

Josep Deví Bastida^{1,2,*}
Jonathan Repiso Solana³
Susanna Jofre Font⁴
Albert Fetscher Eickhoff⁵
Enric Arroyo Cardona^{2,6}

1. Psicólogo Clínico y Neuropsicólogo. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. España.
2. Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD). Centros Asistenciales Dr. Emili Mira i López (Recinto Torribera) – Parc de Salut Mar. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.
3. Psicólogo General Sanitario. Asociación Multidisciplinar de Psicogeriatría y Demencias (AMPIDE). Sant Cugat del Vallès. Barcelona. España.
4. Enfermera. Servicio de Oncología-Hematología-Digestivo. Hospital Mútua Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.
5. Médico de Familia. Centro Sanitario Can Mora. Sant Cugat del Vallès. Barcelona. España.
6. Médico de Familia. Centro de Asistencia Primaria Sant Cugat. Mútua Terrassa. Sant Cugat del Vallès. Barcelona. España.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: josep.devi@uab.cat (J. Deví Bastida).

Recibido el 28 de noviembre de 2017; aceptado el 2 de enero de 2018.

¿Supone la presencia de episodios de delirium en el anciano un factor de riesgo para la aparición posterior de un síndrome demencial?

Is the presence of episodes of delirium in the elderly a risk factor for the subsequent appearance of a demential syndrome?

RESUMEN

Objetivos: El aumento durante los últimos años de la población anciana y, consecuentemente, de las personas con deterioro cognitivo grave hace que sea necesario buscar soluciones, tanto preventivas como de actuación sobre la enfermedad para controlar los síntomas. El objetivo de este metaanálisis es estudiar la relación que existe entre la ocurrencia de delirium en el anciano y la aparición posterior de demencia. **Metodología:** Los estudios fueron identificados a través de las bases de datos de PsychInfo, PubMed y Psycodoc. La búsqueda combinó términos de deterioro cognitivo, así como delirium y demencia, con términos como factor de riesgo, entre otros. Los datos de los artículos fueron extraídos, analizados, revisados sistemáticamente y metaanalizados apropiadamente. **Resultados:** Se incluyeron 8 estudios, con variedad de pacientes provenientes de cirugía de cadera, de fractura del femoral, de población general, accidente vascular cerebral y pacientes de la UCI. Todos los estudios analizados concluyeron que el hecho de haber sufrido uno o varios episodios de delirium es un factor de riesgo importante a tener en cuenta en el posterior desarrollo de demencia. **Conclusiones:** Este hallazgo puede ser de utilidad en un futuro de cara a establecer programas de prevención secundaria de demencia en personas mayores, aumentar su calidad de vida y a reducir los gastos que ocasionan estos pacientes en el sistema sanitario.

PALABRAS CLAVE: Delirium, demencia, anciano, factor de riesgo, enfermedad de Alzheimer.

ABSTRACT

Aims: The increase of elderly people during the last years, and consequently of the people with severe cognitive impairment, makes necessary to seek preventive and actuation solutions of the disease to control the symptoms. The aim of the present meta-analysis is to study the relation between the occurrence of delirium in the elderly and the further development of dementia. **Methodology:** Studies were identified through Psychinfo, PubMed and Psycodoc databases. The search combined words like cognitive impairment, delirium and dementia with other terms like risk factors among others. Data were extracted and checked, systematically reviewed and meta-analyzed appropriately. **Results:** Eight studies were included, with a variety of patients from hip surgery, femoral fracture, general population, stroke and ICU patients. All the studies analyzed concluded that having one or more episodes of delirium is an important risk factor for the subsequent development of dementia. **Conclusions:** This finding may be for an important help in the future in order to establish secondary prevention programs for dementia in the elderly, to increase quality of life of this people and to reduce the costs that those patients cause in the healthcare system.

KEYWORDS: Delirium, dementia, elderly, risk factor, Alzheimer disease.

■ INTRODUCCIÓN

La salud pública es la disciplina que se ocupa de planear, ejecutar y evaluar programas de salud que busquen resolver los problemas de salud pública que afectan a la sociedad¹. Desde la perspectiva biopsicosocial, la demencia es una enfermedad que produce muchos cambios a nivel tanto biológico como psicológico y social. Con el aumento del porcentaje de personas de más de 75 años en las poblaciones industrializadas, el deterioro cognitivo es un problema que crece, y también crece el interés social para entender el porqué de determinadas patologías².

