

Revista Argentina **ALZHEIMER**

N° 32 | AÑO 2025

y otros trastornos cognitivos

Psicosis en adultos mayores

Trastornos afectivos y su repercusión cognitiva en el adulto mayor

APOE4: el gen que multiplica el riesgo de Alzheimer

Relación entre desempeño funcional y cognitivo en adultos mayores:
evidencia desde una muestra clínica consecutiva

Impacto de insulinoresistencia y su relación con genotipo ApoE4 en la
Enfermedad de Alzheimer

DELIRIUM: características clínicas, evaluación y manejo

Publicación oficial de



ALZHEIMER
ARGENTINA

Revista Argentina **ALZHEIMER** y otros trastornos cognitivos Nº 32 - AÑO 2025

/ STAFF /

DIRECTOR - PRESIDENTE

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco

SECRETARIOS CIENTIFICOS

Dr. Carlos Mangone / Dra. Laura Morelli

COMITÉ CIENTIFICO NACIONAL

Dr. Aníbal Areco / Lic. Dolores Barreto / Lic. Luca Brusco / Dr. Daniel Cardinali / Dr. Juan Cirio / Dr. Oscar Colombo / Dr. Sergio Czerwonko / Dra. Cynthia Dunovits / Dra. Cecilia Fernandez / Dra. Gabriela Gonzalez Alemán / Dra. María Fierens / Lic. Sandra Germani / Lic. Cecilia Graves Ozan / Dr. Ramiro Isla / Dr. Guillermo Jemar / Dr. Janus Kremer / Lic. Mariela Licitra / Dr. Ramiro Linares / Dr. Maximiliano Luna / Dr. Cesar Lucchetti / Dr. Miguel Angel Martin / Dra. Marina Mercacini / Dra. Laura Morelli / Dra. Carolina Muchnik / Dra. Natividad Olivar / Dr. Adolfo Panelo / Dr. Edgardo Reich / Dr. Marcelo Sampaño / Dr. Gabriel Samperisi / Dr. Julio Zarra / Dr. Daniel Zuin

COMITÉ INTERNACIONAL

Dr. Miquel Aguilar (España) / Dr. Gilberto Brofman (Brasil) / Dr. Gabriel De Erausquin (EEUU) / Dr. Fernando Estevez (Ecuador) / Dr. Jorge Gencon (Ecuador) / Dr. Guido Giunti (Irlanda) / Dr. Salvador Guinjoan (EEUU) / Dr. Raúl Gutiérrez (México) / Dr. José Luna (México) / Dra. Laura Sarubbo (Uruguay) / Dr. Genaro Gabriel Ortiz / Dr. Roberto Ventura (Uruguay)

COMITÉ DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Carlos Argañaraz / Dr. Fernando Carbonetti / Dr. Tomás Brusco / Lic. Magalí Fedele / Dra. Alejandra Mortoro / Dra. Mabel Suarez / Aux. Claudia Vanesa Alach

SECRETARIA DE REDACCIÓN Dra. Natividad Olivar / Carolina León Bravo

COORDINACIÓN GENERAL Lic. Luca Brusco

DISEÑO EDITORIAL Daniela Goyetche

/ SUMARIO /

Pag 5 / Psicosis en adultos mayores

Pag 10 / Trastornos afectivos y su repercusión cognitiva en el adulto mayor

Pag 12 / APOE4: el gen que multiplica el riesgo de Alzheimer

Pag 14 / Relación entre desempeño funcional y cognitivo en adultos mayores: evidencia desde una muestra clínica consecutiva

Pag 17 / Impacto de insulinoresistencia y su relación con genotipo ApoE4 en la Enfermedad de Alzheimer

Pag 23 / DELIRIUM: características clínicas, evaluación y manejo

Editorial EDANA | www.edanaweb.com

 Alzheimer.Argentina  @AlzheimerAr  alzheimerargentina | www.alzheimer.org.ar

EDITORIAL

Repensando el Alzheimer: genética, clínica y responsabilidad social

La prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer le da rasgos de pandemia. Uno de cada ocho mayores de 65 años convive con la enfermedad, cifra que asciende a uno de cada dos entre los mayores de 85. Y, sin embargo, el impacto no se limita a quienes reciben el diagnóstico: cada paciente arrastra consigo al menos a un cuidador, muchas veces un familiar en situación de sobrecarga crónica. El Alzheimer es, en ese sentido, una enfermedad de dos caras: la del enfermo y la del entorno que lo acompaña.

En la última década, la investigación sobre el Alzheimer ha estado marcada por la controversia. El periodista Charles Pillar, en un ensayo reciente publicado en The New York Times, cuestionó lo que llama el “devastador legado de las mentiras” en torno a la ciencia de la enfermedad. Señaló que durante años se depositó una fe excesiva en la hipótesis amiloide, aquella que plantea que la acumulación de placas de beta amiloide en el cerebro es la causa principal de la dolencia.

Si bien este enfoque generó grandes titulares y enormes inversiones, los resultados terapéuticos han sido modestos. Dos medicamentos con anticuerpos monoclonales, lecanemab y donanemab, recientemente aprobados por la FDA en Estados Unidos, lograron ralentizar la progresión de la enfermedad en un 27 % y 29 %, respectivamente, en ensayos clínicos. Aunque estadísticamente significativo, el beneficio real en la vida cotidiana de los pacientes es limitado. Y el costo en términos de seguridad no es menor: hasta un tercio de los tratados experimentó efectos adversos graves, como edemas o microhemorragias cerebrales.

Este debate abre un dilema ético profundo. Se trata de terapias pensadas para pacientes en fases iniciales, personas que aún son funcionalmente autónomas. Exponerlas a riesgos potencialmente letales plantea preguntas difíciles: ¿vale la pena arriesgar tanto por un beneficio tan modesto?

En paralelo, la genética ha iluminado un terreno fértil pero complejo. Entre los genes de riesgo identificados, el APOE4 ocupa un lugar central. Esta variante multiplica las probabilidades de desarrollar Alzheimer: una copia triplica el riesgo y, en homocigosis (APOE4/4), la probabilidad puede ser hasta 16 veces mayor. No solo acelera la aparición de los síntomas, sino que también se asocia a una mayor vulnerabilidad a los efectos adversos de los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales.

El APOE, encargado del transporte de lípidos en el cerebro, tiene tres variantes: la ε2 (protectora), la ε3 (neutra y más común) y la ε4 (asociada a riesgo). A nivel molecular, la proteína APOE4 es menos estable, favorece la acumulación de beta amiloide, retrasa su eliminación y facilita procesos inflamatorios y mitocondriales dañinos.

Sin embargo, la genética no es destino. Existen personas con APOE4 que nunca desarrollan la enfermedad y otras sin esa variante que sí lo hacen. Aquí aparece el concepto de resiliencia cognitiva, introducido en 2010 desde la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Esta idea sugiere que el cerebro puede resistir lesiones neuropatológicas y mantener su funcionalidad gracias a factores protectores como la educación, la actividad física, los vínculos sociales, el control de la presión arterial o el estímulo intelectual.

La resiliencia cognitiva abre una ventana de esperanza: incluso en individuos con alto riesgo genético, el estilo de vida y el entorno cultural pueden inclinar la balanza.

En América Latina, estudios recientes con participación de la Facultad de Medicina de la UBA desarrollaron un “reloj cerebral” que mide la edad biológica del cerebro. Se comprobó que, en promedio, los cerebros latinoamericanos envejecen más rápido que los europeos, debido a factores sociales como la desigualdad, la contaminación y el bajo acceso a educación de calidad. Aquí, la vulnerabilidad no es solo genética: es también estructural.

Uno de los grandes avances de los últimos años es la posibilidad de detectar el Alzheimer en fases presintomáticas, lo que se denomina “Alzheimer preclínico”. Esto se logra a través de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, estudios de imágenes como el PET amiloide o tau y pruebas genéticas. La clave es que los cambios fisiopatológicos pueden comenzar hasta 30 años antes de los síntomas clínicos. Esta perspectiva permite pensar en programas de prevención personalizada, donde el diagnóstico temprano no se limite a informar un destino ineludible, sino que habilite intervenciones adaptadas al perfil de riesgo de cada persona.

La lucha contra el Alzheimer no se juega únicamente en los laboratorios. También se define en los hogares y en las comunidades. El cuidado cotidiano implica desafíos prácticos y emocionales. Por eso, además de la investigación farmacológica, se han desarrollado metodologías asistenciales interdisciplinarias que incluyen musicoterapia, danzaterapia, zooterapia y actividades plásticas, todas con un fuerte componente afectivo.

El impacto económico también es significativo. El gasto en salud se multiplica por diez en pacientes mayores con demencia, y pocos países destinan recursos proporcionales a la magnitud del problema. Estados Unidos, por ejemplo, duplicó recientemente su presupuesto anual de investigación en Alzheimer, alcanzando los mil millones de dólares. En Argentina, los recursos son mucho más limitados, lo que aumenta la carga en las familias y los sistemas de salud locales.

El Alzheimer es la enfermedad crónica no infecciosa más discapacitante. Su peso social y económico seguirá creciendo en un mundo que envejece rápidamente. La prevención aparece entonces como el camino más prometedor: retrasar apenas cinco años la aparición de la enfermedad reduciría a la mitad la cantidad de personas afectadas.

Frente a este panorama, el desafío no consiste solo en comprender mejor la biología del Alzheimer, sino en asumir que su abordaje exige una mirada integral. Ningún biomarcador, terapia farmacológica o descubrimiento genético será suficiente si no se acompaña de políticas públicas sostenidas, inversión en educación y salud, fortalecimiento comunitario y un compromiso real con el bienestar de las personas mayores. El futuro del Alzheimer dependerá tanto de los avances científicos como de la capacidad de nuestras sociedades para construir entornos más justos, protectores y humanos.

Los editores

PSICOSIS EN ADULTOS MAYORES

Mariana Teresa Aprivelo

Cuerpo Interdisciplinario Forense, Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

El presente trabajo se centrará en el desarrollo de las psicosis en adultos mayores, a través de una revisión de la literatura vinculada a esta temática.

Las psicosis constituyen un conjunto de trastornos psiquiátricos severos tanto en el adulto mayor como en otros grupos etarios. Se caracterizan por la interpretación errónea de la realidad, las falsas creencias y la desorganización del pensamiento.

Pueden ser atribuidas clásicamente a enfermedades psiquiátricas (psicosis “primarias”) o ser causadas por enfermedades sistémicas o neurológicas (psicosis “secundarias”). Los trastornos psicóticos no son poco frecuentes en la vejez y suelen tener diferentes presentaciones clínicas, asociándose con una morbilidad y mortalidad significativas entre la población adulta mayor.

