las capacidades psíquicas y la conducta, y luego, con una aproximación multidimensional a la etiopatogenia del delirium desde la perspectiva del concepto de “reserva cognitiva”, los procesos fisiopatogénicos precipitantes del delirium, la disfunción de los distintos sistemas de neurotransmisión cerebral, y por último, los mecanismos de acción de los posibles abordajes neuropsicofarmacológicos indicados en el tratamiento sintomático.

Correlato cerebral de la conciencia, atención y sus alteraciones

Todas nuestras capacidades tienen su correlato cerebral (o neural), es decir, el patrón específico de actividad cerebral propio de un estado o función. Las lesiones cerebrales focales fueron y siguen siendo la fuente más importante de los conocimientos neurológicos. La neurología clásica y los términos utilizados vienen condicionados por esa aproximación locacionista en la que se hacía corresponder un patrón clínico a una lesión focal determinada. Sin embargo, la mayoría de las funciones cerebrales no tienen un sustrato limitado a un área cerebral, sino que dependen de redes funcionales y sistemas paralelos distribuidos ampliamente en el cerebro. Muchos de estos sistemas se estructuran en circuitos compartidos que pueden tener, además de una sinapsis, una especificidad de función según el tipo de neurotransmisor utilizado, patrón de descarga, estado de otros sistemas paralelos que facilitan o bloquean su funcionamiento. Esto explica la enorme capacidad de modulación y la complejidad del estudio del correlato cerebral de las funciones cerebrales difusas y, concretamente, la atención y la conciencia.

El delirium, definido como disfunción cerebral con especial afectación de la conciencia y la atención (criterio A, DSM-IV-TR), no se produce por una única lesión encefálica estructural localizada, sino que generalmente es la consecuencia de un trastorno funcional cerebral difuso o al menos de la afectación de varias estructuras y sistemas clave en el mantenimiento de la atención y la conciencia.

Para el análisis de la atención se utilizará la descripción de sus componentes según Sohlberg y Mateer:

Modelo clínico de atención

Arousal	Es la capacidad de estar despierto y de mantener el estado de alerta. Implica la capacidad de seguir estímulos u órdenes. Es la activación general de organismo para procesar la información y/o organizar una respuesta.
Atención focal	Habilidad para centrar la atención en un estímulo
Atención sostenida	Es la capacidad de mantener una respuesta en forma consistente durante un período de tiempo prolongado. Se habla de vigilancia cuando es detección y de concentración en otras tareas cognitivas.
Atención selectiva	Es la capacidad para seleccionar, entre varias posibles, la información relevante que se debe procesar o el esquema de acción apropiado, precisando la inhibición de atención a unos estímulos mientras se atiende a otros.
Atención alternante	Es la capacidad que permite cambiar el foco atencional en la ejecución de tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes
Atención dividida	Capacidad para atender a dos cosas al mismo tiempo. Es la capacidad de realizar la selección de más de una información a la vez o de más de un proceso o esquema de acción simultáneamente.

Para hacer referencia al sustrato anatómico de sus componentes se utilizará el modelo propuesto por Posner y Petersen de redes neuronales con localizaciones anatómicas diferenciadas:

1. Red posterior o funcional de orientación. Se encarga de orientar la atención al estímulo visual y generar conciencia de que se ha percibido algo. Incluye los lóbulos parietales posteriores encargados de la desactivación del foco atencional.; los núcleos pulvinares del tálamo que controlan el enfoque

atencional y los núcleos reticulares del tálamo que junto con los colículos superiores mesencefálicos se encargan del desplazamiento de la atención de una zona a otra del campo visual.

2. Red anterior o de selección. Colleva un componente mas ejecutivo, controla, dirige y selecciona las áreas del cerebro encargadas de desarrollar tareas cognitivas complejas. Selecciona los objetivos y la información relevante inhibiendo la inapropiada. Se relaciona con las áreas mediales frontales de la corteza, el área singular anterior, el área motora suplementaria y los ganglios basales.

Posibles correlaciones entre síntomas del delirium, la región neuroanatómica y el correlato neuroquímico

<i>Síntoma</i>	<i>Área neuroanatómica</i>	<i>Neuroquímica</i>
Déficit de atención	Tronco del encéfalo (SRA, LC), corteza prefrontal (MC) y lóbulo parietal derecho	DA, NA, Ach, GABA, glutamato
Desorientación	Corteza prefrontal y hemisferio derecho	DA, NA, Ach
Memoria	Corteza temporal y diencéfalo	Ach, NA, 5-HT, DA, NMDA
Disfunción ejecutiva	Corteza prefrontal	DA, NA, Ach, GABA
Trastornos del sueño	Tronco del encéfalo y núcleo supraquiasmático	5-HT, NA, Ach
Trastornos psicomotores	-Corteza frontal y temporal -Ganglios basales	DA, Ach, 5-HT
Capacidades visuoespaciales	Lóbulo parietal y corteza frontal derecha	Ach, DA
Delirios	- Lóbulo temporal - Lóbulo frontal medial -Lóbuloparietal derecho	DA, glutamato, NA, 5-HT, Ach
Falsos reconocimientos y alucinaciones	- Lóbulos temporales, parietales y occipitales - Pedúnculos cerebrales	DA, NA, Ach, 5-HT
Trastornos afectivos	- Hemisferio derecho - Corteza prefrontal	GABA, NA, DA, Ach

3. Una tercera red relacionada con los aspectos intensivos de la atención: *arousal*, atención sostenida y vigilancia. Para su mantenimiento requiere de la

participación del sistema reticular ascendente; el cual tiene importantes conexiones con otras estructuras axiales, como el *locus coeruleus* noradrenérgico, los núcleos del rafe serotoninérgicos, los núcleos mesolímbicos dopaminérgicos y los núcleos basales colinérgicos. Esta red activa el neocórtex, en especial las áreas asociativas y multimodales, tratándose de un proceso bidireccional ya que la actividad cerebral también es capaz de aumentar el tono del sistema. Desde el punto de vista neuroquímico, tanto el estado de alerta como los procesos atencionales pueden estar mediados por los principales sistemas reguladores del tronco diencefálico (los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico), actuando sobre el tálamo y la corteza cerebral. El tálamo es una estructura particularmente crítica para los procesos de alerta, vigilancia y de atención, mediado probablemente a través del sistema colinérgico. Las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus también contribuyen a mantener el estado de vigilia y la capacidad de respuesta a estímulos inesperados y las vías noradrenérgicas prefrontales intervienen en la atención sostenida. La vía dopaminérgica mesocortical interviene en los procesos de selectividad atencional, control de la acción, iniciación e inhibición de la respuesta. Otro grupo de neuronas reguladoras que intervienen la vigilia o la atención son las neuronas colinérgicas del n úcleo basal de Meynert, que envían conexiones a prácticamente todas las porciones del neocórtex para aumentar la eficacia de los procesos cognitivos y perceptivos. Otra estructura de la que se ha constatado en estudios experimentales su importancia para producir un estado de vigilia es el rafe medio, que contiene neuronas serotoninérgicas cuyos axones se proyectan difusamente al neocórtex secretando serotonina (5-HT) en sus terminales. Es probable que estas últimas estructuras intervengan en los procesos atencionales asociados al movimiento, a diferencia de la activación colinérgica principal responsable del nivel de vigilia en reposo. La complejidad de estos sistemas hace que el conocimiento actual de la neurobiología del estado de alerta y la atención, entre otras funciones mentales, sea incompleto y, por ende, el de la fisiopatología del delirium.

En el caso de los procesos atencionales, parece existir una especialización y asimetría hemisférica. Tanto las vías noradrenérgicas como serotoninérgicas parecen dominantes en el hemisferio derecho. Sucede lo contrario con las vías dopaminérgicas prefrontales. Lesiones focales en el hemisferio derecho producen déficit atencionales y en el procesamiento e integración de la información de mayor intensidad que las observadas en las lesiones izquierdas. Se produce un desequilibrio hemisférico con exceso relativo de la actividad dopaminérgica que podría explicar parte de los síntomas neuropsiquiátricos del delirium (alucinaciones, etc.). Esta observación explicaría los cuadros de delirium en patología vascular con lesiones en estructuras cerebrales derechas y en la manía confusa.

Otro de los principios básicos de la organización del SNC consiste en la necesidad de un equilibrio para cada sistema entre las fuerzas de inhibición y las de excitación. Tanto una hipoactivación como una hiperactivación del sistema pueden dar lugar a un rendimiento inadecuado y a la aparición de déficit cognitivos. Por esto, desde el punto de vista neuroquímico, pueden producirse trastornos neuropsiquiátricos incluidos en el delirium, tanto por niveles bajos como excesivamente altos de algunos

neurotransmisores, como sucede en los cuadros producidos por fármacos anticolinérgicos y los estados de confusión descriptos con la utilización de un inhibidor de la acetilcolinesterasa como la tacrina.

Esta aproximación teórica hacia la fisiopatología del delirium estará focalizada en la hipótesis neuroquímica, orientándola a describir las alteraciones en la biodisponibilidad de los neurotransmisores (niveles altos o bajos) y el desequilibrio entre ellos para explicar los cambios cognitivos y comportamentales del síndrome.

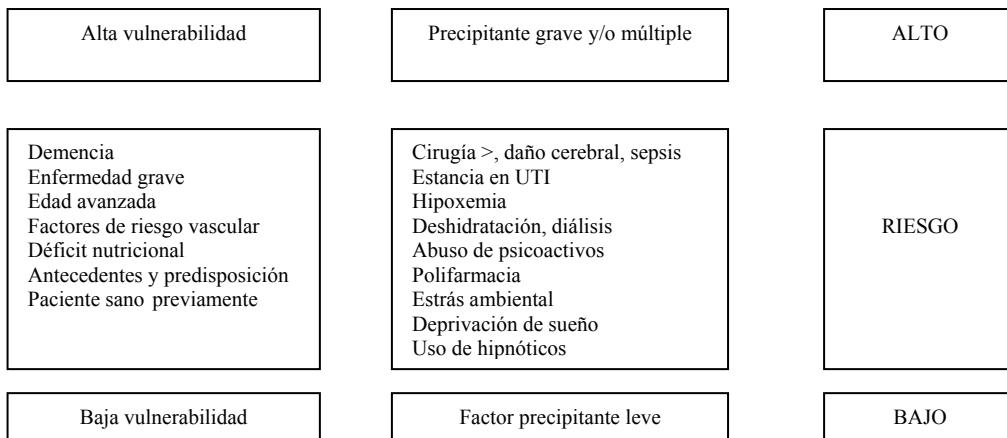
Predisposición al delirium desde el modelo etiológico multifactorial y el concepto de reserva cognitiva

La etiopatogenia del delirium es multifactorial produciéndose una interacción entre los factores predisponentes o de vulnerabilidad y los factores precipitantes o desencadenantes. Si la vulnerabilidad es baja, los individuos presentan una elevada resistencia y son precisos, múltiples y significativos los factores precipitantes para desarrollar un delirium; si la vulnerabilidad es alta, factores desencadenantes de menor gravedad pueden precipitar la aparición del delirium.