Desde la visión de la salud pública, las demencias representan un problema creciente de demandas de servicios de salud en prácticamente todo el mundo³, con lo que crece la necesidad de crear un consenso efectivo para reconocerlo, conocer sus causas, los factores de riesgo y de protección y, en última instancia, tratarlo. Desde la perspectiva de la familia, dependiendo de quién es el miembro enfermo y en función de la fase de enfermedad, el impacto dentro de este sistema es mayor o menor⁴.

Para planear y evaluar los programas de salud, es necesario conocer qué causas son las que ocasionan el fenómeno, así como desarrollar estrategias para intervenir sobre las causas modificables.

Uno de los síndromes más comúnmente conocidos por causar un deterioro cognitivo importante es la demencia. La demencia es un síndrome de etiología múltiple² que afecta a diversas funciones mentales. Esta ocasiona un declive significativo comparado con el nivel previo de funcionamiento, en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social⁵). Este declive de las funciones mentales se presenta de forma insidiosa, crónica y generalmente progresiva. Para que dicho deterioro cognitivo sea diagnosticado como demencia, uno de los criterios *sine qua non* es que el declive no debe darse exclusivamente durante un síndrome confusional, también llamado delirium⁶.

El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-IV TR) explica los criterios diagnósticos para el diagnóstico de delirium en personas mayores⁶. El criterio A establece que debe existir una alteración de la conciencia, referida a los niveles de atención y alerta; el criterio B exige la presencia de cambios en las funciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje, etc.) o presencia de alteraciones perceptivas (alucinaciones, ideaciones delirantes, etc.) que no se expliquen por una demencia previa o en desarrollo. El criterio C indica que debe presentarse de forma aguda (horas o días) y tiende a fluctuar durante el mismo día. Por último, el criterio D menciona que el cuadro clínico debe ser efecto de una enfermedad médica, del consumo de sustancias o de ambas. El diagnóstico de delirium exige el cumplimiento de los 4 criterios.

Algunos autores, como Fong⁷ y Krogseth⁸, hablan sobre la actual y gran controversia del diagnóstico de delirium ¿Es un simple marcador de vulnerabilidad de la demencia? ¿Es el delirium el enmascaramiento de una demencia no reconocida? ¿O por el contrario es un diagnóstico aparte con la capacidad de causar un daño neuronal permanente y encaminar a la persona hacia la demencia? No entraremos en detalle, pero para dar respuesta a estas preguntas, se ha hipotetizado en unos mecanismos sobre cómo el delirium contribuiría al daño neuronal permanente; estos incluyen neurotoxicidad (p. ej., anestesia), inflamación, estrés crónico, daño neuronal (p. ej., isquemia prolongada o septicemia), aceleración de la demencia (p. ej., beta-amiloide o tau) y reserva cognitiva disminuida⁹. La evidencia emergente sobre estudios epidemiológicos, clinicopatológicos, de neuroimagen, biomarcadores y estudios experimentales apunta a la idea de una fuerte interrelación entre ambos síndromes, pero a la vez también apunta hacia una diferenciación de los mecanismos patológicos de cada uno¹⁰.

Actualmente, la prevalencia de delirium en personas mayores residentes en la comunidad oscila entre el 1% y el 2%. Esta cifra aumenta a medida que aumenta la edad, alcanzándose hasta un 14% en personas mayores de 85 años¹¹. Junto con la demencia, ambos procesos coinciden con frecuencia en un mismo paciente, formando parte de los llamados grandes síndromes geriátricos¹². El delirium es el síndrome más frecuente de presentación de enfermedad en personas mayores, ligado claramente al envejecimiento, donde la edad avanzada y la aparición en pacientes con demencia hace que se produzca un infradiagnóstico^{13,14}.

Aunque aún queda camino, lo que se sabe ahora es que hay algunos factores de riesgo que contribuyen a la aparición de un síndrome confusional agudo (delirium). Algunos de los factores se muestran a continuación^{15,16}, representados en la tabla 1.