Aproximadamente el 60 % de pacientes mayores con psicosis de reciente comienzo son portadores de una psicosis secundaria (1), en la que los síntomas se manifiestan como marcadores de estado.

Desarrollo

En las últimas décadas ha habido un gran interés en el área de los síntomas psicóticos que se desarrollan por primera vez en la edad adulta. Las revisiones publicadas se han enfocado principalmente en los síndromes esquizofreniformes (2,3) y los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias (4). Pero también ha suscitado un gran interés la búsqueda de correlaciones entre la clínica de las psicosis y las funciones cognitivas o entre la clínica y las neuroimágenes (5).

El diagnóstico de psicosis en adultos mayores requiere una evaluación exhaustiva. Siempre se deben excluir primero los trastornos psicóticos secundarios y comórbidos (generalmente asociados con delirium secundario a sustancias tóxicas, trastornos metabólicos y demencia) por su mayor frecuencia y porque su no identificación puede conducir a la administración inapropiada de antipsicóticos, con el consiguiente ocultamiento de las enfermedades médicas subyacentes responsables de los síntomas psicóticos, el fomento de la polifarmacia y los consecuentes estados confusionales. El riesgo de sufrir efectos adversos graves

con los antipsicóticos convencionales es mayor en pacientes con trastornos psicóticos secundarios, siendo los adultos mayores más propensos a dichos eventos. Para el diagnóstico es indispensable la historia clínica completa del propio paciente y de sus personas allegadas. Se recomienda efectuar una revisión completa del consumo de fármacos, sean o no recetados, además de valorar posibles consumos de otras drogas, y considerar la posibilidad de que explique la sintomatología una lesión estructural cerebral, un trastorno comicial o una disfunción del lóbulo temporal. Solo después de descartar todos estos contextos patológicos podrá pensarse en trastornos psicóticos primarios.

En las enfermedades neurológicas es frecuente hallar síntomas psicológicos y conductuales (6,7,8), especialmente en aquellos pacientes que cursan enfermedades que llevan al deterioro cognitivo progresivo (9). Las demencias degenerativas primarias son probablemente las causas más conspicuas, y la más importante la variante de inicio tardío de la DFTvc (10,11,12), pero también se observan en la enfermedad cerebrovascular, en la epilepsia, en las enfermedades desmielinizantes, en las encefalitis autoinmunes (sobre todo en la encefalitis límbica), en la encefalopatía traumática crónica (demencia pugilística), en algunas formas de demencia infecciosa (complejo SIDA-demencia) y en la hidrocefalia crónica del adulto o síndrome de Hakim-Adams, entre otras patologías (13).

Hasta la década de los ochenta la presentación de síntomas psicóticos en pacientes mayores de 45 años se registraba como “psicosis atípica”. Distintos autores emplearon diferentes puntos de corte (40, 45, 60 o 65 años) (2) para conceptualizar estos cuadros, pero la falta de criterios operativos sólidos impidió que se pudiera concretar en recomendaciones universalmente aceptadas. Para la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) se trataría de cuadros de psicosis que ocurren en adultos de mediana edad o en adultos mayores. El Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM) en su primera versión la definió como una “reacción psicótica involutiva”, el DSM-II como un “estado paranoide involutivo”; el DSM-III definió los “trastornos” como síndromes

y no consideró el diagnóstico de esquizofrenia en mayores de 45 años. Sin embargo, en la versión revisada de 1987 (DSM-III-R) se aceptó que el cuadro podía iniciar a cualquier edad, pero con la aclaración “de comienzo tardío” (Late-Onset Schizophrenia – LOS) en mayores de 45 años. Las ediciones posteriores del DSM no incluyeron criterios o especificaciones relacionadas con la edad. Tampoco lo hace el ICD-10.

A finales de los años 1990, una conferencia internacional que incluía un panel de expertos (2) revisó la evidencia disponible y concluyó que los casos con inicio de síntomas entre los 40 y 60 años deberían conceptualizarse como un subtipo de esquizofrenia y recomendó el uso del término LOS, y que los síntomas similares a la esquizofrenia que surgen después de los 60 años, cuando el riesgo de demencias neurodegenerativas primarias es mayor, tienen más probabilidades de tener una patología subyacente distintiva (es decir, degenerativa en lugar de neurodesarrollo). El nombre psicosis similar a la esquizofrenia de inicio muy tardío (Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis – VLOSLP) se recomendó para describir este grupo. Esta clasificación anticipa las relaciones nosológicas y los diagnósticos diferenciales más prevalentes; por ejemplo, las psicosis de comienzo tardío (Late-Onset Psychosis – LOP) podrían tener relación con las demencias “preseniles” (demencia frontotemporal variante conductual, enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano, particularmente las variantes atípicas, demencias vasculares, formas crónicas de las psicosis “clásicas”, etc.) y las psicosis de comienzo muy tardío (Late-Life Psychosis) con las demencias “seniles” (variante disejecutiva conductual de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy, demencias vasculares, demencia frontotemporal variante conductual de comienzo tardío, etc.) (2,14). La incidencia de trastornos psicóticos no afectivos en mayores de 60 años, particularmente la psicosis esquizofreniforme de comienzo muy tardío (Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis – VLOSLP) (15), alcanza un 37,66 por 100.000 personas-año en riesgo y el incremento sería más pronunciado en mujeres con la progresión del envejecimiento (16). La prevalencia varía entre un 0,2 % y un 4,7 % en pacientes residentes en la comunidad (17) y un 10 % a un 63 % en aquellos que se hallan institucionalizados (18).

En la población de pacientes mayores de 85 años no dementes, la prevalencia de síntomas psicóticos es de 7,1 % a 13,7 %, asociándose la presencia de ideación paranoide y alucinaciones, sobre todo vi-

suales, con un incremento en la incidencia de declinación cognitiva (19), demencia y mortalidad a tres años (20).

Los factores de riesgo de psicosis secundaria más frecuentes en las personas mayores incluyen aislamiento social, déficits sensoriales, polifarmacia y declinación cognitiva (17,21).

En pacientes tratados con antipsicóticos, especialmente los llamados “típicos”, Forrest y Fahn (1979) describieron el cuadro de disfrenia tardía, un síndrome tardío en el cual se observa agudización de síntomas psiquiátricos que fue atribuido a una regulación ascendente (up-regulation) de los receptores tipo D2 de la vía dopaminérgica mesolímbica (22). Esto es relevante si se considera que a muchas personas mayores sin antecedentes de trastornos psiquiátricos primarios se les prescriben estos fármacos en forma crónica para el tratamiento de sintomatología afectiva, trastornos del sueño, agitación, etc.

En las psicosis de comienzo tardío se describen alucinaciones en varias modalidades sensoriales, además de las clásicas auditivas de la esquizofrenia, y suelen ser de índole más paranoide. También se objetivan ideación delirante y escasos trastornos de la esfera afectiva, aunque estos pueden estar ausentes (23).

En las psicosis de inicio muy tardío existe un claro predominio de los síntomas positivos (delirios y alucinaciones), presentes en el 80 % de los casos. También son frecuentes (35–64 %) los síntomas de primer rango de Schneider (1974) (24). Los trastornos del pensamiento y los síntomas negativos son relativamente raros. Estos pacientes también son proclives a desarrollar efectos adversos más severos por el uso de fármacos antipsicóticos (25). Cognitivamente se han hallado trastornos en el aprendizaje y retención mnésica, los cuales no son específicos (26), ya que pueden verse también en el envejecimiento y en las enfermedades neurodegenerativas.

La sintomatología afectiva, si ocurre, es secundaria y el curso tiende a ser crónico, persistiendo una base de síntomas psicóticos a pesar de la remisión de los síntomas afectivos (27). El aplanamiento afectivo afectaría a menos del 10 % de los pacientes (28).

En aquellos casos en que se halla historia familiar positiva, esta suele relacionarse con esquizofrenia y es más frecuente en los pacientes diagnos-

ticados como esquizofrenia de comienzo tardío (Late-Onset Schizophrenia -- LOS), no siendo tan frecuente la asociación con la esquizofrenia de comienzo muy tardío (Very Late-Onset Schizophrenia – VLOS) (3). Una mayor proporción de pacientes LOS tiene historias ocupacionales y maritales exitosas en comparación con los pacientes EOS. Además, las mujeres predominan entre los pacientes LOS, pero no EOS (29,30,31).

Algunos estudios han informado que los LOS se asocian con sintomatología negativa menos grave (34) y una mayor frecuencia del subtipo paranoide en comparación con EOS (30,32). La LOS se asoció con un menor nivel de síntomas positivos y un menor requerimiento de dosis diaria de antipsicóticos (29). Otro estudio informó recientemente que la fase prodrómica de la EOS se caracteriza por más síntomas negativos en comparación con la LOS (33).

Los síntomas cognitivos son uno de los predictores más fuertes del funcionamiento en la esquizofrenia (34). Tanto la EOS como la LOS están asociadas con déficits cognitivos. Además, en ambas, el nivel de deterioro cognitivo tiende a ser estable a lo largo del tiempo (32,35), lo que sugiere que ninguno de estos cuadros es un proceso demencial. Los antecedentes familiares están presentes en el 10–15 % de los individuos con EOS o LOS (32).

Estudios de neuroimagen cuantitativa han demostrado que la EOS y la LOS están asociadas con reducciones en el volumen de regiones cerebrales específicas, incluyendo el lóbulo temporal medial y los giros temporales anteriores (36).

El tratamiento inicial de la psicosis en la vejez suele requerir la eliminación de las posibles causas de los síntomas psicóticos secundarios. Si los síntomas psicóticos se deben a un trastorno psiquiátrico primario, el tratamiento farmacológico se vuelve esencial cuando estos síntomas no responden a las estrategias de tratamiento no farmacológico. Sin embargo, los medicamentos antipsicóticos deben prescribirse con cautela, ya que su uso a largo plazo en adultos mayores puede dar lugar a importantes consecuencias negativas para la salud. Por lo tanto, siempre debe haber un análisis de riesgo versus beneficio cuando se emplean psicotrópicos, incluida una evaluación exhaustiva del estado físico del paciente y las comorbilidades médicas antes de iniciar el tratamiento.

Hay una escasez de estudios farmacoterapéuticos de alta calidad entre individuos con LOS y VLOS.

Se destacan dos estudios prospectivos/poblacionales [evidencia de nivel 3 según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia], dos ensayos controlados aleatorizados (evidencia de nivel 2) y una guía de consenso de expertos (evidencia de nivel 5). Una revisión Cochrane también encontró solo un estudio que pudo incluir en su revisión.