Modelo multifactorial del delirium.

Factores predisponentes

Factores precipitantes



Un concepto muy relacionado con la vulnerabilidad es el término *reserva cognitiva*, un concepto que sirve de referencia para la comprensión de este síndrome. Hace referencia a los recursos cerebrales disponibles que pueden compensar los diversos factores que influyen negativamente en la capacidad cognitiva.

Mortimer conceptualizó tres tipos de reserva cerebral interrelacionados entre sí:

1. El número de neuronas y/o la densidad de las conexiones interneuronales alcanzados en el desarrollo definitivo del cerebro. Este subtipo de reserva cognitiva está disminuido en individuos con retraso mental que están más predispuestos al desarrollo de un delirium.
2. El conjunto de estrategias cognitivas para resolver problemas neurocognitivos. Se reportó que bajos niveles educativos se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar delirium, mientras que una mayor formación intelectual resultaría en un factor de protección.
3. La cantidad de tejido cerebral que permanece funcional a cualquier edad. Tras un daño cerebral (traumatismos, ACV, drogas neurotóxicas, etc), el tejido cerebral restante puede restablecer, al menos en parte, las funciones mentales previas, pero la capacidad para recuperarse de nuevos daños será menor. Existe correlación entre aparición de delirium y el grado de atrofia cerebral en corte tomográficos del cerebro. Este subtipo de reserva cognitiva puede verse disminuida por la acumulación de factores a lo largo de la vida que, en función de su gravedad, aumentan la vulnerabilidad del sujeto a presentar un deterioro cognitivo y/o delirium.

Las entidades neurológicas más importantes implicadas en producir una disminución de la reserva cognitiva son las siguientes:

Demencias:

El síndrome demencial expresa un daño cerebral y representa la principal entidad implicada en el aumento de la vulnerabilidad para el desarrollo del delirium. Más del 50 % de los casos de delirium se superponen a una demencia preexistente. Dentro de

los distintos tipos, la demencia con cuerpos de Lewy, donde hay un defecto colinérgico central importante, es la más susceptible a desarrollar cuadros de delirium. En otros tipos de demencias se observó mayor vulnerabilidad a presentar cuadros de delirium en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer y los casos de demencia frontotemporal, lo que sugiere que la extensión de las lesiones a las áreas subcorticales favorece la aparición del delirium.

Deterioro cognitivo leve

Este concepto se refiere al deterioro de aquellos sujetos que presentan un déficit de memoria superior al esperado para su edad, en los cuales la función cognitiva general y las actividades de la vida diaria están preservadas, por lo que no cumplen criterios de demencia. Cuando los individuos con deterioro cognitivo leve se siguen longitudinalmente, desarrollan una enfermedad de Alzheimer en una tasa de un 10 a un 15 % anual. La importancia del deterioro cognitivo en general como factor predisponente para la aparición del delirium viene remarcada por los hallazgos de estudios que han documentado que entre los sujetos de una muestra con delirium, el 40 % cumplían criterios para el diagnóstico previo de demencia y el 30 % para el deterioro cognitivo leve.

Alteración cognitiva en el envejecimiento normal

En el envejecimiento se produce una reducción aproximada de un tercio del flujo cerebral sanguíneo, una disminución del metabolismo cerebral y una pérdida neuronal en muchas áreas cerebrales, incluyendo el hipocampo y el neocórtex. El *locus coeruleus* y la sustancia nigra son especialmente sensibles a esta pérdida neuronal con porcentajes superiores al 35 %; existe un descenso general de todos los neurotransmisores: noradrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina y GABA. Este descenso de la concentración de los neurotransmisores se asocia a una disminución de la sensibilidad y densidad de los receptores muscarínicos, descenso en la densidad de los receptores D1 y D2 para la dopamina en ganglios basales (caudado y putamen), implicados en la función de la corteza prefrontal y un descenso en la actividad de las enzimas que intervienen en la síntesis de serotonina. Esto se refleja clínicamente en los déficit cognitivos asociados a la edad: disminución de la capacidad de aprendizaje, del razonamiento, de la flexibilidad cognitiva, de la fluencia verbal y de la velocidad de procesamiento de la información. Todos estos cambios reflejan un descenso de la reserva cognitiva, y por lo tanto, una mayor predisposición al desarrollo de delirium.

Enfermedades cerebrovasculares

El estudio de las enfermedades cerebrovasculares en la fisiopatología del delirium tiene su interés por tres circunstancias: a) aunque es infrecuente que el ictus comience con un verdadero delirium (sin síntomas focales, con un trastorno de la atención como síntoma nuclear y con fluctuaciones a lo largo del día), en algunos casos se han descripto tras lesiones isquémicas circunscriptas; b) el delirium es una complicación frecuente en los días siguientes al ictus, lo que apoya el concepto de que las lesiones cerebrales focales conllevan una disminución de la reserva cognitiva y un aumento de la vulnerabilidad; c) las lesiones de sustancia blanca, de etiología isquémica (leucoencefalopatía isquémica; leucoaraiosis en la neuroimagen) y los infartos silentes

(aquellos que se objetivan en la neuroimagen, sin clínica), también se han relacionado con una mayor susceptibilidad para desarrollar demencia y delirium.

Parece existir una asociación entre el delirium y lesiones subcorticales bilaterales, tálamo y ganglios de la base; también se asocia el delirium y lesiones corticales (prefrontales, temporoparietales) derechas y frontales bilaterales.

Alcoholismo

El etilismo crónico puede ser la causa de un tipo particular de delirium por deprivación o síndrome de abstinencia. El abuso de alcohol produce efectos neurotóxicos crónicos ya sea por acción directa del alcohol sobre las neuronas o por el déficit de vitaminas, en especial de tiamina, por efecto de la desnutrición asociada al alcoholismo. 50-70 % de los alcohólicos crónicos en estado sobrio presentan deterioro cognitivo y 10 % presentan demencia franca. El delirium tremens es más probable que ocurra en individuos con dependencia alcohólica de 5-15 años de evolución. Esto sugiere que los cambios cerebrales crónicos aumentarían la vulnerabilidad a la aparición del delirium.

Otras enfermedades neuropsiquiátricas

La enfermedad de Parkinson y otras enfermedades degenerativas extrapiramidales, la epilepsia, la lesión cerebral traumática, la depresión senil, son entidades clínicas que favorecen la aparición de delirium.

Fisiopatología del delirium

Deterioro del metabolismo oxidativo neuronal

Esta situación se produce en procesos patológicos (encefalopatías metabólicas), en las cuales existe déficit de nutrientes (oxígeno, tiamina, glucosa) para mantener el metabolismo oxidativo cerebral. El tratamiento adecuado de estos procesos puede producir la reversión del delirium. El deterioro del metabolismo lo que apoya el papel del metabolismo cerebral en la etiopatogenia del delirium. El deterioro del metabolismo oxidativo neuronal da lugar a una insuficiente producción de ATP, una alteración de la membrana neuronal con aumento de la entrada de Ca++ y Na+ en el citoplasma celular y una disfunción de los diferentes sistemas de neurotransmisores. Con respecto a esta última, se destaca la reducción en la síntesis y la liberación de acetilcolina que se correlacionaría con la intensidad de las alteraciones cognitivas del delirium; también se produce, en menor medida, un descenso de la biosíntesis de serotonina y otras monoaminas. A la vez, se produciría un aumento del tono dopaminérgico, con mayor transformación de dopamina en noradrenalina y de neurotransmisores neurotóxicos de la hipoxia como el glutamato que pueden perpetuar el daño cerebral. La depleción de dopamina protege de los efectos neurotóxicos de la hipoxia neuronal mediada por glutamato. Elevadas concentraciones de glutamato pueden producir el efecto conocido como “Excitotoxicidad del glutamato”, que es el resultado de un flujo excesivo hacia dentro de la célula de Ca++ a través de los canales NMDA. Estas elevadas concentraciones intracelulares de Ca++ activan diferentes enzimas, como proteasas y fosfolipasas dependientes del mismo y que en última instancia van a producir radicales libres, potencialmente neurotóxicos. Este mecanismo podría explicar por qué en pacientes en quienes ya ha remitido el cuadro de delirium

prolongado se objetiva un deterioro cognitivo permanente. Este último puede afectar funciones como la memoria o la capacidad de aprendizaje, circunstancia que podría estar relacionada con la elevada densidad del receptor NMDA en el hipotálamo, donde estos mecanismos excitotóxicos son especialmente importantes.

El delirium surge cuando las demandas metabólicas cerebrales de un individuo en un momento determinado exceden su capacidad. Este mecanismo neuropatogénico explicaría bien la aparición de delirium en enfermedades graves (insuficiencia cardíaca, hipoxia), pero la observación de este síndrome en otras enfermedades menos graves y en cuadros infecciosos es más difícil de explicar. Podría explicarse por un aumento en las demandas metabólicas, como en los estados febriles en personas con escasa reserva cerebral o cuadros neurológicos graves como el status epiléptico. Existen otros mecanismos que se detallan a continuación.

Respuesta neuroendocrina en situaciones de estrés metabólico grave

Está demostrado que un factor muy importante de vulnerabilidad para la aparición de delirium es la existencia de una enfermedad grave en el momento del ingreso (APACHE 16). La respuesta metabólica estereotipada ante una situación de enfermedad grave y prolongada (definida por la necesidad de cuidados intensivos por al menos 10 días) consiste en una hiperactivación del sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) con hipercortisolismo, hipersecreción de prolactina y de hormona de crecimiento y una baja actividad del eje tiroideo con reducción de la actividad anabólica (“respuesta hormonal de estrés”). El hipocampo es el principal sitio de acción de estos corticoides liberados. El eje HHA es controlado por el receptor de alta afinidad tipo I o receptor mineralocorticoide y por el receptor de baja afinidad tipo II o receptor glucocorticoide. La respuesta neuroendocrina descripta es inicialmente adaptativa, sin embargo, cuando la situación clínica se prolonga, se produce un bloqueo de la actividad hipofisaria, con descenso proporcional de las hormonas periféricas con excepción del cortisol, que se mantiene en niveles elevados a pesar de los niveles bajos de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), al no funcionar el mecanismo de retroalimentación, por mecanismos desconocidos postulándose la regulación a la baja de los receptores tipo II del hipocampo. El estrés crónico y la elevación de los niveles de glucocorticoides inducen atrofia dendrítica en las neuronas hipocámpicas, lo que se correlaciona con los déficit cognitivos en aprendizaje espacial y memoria. Además, producen una reducción de la sensibilidad de los receptores 5-HT 1A hipocámpicos, un aumento de los receptores 5-HT 2 corticales y una depleción de las concentraciones sanguíneas de triptófano con reducción de la actividad serotoninérgica debido a una inducción de la enzima triptófano pirrolasa cerebral. De forma inversa, se establece una interacción bidireccional entre los glucocorticoides y los sistemas de neurotransmisión; así, la disfunción del sistema serotoninérgico produce un descenso de la activación de los receptores tipo II del hipocampo, inhibiendo el mecanismo de retroalimentación y manteniendo la hipersecreción de glucocorticoides, estableciéndose un círculo vicioso que prolonga los efectos adversos sobre la neurotransmisión y la supervivencia celular. La importancia de este mecanismo patogénico se puso en evidencia en un estudio con 83 pacientes con accidente cerebrovascular (ACVA) en quienes la aparición de delirium se asoció con la presencia de hipercortisolemia. Se postula que para una adecuada supresión del aumento de los corticoides reactivos al estrés es necesaria la preservación de los receptores tipo II para los glucocorticoides hipocámpicos. El ictus y sus

complicaciones (dolor, infección) producen una respuesta de estrés con un aumento de la producción de glucocorticoides que no son adecuadamente suprimidos.