En la población con un daño cerebral previo (p. ej., tumores), los índices de delirium en la fase aguda notificados aumentan entre un 15% y un 48%¹⁷. Otro de los factores de riesgo más importantes se descubrió a raíz de las operaciones por fracturas de cadera en ancianos de más de 70 años. Gracias a esto, se observó la aparición de delirium postoperatorio (POD, *Post Operative Delirium*) entre un 15% y un 53% de los intervenidos quirúrgicamente¹⁸. Otro factor de riesgo que también cabe tener en cuenta es la hospitalización, donde se ha estudiado que en el momento de ingreso o en las primeras 24 horas se produce una prevalencia del 14-24% y pasadas 24 horas¹⁹, esta prevalencia pasa a ser del 6-56%.

Actualmente, la relación entre un desarrollo cognitivo pobre y el riesgo de sufrir episodios de delirium está bien establecida²⁰. Por el contrario, la relación de dichos episodios con el desarrollo posterior de demencia no lo está tanto²¹. Este artículo pretende resumir la evidencia escrita hasta la

Tabla 1. Síntesis abreviada de factores predisponentes y precipitantes para el desarrollo de un delirium o síndrome confusional agudo

| Factores predisponentes |
|--|
| Edad avanzada |
| Deterioro cognitivo preexistente |
| Privación sensorial |
| Enfermedades crónicas graves (hepáticas o renales) |
| Deterioro funcional previo al ingreso |
| Enfermedades del sistema nervioso central (Parkinson, accidente cerebral vascular) |
| Alteración quirúrgica reciente |
| Trauma (incluyendo quemaduras y fractura de cadera) |
| Uso o dependencia de alcohol, hipnótico-sedantes, opiáceos |
| Factores precipitantes |
| Enfermedades neurológicas, cardiopulmonares, gastrointestinales, reumatológicas, infecciosas, metabólicas, neoplasias o dolor intenso postoperatorio |
| Algunos fármacos y tóxicos también pueden causar delirium: los hipnóticos, narcóticos, anticolinérgicos, broncodilatadores, cardiovasculares |
| Factores relacionados con la hospitalización: alteraciones sensoriales, privación del sueño, entorno no familiar, cambios frecuentes de habitación, inmovilización, estrés psicosocial |

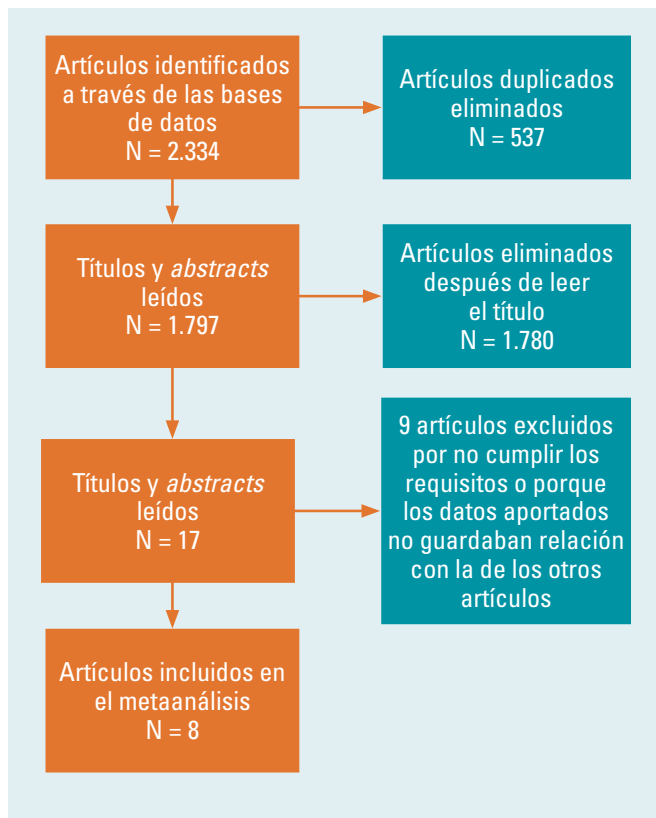


Figura 1. Proceso de selección de los artículos.

fecha, mediante un metaanálisis, y extraer una conclusión lo más ajustada posible a la realidad de la influencia de una variable sobre la otra.