Alternativamente, la combinación de farmacoterapia y modalidades psicosociales es la que tiene más probabilidades de aliviar los síntomas psicóticos con el menor riesgo de efectos secundarios graves asociados con la terapia farmacológica sola. Aunque el número de estudios que investigan estas modalidades psicosociales es limitado, existen datos de alta calidad (evidencia de nivel 2) que indican algún beneficio del entrenamiento de habilidades sociales cognitivo-conductuales, el entrenamiento de habilidades de adaptación funcional, el empleo con apoyo y los programas de atención médica preventiva (25).

Conclusiones

La alta prevalencia de la psicosis en adultos mayores y la complejidad de sus síntomas y etiologías exige un amplio conocimiento sobre este tema para su correcto abordaje.

Los síntomas psicóticos pueden presentarse en cuadros primarios como la esquizofrenia, aunque se han observado frecuentemente en los trastornos neurocognitivos y se asocian a mayor comorbilidad y peor pronóstico. Su aparición temporal en el desarrollo de la demencia no es clara. Aunque clásicamente se ha considerado que la sintomatología psicótica aparece en estadios avanzados de la demencia, la evidencia ha demostrado que incluso puede preceder al inicio de la sintomatología cognitiva.

La anamnesis sigue siendo la base de la aproximación diagnóstica y requiere realizar un interrogatorio detallado tanto del paciente como de sus allegados. Es importante conocer el consumo de medicamentos y excluir antecedentes de consumo crónico problemático de sustancias con efecto psicomimético. La rutina de exámenes complementarios debe incluir un ECG, neuroimágenes y pruebas de laboratorio.

En principio se deben considerar dos señales de alerta para iniciar una búsqueda sistemática de etiologías que respondan por la sospecha diagnóstica: las presentaciones atípicas y la edad de comienzo inusual en un contexto de ausencia de antecedentes personales de cuadros psicóticos o

enfermedades mentales en la juventud.

Los enfoques de tratamiento para los trastornos psicóticos en la vejez deben incluir una combinación de estrategias de manejo no farmacológico con el uso juicioso de medicamentos psicotrópicos, ya que tienen más probabilidades de aliviar los síntomas psicóticos con el menor riesgo de efectos secundarios graves asociados con la terapia farmacológica sola.

Bibliografía

- Belbeze, J., & Gallarda, T. (2020). VLOP symptoms: Psychosis or dementia? A phenomenological approach. A systematic review. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 18(1), 77–86.
- Birchwood, M., et al. (2005). Psychological pathways to depression in schizophrenia: Studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(3), 202–212.
- Barta, P. E., et al. (1997). Cambios cuantitativos del volumen de la resonancia magnética en la esquizofrenia de aparición tardía y la enfermedad de Alzheimer en comparación con controles normales. *Psychiatry Research*, 68(2–3), 65–75.
- Cloak, N., & Al Khalili, Y. (2022). Behavioral and psychological symptoms in dementia. *StatPearls*.
- Colijn, M. A., et al. (2015). Psychosis in later life: A review and update. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(5), 354–367.
- Creese, B., et al. (2022). The association of late-life onset psychotic symptoms with incident cognitive impairment in a cognitively normal sample. *Alzheimer's & Dementia*, 18.
- Diez, M., & Ollari, J. (2021). Trastornos conductuales en demencias. En Ure, M. A., & Allegri, R. F. (Eds.), *Neurociencia afectiva. Bases de neuropsiquiatría* (cap. 23, pp. 355–382). Editorial Dunken.
- Finkel, S. (2000). Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(Suppl 1), S2–S4.
- Finkel, S. I., et al. (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 8(Suppl 3), 497–500.
- Frola, L. H. (2003). Partial agonists in the schizophrenia armamentarium. Tardive dysphrenia: The newest challenge to the last generation atypical antipsychotic drugs. *J Bras Psiquiatr*, 52(Suppl 1), 14–24.
- Green, M. F., et al. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72(1), 41–51.
- Harvey, P. D., et al. (2019). Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *Journal of Experimental Psychopathology*, 10(3).
- Heinz, A., et al. (2016). Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *European Psychiatry*, 37, 8–13.
- Howard, R., et al. (2000). Late-onset and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 172–178.
- Jeste, D. V., et al. (1988). Late-onset schizophrenia: Study of clinical validity. *Psychiatric Clinics of North America*, 11(1), 1–13.
- Jeste, D. V., et al. (1995). Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 152(5), 722–730.
- Jeste, D. V., et al. (1997). Non-dementia early dementia? Late-onset schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5(4), 302–317.
- Kales, H. C., et al. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 350, h369.
- Kim, K., et al. (2022). Clinical approaches to late-onset psychosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 381.
- Miller, B. L., & Llibre Guerra, J. J. (2019). Frontotemporal dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 165, 33–45.
- Ollari, J., & Diez, M. (2021). Bases neurobiológicas de las demencias degenerativas primarias. En Ure, M. A., & Allegri, R. F. (Eds.), *Neurociencia afectiva. Bases de neuropsiquiatría* (cap. 22, pp. 333–354). Editorial Dunken.
- Ostling, S., & Skoog, I. (2002). Psychotic symptoms and paranoid ideation in a nondemented population-based sample of the very old. *Archives of General Psychiatry*, 59(1), 53–59.
- Palmer, B. W., et al. (2003). Are late-onset schizophrenia spectrum disorders neurodegenerative? Annual rates of change on two dementia measures. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(1), 45–52.
- Reinhardt, J. D., & Cohen, A. (2015). Late-life psychosis: Diagnosis and treatment. *Current Psychiatry Reports*,

17(2).

- Rozencwajg, P., & Bertoux, M. L. (2008). Categorization and aging as measured by an adapted version of Wechsler's similarities test. *Current Psychology Letters: Behaviour, Brain & Cognition*, 24(2).
- Skokou, M., et al. (2012). Sintomatología de la fase activa y prodrómica de la esquizofrenia paranoide de inicio temprano y de inicio tardío. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(3), 150–159.
- Stafford, J., et al. (2019). The incidence of nonaffective, nonorganic psychotic disorders in older people: A population-based cohort study of 3 million people in Sweden. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1152–1160.
- Tampi, R. R., et al. (2019). Psychotic disorders in late life: A narrative review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 1–15.
- Targum, S. D. (2001). Treating psychotic symptoms in elderly patients. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(4), 156–163.
- Targum, S. D., & Abbott, J. L. (1999). Psychoses in the elderly: A spectrum of disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl 8), 4–10.
- Van Assche, L., et al. (2019). The neuropsychological profile and phenomenology of late onset psychosis: A cross-sectional study on the differential diagnosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(2), 183–199.
- Vahia, I. V., et al. (2010). Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(5), 414–426.
- Vijverberg, E., et al. (2017). The diagnostic challenge of the late-onset frontal lobe syndrome: Clinical predictors for primary psychiatric disorders versus bvFTD. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(9), e1197–e1203.
- Zayas, E. M., & Grossberg, G. T. (1998). The treatment of psychosis in late life. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl 1), 5–12.

TRASTORNOS AFECTIVOS Y SU REPERCUSIÓN COGNITIVA EN EL ADULTO MAYOR

Iriana Paola Mozo Herrer

Hospital Emiro Quintero Cañizares, Ocaña, Norte de Santander, Colombia.

Introducción

Al llegar a los 65 años de edad, se dice que una persona es adulta mayor, siendo este el final del eslabón de la vida (Bayarre y Silvia, 2018). En el adulto mayor, el avance de la edad produce cambios relacionados con el funcionamiento cognitivo (atención, orientación, percepción, fijación, memoria, etc.), los cuales interfieren en los mecanismos psicológicos necesarios durante el transcurso vital (Cervantes, 2016).

Los adultos mayores presentan con mayor frecuencia enfermedades crónicas, deterioro cognitivo y depresión. Estas últimas han llegado a formar parte de la vida de muchos ancianos, y existen múltiples razones anatómicas y sociales para padecerlas, como variaciones en la estructura y el funcionamiento cerebral durante la vejez, la culminación de la etapa laboral y la incapacidad para realizar tareas que antes ejecutaban sin dificultad. Todo esto genera dificultades para relacionarse con su entorno (Segura et al., 2015).

La depresión, junto con la demencia, constituye un trastorno neuropsiquiátrico frecuente. Se estima que un 7 % de la población de ancianos padece depresión unipolar, y la falta de tratamiento acelera el deterioro funcional, cognitivo y social, disminuyendo su calidad de vida.

Depresión, envejecimiento y deterioro cognitivo

La depresión es una enfermedad caracterizada por tristeza persistente, pérdida de interés en actividades habituales e incapacidad para realizar actividades cotidianas durante al menos dos semanas (OMS, 2024).

Desde un punto de vista biológico, el envejecimiento es el resultado de la acumulación de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, aun mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte. Estos cambios no son lineales ni uniformes, y su vinculación con la edad cronológica es relativa. Más allá de los cambios biológicos, el envejecimiento suele estar asociado a transiciones vitales como la jubilación, el cambio de residencia y la pérdida de seres queridos (OMS, 2023), factores que incrementan el

riesgo de alteraciones afectivas, siendo la depresión la más predominante.

En el DSM-5, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se denomina Trastorno Neurocognitivo Menor, y el concepto de demencia se reemplaza por Trastorno Neurocognitivo Mayor. Ambos se caracterizan por un declive en funciones superiores como atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, habilidades perceptuales motoras o cognición social, basándose en las quejas del individuo o su familia.

Los cambios en el desempeño cognitivo asociados al envejecimiento se correlacionan con modificaciones morfológicas y funcionales del sistema nervioso central, que son de gran relevancia biomédica, puesto que además de ser frecuentes, dependiendo de su magnitud, pueden ser determinantes de discapacidad (Agüero-Torres, 2012).

Depresión y su repercusión cognitiva en el adulto mayor

Existen varios supuestos fisiopatológicos que intentan explicar la asociación entre depresión y déficit cognitivo. Entre los más destacados se encuentran alteraciones en la microglía, inflamación cerebral, reducción del crecimiento nervioso y estrés oxidativo. Además, las estructuras implicadas en la memoria y atención —corteza prefrontal, temporal, hipocampo y sistema límbico— se ven alteradas con el envejecimiento. Estas áreas también son esenciales en el procesamiento emocional, por lo que se espera que sus funciones puedan verse comprometidas en los trastornos afectivos (Sampath et al., 2017).