Por otra parte, durante estos procesos de estrés se observó un aumento de los valores sanguíneos de adrenalina y noradrenalina que puede llevar a una activación inicial del metabolismo cerebral, pero también a un aumento del consumo de oxígeno, que puede facilitar la aparición del delirium al sobreponer la capacidad metabólica. Estos procesos neuroendocrinológicos de respuesta al estrés podrían justificar, al menos parcialmente, la aparición de cuadros de delirium en ancianos tras acontecimientos vitales estresantes de tipo psicosocial, como un traslado o el ingreso hospitalario.

Otra respuesta neuroendocrina que se observa en estados de estrés metabólico (enfermedades graves, sepsis, desnutrición, cirugía, politraumatismos) es el descenso de las concentraciones sanguíneas de hormona tiroidea, en ausencia de una clínica hipotiroidea evidente. Este “síndrome del eutiroideo enfermo” se caracteriza por la menor producción de T3 por inhibición de la monodesyodización periférica, que causa disminución de la concentración sérica total de T3, aumento de los valores de T3 reversa y niveles normales (en casos leves) o disminuidos de TSH y T4 (en pacientes críticos). El grado de descenso de los valores de T3 refleja la gravedad de la enfermedad y bajos niveles de T4 predicen mal pronóstico. La patogenia de estos cambios en el metabolismo de tiroideo no es bien conocida: la liberación de citoquinas puede ser un factor, asociado o no con el hecho de que la conversión de la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) en TSH se encuentra inhibida por la dopamina y el cortisol, sustancias todas ellas liberadas en situaciones de estrés. Las consecuencias de este síndrome aún están en etapa de estudio; se lanzó la hipótesis de que disminuye el transporte de aminoácidos y glucosa a la neurona, produciendo una reducción del metabolismo oxidativo cerebral y de la producción de ATP.

Hipótesis inmunológica del delirium

Existen pocos estudios que relacionen los sistemas inmunológicos y los neurotransmisores en el delirium. Parece ser que la secreción aumentada de citoquinas tiene un papel importante en su fisiopatología. Entre las citoquinas involucradas se encuentran IL-1, IL-2, IL-6, interferón α y el factor de necrosis tumoral. Estas citoquinas relacionadas con la inflamación que se encuentran en concentraciones extracelulares bajas en el cerebro, podrían intervenir en los procesos neuropatogénos del delirium, no sólo en los de causa inflamatoria e infecciosa, sino también en los secundarios a otras enfermedades graves, como las neoplasias y los traumatismos. Pueden liberarse por parte de las células de la glía en circunstancias de estrés metabólico, dando lugar a una activación del HHA con hipercortisolémia, modificación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, aumento de la actividad de los sistemas dopaminérgico y de serotonina, y con una importante reducción de la liberación de acetilcolina que podrían explicar su implicación en la fisiopatología del delirium. Por otra parte, tratamientos exógenos con citoquinas como interferón α , IL-2 pueden producir déficit cognitivos dependientes de la dosis incluyendo en éstos el delirium. En el sentido opuesto, la somatostatina puede inhibir la liberación de citoquinas; este péptido neuroactivo y el factor de crecimiento insulinosímil 1 (IGF-1) podrían representar un factor de neuroprotección en respuesta al daño cerebral y ser un factor importante en la prevención o tratamiento de determinadas causas de delirium.

Alteración de la neurotransmisión en la fisiopatología del delirium

Diferentes factores etiológicos pueden, a través de distintos procesos fisiopatológicos, modificar la homeostasis neuroquímica cerebral dando lugar a un cuadro de delirium. El déficit de la función colinérgica y un exceso de la actividad dopaminérgica, ya sea en términos absolutos o en el equilibrio relativo entre ambos, son las alteraciones neuroquímicas más frecuentes e importantes involucradas en la patogenia del delirium; no obstante, neurotransmisores como la serotonina, GABA, glutamato se encuentran frecuentemente implicados.

Acetilcolina

Actualmente se acepta que el mecanismo fisiopatológico más relevante de muchos casos de delirium consiste en un déficit colinérgico central. La acetilcolina se sintetiza en las neuronas colinérgicas a partir de dos sustancias precursoras: colina y acetato; la síntesis exige la incorporación del acetato a la colina y la intervención del sistema enzimático acetilcolina- transferasa, que a su vez requiere de la presencia de una coenzima, la acetilcoenzima A (acetil-CoA), para transferir el acetato. El prosencéfalo basal (núcleo septal medial, núcleo basal de Meynert, la banda diagonal de Brocca) y el tronco del encéfalo (núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal) contiene grandes células colinérgicas cuyos axones proyectan difusamente al neocortex estimulando las neuronas corticales. Éstas, bajo este influjo, cambian su patrón de actividad para producir un electroencefalograma (EEG) de vigilia, reflejo de un estado cerebral en el que el individuo tiene la capacidad de estar despierto, de mantener el estado de alerta y la atención y que es requisito para los correctos procesos cognitivos o perceptivos, la acetilcolina también es fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria, regulación del sueño-vigilia, motivación y control del estado emocional.

La hipótesis colinérgica del delirium se encuentra sustentada en múltiples observaciones clínicas documentadas: la capacidad de producir delirium de los fármacos anticolinérgicos; la predisposición al delirium de los afectados de demencia con déficits colinérgicos, etc. En la práctica clínica, la aparición o exacerbación del déficit colinérgico central puede deberse a dos mecanismos fundamentales:

1. el aumento de la actividad anticolinérgica sérica, constatado en varios estudios de pacientes con delirium ocasionado por distintas etiologías (UTI, postcardiotomía, TEC, edad avanzada, sepsis, etc.) con una correlación significativa entre las concentraciones séricas elevadas de medicaciones anticolinérgicas medidas y la gravedad de los síntomas de delirium. De igual manera, cuando el delirium se resuelve la actividad anticolinérgica sérica desciende. El origen de esta actividad anticolinérgica sérica todavía es incierta postulándose, por un lado, la acción anticolinérgica de fármacos uso frecuente en el anciano (furosemida, digoxina, etc.); el potencial efecto anticolinérgico de los metabolitos de muchos fármacos y la producción de sustancias endógenas con acción anticolinérgica. Otros fármacos, como los β -adrenérgicos, los agonistas dopaminérgicos, los opiáceos y los barbitúricos, reducirían la

neurotransmisión anticolinérgica a través de la inhibición presináptica de la liberación de acetilcolina. Este concepto es especialmente importante para explicar el delirium de los ancianos, que presentan con frecuencia hipersensibilidad a los fármacos anticolinérgicos y en los que es frecuente la utilización combinada de éstos. En el anciano y más en que presenta enfermedad de Alzheimer en fase preclínica, hay una escasez relativa de acetilcolina, con disminución de la sensibilidad del receptor muscarínico, de la liberación de acetilcolina cortical y de la capacidad de metabolización hepática asociada al envejecimiento.

2. La aparición del delirium puede estar relacionada con circunstancias clínicas que interfieren en el metabolismo oxidativo cerebral y en el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs)], por el cual se produce la oxidación de carbohidratos, lípidos y aminoácidos que son metabolizados a acetil-CoA u otros intermediarios del ciclo para la producción de ATP. Este proceso es aerobio, por lo cual la ausencia o deficiencia de oxígeno genera la inhibición total o parcial del ciclo. Lo mismo sucede con las situaciones clínicas de hipoglucemia. El déficit de acetil-CoA, que participa en numerosas vías metabólicas cerebrales, da lugar a un déficit colinérgico (los déficit de colina y las cuatro vitaminas solubles del complejo B (riboflavina, niacina, tiamina, ácido pantoténico) que intervienen de forma esencial en el funcionamiento del ciclo del ácido cítrico son otras causas de la disminución de la síntesis de acetilcolina. El insuficiente aporte de oxígeno y de ATP afecta en forma precoz a las neuronas del hipocampo y del neocórtex por su mayor vulnerabilidad al deterioro del metabolismo aerobio. Esto da lugar a una disfunción de la membrana neuronal con influxo de Ca++ y Na+ en la célula y modificaciones en la síntesis y liberación de neurotransmisores. Además del mencionado déficit colinérgico, se produce un descenso de los niveles de serotonina, un aumento del tono dopamínergico y una mayor secreción de glutamato, que pueden ser deletéreos.

Fármacos con efecto anticolinérgico (mediante técnica de RIA)

Alprazolam	Codeína	Keflin
Amantadina	Dexametasona	M. de isosorbide
Amitriptilina	Diazepam	Oxacepam
Ampicilina	Digoxina	Oxicodona
Atropina	Dipiridamol	Pancuronio
Azatriopina	Diltiazem	Fenelzina
Captopril	Difenhidramina	Fenobarbital
Cefamandol	Doxepina	Piperacilina
Cefalotina	Flunitrazepan	Prednisolona
Cefmandol	Flurazepam	Ranitidina
Cefotaxina	Furosemida	Teofilina
Clorazepato	Gentamicina	Tioridazina
Clordiacepóxido	Hidralicina	Ticrocilina
Clortalidona	Hidroclorotaizida	Tobramicina
Clindamicina	Hidrocortisona	Valproato sódico
Ciclosporina	Hidroxicina	Warfarina

Cimetidina Corticosterona	Imuran Metildopa	
------------------------------	---------------------	--

Dopamina

Todas las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) se sintetizan a partir de tirosina en una vía biosintética común. La primera enzima, tirosina hidroxilasa, es una oxidasa que convierte la tirosina en levodopa (L-dopa); la L-dopa es decarboxilada por la decarboxilasa de aminoácidos aromáticos para producir dopamina y CO₂. La tercera enzima, dopamina β- hidroxilasa, convierte la dopamina en noradrenalina. Las vías neuronales dopaminérgicas en el cerebro se encuentran en tres áreas principales: a) la vía nigroestriada que se proyecta desde la sustancia nigra a los ganglios basales; b) desde el área tegmental ventral del mesencéfalo se proyecta una parte al sistema límbico (vía mesolímbica: núcleo accumbens, septum y amígdala) y otra parte a la corteza prefrontal, cíngulo anterior y corteza entorrinal (circunvolución parahipocámpica), vía mesocortical, y c) vía dopaminérgica tuberoinfundibular que se proyecta desde el hipotálamo (núcleo de infundibular o arqueado) hacia la hipófisis, donde regula la secreción de hormonas. La dopamina interviene en las conductas volitivas, el mantenimiento y la focalización de la atención, la vigilancia en el funcionamiento ejecutivo, el establecimiento de prioridades conductuales, la modulación de la conducta en función de las señales sociales, el aprendizaje en serie, el pensamiento, la percepción y el control de los movimientos. Se considera necesario un adecuado nivel de dopamina y noradrenalina para un normal estado de arousal o vigilancia; por el contrario, un exceso de dopamina o de noradrenalina puede llevar a un deterioro del rendimiento cognitivo.