El objetivo de este estudio fue el de realizar una revisión sistemática con metaanálisis, para determinar la influencia de los episodios de síndrome confusional agudo o delirium en el desarrollo posterior de una demencia o un deterioro cognitivo grave en personas mayores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo, se realizó en primer lugar una búsqueda en la base de datos Cochrane con el objetivo de encontrar revisiones sistemáticas ya realizadas sobre esta misma temática. A continuación, se realizó una búsqueda a través de las bases de datos PsycInfo, PubMed y Psycodoc incluyendo las palabras clave “delirium”, “acute confusional state”, “dementia”, “delirium risk factor”, “cognitive impairment”, “alzheimer disease”, “post stroke”, “oldest old”. Estas palabras clave se combinaron de la siguiente forma: “delirium and dementia”, “delirium and oldest old”, “delirium and cognitive impairment”, “delirium and risk factor”, “stroke/post stroke and delirium”, “delirium and alzheimer’s disease”. La búsqueda en las bases de datos se limitó a la lengua española e inglesa. Se determinó un año de publicación superior a 2004.

Los criterios de inclusión y evaluación fueron los siguientes:

- Que el estudio evaluara la asociación entre los episodios de delirium en pacientes no demenciados con la demencia, para estudiar si se producía un deterioro cognitivo pasado un tiempo del episodio de delirium.
- Que la edad de los participantes fuera de más de 70 años, ya que el estudio va dirigido a la asociación anteriormente mencionada en pacientes geriátricos.

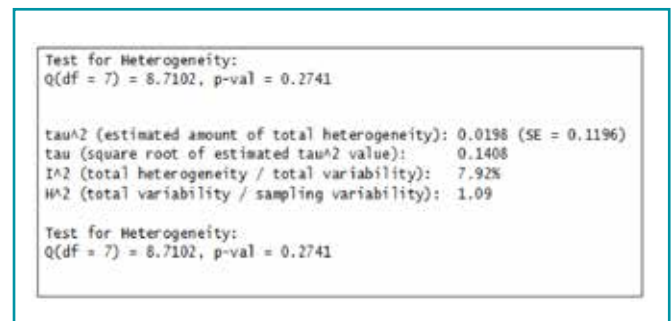


Figura 2. Prueba de heterogeneidad para modelo de efectos fijos o aleatorios.

- Que los pacientes no estuviesen sufriendo una enfermedad mental concurrente al estudio (depresión, esquizofrenia) y que no hubiesen sufrido otros episodios confusionales agudos en el pasado.
- Que el diseño del estudio fuese explicitado.
- Utilizar medidas objetivas de la función cognitiva en la primera evaluación, y que fueran las mismas medidas en el seguimiento. También que el diagnóstico de delirium y demencia estuviese hecho por varios profesionales del ámbito de la salud según los criterios del DSM-IV TR.
- Que en los resultados de los estudios seleccionados se explicitara el número de personas en cada una de las cuatro condiciones (delirium y demencia, delirium y no demencia, no delirium y demencia, no delirium y no demencia).

La combinación de las bases de datos identificó un total de 2.334 archivos. Los duplicados se eliminaron (537). A continuación se hizo una selección mediante la lectura de los títulos y los abstracts, en la cual 1.780 fueron eliminados por no incluir las variables que se querían estudiar en este artículo (estudios con una variable cualitativa binomial), por deficiencias en la metodología (usar diferentes test en la medida pre y la medida post, no explicar la pérdida de muestra durante el estudio, no explicar cómo ni de dónde se extrajo la muestra) o por haber diferencias muy significativas en cuanto a la edad intergrupos.

En total quedaron 17 artículos potencialmente relevantes para el presente trabajo. Después de leer totalmente los documentos, 9 artículos fueron excluidos porque no cumplían con los requisitos mínimos que se impusieron para la inclusión en este metaanálisis o porque los datos que aportaban eran incompatibles con la de los otros artículos. Finalmente, se seleccionaron 8 estudios que cumplían los criterios de inclusión. El proceso por el cual se seleccionaron los artículos se muestra en la figura 1.