Existe evidencia clínica de que la depresión es muy frecuente en fases iniciales e intermedias en distintos tipos de demencia. Una hipótesis es que la demencia conduce a depresión: el 72 % de los individuos presenta alteraciones del humor dos años antes del diagnóstico. Sin embargo, también ocurre lo inverso: hasta un 40 % de los pacientes deprimidos reporta problemas de memoria, frente al 10–20 % de la pobla-

ción mayor no depresiva. En casos severos, estos déficits pueden constituir pseudodemencias depresivas, donde sería la depresión la que conduciría a un proceso demencial (Batista, 2015).

Factores protectores y de riesgo

Los trastornos mentales resultan de la interacción entre predisposición genética y detonadores ambientales y sociales derivados de experiencias vividas y estilos de vida. En personas mayores, los factores protectores señalados por la Guía Práctica en Salud Mental y Prevención del Suicidio para Personas Mayores (GPSMPAM, 2019) incluyen: mantener actividades sociales,

- participar en actividades comunitarias,
- realizar actividades significativas y placenteras,
- actividad física regular,
- mantener roles satisfactorios,
- espiritualidad y religión,
- disfrutar tiempo al aire libre.

La actividad física beneficia el envejecimiento saludable tanto por sus efectos fisiológicos y cognitivos como por la mejora en el bienestar emocional (Herrera et al., 2017).

Un estilo de vida activo, actividades cognitivas como pintar o escribir, actividad física regular y

actividades sociales como participación comunitaria, retrasa la aparición del deterioro cognitivo (Cancino & Rehbein, 2016).

Entre los factores de riesgo se encuentran: enfermedades crónicas o terminales, hospitalizaciones prolongadas, aislamiento social, cambios frecuentes de residencia, maltrato, duelo menor a un año, viudez reciente, ser cuidador responsable de una persona dependiente y dificultades en la adaptación a la jubilación.

Conclusión

Los adultos mayores pueden experimentar cambios importantes o desafíos vitales que desencadenan depresión, como la pérdida de un cónyuge, enfermedades crónicas, dependencia de medicación o abandono del hogar tras muchos años (Martínez, Mitchell & Aguirre, 2014).

La depresión en el anciano se asocia con mayor tendencia a la cronicidad, respuesta incompleta al tratamiento, riesgo de recaídas y evolución hacia demencia.

Resulta difícil clarificar si la depresión actúa como factor causal de demencia o si constituye una manifestación prodrómica de sus fases iniciales.

Bibliografía

- Bastida, J., & Puig, N. (2016). La depresión: un predictor de demencia. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-comprar-la-depresion-un-predictor-S0211139X15002103>
- Cantu, P. (2022). Adulto mayor y envejecimiento. Universidad Autónoma de Nuevo León. https://pure.udem.mx/ws/portalfiles/portal/73656871/LIBRO_ADULTO_MAYOR_Y_ENVEJECIMIENTO_2022.pdf
- Forsell, Y., & Winblad, B. (1998). Major depression in a population of demented and nondemented older people: Prevalence and correlates. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46, 27–30.
- Organización Mundial de la Salud. (2023). Envejecimiento y salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Parada, K., Guapizaca, J., & Bueno, G. (2022). Deterioro cognitivo y depresión en adultos mayores: Una revisión sistemática. *Revista Científica*, 5(2). http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-27862022000200077
- Pinilla, M., Ortiz, M., & Suárez, J. (2021). Adulto mayor: Envejecimiento, discapacidad, cuidado y centros día. *Revista de Salud Pública*. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522021000200488
- Salech, M., Jara, L., & Michea, A. (2011). Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cambios-fisiologicos-asociados-al-envejecimiento-S0716864012702699>

APOE4: EL GEN QUE MULTIPLICA EL RIESGO DE ALZHEIMER

Luis Ignacio Brusco

*CENECON - Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA),
Buenos Aires, Argentina.*

Alzheimer Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El genotipo APOE4 constituye el principal factor genético de riesgo para la enfermedad de Alzheimer esporádica. Su impacto trasciende los mecanismos moleculares e involucra determinantes socioculturales y variaciones poblacionales que condicionan la expresión clínica de la enfermedad. La comprensión del APOE4 en relación con la resiliencia cognitiva, los factores de estilo de vida y la diversidad étnica permite replantear estrategias preventivas y de detección preclínica. Este Viewpoint analiza cómo la interacción entre biología, ambiente y cultura redefine el enfoque clínico y de salud pública del Alzheimer en sociedades que envejecen aceleradamente.

Desarrollo

El Alzheimer es mucho más que una enfermedad: es un fenómeno social, médico y humano que avanza al ritmo del envejecimiento poblacional. Cada tres segundos, alguien en el mundo desarrolla algún tipo de demencia. La pérdida patológica y progresiva de memoria no solo erosiona la autonomía, sino que desdibuja la identidad misma de las personas. En este panorama, un protagonista genético ha ganado un lugar central: el APOE4, una variante del gen que multiplica las probabilidades de desarrollar la enfermedad.

El APOE (apolipoproteína E) es responsable del transporte de lípidos en el cerebro, clave para reparar membranas neuronales y eliminar desechos. De sus tres variantes, la ε2 parece protectora, la ε3 es la más frecuente y “neutra”, mientras que la ε4 se asocia directamente al riesgo de Alzheimer. Quien porta una copia del APOE4 tiene hasta tres veces más probabilidades de enfermar; en homocigosis (APOE4/4), el riesgo puede multiplicarse hasta 16 veces, adelantando la aparición de síntomas y con una penetrancia cercana a lo inevitable a cierta edad.

A nivel molecular, la proteína APOE4 es menos estable, lo que genera un cerebro más vulnerable: facilita la agregación del β-amiloide, retrasa su eliminación, compromete la reparación sináptica, favorece la inflamación y la disfunción mitocondrial. En síntesis, disminuye las defensas naturales frente al daño neurodegenerativo.

Sin embargo, la genética no es destino. Muchas personas con APOE4 nunca desarrollan la enfermedad, y otras sin esa variante sí lo hacen. Allí entra en juego la resiliencia cognitiva, concepto introducido en 2010 desde la Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires en el Centro de Alzheimer y Funciones cognitivas del Hospital de Clínicas. Esta idea explica cómo el cerebro, desde

la genómica de base, puede resistir lesiones neuropatológicas sin traducirlas en síntomas clínicos. Educación, estimulación cognitiva, ejercicio físico, control de la presión arterial y vínculos sociales son algunos factores que fortalecen esa resiliencia, abriendo una ventana de prevención aún en presencia de alto riesgo genético.

Otro aspecto clave es la variabilidad cultural y poblacional. No todas las regiones ni etnias expresan igual el riesgo del APOE4: mientras en poblaciones europeas es más prevalente, en grupos con mayor componente indígena puede ser menor. Incluso dentro de un mismo país hay diferencias: estudios recientes muestran que en italianos calabreses la homocigosis 4/4 es menos frecuente que en regiones del norte de Italia. Estas variaciones recuerdan que las investigaciones no pueden limitarse a Europa o Estados Unidos, y que los contextos culturales influyen tanto en la percepción como en la atención de la enfermedad.

El Alzheimer, por tanto, no debe pensarse únicamente desde la biología. Factores sociales y culturales modelan el impacto de la enfermedad: en sociedades más individualistas, la carga recae con fuerza en el cuidador principal; en culturas más colectivas, el sostén comunitario amortigua ese peso. Esto obliga a diseñar estrategias de cuidado personalizadas, que consideren simultáneamente genética, cultura y entorno.

Hoy, gracias al conocimiento sobre APOE4, se han desarrollado biomarcadores capaces de detectar la enfermedad en fases presintomáticas, cuando aún no hay síntomas. Se habla ya de un “Alzheimer preclínico”, lo que abre un horizonte de prevención y seguimiento perso-

nalizado. Aunque todavía no existe una cura, este tipo de avances permiten pensar en programas de monitoreo temprano y en intervenciones adaptadas a cada perfil de riesgo.

El APOE4 es más que un marcador biológico: es una ventana a la complejidad del Alzheimer. Nos recuerda que la enfermedad surge del cruce entre lo genético y lo ambiental, lo biológico y lo cultural. En sociedades que envejecen rápidamente, comprender esa interacción no es solo una cuestión científica: es un desafío de salud pública. El futuro exige combinar investigación molecular con políticas preventivas y entornos sociales que favorezcan la memoria, la dignidad y la autonomía de las personas mayores.

Bibliografía

- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science*, 261(5123), 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
- Liu, C.-C., Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9, 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Reiman, E. M., Chen, K., Liu, X., Bandy, D., Yu, M., Lee, W., Ayutyanont, N., Keppler, J., Reeder, S. A., & Langbaum, J. B. S. (2020). APOE4 effects on Alzheimer's disease biomarkers in clinically normal adults. *Science Translational Medicine*, 12(526), eaaz8048. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz8048>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, P., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantillon, M., Chetelat, G., ... & Vemuri, P. (2020). White paper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.017>
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N., & van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, gender, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA*, 278(16), 1349–1356. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160071041>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

Conflicto de intereses: los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

RELACIÓN ENTRE DESEMPEÑO FUNCIONAL Y COGNITIVO EN ADULTOS MAYORES: EVIDENCIA DESDE UNA MUESTRA CLÍNICA CONSECUTIVA

Sandra Germani

CENECON - Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.

Alzheimer Argentina, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción

El desempeño en actividades de la vida diaria (AVD) constituye un indicador central de autonomía en adultos mayores y refleja la integridad de múltiples dominios cognitivos. En la práctica clínica, escalas funcionales como Lawton, Katz, CDR, GDS y FAST son ampliamente utilizadas, aunque su relación específica con pruebas neuropsicológicas por dominios no siempre se analiza de manera sistemática.

Objetivos

Analizar la asociación entre escalas funcionales y pruebas cognitivas globales y específicas en una muestra clínica consecutiva de adultos mayores. Métodos: Estudio transversal con una base de datos clínica consecutiva (N = 103). Se administraron escalas funcionales (Lawton, Katz, CDR, GDS, FAST) y pruebas cognitivas (MMSE, Test del Reloj, TMT-A/B, Dígito-Símbolo, RAVLT, Memoria Lógica de Signoret, Span de dígitos). Se calcularon correlaciones de Spearman y modelos lineales ajustados por edad y escolaridad.

Resultados

Las escalas de Lawton y Katz mostraron asociaciones significativas con cognición global, memoria verbal y lógica, habilidades visoconstructivas y velocidad de procesamiento. Los marcadores de severidad funcional (CDR, GDS, FAST) se correlacionaron fuertemente en sentido inverso con el MMSE y el Test del Reloj. En modelos ajustados, el MMSE fue el predictor más robusto del desempeño en Katz.