La dopamina, en muchos procesos fisiopatológicos, tiene una relación inversa con la acetilcolina. Así, por ejemplo, la hipoxia disminuye la síntesis de acetilcolina y aumenta la liberación de dopamina, con una menor transformación de dopamina en noradrenalina, lo que tiene un efecto facilitador del daño cerebral producido por glutamato; por el contrario, la deplección de dopamina protege de los efectos neurotóxicos de la hipoxia neuronal mediada por glutamato. También en situaciones hipóxicas está disminuida la biodisponibilidad de la catecol-O- metiltransferasa, enzima localizada en el espacio sináptico, encargada de la inactivación enzimática extracelular de las aminas, contribuyendo por lo tanto a aumentar más el tono dopaminérgico.

Como se describió anteriormente, una deficiencia en la neurotransmisión colinérgica y/o una hiperfunción dopaminérgica se considera el trastorno neuroquímico más común del delirium. Estos neurotransmisores tienen una amplia interacción entre sí. Así, la estimulación del receptor D₂ produce un descenso de la liberación de acetilcolina; por otra parte, el bloqueo del receptor muscarínico (M₁) puede producir un aumento de la liberación de dopamina. El bloqueo de los receptores de D₂ por los neurolépticos no sólo bloquea los receptores dopaminérgicos, sino que también produce un aumento de la liberación de acetilcolina, reequilibrando así, la relación entre

ambos sistemas de neurotransmisión, lo que podría ser fundamental al explicar el papel de los neurolépticos en el delirium, como se verá después.

Serotonina

Para la síntesis de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) se requiere del aminoácido esencial triptófano y dos enzimas: triptofano hidroxilasa y 5-hidroxitriptofano decarboxilasa. La mayoría de los cuerpos neuronales serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo. Los núcleos serotoninérgicos mayores dorsal y medianos del rafe son los más rostrales y desde ellos se distribuyen proyecciones serotoninérgicas ascendentes hacia el hipotálamo, tálamo, núcleos grises basales, sistema límbico y la corteza, especialmente la frontal. La serotonina influye en la regulación de la vigilia, en el proceso activo del sueño, en la atención, en los procesos motivacionales, en el control del estado de ánimo y de la ansiedad, en los movimientos y en el ritmo circadiano.

En situaciones de elevado estrés (enfermedades graves, cirugía, traumatismos, etc.) puede producirse una reducción de la biodisponibilidad cerebral de triptófano y de la biosíntesis de serotonina, a través de distintos mecanismos:

1. Los estados catabólicos asociados a estos procesos producen aumento de los niveles sanguíneos de los aminoácidos neutros de cadena larga (isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina y valina) que compiten con el triptófano para atravesar la barrera hematoencefálica desde el compartimiento vascular. El aumento de esos aminoácidos y la reducción del cociente triptófano/aminoácidos neutros de cadena larga da lugar a una disminución de la entrada del triptófano en el SNC con una reducción en la síntesis de serotonina. Por otra parte, el aumento de fenilalanina central produce un efecto inhibidor de las enzimas que intervienen en la síntesis de monoaminas (tiroxina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa). Este mecanismo podría explicar parte de la neurotoxicidad asociada con la fenilcetonuria no tratada.
2. La respuesta neuroendocrina ante situaciones de estrés da lugar a la hipersecreción de glucocorticoides, que activan la enzima triptófano pirrolasa y aumentan la degradación del triptófano sanguíneo. Por otra parte, el síndrome de la T3 baja reduce la síntesis de ATP. Esto produce un déficit en la biosíntesis de tetrahidrobiopterina, cofactor necesario para el funcionamiento de la enzima triptófano- hidroxilasa, produciéndose un descenso de la producción de serotonina en el cerebro.

Estos mecanismos podrían explicar la deficiencia de relativa de serotonina que se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico involucrado en el delirium post-cardiotomía. Los pacientes que desarrollaron delirium tenían concentraciones plasmáticas de triptófano significativamente inferior a los pacientes sin delirium. Un déficit central de serotonina también se ha involucrado en el delirium de la abstinencia alcohólica, mediado por el

déficit nutricional y la inducción enzimática hepática del triptófano provocada por el alcohol.

Al contrario, un aumento de la biodisponibilidad de serotonina como mecanismo neuropatogénico implicado en el delirium se observa en el síndrome serotoninérgico y en la encefalopatía hepática. En esta última se produce un incremento en los valores de aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina y triptófano) atribuido a la incapacidad relativa del hígado para la desaminación de los aminoácidos. Esto provoca su acumulación cerebral dando lugar a un aumento de la biosíntesis de dopamina y serotonina. Por otra parte, el aumento de glutamina cerebral producido por la hiperamonemia puede también estimular la entrada de triptófano en el cerebro, lo que también potencia la síntesis de serotonina. Este exceso relativo de serotonina cerebral puede ser responsable de parte de la clínica en la encefalopatía hepática, que es semejante al síndrome serotoninérgico causado por la interacción de un agente serotoninérgico con algún otro psicofármaco prescripto al mismo tiempo, como por ejemplo inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), L-triptófano o litio. Por otra parte, en los cuadros confusionales asociados a sepsis y encefalopatía hepática se objetivó un aumento de las concentraciones en LCR de fenilalanina y tirosina; éstos actuarían a través de sus propios efectos neurotóxicos o de sus metabolitos (octopamina y la betafenilalanina) que se comportarían como falsos neurotransmisores; no obstante, esta hipótesis no pudo ser confirmada.

GABA y Glutamato

El GABA y el glutamato, junto con la noradrenalina, tienen funciones cerebrales más específicas, pero existen otros de efectos más generales. El GABA tiene función inhibitoria y el glutamato tiene acción excitatoria. El glutamato, el neurotransmisor más común en todo el SNC, se produce a partir del α -cetoglutarato. Después de su liberación es captado de la hendidura sináptica es captado por las neuronas y la neuroglía. El glutamato captado por los astrositos se convierte en glutamina por la enzima glutamina sintetasa. El GABA se sintetiza a partir del glutamato en una reacción catalizada por la decarboxilasa del ácido glutámico.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC. Los aumentos sostenidos del glutamato extracelular después de una lesión cerebral aguda como un trauma encefalocraneano grave, producen muerte neuronal (muerte excitotóxica). Este mecanismo se produce principalmente por la acción persistente del glutamato sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que desencadena un flujo excesivo de Ca^{++} dentro de la célula. El exceso de Ca^{++} intracelular tiene varias consecuencias lesionales que llevan a la neurotoxicidad y a la muerte neuronal si se mantiene en el tiempo. En primer lugar, se activan proteasas dependientes de Ca^{++} (calpaínas). En segundo lugar, el Ca^{++} activa la fosfolipasa A2, que produce ácido araquidónico y eicosanoides, sustancias que pueden inducir la inflamación y, en último término, la liberación de radicales libres, que causan lesión tisular. Este mecanismo, conocido como excitotoxicidad por ácido glutámico, sería capaz de perpetuar el daño y podría ser el

responsable del déficit cognitivo que persiste después de la resolución del delirium.

En el encéfalo, el GABA es el principal transmisor inhibidor, que actúa sobre dos receptores: GABA A y GABA B. El receptor GABA A es un receptor ionotrópico que activa el canal de cloro. El receptor GABA B es un receptor metabotrópico que pone en funcionamiento una cascada de segundos mensajeros, que activan un canal de K*. La apertura de canales activados por GABA normalmente generará una hiperpolarización, con lo que aumenta el umbral de excitación de la membrana neuronal. Este neurotransmisor inhibidor es utilizado por el núcleo reticular del tálamo para regular la actividad de otros núcleos talámicos y para el control del flujo de información tálamo-cortical. Un déficit del GABA puede dar lugar, por tanto, a un predominio de la actividad excitatoria del glutamato y de una estimulación excesiva de la corteza cerebral.

En la encefalopatía hepática los niveles elevados de amonio contribuyen a aumentar la glutamina y el glutamato, aminoácidos precursores del GABA, produciéndose un aumento de la actividad cerebral de este neurotransmisor, ya sea por acumulación de sustancias endógenas del tipo benzodiacepinas o por una hipersensibilidad postsináptica del receptor GABA A. También se documentó la producción de GABA por la flora intestinal que alcanzaría el cerebro debido al fallo de la detoxificación hepática y al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El receptor GABA A es una molécula compleja que además del lugar de unión para el GABA tiene también otros dos lugares de unión. Uno de estos dos lugares es ligando de barbitúricos (sitio sedativo-hipnótico), mientras que el otro lugar es ligando de benzodiacepinas. Los fármacos que se unen al sitio sedativo-hipnótico aumentan el flujo de cloro y, por lo tanto, actúan como el GABA. Por ello, cuanto mayor es la dosis de estos fármacos, mayor es el efecto inhibitorio sobre las neuronas. A diferencia de los anteriores, las benzodiacepinas potencian la unión del GABA a su receptor, lo que significa que la disponibilidad de GABA determina la potencia de los ansiolíticos. Por el contrario, fármacos no psicotrópicos como los antibióticos β -lactámicos y las quinolonas especialmente cuando se combinan con antiinflamatorios no esteroides, reducen la actividad de los receptores GABA A.