El análisis de los resultados se ha llevado a cabo con el programa estadístico R Commander. Se realizó un modelo de efectos fijos y aleatorios para estudiar qué diferencias se daban. No se observaron grandes diferencias, pero aun así se asumió un modelo de efectos aleatorios, ya que en las pruebas estadísticas referentes al estudio de la homogeneidad (fig. 2), los estadísticos Tau (T²) y Q, sí daban un valor muy cercano a 0 pero no lo incluía, por lo que se creyó oportuno aplicar el modelo de efectos aleatorios para tener en cuenta el margen de aleatoriedad.

Todo metaanálisis debe valorar la posibilidad de la existencia de un sesgo de publicación que pudiese comprometer sus resultados y conclusiones. Hay varios métodos para explorar la posibilidad y la cuantía del sesgo de publicación. Con el objetivo de ser más visual, en este estudio se ha realizado un diagrama de embudo o *Funnel Plot* que se muestra en la figura 3. Como puede observarse, el embudo tiene una forma de V invertida, donde los estudios se agrupan en torno a la cima de este, lo que

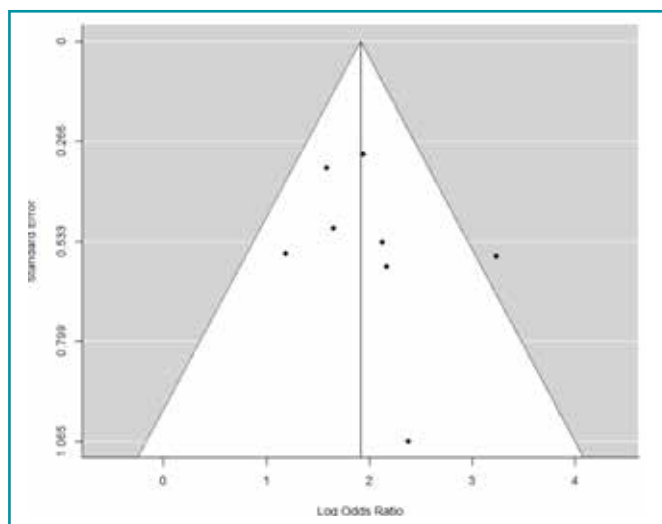


Figura 3. Diagrama de dispersión *Funnel Plot*, donde se compara el efecto específico de la *odds ratio* (logaritmo) con el error estándar de cada estudio.

indica ausencia de sesgo de publicación, excepto un estudio²² que queda fuera del embudo, ya que por la OR que presenta se espera que tenga un menor error estándar. Esto es debido probablemente a su pequeño tamaño muestral que aumenta la probabilidad de heterogeneidad en el grupo.

■ RESULTADOS

Ocho artículos fueron incluidos en el estudio por cumplir los criterios de selección (tabla 2). Todos los estudios fueron longitudinales, con entre 6 y 120 meses de seguimiento. A todos los participantes se les pasó el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) de Folstein, así como una entrevista diag-

Tabla 3. Resultados observados pasado el tiempo de seguimiento en cada uno de los cuatro grupos: delirium (demencia o no) y no delirium

| | Grupo delirium | | Grupo no delirium | |
|-------------------------|----------------|-------------|-------------------|-------------|
| | Demencia | No demencia | Demencia | No demencia |
| Terhi ²³ | 13 | 7 | 46 | 130 |
| Lundstrom ²⁴ | 20 | 9 | 10 | 38 |
| Kat ²² | 25 | 11 | 9 | 13 |
| Bickel ²⁵ | 14 | 12 | 6 | 131 |
| Krogseth ²⁶ | 11 | 18 | 5 | 72 |
| Davis ²⁷ | 55 | 16 | 159 | 323 |
| Melkas ²⁸ | 25 | 25 | 36 | 177 |
| Hideaki ²⁹ | 14 | 36 | 1 | 28 |

nóstica siguiendo los criterios del DSM-IV TR, realizada por diferentes profesionales del ámbito de la salud en momentos diferentes, para descartar la posible presencia de demencia en la línea base. La mayoría de estudios hacen referencia a un delirium posterior a hospitalización debida a una fractura, pero también se incluyen estudios con población general, accidente vascular cerebral (AVC) y pacientes de la unidad de cuidados intensivos.