Conclusión

La funcionalidad en AVD se asocia de manera consistente con múltiples dominios cognitivos. Las escalas funcionales constituyen marcadores clínicos indirectos del deterioro cognitivo y resultan herramientas clave para el diagnóstico, seguimiento y planificación de intervenciones en neurorrehabilitación.

Palabras clave: Actividades de la vida diaria; Funcionalidad; Cognición; Adultos mayores; Neuropsicología clínica.

Introducción

La independencia funcional en la vejez representa uno de los principales indicadores de salud, calidad de vida y pronóstico clínico. Las actividades de la vida diaria básicas e instrumentales no dependen únicamente de la integridad motora, sino que requieren la participación coordinada de múltiples dominios cognitivos, entre ellos la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y las habilidades visoespaciales.

En la práctica clínica cotidiana, escalas como el Índice de Katz y la Escala de Lawton y Brody se utilizan para estimar el nivel de autonomía, mientras que instrumentos como CDR, GDS y FAST permiten evaluar severidad y progresión del deterioro. Sin embargo, con frecuencia estas escalas se interpretan de forma relativamente independiente de la evaluación neuropsicológica detallada.

Diversos estudios han demostrado asociaciones entre deterioro funcional y desempeño cognitivo global; no obstante, persiste la necesidad de profundizar en qué dominios cognitivos específicos explican la pérdida de autonomía en muestras clínicas reales y consecutivas, lo cual resulta fundamental para orientar estrategias de abordaje terapéutico.

En este contexto, el presente estudio se propuso analizar la relación entre escalas funcionales y pruebas cognitivas globales y por dominios, aportando evidencia empírica desde la práctica clínica habitual.

Métodos

Diseño y muestra

Se realizó un estudio observacional, transversal, a partir de una base de datos clínica consecutiva de adultos mayores evaluados en el ámbito neuropsicológico (N = 103). Debido a la naturaleza

clínica de la muestra, el número de casos disponibles varió según el instrumento administrado (Lawton n=98; Katz n=92; MMSE n=102; Reloj n=96; TMT-A n=90; TMT-B n=38).

Instrumentos. Escalas funcionales:

- Índice de Katz (AVD básicas)
- Escala de Lawton y Brody (AVD instrumentales)
- Clinical Dementia Rating (CDR)
- Global Deterioration Scale (GDS)
- Functional Assessment Staging Tool (FAST)

Pruebas cognitivas:

- Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Test del Reloj (puntaje total: comando + copia)
- Trail Making Test A y B
- Dígito-Símbolo
- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
- Memoria Lógica de Signoret
- Span de dígitos

Análisis estadístico

Se calcularon correlaciones de Spearman (ρ) entre desempeño funcional y cognitivo. Asimismo, se desarrollaron modelos lineales múltiples para las escalas de Lawton y Katz, ajustados por edad y escolaridad (tres niveles), incorporando como predictores MMSE, Test del Reloj, TMT-A y Dígito-Símbolo.

Resultados

Asociación entre funcionalidad y cognición

- Las escalas de Lawton y Katz mostraron asociaciones significativas con múltiples dominios cognitivos.
- El desempeño en Lawton se asoció positivamente con cognición global (MMSE), memoria verbal y lógica (RAVLT y Signoret), habilidades visoespaciales (Test del Reloj) y velocidad de procesamiento (Dígito-Símbolo). Resultados similares, aunque con menor magnitud, se observaron para la escala de Katz.

Estos hallazgos indican que la pérdida de autonomía funcional no responde a un único dominio, sino a la interacción de procesos cognitivos complejos.

Marcadores de severidad

- Las escalas de severidad funcional (CDR, GDS y FAST) se correlacionaron de forma negativa y muy robusta con el MMSE y el Test del Reloj.
- A mayor severidad funcional, peor desempeño cognitivo global y visoespacial, reforzando su valor como indicadores del progreso del deterioro.

Modelos ajustados

- En los modelos multivariados, el desempeño cognitivo global (MMSE) emergió como el predictor más relevante del Índice de Katz, incluso tras controlar por edad y escolaridad.

- Para Lawton, el modelo no mostró predictores significativos, aunque las correlaciones sugieren la contribución de memoria y velocidad de procesamiento.

Discusión

- Los resultados confirman que la funcionalidad en adultos mayores constituye un reflejo directo del estado cognitivo y no un fenómeno meramente conductual o motor. En particular, la asociación con memoria verbal, memoria lógica y velocidad de procesamiento destaca el rol de estos dominios en la autonomía cotidiana.

- El fuerte vínculo entre escalas de severidad (CDR, GDS, FAST) y pruebas cognitivas globales y visoespaciales respalda su utilidad como indicadores integradores del avance del deterioro cognitivo.

- Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos refuerzan la necesidad de interpretar las escalas de AVD de manera integrada con la evaluación neuropsicológica. Asimismo, sugieren que instrumentos breves como Lawton o Katz pueden funcionar como “ventanas clínicas” para inferir compromiso cognitivo más amplio, especialmente en contextos asistenciales con limitaciones de tiempo y recursos.

Implicancias clínicas

- Detección temprana: Las escalas funcionales permiten inferir deterioro cognitivo incipiente en memoria, atención y habilidades visoespaciales.
- Seguimiento evolutivo: CDR, GDS y FAST ofrecen indicadores sólidos de progresión.
- Planificación terapéutica: Identificar los dominios cognitivos asociados a la pérdida funcional facilita la personalización de programas de neurorehabilitación.
- Práctica cotidiana: El uso integrado de escalas funcionales y pruebas cognitivas optimiza la toma de decisiones clínicas.

Conclusiones

La funcionalidad y la cognición se encuentran estrechamente entrelazadas en adultos mayores. Las escalas de actividades de la vida diaria no solo cuantifican autonomía, sino que constituyen marcadores indirectos del estado cognitivo global y por dominios. Su integración sistemática en la evaluación neuropsicológica resulta esencial para el diagnóstico, seguimiento clínico y diseño de intervenciones en estimulación y neurorehabilitación cognitiva.

Bibliografía

- Brusco, L.I.; Germani, S. (2020), “Manual de Neuropsicología”, EDANA.
- Germani, S. (2025), “Estimulación y neurorrehabilitación cognitiva”, EDANA.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-186.
- Katz, S. et al. (1963). Studies of illness in the aged. The index of ADL. *JAMA*, 185, 914-919.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State Examination. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR). *Neurology*, 43, 2412-2414.
- Reisberg, B. et al. (1982). The Global Deterioration Scale. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.

IMPACTO DE INSULINORRESISTENCIA Y SU RELACIÓN CON GENOTIPO APOE4 EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Cynthia Dunovits⁽¹⁾; Natividad Olivar^{(2) (3)}; Luis Ignacio Brusco^{(2) (3)}

⁽¹⁾ Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.

⁽²⁾ CENECON - Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.

⁽³⁾ Alzheimer Argentina, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción

Es conocido el rol de la insulina como regulador de los circuitos hipotalámicos de hambre y saciedad. Además, esta hormona juega un rol fundamental en las redes de aprendizaje hipocampal, neuroplasticidad y envejecimiento neuronal en el sistema nervioso central. La acción de la insulina sobre su receptor neuronal activa una cascada fosforilativa que incluye la fosforilación de la proteína tau, uno de los principales eventos fisiopatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, además de modular diferentes cascadas asociadas a factores de crecimiento y metabolismo neuronal.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal a partir del reclutamiento de pacientes con problemas cognitivos que acudieron al Centro de Alzheimer de la Facultad de Ciencias Médicas en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires. Se les realizó una evaluación cognitiva, una imagen cerebral y genotipificación de APOE, así como marcadores sanguíneos relacionados con factores de riesgo metabólico (LDL, glucemia, insulínemia, HOMA, HB1Ac). Se recopilaban datos sobre factores de riesgo modificables, como hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, falta de actividad física y calidad del sueño en plataforma de REDCap. Se realizó un análisis estadístico para evaluar el impacto de la alteración del metabolismo de glucosa sobre el desempeño cognitivo y su relación con el genotipo ApoE.

Resultados

Se evidenció alta prevalencia de indicadores de riesgo asociados con perfiles de síndrome metabólico, alteración de los niveles de glucosa e insulina en sangre, hipertensión, aumento de LDL en pacientes con problemas cognitivos. La presencia de niveles elevados de HbA1c (hemoglobina glicosilada) se asocia a la presencia del genotipo ApoE4 y mayor compromiso cognitivo.

Conclusión

El genotipo ApoE4 puede predisponer a insulinorresistencia a nivel cerebral. Los niveles elevados de HbA1c se asociaron con mayor prevalencia a deterioro cognitivo y a la presencia del genotipo ApoE4. Los niveles de HbA1c podrían ser un indicador de neurodegeneración.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La insulina desempeña un papel fundamental en el sistema nervioso central (SNC). Además de su función metabólica, la señalización de la insulina en el SNC modula los efectos neurotróficos y la fosforilación de la proteína tau, procesos implicados en la enfermedad de Alzheimer (EA). La resistencia a la insulina cerebral, caracterizada por una disminución de la acción de la insulina en el cerebro, puede deberse a un deterioro en el transporte de insulina a través de la barrera hematoencefálica. Los niveles de insulina en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que reflejan los niveles periféricos, sugieren un origen pancreático. Además, el genotipo ApoE4, un importante factor de riesgo para la EA de inicio tardío, puede alterar esta vía de señalización. De esta manera, la patogénesis de la EA podría implicar déficits en la señalización neuronal de la insulina. (Rhea et al., 2020)

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la causa del 60 al 70% de las demencias, para la que no existe una terapia neuroprotectora o cura efectiva. La presencia del alelo ε4 de la apolipoproteína E (ApoE) es un factor de riesgo genético bien establecido para la EA esporádica (Rhea et al., 2020). Evidencia epidemiológica sustancial indica un mayor riesgo de desarrollar EA en personas con diabetes. La señalización de insulina deteriorada, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, los productos finales de la glicación avanzada (AGE), la presencia del genotipo ApoEε4 y el metabolismo alterado del colesterol parecen ser mediadores significativos y comunes de las enfermedades degenerativas, probables-

te actuando sinérgicamente para promover la patología de la EA en asociación con la resistencia a la insulina (Yang y Song, 2013).