El síndrome de abstinencia alcohólica se caracteriza por una hiperactividad del sistema nervioso simpático, con síntomas de hiperactividad adrenérgica, estado de hiperalerta, hiperactividad, taquicardia, hipertensión arterial y temblor. Se postula que durante la abstinencia hay una supresión de la acción inhibitoria previa sobre los receptores α_2 adrenérgicos que realizan el control presináptico de la liberación de noradrenalina con un incremento de la biodisponibilidad sináptica de noradrenalina y una desensibilización de los receptores β -adrenérgicos. En el Delirium Tremens se documentó la elevación de los niveles raquídeos de un metabolito de la noradrenalina: el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol. Sin embargo, el bloqueo de la actividad adrenérgica no previene el delirium, lo que hace suponer que los mecanismos neuropatogénicos del síndrome de abstinencia alcohólica son más complejos. También se propuso que la exposición crónica al alcohol produce un descenso compensatorio en el número de receptores GABA A. La supresión brusca del alcohol produciría como respuesta

compensatoria un aumento del tono excitatorio del SNC. Se constató un aumento de los niveles de dopamina en el LCR durante el síndrome de abstinencia alcohólica, que podría ser, en parte, el responsable de los delirios y alucinaciones que sufren estos pacientes.

Otros neurotransmisores

El delirium también se asocia a concentraciones plasmáticas elevadas y prolongadas de β -endorfinas. Esta hiperactividad endorfínica puede explicar la analgesia generalizada durante el delirium. Es frecuente que el paciente se golpee, toque sus heridas, arranque la sonda vesical, movilice sus fracturas, etc, sin manifestar dolor. Otro neuropéptido, la somatostatina, presentaba en los pacientes con delirium una reducción significativa en el LCR en comparación con los individuos control.

Aproximación a la fisiopatología del delirium desde la clínica

Subtipos de delirium

La subdivisión clínica del delirium más utilizada es la propuesta por Lipowski en función de la actividad psicomotora predominante: hiperactivo, hipoactivo y mixto. El estado del paciente puede fluctuar entre estas categorías a lo largo del día. El paradigma del subtipo hiperactivo se da en los síndromes de abstinencia a alcohol y otros sedantes del SNC. Desde el punto de vista neuroquímico, en este subtipo existe una disminución de la actividad inhibitoria del sistema gabaérgico y un aumento de la actividad cerebral noradrenérgica. En el subtipo hipoactivo que se observa en los estados metabólicos como la encefalopatía hepática, aumentan las frecuencias lentes en el EEG y disminuye el flujo sanguíneo cerebral, con una mayor actividad inhibitoria del sistema gabaérgico. La heterogeneidad etiopatogénica del delirium hace muy difícil establecer relaciones entre la clínica y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes; no obstante, se sugirió que el mecanismo final más común es el desequilibrio entre los sistemas colinérgico-monoaminérgico. Se podría generalizar conceptualmente, que el delirium hiperactivo estaría relacionado más con una hiperactividad adrenérgica, mientras que el hipoactivo estaría relacionado con la inhibición del sistema colinérgico. Algunos autores argumentan que dentro del síndrome habría unos *clusters* de síntomas fenomenológicamente asociados, que corresponderían a déficit o alteraciones cerebrales específicas. Otros autores recomiendan esta aproximación al estudio del delirium, basada en el análisis de las relaciones entre la fenomenología, la fisiopatología, los factores etiológicos, el manejo terapéutico y el curso evolutivo de este proceso patológico.

Correlación con entidades clínicas específicas

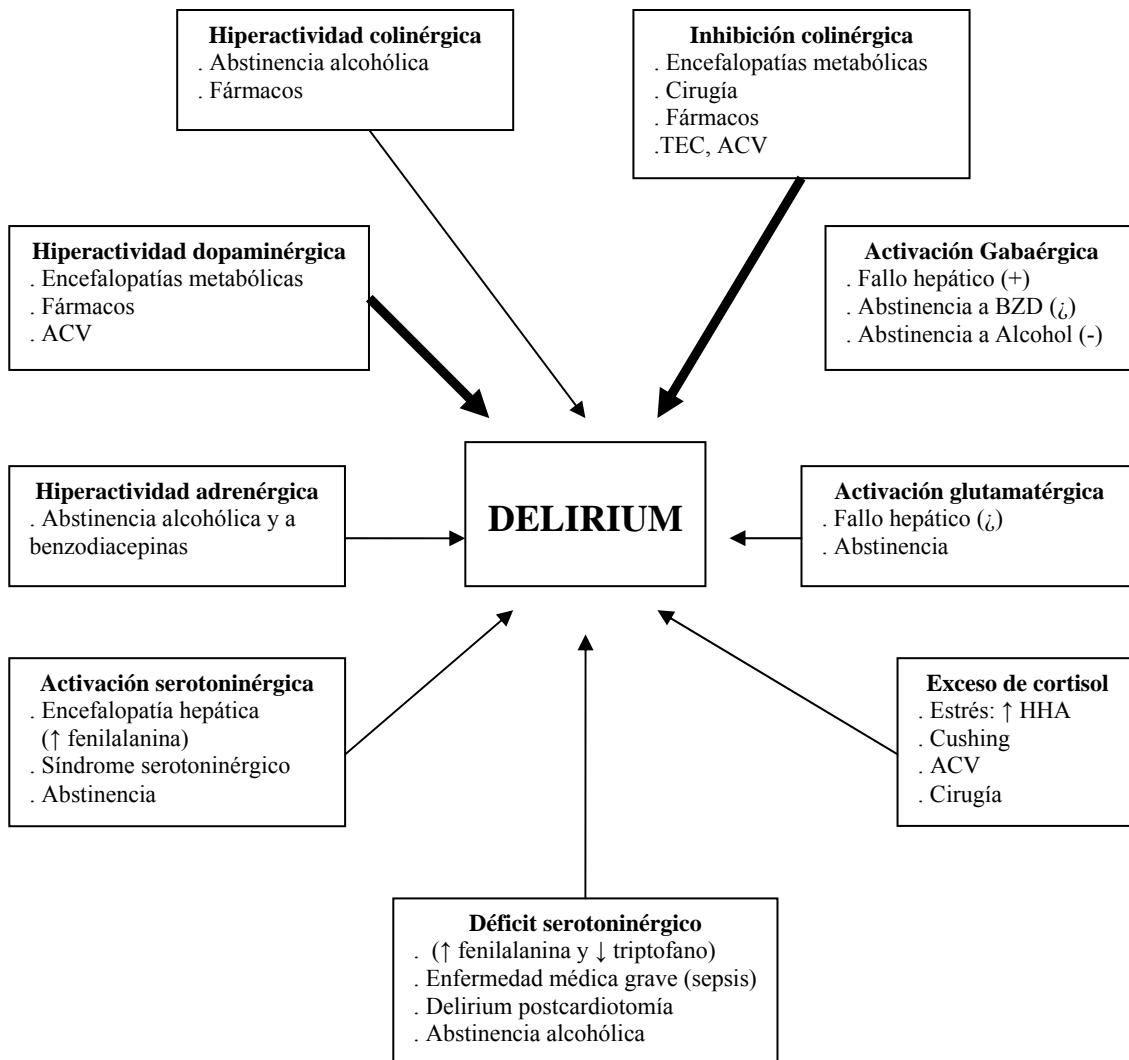
Se considera que la alteración de la neurotransmisión cerebral más frecuente y vía final más probable de las alteraciones metabólicas (hipoxia, hipoglucemia

o déficit de tiamina) que producen delirium, es el desequilibrio de los sistemas colinérgico y dopaminérgico. Sin embargo, no hay una única alteración o disfunción neuroquímica propia del síndrome, sino que puede ser la expresión de la disfunción de múltiples sistemas con distintos niveles de interacción entre sí.

Un ejemplo de la complejidad del tema es la descripción de los múltiples factores fisiopatogénicos implicados en uno de los tipos de delirium más frecuente: el delirium postoperatorio. Éste es más frecuente en determinados tipos de cirugía: *bypass* cardiopulmonar, cirugía ortopédica mayor y en pacientes añosos, con comorbilidad, varones y en relación a la duración de la anestesia. Las causas más frecuentes de delirium postoperatorio son: el estrés orgánico consecuencia del daño tisular y el dolor, las infecciones, los fármacos de acción anticolinérgica y la aparición postoperatoria (enfermedad pulmonar obstructiva, síndrome de apnea obstructiva del sueño, fallo cardíaco, hipotensión, anemia, atelectasia por encamamiento). La reducción del metabolismo oxidativo cerebral da lugar a un descenso de la función colinérgica y un exceso de la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y glutamatérgica. El estrés fisiológico asociado a la cirugía puede dar lugar a factores fisiopatológicos, como la liberación de citoquinas, la modificación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, síndrome de la T3 bajay una aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) con aumento de los glucocorticoides. Este último produce, entre otros mecanismos neuropatogénicos, una inhibición de la liberación de la TRH, la puesta en marcha de la excitotoxicidad del glutamato, la alteración de la homeostasis del calcio, una inhibición del transporte de la glucosa y un incremento en la generación de radicales libres.

Esta aproximación se complica todavía más en los casos de delirium, como el que se observa en los ancianos en los que con mucha frecuencia se encuentran múltiples agentes etiológicos (predisponentes y precipitantes).

Mecanismos fisiopatológicos posibles de delirium y su asociación con entidades clínicas específicas.



Neuropsicofarmacología aplicada al tratamiento del delirium

El tratamiento del delirium se apoya en tres pilares: el tratamiento de la causa subyacente, el tratamiento sintomático en el caso del paciente agitado, y las medidas de soporte y ambientales.

En este apartado se repasarán sucintamente los fármacos indicados en el tratamiento sintomático del delirium agitado, remarcando siempre la necesidad de buscar y tratar la causa o causas en todos los casos.

En el tratamiento farmacológico del delirium se debe tener siempre en cuenta las relaciones recíprocas entre los dos sistemas de neurotransmisores más frecuentemente involucrados: el sistema colinérgico y el dopamínergico.

Los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos, en especial los receptores D2, producen además de una disminución del tono dopaminérgico un aumento de la liberación de la acetilcolina, reequilibrando el cociente acetilcolina/dopamina, alterado en muchos casos de delirium. Estas acciones, junto a la biodisponibilidad, perfil farmacocinético y farmacodinámico, así como los efectos secundarios, van a determinar la utilidad de cada sustancia. El perfil de los diferentes fármacos que pueden ser usados en el delirium se describe a continuación.

∞NEUROLÉPTICOS

NEUROLÉPTICOS CLÁSICOS

Haloperidol

Es el más utilizado en el tratamiento de los trastornos conductuales del delirium, con la excepción del ocasionado por abstinencia a sedantes y alcohol. Su utilidad clínica está apoyada en su disponibilidad por vía parenteral, alcanzando una concentración plasmática de forma rápida, y en sus relativamente escasos efectos secundarios anticolinérgicos, cardiovasculares y sobre la función respiratoria. El haloperidol es una butirofenona, con propiedades sedantes que trata también las alucinaciones, las ideas delirantes y las ilusiones en el delirium. La vía parenteral es dos veces más potente que la vía oral. La concentración máxima tras una dosis de haloperidol por vía oral, intramuscular e intravenosa es, respectivamente, de 2 a 6 hs, 20 minutos y segundos. Los tiempos de vida media correspondientes son de 24, 21 y 14 hs. Mientras el inicio de la sedación es rápido, su efecto antipsicótico completo puede tardar entre 3 y 6 días.