En la tabla 3 puede observarse un resumen de la distribución de pacientes que presentaron delirium y acabaron desarrollando o no demencia y aquellos pacientes que no presentaron ningún episodio de delirium y acabaron presentando o no demencia.

Para la obtención de los resultados se realizó un contraste de hipótesis. La hipótesis nula (H_0) toma la explicación de que la proporción de per-

Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos en el metaanálisis

| Primer autor | Año | Pacientes | Tiempo de seguimiento (meses) | Muestra (n) | Odds ratio | IC95% Bajo Alto |
|-------------------------|------|----------------------|-------------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Terhi ²³ | 2001 | Población general | 36 | 196 | 5,25 | 1,97 13,96 |
| Lundstrom ²⁴ | 2003 | Fractura del femoral | 60 | 77 | 8,44 | 2,95 24,15 |
| Kat ²² | 2008 | Cirugía de cadera | 30 | 58 | 3,28 | 1,09 9,93 |
| Bickel ²⁵ | 2008 | Cirugía de cadera | 8 | 163 | 25,47 | 8,28 78,41 |
| Krogseth ²⁶ | 2011 | Cirugía de cadera | 6 | 106 | 8,8 | 2,71 28,54 |
| Davis ²⁷ | 2012 | Población general | 96 | 553 | 6,98 | 3,88 12,57 |
| Melkas S ²⁸ | 2012 | AVC | 120 | 263 | 4,92 | 2,54 9,51 |
| Hideaki ²⁹ | 2015 | Pacientes de la UCI | 36 | 79 | 10,89 | 1,35 87,86 |

AVC: accidente vascular cerebral; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Josep Deví Bastida, Jonathan Repiso Solana, Susanna Jofre Font, Albert Fetscher Eickhoff y Enric Arroyo Cardona
 ¿Supone la presencia de episodios de delirium en el anciano un factor de riesgo para la aparición posterior de un síndrome demencial?



Figura 4. Contraste de hipótesis H0 y H1. Tabla resumen del sumatorio de los pacientes de todos los estudios incluidos en cada grupo de comparación. Pruebas no paramétricas de Wilcoxon y χ^2 de Pearson.

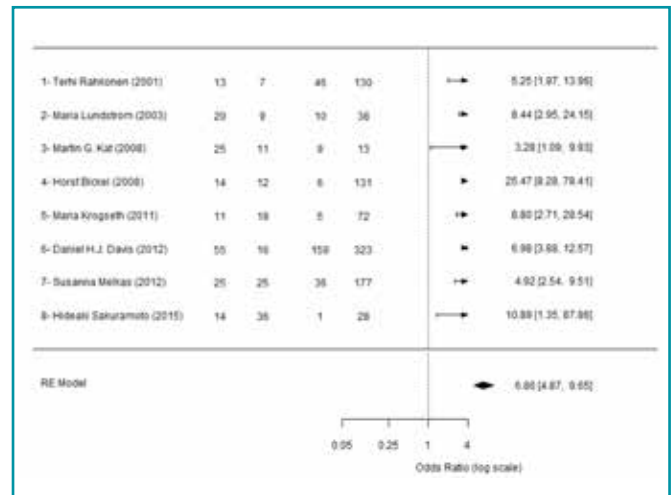


Figura 5. Metaanálisis de la razón de probabilidades de demencia en personas que han sufrido o no un episodio previo de delirium

sonas con demencia en el grupo de delirium es igual a la proporción de pacientes con demencia en el grupo no delirium. La hipótesis alternativa (H₁) implicaría que ambos grupos son diferentes entre sí. Para realizar el contraste de hipótesis se llevaron a cabo dos pruebas. En primer lugar se realizó la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. En segundo lugar, se realizó la prueba de la χ^2 de Pearson. Ambas pruebas coinciden en descartar la hipótesis nula, por lo que se concluye que la proporción de pacientes con demencia en el grupo delirium es diferente que en el grupo no delirium (fig. 4).