Múltiples estudios han demostrado un mayor riesgo de EA en personas con diabetes (Williams et al., 2010; Messier, 2003; Yang y Song, 2013; Ryu et al., 2019; Smelt y de Beer, 2004; Li et al., 2020; Rashtchian et al., 2024; Zachara et al., 2022; Vagelatos y Eslick, 2013; Andrews et al., 2021)

La presencia del genotipo ApoE4, junto con la diabetes, puede duplicar el riesgo de EA en comparación con los portadores de ApoE4 sin diabetes (Messier, 2003). Algunos estudios informan de un aumento de 1,3 a 1,9 veces en el riesgo de EA en pacientes diabéticos, posiblemente mediado por mecanismos vasculares. La diabetes aumenta el riesgo de todas las demencias en 1,5 veces; de demencia vascular en 2,3 veces y de EA en 1,8 veces. Su efecto es variable según el genotipo de ApoE: 1,6 veces en no portadores de ApoE4 y 2 veces en portadores ApoE3/4 y ApoE4/4 (Messier, 2003). Por el contrario, la EA moderada a grave se asoció con niveles más bajos de insulina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en comparación con los controles o los casos de EA leve, particularmente en pacientes con genotipos no ApoE4 (Messier, 2003).

El genotipo ApoE4 triplica el riesgo de EA en individuos heterocigotos y lo aumenta hasta 12 veces en individuos homocigotos (Ryu et al., 2019). Además, ApoE4 se asocia con un mayor riesgo de hipometabolismo cerebral de la glucosa, angiopatía amiloide cerebral y resistencia a la insulina (Ryu et al., 2019). Otros estudios indican un riesgo relativo de EA de 2,29 en individuos con genotipo ApoE4 y diabetes, sin diferenciar las contribuciones individuales de cada factor (Vagelatos y Eslick, 2013).

Aproximadamente el 40% de los casos de EA son atribuibles a factores de riesgo modificables, como la educación, la pérdida auditiva, el traumatismo craneoencefálico, la hipertensión, la obesidad, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la depresión, la inactividad física, el aislamiento social, la contaminación ambiental y la diabetes. Evaluar cada factor de riesgo de forma independiente es complejo debido a su frecuente coexistencia y a la dificultad de establecer una causalidad inversa. (Williams et al. 2010).

Objetivos

1. Impacto de la resistencia a la insulina en el de-

terioro cognitivo: Determinar los factores fisiopatológicos implicados en el deterioro cognitivo asociado a la resistencia a la insulina.

2. Identificación de factores de riesgo: Confirmar la asociación entre la ApoE4 y el deterioro cognitivo.

3. Determinar el impacto de la presencia de la ApoE4 en el desarrollo de la resistencia a la insulina y su relación con el deterioro cognitivo.

Materiales y métodos

Estudio transversal donde se reclutaron pacientes con queja cognitiva que acudieron al Centro de Alzheimer de la Facultad de Ciencias Médicas en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires, a quienes se les realizó evaluación cognitiva, y genotipificación de APOE, así como marcadores sanguíneos relacionados con factores de riesgo (hemoglobina glucosilada, glucemia, insulinemia, HOMA) y neuroimagen (resonancia magnética o tomografía computada).

La selección de la muestra se realizó en base de los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Pacientes de 60 a 85 años inclusive con queja cognitiva.

Criterios de exclusión

Edad menor a 60 años o mayor a 85.

Diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa no Alzheimer

Diagnóstico de enfermedad inflamatoria sistémica: Lupus, esclerodermia. Antecedentes de diagnóstico de patología psiquiátrica grave: esquizofrenia, trastorno delirante.

La evaluación cognitiva incluyó las siguientes baterías de test: MMSE (minimally state examination), RAVLT (test de aprendizaje auditivo verbal de Rey), Signoret, Boston, TMT A (trail making A); TMTB (trail making B); CDR (Clinical Dementia Rating), FAST (Functional Assessment Staging), ADAS (Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer).

Se creó una base de datos en RED Cap y se realizaron análisis estadísticos. El estudio evalúa el vínculo entre resistencia a la insulina (RI) y ApoE4 con deterioro cognitivo (definido por CDR), y compara el efecto de RI en portadores versus no portadores de ApoE4. Se analizaron 44 participantes con CDR disponible; se clasificaron como casos si $CDR \geq 1$ y controles si $CDR = 0$. Se realizaron estadísticas descriptivas (medias, DE) y

comparaciones bivariadas (t de Welch).

Se realizaron regresiones logísticas binarias y covariables ApoE4, Edad y Sexo, usando como exposición principal HOMA (o Insulinemia) y HbA1c. Se analizó la interacción Insulino resistencia y ApoE4. Los análisis se realizaron en Python/statsmodels.

Resultados

El presente estudio transversal evalúa el vínculo entre RI (resistencia a insulina) y presencia del genotipo ApoE4 con deterioro cognitivo. Se definió al deterioro cognitivo a través de la escala CDR, y compara el efecto de RI en portadores Y no portadores de ApoE4.

La escala CDR es una herramienta que clasifica la gravedad de la demencia usando una escala de 0 a 3, donde 0 es ausencia de demencia, 0,5 deterioro cognitivo leve, 1 demencia leve, 2 demencia moderada y 3 demencia severa. La escala evalúa seis áreas (memoria, orientación, juicio, actividades en la comunidad, actividades en el hogar y cuidado personal) a través de entrevistas con el paciente y un informante. Se analizaron 44 participantes con CDR disponible; se clasificaron como casos si el CDR era igual o mayor a 1 y controles si CDR era igual a 0.

Del total de 44 pacientes 15 pertenecían al grupo control (34,1%) y 29 pacientes (65,9%) al grupo de casos. 34 de los 44 pacientes fueron mujeres. El 34,1 % del total presentaban genotipo ApoE4 en sus variantes homo y heterocigota.

Las variables y construcción de indicadores de insulinoresistencia fueron: HOMA, Insulinemia, Glucemia, HbA1c, LDL.

Tabla 1

Prevalencias globales	
HOMA $\geq 2,5$	40,9%
GLUCEMIA ≥ 100 mg/dl	36,4%
HbA1c $\geq 5,7\%$	72,7%
Insulinemia ≥ 25 μ U/mL	4,5%
LDL ≥ 130 mg/dL	27,3%

Los valores de corte de insulinoresistencia fueron: HOMA $\geq 2,5$; Glucemia ≥ 100 mg/dL; HbA1c $\geq 5,7\%$; Insulinemia ≥ 25 μ U/mL. Las prevalencias globales de HOMA $\geq 2,5$ fue del 40,9%; de glucemia ≥ 100 mg/dL: 36,4%; de HbA1c $\geq 5,7\%$: 72,7% de LDL ≥ 130 mg/dL: 27,3%, de Insulinemia ≥ 25 μ U/mL: 4,5% (**Tabla 1**)

Las medias por grupo (controles versus casos) fueron para HOMA: 2,13 vs 3,25; para hiperinsulinemia (μ U/mL): 9,16 vs 11,49; para hiperglucemia (mg/dL): 94,67 vs 109,68; para HbA1c (%): 5,70 vs 6,20 y para LDL (mg/dL): 118,53 vs 107,66 la comparación en edad (años) fue de 75,95 vs 75,13. (**Tabla 2**)

Los casos muestran HOMA, hiperglucemia y HbA1c elevados, compatible con mayor RI y peor control glucémico.

En análisis crudo, la presencia de HbA1c elevada y ApoE4 se asocian significativamente con deterioro; la presencia de HOMA elevado y LDL alto no alcanzan significación con estos cortes.

Tabla 2

	Casos	Control
HOMA	2,13	3,25
Insulinemia ($\mu\text{U/mL}$)	9,16	11,49
Glucemia (mg/dL)	94,67	109,68
HbA1c (%)	5,70	6,20
LDL (mg/dL)	118,53	107,66
Edad (años)	75,95	75,13

En el análisis de asociación con logística univariada (continuas; OR por 1 unidad) arrojaron los siguientes resultados : HOMA: OR 1,33 (IC95% 0,83–2,12), $p=0,236$; Insulinemia: OR 1,06 (0,95–1,18), $p=0,284$; glucemia: OR 1,04 (0,991–1,092), $p=0,111$; HbA1c: OR 13,98 (0,98–200,09), $p=0,052$; LDL: OR 0,99 (0,97–1,01), $p=0,324$; edad: OR 0,97 (0,87–1,09), $p=0,648$

En el análisis de logística univariada con los puntos de corte clínicos se obtuvieron los siguientes resultados: HbA1c $\geq 5,7\%$: OR 7,14 (IC95% 1,65–30,88), $p=0,0085$; ApoE4 (sí vs no): OR 13,07 (1,51–112,80), $p=0,019$; glucemia $\geq 100 \text{ mg/dL}$: OR 3,25 (0,75–14,02), $p=0,114$; HOMA $\geq 2,5$: OR 1,63 (0,44–5,96), $p=0,464$; LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$: OR 0,39 (0,10–1,54), $p=0,179$; Insulinemia $\geq 25 \mu\text{U/mL}$: modelo inestable (prevalencia muy baja). (**Tabla 3**)

Tabla 3

	OR	p
HbA1c $\geq 5,7\%$	7,14 (IC95% 1,65–30,88)	$p=0,0085$
ApoE4 (sí vs no)	13,07 (1,51–112,80)	$p=0,019$
Glucemia $\geq 100 \text{ mg/dL}$	3,25 (0,75–14,02)	$p=0,114$
HOMA $\geq 2,5$	1,63 (0,44–5,96)	$p=0,464$
LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$	0,39 (0,10–1,54)	$p=0,179$
Insulinemia $\geq 25 \mu\text{U/mL}$	modelo inestable (prevalencia muy baja)	

Discusión

Los modelos contemporáneos de la EA, que integran factores de riesgo tanto prevenibles como genéticos, proponen que las variables periféricas ejercen una influencia significativa en los procesos neurodegenerativos centrales. Por lo tanto, la EA emerge como un trastorno metabólico sistémico. La neuroinflamación representa la vía convergente a través de la cual las variables sistémicas alteradas, como la resistencia a la insulina, contribuyen a la neurodegeneración. La señalización cerebral interrumpida de la insulina perjudica la salud neuronal y acelera la fisiopatología de la EA al aumentar la fosforilación de tau y exacerbar la disfunción mitocondrial. APO E4, el principal factor de riesgo genético asociado con la EA, es un predictor de la disminución temprana del metabolismo cerebral de la glucosa. A nivel molecular, ApoE4 altera la señalización de la insulina y reduce el aclaramiento de amiloide, lo que afecta la función de la enzima degradadora de insulina (IDE) y altera indirectamente el metabolismo lipídico. En este proceso de envejecimiento acelerado, la resistencia a la insulina se manifiesta tanto como causa como consecuencia. Por consiguiente, los marcadores sanguíneos asociados con trastornos del metabolismo de la glucosa, como la insulinemia, HOMA-IR y la hemoglobina glicosilada,

emergen como posibles marcadores del envejecimiento y factores de riesgo para el deterioro cognitivo y la EA.