El haloperidol es un fármaco relativamente seguro en el tratamiento de la fase aguda del delirium, incluso administrado por vía endovenosa. No obstante, hay que recordar sus efectos adversos, especialmente de tipo extrapiramidal, en aproximadamente la mitad de los pacientes y que en un pequeño porcentaje de casos éstos pueden ser graves. Cuando se lo administra se aconseja el monitoreo cardíaco, especialmente en ancianos o cardiópatas por la posibilidad de generar una prolongación significativa del intervalo QT, arritmias, *torsades des pointes*. Otra eventualidad infrecuente e impredecible dado que es una reacción idiosincrásica, en ocasiones mortal, es el síndrome neuroléptico maligno, que debe sospecharse en todos los pacientes tratados con neurolépticos con clínica compatible (rigidez generalizada, fiebre, disautonomía y elevación de la CPK total).

Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo extrapiramidal, distonía, discinesia aguda o tardía, acatisia y parkinsonismo. En un tratamiento breve, el más frecuente es la distonía focal aguda, en forma de tortícolis, distonía bucolingual, raramente importante excepto en los casos muy infrecuentes de laringoespasmo. Debido a que los efectos secundarios aumentan en frecuencia con la dosis y en especial con la duración del tratamiento, si éste se va a prolongar más allá de unos días, se recomienda contemplar otras opciones terapéuticas.

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

Son atípicos por su antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico, esto es clave para explicar algunas de las acciones clínicas de estos antipsicóticos y su mejor perfil de efectos adversos frente a los neurolépticos clásicos: clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina. Estos fármacos bloquean tanto los receptores 5-HT2A como los receptores D2. El antagonismo 5-HT2A favorece la liberación de dopamina, propiedad que se traduce en un predominio de la biodisponibilidad de dopamina en la vía mesocortical (con mejoría de los negativos y cognitivos) y en la vía nigroestriatal, con reducción de los síntomas extrapiramidales adversos. Por el contrario, el antagonismo D2 en el sistema mesolímbico, produciéndose la mejoría de los síntomas positivos (delirios y alucinaciones). Los perfiles comparativos de unión a receptores, la farmacocinética y la potencia clínica de los neurolépticos atípicos, con la exclusión de la clozapina (por sus potentes efectos anticolinérgicos y el riesgo de complicaciones hematológicas graves) frente al haloperidol son los siguientes:

Perfiles de unión al receptor y farmacocinética de los fármacos antipsicóticos

Receptor	Haloperidol	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina
D2	Alto	Alto	Bajo	Bajo
D3	Alto	Alto	Moderado	Bajo
D4	Alto	Alto	Alto	Bajo
5-HT2A	Moderado	Alto	Alto	Moderado
5-HT2C	Bajo	Bajo	Alto-moderado	Alto
5-HT6	Bajo	Bajo	Alto	Alto
5-HT7	Moderado	Alto	Bajo	Alto
M4	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
α1-adrenérgico	Moderado	Alto	Alto	Moderado
H1-histamina	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Tmáx (h)	3-6 h (vía oral)	1,5	5-8	1,5
T½ (h)	10-30 min EV	6-24	20-70	4-10
Metabolito activo	12-36	Sí	No	No

Risperidona

En un estudio retrospectivo de seguimiento de 11 pacientes con delirium de etiología multifactorial y con un rango de edad de 14 a 74 años, se observó una mejoría clínica significativa medida por la escala de impresión clínica global. La dosis media de risperidona fue de $1,59 \pm 0,8$ mg/día y la respuesta acontecía a los $5,1 \pm 4,3$ días de tratamiento. En una revisión de Schwartz y Masand, se propone este neuroléptico como de elección para el tratamiento del delirium; la dosis propuesta es de 0,25-0,5 mg dos veces al día, pero cuando es necesario puede pautarse 0,25-0,5 mg cada 4 hs. Su perfil farmacológico, con una potente acción antagonista D2, su rapidez de acción por vía oral, la ausencia de efectos anticolinérgicos y la mejor tolerancia que los neurolépticos clásicos hacen a éste fármaco muy interesante para el

manejo del delirium. La ausencia de la forma parenteral puede hacer necesario el inicio del tratamiento con haloperidol para continuarlo con risperidona por vía oral.

Sería de primera elección en pacientes ancianos especialmente si se presume una reserva cognitiva disminuida o ya existe un deterioro cognitivo, sea una demencia previamente conocida o no, dada su comparativamente menor actividad anticolinérgica.

Olanzapina

La olanzapina se comparó con placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer institucionalizados. En dosis de 5 y de 10 mg/ día, era significativamente mejor que placebo en el control de la agresividad y síntomas psicóticos en estos pacientes, sin encontrar eficacia y con efectos secundarios de tipo extrapiramidal (alteración de la marcha) con las dosis mayores utilizadas en este estudio, 15 mg/día. También se comparó la olanzapina con haloperidol en un grupo de pacientes con delirium y pluripatología médica, sin encontrar diferencias significativas. No obstante, el haloperidol fue peor tolerado en cuanto a una mayor incidencia de efectos extrapiramidales. Se recomiendan dosis de 2,5 a 5 mg por la noche. Dosis máxima 20 mg/día. Su elevada afinidad por los receptores histamínicos H1, que favorece un aumento de peso y sus efectos beneficiosos sobre el estado del ánimo, hacen que se trate de un fármaco con un perfil idóneo para el delirium en pacientes neoplásicos; no obstante, la edad avanzada (>70 años), antecedentes de demencia, metástasis cerebrales, hipoxia, delirium hipoactivo y grave son factores de pobre respuesta al fármaco. La olanzapina tiene como teóricas desventajas respecto de la risperidona para el tratamiento del delirium las siguientes características: menor rapidez de acción por vía oral, afinidad ligeramente menor por los receptores D2 y acción anticolinérgica *in vitro*.

Aunque posiblemente esto sea irrelevante en el tratamiento de corta duración, todos los antipsicóticos atípicos pueden elevar la glucemia, lo que asociado al incremento de peso y la posible dislipemia podría incrementar el perfil de riesgo cardiovascular y favorecer el inicio de la diabetes. En un estudio en más de 19000 pacientes esquizofrénicos con tratamiento crónico, se demostró la frecuencia de diabetes en los tratados frente a los no tratados, que era significativo para olanzapina pero no para risperidona.

Quetiapina

En un estudio retrospectivo, Schwartz y Masand compararon la eficacia y la tolerancia de la quetiapina frente al haloperidol en el tratamiento de los pacientes con delirium. Se compararon dosis medias de quetiapina, 211,4 mg/día, y de haloperidol, 3,4 mg/día, en dos grupos de pacientes con un rango de edad entre 19 y 91 años. El pico de respuesta se producía a los 6,5 días de tratamiento con quetiapina y a los 7,6 días de tratamiento con haloperidol. Se propone el uso de este fármaco si la agitación o los síntomas de delirium no se controlan, en dosis de 25 a 50 mg cada 4 hs. En otro estudio más reciente, se usa la quetiapina en dosis medias de $93,75 \pm 23,31$ mg/día para tratar una muestra de 12 pacientes con delirium; el período de tiempo para la estabilización de los síntomas fue de $5,91 \pm 2,22$ días. La quetiapina

prácticamente no causa ningún síntoma extrapiramidal, por lo que puede ser el antipsicótico preferido en los cuadros de delirium y agitación en individuos con enfermedades extrapiramidales o demencia por VIH, en quienes es frecuente la afectación de estructuras subcorticales.

∞ Otros neurolépticos clásicos

Otros neurolépticos clásicos como las fenotiazinas, levomepromacina, clorpromacina tiene mayores efectos cardiovasculares (hipotensión arterial) y anticolinérgicos (lo cual puede agravar el delirium) y son más imprevisibles en su acción (especialmente en ancianos y en daños cerebral, son frecuentes la excesiva sedación o una duración prolongada de la misma). Son fármacos que deberían evitarse en el delirium teniendo en cuenta que existen otras opciones.

Haloperidol y neurolépticos atípicos. Comparación de la afinidad a los diferentes receptores y efectos adversos relacionados.

Afinidad receptores	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Haloperidol
Muscarinicos	-	++++	+++	-
Histamina	++	++++	++++	-
Adrenérgicos	+++	+++	++++	++
Dopamina	++++	+++	++	+++++
Serotonina	+++++	++++	+	+
Efectos secundarios	Risperidona Dosis media 1 mg/día	Olanzapina Dosis media 5 mg/día	Quetiapina Dosis media 100 mg/día	Haloperidol Dosis media 5 mg/día
Extrapiramidal	+/++	+	0/+	++++
Hipotensión	++	++	+++	++
Aumento de peso	+	+++	+	0/+
Anticolinérgico	0	++	0/+	+
Somnolencia	+	++	+++	+

∞ Fármacos colinérgicos

Como se expuso anteriormente, el déficit colinérgico es una alteración básica en la fisiopatología del delirium y en la aparición de síntomas cognoscitivo; es por esta razón, que la terapia con fármacos colinérgicos podría tener un papel fundamental en el tratamiento de este síndrome. La ausencia de estudios clínicos hace que su interés por el momento sólo sea teórico. Se describen los más destacados:

Precursos colinérgicos

Entre ellos se encuentran los ésteres, como la colina y la lecitina, que tienen la limitación de su escasa liposolubilidad, lo que impide su paso a través de la barrera hematoencefálica. Otro fármaco de este grupo es la citicolina,

preursora de la fosfatidilcolina, componente de la membrana neuronal. En situaciones de isquemia, la fosfatidilcolina se separa en ácidos grasos libres , que luego pueden generar radicales libres potenciadores del daño isquémico. En modelos animales, la administración exógena de citicolina reduce dicho equilibrio y actúa como estabilizador de membrana; asimismo, es un donador de colina en la biosíntesis de enzimática de los fosfoglicéridos de colina, por lo que actuaría incrementando la síntesis y el recambio de fosfatidilcolina en la membrana neuronal. Además de este efecto protector sobre la membrana, también se considera que podrían aumentar la síntesis de acetilcolina. No obstante, no existen estudios adecuados que demuestren su eficacia en el delirium, aunque por su mecanismo de acción podría ser útil en el tratamiento del daño cerebral de origen traumático y vascular. Un único estudio, realizado en pacientes ancianos sometidos a cirugía por fractura de cadera, no encontró una reducción significativa de la incidencia de delirium.

Fármacos anticolinesterásicos

Autorizada su comercialización para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer en fase leve-moderada, los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden tener múltiples aplicaciones, incluyendo el manejo del delirium.

Son fármacos que inhiben la enzima que metaboliza la acetilcolina y aumentan su biodisponibilidad de este neurotransmisor en el SNC. Demostraron eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su eficacia podría ser mayor en la demencia con cuerpos de Lewy, en la que existe un mayor déficit colinérgico que en la enfermedad de Alzheimer. Estos resultados hacen muy interesantes a estos fármacos para ser utilizados en los cuadros de delirium; se los ha propuesto en los cuadros de delirium postraumáticos refractarios.