Los resultados obtenidos apuntan hacia un efecto positivo del hecho de haber sufrido delirium con el posterior efecto de desarrollar deterioro cognitivo. Como puede observarse en el *Forest Plot* de la figura 5, todos los estudios quedan a la derecha de la línea del “no efecto”, por lo que indica una muy baja heterogeneidad. Además, ninguno de los estudios incluye el valor 1 en sus intervalos de confianza, lo que indica que los resultados son estadísticamente significativos. En resumen, y como puede observarse en el resultado global, se observa que el hecho de haber sufrido episodios previos de delirium sí que tiene un efecto positivo en el riesgo de desarrollar posteriormente una demencia.

■ DISCUSIÓN

Delirium y demencia son síndromes clínicos neurocognitivos de alta prevalencia en el anciano³⁰. Se definen sobre la base de los criterios clínicos de consenso⁶ y se diferencian en función de características clínicas recogidos en ellos. En los últimos años, son numerosos los autores^{13,30,31} que apuestan por un cambio de paradigma en el abordaje del delirium en personas mayores, y que enfatizan la necesidad de desarrollar nuevos criterios formales de definición y abordaje de los síndromes geriátricos en general, y delirium entre ellos en concreto, ya que existe mucha polémica sobre si este es un síndrome en sí mismo o es un marcador de fragilidad en la persona de edad avanzada^{31,32}.

Esta revisión tenía el objetivo de determinar si, como ya apuntaba Cunningham¹⁰, existe relación entre estas dos grandes patologías geriátricas. O dicho de otro modo, si el impacto de haber sufrido uno o varios episodios de delirium es un factor de riesgo para el posterior desarrollo de demencia.

Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva de todos los artículos científicos encontrados en las bases de datos PsycInfo, PubMed

y Psycodoc que hacían referencia a este tema, y se ha hecho la lectura completa de los que cumplían los criterios de inclusión de esta revisión. A continuación, se extrajo la información necesaria y se hicieron las pruebas estadísticas pertinentes con el fin de observar qué relación existía entre ambas variables (delirium y demencia).

En el presente metaanálisis se ha evidenciado que el hecho de haber padecido un síndrome confusional agudo en el pasado es un importante factor de vulnerabilidad a tener en cuenta en el desarrollo de demencia posterior en personas mayores. Estos resultados parecen ser lógicos, ya que algunos mecanismos de los estudiados hasta ahora y etiquetados de ser factores de riesgo para la demencia, lo son también para el delirium³³⁻³⁵.

Estos hallazgos pueden ser de utilidad en el futuro para establecer una prevención secundaria, de cara a las personas mayores que sufran un episodio de síndrome confusional agudo, para estar alerta tanto a nivel individual como sociofamiliar y socioambiental, y tratar de empezar cuanto antes actividades profilácticas para el mantenimiento de las capacidades mentales. También, a nivel más general, puede ser útil para la creación de planes específicos de acción preventiva orientados a estos pacientes que, como hemos visto, tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia.

Para finalizar, han sido varias las limitaciones que se han encontrado a lo largo de este trabajo. En primer lugar, la búsqueda de información se ha realizado únicamente en las lenguas inglesa y castellana, aunque la mayoría de la literatura especializada esté escrita en estas lenguas, puede haberse obviado algún artículo escrito en alguna otra lengua. El hecho de que los pacientes no provinieran del mismo origen (unos eran pacientes de fractura de cadera, otros de la UCI, etc.) puede haber sesgado en alguna medida los resultados, ya que también había pacientes de población general y estos tienen menos probabilidades de desarrollar un episodio de delirium que los hospitalizados. Además, algunas de las muestras tienen un tamaño de muestra pequeña en comparación con otros artículos, donde la muestra máxima es de 553 y la mínima es de 58. Lo mismo pasa con el tiempo de seguimiento, en el cual el más corto es de 1,3 meses y el más largo es de 2 años. Por último, este estudio iba enfocado a personas con más de 65 años de edad, lo que incluye un gran rango de edades, lo que podría haber creado diferencias entre los grupos debido a la diferencia de esta variable ■