Conclusiones

El genotipo ApoE4 y la presencia de HbA1c elevada muestran asociaciones positivas y estadísticamente significativas con el deterioro cognitivo en el análisis crudo. Niveles elevados de HOMA e Insulinemia se presentan con mayor frecuencia en el grupo de casos (coherente con RI), aunque sin significación en modelo univariado dada la variabilidad y el n.

Los resultados son consistentes con la hipótesis de que el perfil hiperglucémico crónico tomando como indicador HbA1c y la genética ApoE4 se relacionan con un mayor riesgo de deterioro cognitivo.

La presencia del genotipo ApoE4 podría predisponer a niveles elevados de HbA1c y este último sería un indicador de insulinoresistencia cerebral, envejecimiento acelerado y deterioro cognitivo. Es necesario ampliar la muestra actual para estimar modelos multivariados de CDR(≥ 1) con HOMA (o Insulinemia), ApoE4, edad, sexo y analizar el impacto de las variables de modalidad asociada.

Bibliografía

- Andrade, L. J. de O., de Oliveira, L. M., Bittencourt, A. M. V., Lourenço, L. G. de C., & de Oliveira, G. C. M. (2024). Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 18, e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
- 11, 105-111.
- Craft, S. (2007). Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: Potential mechanisms and implications for treatment. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 147-152. <https://doi.org/10.2174/156720507780362137>
- Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 11(2), 105-113. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020002>
- Dos Santos NM, Zocaratto MA, Denipote VC, Mendes JD, Spagnuolo FJ. (2021). Association Between Metformin and Prevention of Dementia in T2DM. *J Endocr Soc*. 2021, 5(1). <https://doi.org/doi:10.1210/jendso/bvab048.828>. PMID: PMC8089727. Jabeen, K., Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2022). Genetic mutations of APOEε4 carriers in cardiovascular patients lead to the development of insulin resistance and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(2), e22953. <https://doi.org/10.1002/jbt.22953>
- Kale, M. B., Bhondge, H. M., Wankhede, N. L., Shende, P. V., Thanekaer, R. P., Aglawe, M. M., Rahangdale, S. R., Taksande, B. G., Pandit, S. B., Upaganlawar, A. B., Umekar, M. J., Kopalli, S. R., & Koppula, S. (2024). Navigating the Intersection: Diabetes and Alzheimer's Intertwined Relationship. *Ageing Research Reviews*, 102415. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102415>
- Lira, David; Custodio, Nilton; Montesinos, Rosa; Torres, Hernando; Guerrero, Carlos; Moreno, Eduardo. & Diagnóstico (Perú) ; 49(4): 180-185, oct.-dic. 2010., 49(4), 180-185.
- Mantioli, M. N. P. S., & Nitri, R. (2015). Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(2), 96-102. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000003>
- Messier, C. (2003). Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Experimental Gerontology*,

38(9), 941-946. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00153-0](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00153-0)

- Morales G, I., Farías G, G., & Maccioni B, R. B. (2010). La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 48, 49-57.
- Muñoz-Jiménez, M., Zaarkti, A., García-Arnés, J. A., & García-Casares, N. (2020). Antidiabetic Drugs in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 49(5), 423-434. <https://doi.org/10.1159/000510677>
- Nehls, M. (2016). Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): Implications for prevention and curative therapy. *Journal of Molecular Psychiatry*, 4, 3. <https://doi.org/10.1186/s40303-016-0018-8>
- Rashtchian, A., Etemadi, M. H., Asadi, E., Binaei, S., Abbasi, M., Bayani, M., Izadi, E., Sadat-Madani, S.-F., Naziri, M., Khoshrovesh, S., Shirani, M., Asadi Anar, M., & Deravi, N. (2024). Diabetes mellitus and risk of incident dementia in APOE ϵ 4 carriers: An updated meta-analysis. *BMC Neuroscience*, 25(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12868-024-00878-9>
- Rhea, E. M., Torres, E. R. S., Raber, J., & Banks, W. A. (2020). Insulin BBB pharmacokinetics in young apoE male and female transgenic mice. *PloS One*, 15(1), e0228455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228455>
- Ryu, J. C., Zimmer, E. R., Rosa-Neto, P., & Yoon, S. O. (2019). Consequences of Metabolic Disruption in Alzheimer's Disease Pathology. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 16(3), 600-610. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00755-y>
- Schipper, H. M. (2011). Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 778-790. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.021>
- Smelt, A. H. M., & de Beer, F. (2004). Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: Clinical, biochemical, and genetic aspects. *Seminars in Vascular Medicine*, 4(3), 249-257. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861492>

Conflicto de intereses: los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

DELIRIUM: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EVALUACIÓN Y MANEJO

Raúl Alejandro Montaña Serrano

Hospital México Americano, Guadalajara, México

Introducción

El delirium es un desorden neurocognitivo agudo caracterizado por una alteración del estado de conciencia, atención y función cognitiva. Esta disfunción característicamente se desarrolla en un periodo corto de tiempo y tiende a fluctuar a lo largo del día. Usualmente es precipitado por alguna condición médica aguda como infecciones, cirugía o efectos adversos de alguna medicación y es favorecido por factores propios del paciente como la edad, presencia de patología sistémica crónica y antecedente de lesión cerebral o demencia¹. Su origen es multifactorial, involucrando neuroinflamación, desregulación de neurotransmisores y disrupción de la actividad neuronal².

Clínicamente, el delirio se puede presentar en 3 subtipos: hiperactivo, caracterizado por una marcada agitación psicomotriz y psicosis; hipoactivo, caracterizado por letargo y disminución en la actividad motora; y mixto, que presenta características de los dos anteriores de forma alterna³.

El delirio es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados, afectando de un 11 % a 25 % de los adultos mayores hospitalizados en pisos generales⁴ y hasta un 83,3 % en pacientes en unidades de cuidados intensivos⁵. Su impacto es profundo, asociándose con un incremento importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como una estancia hospitalaria más prolongada⁴.

El propósito de esta monografía es hacer una revisión acerca de las pautas actuales de evaluación y tratamiento del estado de delirio en pacientes hospitalizados.

Definición

El término delirium se deriva de la palabra latina *delirare*, que significa “salirse del surco”, y hace referencia a la desviación en la función y comportamiento que se observaba en estos pacientes⁶. Históricamente a esta condición se le ha conocido con múltiples nombres, como: estado delirante, encefalopatía séptica, encefalopatía metabólica aguda, estado confusional agudo, disfunción cerebral aguda, falla cerebral aguda y estatus mental alterado.

Esta falta de una terminología consistente ha llevado a dificultades en la unificación de los esfuerzos en investigación, por lo que en 2020 se estableció un consenso interdisciplinario con el fin de estandarizar las definiciones y facilitar la investigación, haciendo énfasis en la distinción del delirium y encefalopatía⁷.

Se define el delirium de acuerdo con los criterios del DSM-5 como un síndrome clínico caracterizado por una alteración aguda en la conciencia, atención y cognición que no se explican por otro trastorno neurocognitivo preexistente y que es consecuencia fisiológica directa de otra enfermedad, intoxicación o abstinencia de sustancias o exposición a una toxina⁸.

Mientras que el término encefalopatía hace referencia no a un síndrome clínico, sino a un proceso patobiológico cerebral agudo que puede manifestarse clínicamente como un delirium, niveles disminuidos de conciencia o coma⁷.

Fisiopatología del delirium

La fisiopatología del delirium es compleja, involucrando múltiples mecanismos interrelacionados entre los que destacan la neuroinflamación, la desregulación de neurotransmisores y la disrupción de la conectividad neuronal².

La neuroinflamación parece jugar un rol central en el inicio del proceso fisiopatológico del delirio, especialmente en el adulto mayor, donde la inflamación sistémica lleva a una activación de la microglía y los astrocitos a nivel cerebral, con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios y citocinas, entre las que destacan la interleucina-6, la proteína C reactiva y la S100B. Estas producen disrupción de la microcirculación cerebral y de la función de la barrera hematoencefálica², produciendo alteraciones en el flujo sanguíneo, oxigenación y metabolismo cerebral, así como disfunción de la propia actividad y conectividad neuronal^{6,9}.

El desbalance en los neurotransmisores es un fenómeno que también parece tener un rol central

en la génesis del delirium. La hipótesis de la desregulación colinérgica sugiere que una reducción en los niveles de acetilcolina contribuye al déficit atencional y a la disfunción neurocognitiva observada en estos pacientes, mientras que un exceso de actividad en las redes dopaminérgicas y de otros neurotransmisores como la serotonina puede asociarse con los síntomas psicóticos y la agitación¹⁰. La desregulación de la actividad noradrenérgica y gabaérgica puede explicar los estados de hiperactividad e hipoactividad que se observan durante el curso de la enfermedad^{2,11}.

En el adulto mayor estos mecanismos se ven exacerbados por cambios propios de la edad, como el envejecimiento neuronal, que limita la resiliencia de las redes neurales a cambios inducidos por estresores agudos^{6,11}. Asimismo, estudios en modelos animales de neurodegeneración muestran que tanto la microglía como los astrocitos pueden encontrarse predispuestos a tener respuestas más exageradas a estímulos proinflamatorios¹². Estos factores pueden amplificar los efectos de la neuroinflamación y el desbalance en las redes de neurotransmisores, favoreciendo la aparición del delirium^{6,13}.

Factores de riesgo para delirium

El riesgo de presentar delirium está determinado por factores predisponentes, es decir, las características particulares del paciente, y factores precipitantes, es decir, el insulto agudo que desencadena el cuadro^{3,6}.

Los factores predisponentes para delirium incluyen edad avanzada, limitación cognitiva asociada a demencia o a un retraso del neurodesarrollo, fragilidad, comorbilidad sistémica (incluyendo enfermedad cardiovascular y renal), depresión y otras condiciones psiquiátricas, antecedente de abuso de alcohol u otras sustancias, estatus nutricional deficiente y limitación visual o auditiva^{6,14}. Asimismo, estudios de neuroimagen indican que el riesgo de delirium se ve incrementado en individuos con atrofia cerebral o una alta carga de lesiones en sustancia blanca¹⁵.