La fisostigmina es un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa que clásicamente se la ha utilizado en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos (delirium, alucinaciones visuales, agitación, etc.) secundario a la intoxicación por anticolinérgicos. El tratamiento con fisostigmina sólo debe administrarse cuando se cuenta con un servicio con monitoreo cardíaco y equipo de reanimación debido a que puede producir hipotensión grave y broncoconstricción.

∞Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas se unen al receptor GABA A, potencian la actividad del GABA para hiperpolarizar las neuronas (disminuyendo la excitabilidad de la membrana neuronal) y aumentan así el tono inhibitorio en el SNC.

Sus efectos negativos sobre la cognición (somnolencia, desorientación, dificultad de concentración, hipomnesia, etc.) hacen poco recomendable su uso en el tratamiento del delirium, con excepción del secundario a la abstinencia alcohólica y otros sedativos, en cuyo caso resultan los fármacos de elección. No obstante, cabe destacar la utilidad de las benzodiacepinas de vida media corta por vía parenteral, preferentemente intramuscular, reservando la vía intravenosa para pacientes en unidades de cuidados

críticos, para tratar la agitación secundaria al delirium asociado a trastornos neurológicos como los traumatismos encefalocraneanos y el ictus. En estos casos, el uso de neurolépticos puede tener efecto negativo sobre la neuroplasticidad cerebral necesaria para la recuperación progresiva del daño cerebral. Entre las benzodiacepinas destacan el Lorazepam y el midazolam. Éste último es una imidazolbenzodiacepina con rápida acción (4-20 minutos) y breve, con una vida media de 2,5 h. es eficaz para el control de la agitación aguda en pacientes neurológicos, recomendándose instaurar un tratamiento posterior con neurolépticos en dosis bajas, si fuera necesario.

∞Clormetiazol

Derivado químico de la porción tiazólica de la vitamina B1 que potencia los efectos inhibitorios del sistema GABA A, que inhibe el SNC a través de la apertura de los canales de cloro. No tiene metabolitos activos, no induce el sistema enzimático hepático, ni tiene efectos adversos sobre los sistemas neuroendócrinos y gonadales. La presentación oral presenta rápida absorción (picos plasmáticos en 1 h), con una vida media corta (2-3 hs en jóvenes y 4.6 h en ancianos sanos). Este fármaco, que tiene propiedades antiadrenérgicas, anticonvulsivantes y antipsicóticas, se aproximaría al fármaco ideal para el manejo y prevención del síndrome de abstinencia alcohólica. En la prevención del síndrome de abstinencia en pacientes de riesgo es altamente eficaz, si se administra en forma precoz. Para el tratamiento del *delirium tremens* presenta dos desventajas frente a las benzodiacepinas: no está disponible por vía parenteral y no revierte sus efectos sedantes con flumazenil.

∞Otros fármacos

En el tratamiento del delirium puede ser necesaria la utilización de otros fármacos: opiáceos como la morfina, opioides como fentanilo, meperidina; barbitúricos y bloqueantes neuromusculares, etc. Su uso se encuentra circunscripto a situaciones especiales como el delirium en unidades de terapia intensiva.

En el paciente con dolor se debe priorizar una analgesia adecuada. No se pueden hacer recomendaciones específicas, al igual que en situaciones de sepsis, insuficiencia renal, etc. Siempre se debe tener en cuenta los frecuentes efectos anticolinérgicos de muchos fármacos de uso común, así como las múltiples interacciones entre fármacos que favorecen la aparición de delirium y complican su manejo. Simplificar y revisar el tratamiento prescripto es una de las primeras para tratar un delirium intercurrente.

Como principios generales del tratamiento, cabe recordar que:

- Todos los fármacos tienen efectos adversos, no existe el fármaco ideal.
- Se usan durante el episodio de delirium, sin discriminar la causa, para revertir los síntomas psicóticos, tratar la ansiedad y agitación, etc., cuando las medidas anteriores (reorientación, sedación, etc.) han sido insuficientes, o bien está amenazada la seguridad de los pacientes y sus cuidadores.

- No existen datos que apoyen el uso de los fármacos sintomáticos de manera preventiva.
- El fármaco elegido debe administrarse en la dosis más baja y en el menor tiempo posible, retirándolo cuando la causa médica ha sido corregida y el delirium controlado.
- La elección del medicamento, fundamentalmente, dependerá del estado del paciente, las vías potenciales de administración y el perfil de los efectos secundarios.
- Utilizar la vía oral y dosis bajas siempre que sea posible.
- La excesiva sedación del paciente favorece la confusión posterior y complicaciones que empeoran el pronóstico, neumonías por microaspiraciones, hipoxemias durante el sueño, etc. Además, la sedación del paciente con daño cerebral, traumático o isquémico puede interferir en los procesos de neurorrehabilitación.

Tratamiento del delirium secundario a una causa específica

Delirium por deprivación de alcohol:

El alcohol es depresor del SNC al igual que las benzodiacepinas. Crea dependencia y es capaz de inducir tolerancia en dosis progresivamente mayores, en parte por autoinducción de su metabolismo hepático. La privación da lugar a un cuadro de hiperexcitabilidad que aparece unas horas luego de la abstinencia, en el caso del alcohol entre 6 y 72 hs habitualmente. La sintomatología que se genera es la de un síndrome simpaticomimético que, si progresa, se desarrolla el cuadro característico de *delirium tremens*, sumándose a los anteriores síntomas alucinaciones, habitualmente visuales y frecuentemente zoopsias, crisis epilépticas, síndrome de delirium hiperactivo y colapso cardiocirculatorio. Si no se instala rápidamente el tratamiento el cuadro puede ser mortal. El tratamiento debe dirigirse a la patología concomitante y de mantenimiento, asociando sedantes (básicamente, benzodiacepinas).

Hay que tener en cuenta que el paciente alcohólico crónico suele tener mal estado general y puede presentar malnutrición, con déficit de vitaminas (especialmente tiamina, cuyo déficit puede dar lugar a una encefalopatía de Wernicke) y con frecuencia son las enfermedades concomitantes (EPOC, neuropatía, tuberculosis, etc.) las que provocaron el ingreso, así que su abordaje tiene que contemplar la abstinencia como una de las varias causas de su delirium (valorar siempre hipoglucemia, deshidratación, déficit de vitamina B, infecciones concomitantes, crisis epilépticas, encefalitis, meningitis, hemorragias cerebrales, etc.).

En otros pacientes el problema no es tan evidente y en muchas ocasiones la dependencia es negada por el propio paciente. Existen entrevistas estructuradas dirigidas a identificar en estos casos, la dependencia alcohólica y cuestionarios dirigidos a reconocer el síndrome de abstinencia de forma precoz y cuantificarlo.

Conclusiones

El delirium es un síndrome complejo y difícil de diagnosticar y tratar. El déficit cognitivo y los trastornos del comportamiento que se producen en el delirium afectan a una población predispuesta a este síndrome por edad, enfermedad, y el tipo de tratamiento farmacológico que a menudo es necesario implementar en las personas en estado crítico y/o de edad avanzada. En esta monografía, se realizó una revisión acerca de la incidencia, diversas teorías fisiopatológicas, etiología, diagnóstico y tratamiento del delirium. Pacientes de edad avanzada están en el grupo de mayor riesgo, incrementándose con factores externos como la adición de medicamentos psicotrópicos, sonda vesical, o cualquier procedimiento invasivo. Los procesos demenciales subyacentes a menudo complican el problema, dificultando el diagnóstico y el tratamiento.

Inouye describió un enfoque multidisciplinario para mejorar las intervenciones que pueden reducir la evolución del delirium en estos pacientes de alto riesgo. En este trabajo también se revisaron las teorías relativas a la neuropatogenésis del delirium, incluido el fundamento neurobioquímico de un posible rol de los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos sistemas de neurotransmisores involucrados en el delirium. Durante muchos años, la principal causa involucrada en el deterioro cognitivo se consideró que era la disregulación de la vía de la neurotransmisión colinérgica. Las teorías recientes sugieren que existen otras vías de neurotransmisión que están implicadas en el origen del delirium. Por último, se realizó una revisión en el tratamiento farmacológico y no farmacológico. Si bien el reconocimiento y el tratamiento farmacológico precoz es muy importante, la prevención sigue siendo el mejor método para evitar las complicaciones del delirium. Dosis bajas de medicamentos antipsicóticos parecen ser las medidas más efectivas para reducir los perturbadores síntomas del síndrome. Los nuevos antipsicóticos y otros medicamentos alternativos, tales como los inhibidores de la colinesterasa, pueden también desempeñar un papel en el tratamiento del delirium.

Con la información aportada en esta revisión se espera promover un abordaje práctico, basado en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento correcto del delirium.

Foto del cuadro de la portada

Allegorie des Triumphe de Venus por cualquier cosa, y es sólo un detalle de la inmensa obra de Bronzino

Bibliografía

1. Inouye SK. *The dilemma of delirium's clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients.* Am J Med 1994;97:278–88.
2. Levkoff S, Cleary P, Liptzin B, et al. *Epidemiology of delirium: An overview of research issues and findings.* Int Psychogeriatr 1991;3:149–76.
3. Cole MG, Primeau FJ. *Prognosis of delirium in elderly hospital patients.* CMAJ 1993;149:41–6.
4. Francis J, Hilko E, Kapoor W. *Delirium and prospective payment: The economic impact of confusion (abstract).* J Am Geriatr Soc 1993;40:SA9.
5. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. *Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiological study.* J Gen Intern Med 1998;13:234–42.
6. Celsus. *De medicina.* 3 vols. Spencer WG, trans. London: Heinemann; 1938.
7. *The medical works of Hippocrates.* Chadwick J, Mann WN, trans. Oxford: Blackwell; 1950.
8. Sutton T. *Tracts on delirium tremens, on peritonitis and some other inflammatory affections.* Louden: Underwood; 1813.
9. Greiner FC. *Der traum and das fieberhafte Irreseyen.* Altenberg FA, Brockhaus, 1817.
10. Hood P. *On senile delirium.* The Practitioner 1870;279–89.
11. Wolff HG, Curran D. *Nature of delirium and allied states: The dysergastic reaction.* AMA Arch Neurol Psychiatry 1935;33:1175–215.
12. Engel GL, Romano J. *Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency.* J Chronic Dis 1959;9:260–77.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual: Mental disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1952.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2nd Edition.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
15. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd Edition.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd Edition, Revised.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
17. Francis J, Kapoor WN. *Prognosis after hospital discharge of older*