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pedroza F, Rodríguez Leyva I, Peñalosa Y. La epidemiología de las demencias. *Rev Mex Neuroci*. 2003;4(4):259-68.
- Prieto C, Eimil M, López de Silanes C, Llanero M. Impacto social de la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Fundación Española de Enfermedades Neurológicas; 2011.
- García-Pedroza F. La epilepsia como problema de salud pública. Epilepsia: aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. En: Feria Velasco A et al, ed. México, D.F.: Editores INNN; 1997. p. 402-26.
- Pinto B, Exeni S, Peñalosa K. Factores biopsicosociales en la demencia tipo Alzheimer. *AJAYU*. 2007;5(2):244-82.
- Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, Wang L, Boustani M, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:213-31.
- DSM-IV TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, revisado. Barcelona: Masson; 2002.
- Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, et al. Delirium accelerates cognitive decline in alzheimer disease. *Neurology*. 2009;72:1570-5.
- Krogseth M, Watne LO, Juliebø V, Skovlund E, Engedal K, Frihaugen F, et al. Delirium is a risk factor for further cognitive decline in cognitively impaired hip fracture patients. *Arc Gerontol Geriatr*. 2016;64:38-44.
- Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface of delirium and dementia in older persons. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):823-32.
- Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans*. 2011;39:945-53.
- Marín Carmona JM. Delirium y demencia. *Geriatría*. 2008;43:42-6.
- Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:574-6.
- Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:7-21.
- Sharon I, Rudy W, Jane S. Delirium in elderly people. *NIH-PA*. 2014;383(9920):911-22.
- Ruiz MI, Mateos V, Suárez H, Villaverde P. Síndrome Confusional Agudo (Delirium): Guía práctica de diagnóstico y tratamiento. Oviedo: Hospital Universitario Central de Asturias; 2012. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/pqe/GUIA%20SINDROME%20CONFUSIONAL%20AGUDO.pdf>
- Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Jordan Bowen BA, Norton S, et al. Worsening Cognitive Impairment and Neurodegenerative Pathology Progressively Increase Risk for Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;23(4):403-15.
- Caeiro L, Ferrero JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol*. 2004;251:171-8.
- Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev*. 2004;14(2): 87-98.
- Eduardo Tobar A, Mario Abedrapo M, Jaime Godoy C, Carlos Romero P. Delirium postoperatorio. Una ventana hacia una mejoría de la calidad y seguridad en la atención a pacientes quirúrgicos. *Rev Chilena de Cirugía*. 2012;64(3):297-305.
- van Rijsbergen MW, Oldenbeuving AW, Nieuwenhuis-Mark RE, Nys GM, Las SG, Roks G, et al. Delirium in acute stroke: A predictor of subsequent cognitive impairment? A two-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2011;306(1-2):138-42.
- Krogseth M, Wyller TB, Engedal K, Juliebø V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:63-70.
- Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:1-8.
- Tehrí R, Ulla E, Pirjo H, Auli V, Leena N, Irma N, et al. Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16: 415-421.
- Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *Am Geriatr Soc*. 2003;51:1002-6.
- Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. *Dement Geriatr Cogn Dis*. 2008;26:26-31.
- Krogseth M, Wyller TB, Engedal K, Juliebø V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Dis*. 2011;31:63-70.
- Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *A J Neurol* 2012;135:2809-16.
- Melkas S, Laurila JV, Vataja R, Oksala N, Jokinen H, Pohjasvaara T, et al. Post-stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:401-8.
- Hideaki S, Jesmin S, Takeshi U, Taro M, Hiroko K. Severity of delirium in the ICU is associated with short term cognitive impairment. A prospective cohort study. *Int Crit Care Nurs*. 2015;31:250-7.
- Sharon I. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
- Rockwood K, Fox R, Stolee P, Robertson D, Beattie L. Frailty in elderly people: an evolving concept. *Can Med Assoc J*. 1994;150:489-95.
- Tehrí R, Riitta L, Satu P, Juahni S, Raimo S. Delirium episode as a sign of undetected dementia among community dwelling elderly subjects: a 2 year follow up study. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:519-21.
- Eskelenboom P, Hoogendijk W. Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:319-24.
- Blass J, Gibson G. Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:335-8.
- Cummings J. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56-67.