- medical patients with delirium. J Am Geriatr Soc* 1992;40:601–6.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. Sirosis F. *Delirium: 100 cases. Can J Psychiatry* 1988;33:375–8.
20. Meagher DJ, Trzepacz PT. *Delirium phenomenology illuminates pathophysiology, management, and course. J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:150–6.
21. Palmer JF, ed. *The works of John Hunter, F.R.S., Vol I*. London: Longman, Rees, Orme, Brown, Green and Longman; 1835.
22. Liptzin B, Levokoff SE, Gottlieb GL, et al. *Delirium: Background paper for DSM-IV. J Neuropsychiatry Neurosci* 1993;5:154–60.
23. Trzepacz PT. *Update on neuropathogenesis of delirium. Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:330–4.
24. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahoney E, et al. *The relationship between symptoms and motoric subtype in delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:51–6.
25. Cutting J. *The phenomenology of acute organic psychosis: Comparison with acute schizophrenia. Br J Psychiatry* 1987;151:324–32.
26. Webster R, Holroyd S. *Prevalence of psychotic symptoms in delirium. Psychosomatics* 2000;41:519–22.
27. Meagher DJ, Trzepacz PT. *Motoric subtypes of delirium. Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:75–85.
28. Ross CA, Peyser CE, Shapiro I, et al. *Delirium: Phenomenologic and etiologic subtypes. Int Psychogeriatr* 1991;3:135–47.
29. Lipowski ZJ. *Transient cognitive disorder in the elderly. Am J Psychiatry* 1983;140:1426–36.
30. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. *A symptom rating scale for delirium. Psychiatry Res* 1988; 23:89–97.
31. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. *Clarifying confusion: The confusion assessment method. Ann Inter Med* 1990;113:941–8.
32. Trzepacz PT. *A review of delirium assessment instruments. Gen Hosp Psych* 1994;16:397–405.
33. Rockwood K, Goodman J, Flynn, et al. *Cross validation of the Delirium Rating Scale in older patients. J Am Geriatr Soc* 1996;44:839–42.
34. O'Keefe ST. *Clinical subtypes of delirium in the elderly. Dement*

- Geriatr Cogn Disord* 1999;10:380–5.
35. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992;161:843–5.
36. Kobayashi K, Takeuchi O, Suzuki M, et al. A retrospective study on delirium type. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46:911–7.
37. Koponen H, Partanen J, Paakkonen A, et al. EEG spectral analysis in delirium. *J Neurosurg Psychiatry* 1989;52:980–5.
38. Nicholas LM, Lindsey BA. Delirium presenting with symptoms of depression. *Psychosomatics* 1995;36:471–9.
39. Mori E, Yamadori A. Acute confusional state and acute agitated delirium: Occurrence after infarction in the right middle cerebral artery territory. *Arch Neurol* 1987;44:1139–43.
40. 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;106:565–73.
41. Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium: A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994;35:374–91.
42. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, et al. Delirium: The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992;152:334–40.
43. Koponen HJ, Rickkinen PJ. A prospective study of delirium in elderly patients admitted to a psychiatric hospital. *Psychol Med* 1993;23:103–9.
44. Sandberg G, Gustafson Y, Brännström B, et al. Clinical profile of delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1300–6.
45. Hersch D, Kranzler H, Meyer R. Persistent delirium following cessation of heavy alcohol consumption: Diagnostic and treatment implications. *Am J Psychiatry* 1997;154:846–51.
46. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckerd GS, et al. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996;11:410–4.
47. Forster PL, Buckley R, Phelps MA. Phenomenology and treatment of psychotic disorders in the psychiatric emergency service. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:735–54.
48. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clinics in Geriatr Medicine* 1998;14:745–64.
49. Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:412–5.
50. Moses H, Kaden I. Neurologic consultations in a general hospital: Spectrum of iatrogenic disease. *Am J Med* 1986;81:955–8.

51. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990;263:1097–101.
52. Wise MG. Delirium due to a general medical condition, delirium due to multiple etiologies, and delirium not otherwise specified. In: Gabbard GO, ed. *Treatment of psychiatric disorders*, 2nd edition.. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995:423–43.
53. Wise MG, Trzepacz PT. Delirium. In: Rundell JR, Wise MG, eds. *The American Psychiatric Press textbook of consultation-liaison psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1996: 259–74.
54. Flint FJ, Richards SM. Organic basis of confusional states in the elderly. *BMJ* 1956;2:1537–9.
55. Guze SB, Cantwell D. The prognosis in “organic brain” syndromes. *Am J Psychiatry* 1964;120:878–81.
56. Purdie FR, Honigman B, Rosen D. Acute organic brain syndrome: A review of 100 cases. *Ann Emerg Med* 1982;10:455-61.
57. Trzepacz PT. Is there a final common pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:132–48.
58. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231–7.
59. Breitbart W, Strout D. Delirium in the terminally ill. *Clin Geriatr Med* 2000;16:357–72.
60. Folstein MF, Bassett SS, Romanoski AJ, et al. The epidemiology of delirium in the community: The eastern Baltimore Mental Health Survey. *Int Psychogeriatr* 1991;3:169–76.
61. Trzepacz PT, Tarter RE, Shah A, et al. SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:170–5.
62. Trzepacz P, Levitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics* 1992;3:397–408.
63. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute confusional states*. New York: Oxford University Press; 1990.
64. Beresin EV. Delirium in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988;1:127–43.
65. van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurology* 1998;11:138–45.

66. Nilsson E. *Physostigmine treatment in various drug-induced intoxications.* Ann Clin Res 1982;14:165–72.
67. Itil T, Fink M. *EEG and behavioral aspects of the interactions of anticholinergic hallucinogens with centrally active compounds.* Prog Brain Res 1968;28:149–68.
68. Mach JR Jr, Dysken MW, Kuskowski M, et al. *Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: A preliminary study.* J Am Geriatr Soc 1995;43:491–5.
69. Flacker JM, Lipsitz LA. *Neural mechanisms of delirium: Current hypotheses and evolving concepts.* J Gerontology 1999;54:B239–46.
70. Platt MM, Breitbart W, Smith M, et al. *Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium.* J Neuropsychiatry 1994;6:66–7.
71. Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM. *Subcortical structural changes in ECT-induced delirium.* J Geriatr Psychiatry Neurol 1990;3:172–6.
72. Huda A, Guze BH, Thomas A, et al. *Clinical correlation of neuropsychological tests with ¹H magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy.* Psychosom Med 1998;60:550–6.
73. Naegle T, Grodd W, Viebahn R, et al. *MR imaging and ¹H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: Time course of renormalization after liver transplantation.* Radiology 2000;216:683–91.
74. Weinberger DR. *The connectionist approach to the prefrontal cortex.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1993;5:241–53.
75. Moosseau, DD, Butterworth RF. *Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy.* Proc Soc Exp Biol Med 1994;206:329–44.
76. Howard CD, Seifert CF. *Flumazenil in the treatment of hepatic encephalopathy.* Ann Pharmacother 1993;27:46–8.
77. Akaike N, Shirasaki T, Yakushiji T. *Quinolone and fenbufen interact with GABA-A receptors in dissociated hippocampal cells of rats.* J Neurophysiol 1991;66:497–504.
78. Doyle M, Warden D. *Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium.* Am J Psychiatry 1996;153:838–9.
79. Jacobson S, Jerrier H. *EEG in delirium.* Semin Clin Neuropsychiatry 2000;5:86–92.
80. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients.* N Engl J Med 1999;340:669–76.
81. Cole MG. *Delirium: Effectiveness of systematic interventions.* Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10:406–11.

82. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: Risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med* 2000;32:257–63.
83. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, et al. The use of environmental strategies and psychotropic medication in the management of delirium. *Br J Psychiatry* 1996;4:512–5.
84. Pollanen MS, Chiasson DA, Cairns JT, et al. Unexpected death related to restraint for excited delirium: A retrospective study of deaths in police custody and in the community. *CMAJ*. 1998;158: 1603–7.
85. Tesar G, Murray G, Cassem N. Use of high dose intravenous haloperidol in treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:344–7.
86. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with delirium*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999.
87. Alexopoulos GS, Silver JM, Kahn DA, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of agitation in older persons with dementia. *Postgraduate Med Special Report*; April 1998.
88. Allen MH, Currie GW, Hughes DH, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgraduate Med Special Report*; May 2001.
89. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994;22: 433–9.
90. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, et al. Decreased extrapyramidal symptoms with the use of intravenous haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1987;48:278–80.
91. DiSalvo T, O'Gara P. Torsades de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *Clin Cardiol* 1995;18: 385–90.
92. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:128–32.
93. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;51:18–25.
94. Swett C. Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1975;132:532–4.
95. Sharma N, Rosman HS, Padhi D, et al. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998;81:238–40.

96. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998;39:422–9.
97. Sipahimalani A, Masand PS. Use of risperidone in delirium: Case reports. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:105–7.
98. Ravona-Springer R, Dolberg OT, Hirschmann S, et al. Delirium in elderly patients treated with risperidone: A report of three cases (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:171–2.
99. De Deyn PP, Katz IR. Control of aggression and agitation in patients with dementia: Efficacy and safety of risperidone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(suppl 1):S14–22.
100. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, et al. Behavioral symptoms in Alzheimer disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48(suppl 5):9–15.
101. Weiner MF, Tractenberg R, Logsdon R, et al. Quantifying behavioral disturbance in Alzheimer's disease patients. *J Psychiatr Res* 2000;34:163–7.
102. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry* 1999; 60:107–15.
103. Falsetti AE. Risperidone for control of agitation in dementia patients. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:862– 70.
104. Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, et al. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 1998; 18:57–62.
105. Adams F, Fernandez F, Andersson BS. Emergency pharmacotherapy of delirium in the critically ill cancer patient. *Psychosomatics* 1986;27(suppl 1):33–8.
106. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, et al. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000;35:374–8.
107. Trzepacz PT, Ho V, Mallavarapu H. Cholinergic delirium and neurotoxicity associated with tacrine for Alzheimer's dementia. *Psychosomatics* 1996;37:299–301.
108. Hooton WM, Pearson G. Delirium caused by tacrine and ibuprofen interaction. *Am J Psychiatry* 1996;153:842.
109. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ. Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: Implications for future research. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:159–61.
110. Wengel SP, Burke WJ, Roccaforte WH. Donepezil for postoperative delirium associated with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:379–80.
111. Roberts AH. The value of ECT in delirium. *Br J Psychiatry* 1963;109:653–5.
112. Zwil AS, Pelchat RJ. ECT in the treatment of patients with neurological and somatic disease. *Int J Psych Med*. 1994; 24:1–29
113. Stromgren LS. ECT in acute delirium and related clinical states. *Convuls Ther* 1997;13:10–7.

114. Heshe J, Roeder E. *Electroconvulsive therapy in Denmark. Br J Psychiatry* 1976;128:241–5.

115. Dudley WHC, Williams JG. *Electroconvulsive therapy in delirium tremens. Compr Psychiatry* 1972; 13:357–60.