Los factores precipitantes del delirio incluyen una amplia gama de insultos orgánicos y, de forma común, se logra identificar más de un factor precipitante en un mismo paciente. Entre los factores que destacan se encuentran enfermedades sistémicas como sepsis, hipoglucemia, falla orgánica y desequilibrio hidroelectrolítico, así como deshidratación, cirugía, procedimientos invasivos (como catéteres urinarios), sujeción, privación del sueño,

estrés emocional y dolor no tratado^{14,16}.

Los efectos adversos o la abstinencia a drogas, en particular benzodiacepinas, dihidropiridinas, antihistamínicos y opioides, también son factores precipitantes importantes^{6,17}. Por último, el delirium también puede acompañar a patologías neurológicas primarias como eventos cerebrovasculares⁶.

Clínica del delirium

Si bien el delirium es una entidad clínicamente heterogénea, con formas de presentación variables entre diferentes pacientes, existen cuatro características claves que lo distinguen:

Inatención: es la principal característica del delirium; el paciente la manifiesta como una incapacidad para enfocar, mantener o cambiar el foco de la atención^{3,6,14}.

Desorganización: el paciente puede manifestar confusión, desvarío, discurso incoherente, procesos de pensamiento desorganizados o erráticos, así como alteraciones sensorio-perceptuales como alucinaciones y delirios^{3,6,14}.

Alteración del estado de conciencia: el paciente puede presentar desde un estado de hipervigilancia e hiperactividad, caracterizado por agitación e inquietud, hasta un estado de hipoactividad, caracterizado por somnolencia, letargo y reducción de la actividad motora^{3,6,14}.

Fluctuación: los síntomas del delirium tienden a variar en intensidad a lo largo del día, con periodos de relativa lucidez entremezclados con periodos de confusión o letargo^{3,6,14}.

De acuerdo con sus características clínicas, el delirium puede clasificarse, según el tipo de alteración motora, en 3 subtipos:

Delirium hiperactivo: se caracteriza por un incremento en la actividad motora, manifestado como agitación, inquietud y, en ocasiones, comportamiento agresivo. Los pacientes pueden exhibir hipervigilancia y respuestas exageradas a estímulos. Las alucinaciones y los delirios son más frecuentes en este subtipo^{14,18}. Más frecuentemente se encuentra asociado a falla orgánica, abstinencia de drogas y edad relativamente más joven¹⁹.

Delirium hipoactivo: se caracteriza por una disminución en la actividad motora, con letargo y disminución en la reactividad. Los pacientes pueden parecer somnolientos o apáticos.

Este subtipo se encuentra más asociado a antecedentes de demencia, evento cerebrovascular e infecciones sistémicas y tiende a tener un peor pronóstico, incluyendo mayores tasas de mortalidad que su contraparte hiperactiva¹⁸⁻²⁰.

Delirium mixto: presenta características tanto de delirio hiperactivo como hipoactivo, con el paciente fluctuando entre estados de agitación y letargo^{14,18}. Se encuentra más asociado a intoxicación o efectos adversos de medicamentos y a alteraciones metabólicas, así como a mayor duración de los síntomas y peor pronóstico en términos de hospitalización prolongada y mortalidad^{19,20}.

La duración del delirium es variable; aunque la mayoría de los episodios duran unos días, hasta un 20 % de los pacientes puede presentar un curso persistente de semanas o meses²¹.

Evaluación y diagnóstico del delirium

El abordaje inicial del paciente con sospecha de delirium debe considerar las posibles causas precipitantes y los diagnósticos diferenciales. La historia clínica debe enfocarse en establecer el estado mental basal del paciente, ya que la demencia es a la vez un factor de riesgo y un diagnóstico diferencial de delirium¹⁴, así como identificar síntomas de infección o falla orgánica. Se debe prestar especial atención al listado de medicamentos, así como a cambios recientes en los mismos^{14,16}.

Además de la exploración neurológica, la exploración física debe orientarse a descubrir datos de infección o falla orgánica. Los estudios de gabinete iniciales deben incluir biometría hemática, niveles de electrolitos séricos, pruebas de función hepática y renal, glucemia y uroanálisis. De acuerdo con la sospecha diagnóstica, otros estudios como electrocardiograma, radiografía de tórax y perfil toxicológico pueden estar indicados^{3,14,16}.

Si la evaluación inicial no revela la causa precipitante o el cuadro clínico hace sospechar un diagnóstico alternativo, se encuentran indicados estudios adicionales. La resonancia magnética de cráneo con o sin gadolinio resulta útil para descartar lesiones estructurales. El electroencefalograma está indicado en pacientes con un estado de encefalopatía inexplicable, ya que permite descartar un estado epiléptico no convulsivo y estadificar el grado de encefalopatía. Finalmente, una punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo debe considerarse en todo paciente con sospecha de neuroinfección o encefalitis autoinmune^{4,6,14,16}.

Para hacer el diagnóstico definitivo del delirium se requiere el uso de una herramienta formal como el Método de Evaluación de Confusión (CAM, por sus siglas en inglés), la cual se basa en dos criterios indispensables²²:

1. Comienzo agudo con evolución fluctuante.
2. Presencia de inatención.

Además, al menos uno de dos criterios adicionales: pensamiento desorganizado, o alteración del nivel de conciencia²².

1. Otra herramienta que se puede utilizar para formalizar el diagnóstico son los criterios diagnósticos delineados en el DSM-5⁸:
2. Alteración en la atención y la conciencia.
3. Desarrollo en un corto período de tiempo (generalmente horas a días) y tendencia a la fluctuación en severidad a lo largo del día.
4. Alteración cognitiva adicional, como déficits de memoria, orientación, lenguaje, percepción o capacidad visuoespacial.
5. El cuadro no es explicable por otro trastorno neurocognitivo preexistente y no ocurre en el contexto de un nivel de conciencia severamente reducido, como el coma.
6. Existe evidencia de una causa desencadenante subyacente, como una afección médica, intoxicación o abstinencia de sustancias o exposición a toxinas.

Manejo del paciente con delirium

Dado que el delirio afecta al menos a uno de cada siete pacientes hospitalizados en piso general y a al menos la mitad de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, su manejo representa una gran parte de la carga de trabajo del personal de salud⁶.

El primer paso en el tratamiento del paciente con delirium es el manejo de la causa subyacente: brindar tratamiento al proceso infeccioso, corregir las anormalidades metabólicas y suspender todos los medicamentos no esenciales que pudieran desencadenar delirium, particularmente aquellos con actividad anticolinérgica, opioides y benzodiacepinas^{14,22}. Se debe tener en cuenta que cada nueva medicación añadida al manejo del paciente conlleva el riesgo de exacerbar o prolongar el delirium²².

Tradicionalmente el manejo de los síntomas del delirium se ha dividido en medidas farmacológicas y no farmacológicas; sin embargo, en la actualidad el enfoque farmacológico no se encuentra apoyado por guías de práctica clínica o evidencia concreta, por lo que no existe consenso sobre si el delirium debe tratarse necesariamente con uno o más fármacos⁶.

Las guías actuales proponen una estrategia multidimensional que hace énfasis en las medidas no farmacológicas y que puede o no incorporar el uso de fármacos de acuerdo con la situación clínica del paciente^{6,23}:

Reorientación y estimulación cognitiva: orientación frecuente del paciente en el tiempo y el espacio mediante relojes, calendarios y recordatorios, así como la participación de la familia para proporcionar un entorno familiar y reconfortante^{23,24}.

Optimización del sueño: minimizar intervenciones nocturnas, reducir ruido y luz en el entorno y establecer rutinas de sueño, lo cual mejora la calidad del descanso^{23,25}.

Movilización temprana: movilización y rehabilitación física tempranas, componentes clave para reducir la inmovilidad, un factor de riesgo significativo para delirium^{23,25}.

Corrección de déficits sensoriales: proporcionar ayudas auditivas y visuales, como auxiliares auditivos y anteojos, para mejorar la percepción sensorial y reducir la confusión^{23,26}.

Intervenciones ambientales: crear un ambiente tranquilo y familiar, limitar cambios de personal, minimizar el ruido y, de ser posible, contar con una ventana que permita al paciente orientarse respecto al momento del día y el lugar donde se encuentra^{23,24}.

Evaluación y manejo del dolor: manejo oportuno y adecuado del dolor y la incomodidad mediante fármacos analgésicos apropiados y medidas no farmacológicas como movilización y terapia física^{23,24}.

Fármacos: el manejo farmacológico debe considerarse solo cuando los beneficios superan los riesgos, especialmente cuando la agitación supone un riesgo para el paciente o el personal de salud^{6,23,24}. Los antipsicóticos son el pilar del tratamiento farmacológico del delirium. El

haloperidol es el fármaco más utilizado debido a su versatilidad en la administración y su perfil de efectos secundarios relativamente favorable, con menos efectos anticolinérgicos y sedantes²⁷.

Los antipsicóticos de segunda generación, como risperidona y olanzapina, también son utilizados y pueden tener un menor riesgo de causar sedación y menos efectos extrapiramidales^{23,24,27}. Respecto a la quetiapina, la evidencia es conflictiva: un estudio aleatorizado controlado comparó quetiapina con haloperidol, encontrando que ambos fármacos eran igualmente efectivos para reducir los síntomas del delirium, con la quetiapina reduciendo el tiempo de estancia en UCI y prolongando las horas de sueño²⁸. Otro estudio retrospectivo no encontró ventajas significativas de la quetiapina sobre otros antipsicóticos en términos de eficacia y seguridad²⁹.

La dexmedetomidina, un agonista alfa-2, ha mostrado eficacia en el tratamiento del delirium, especialmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos; sin embargo, presenta una tasa de abandono más alta debido a efectos secundarios³⁰.

Respecto a la prevención del delirium en el paciente hospitalizado, esta sigue pautas muy similares a su manejo: adecuación del ambiente, mejora en la calidad del sueño, manejo oportuno del dolor, prevención de la privación sensorial, movilización temprana tras intervenciones quirúrgicas y evitar, en la medida de lo posible, procedimientos invasivos como sondas y catéteres^{3,23,25}.

En la actualidad no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar el uso de fármacos como medida preventiva para el delirium. Una revisión sistemática llevada a cabo en 2019 concluyó que la evidencia actual no apoya el uso de antipsicóticos para la prevención del delirio³¹.

Conclusiones

A pesar de que el delirium es una condición reconocida desde tiempos de la antigua Roma y que actualmente afecta a un gran porcentaje de los pacientes hospitalizados, aún existe un importante desconocimiento respecto a sus características entre el personal de salud. Además, persiste una falta de unificación de conceptos respecto a su nomenclatura, lo que dificulta la unificación de los esfuerzos de investigación.

Se vuelve necesaria la difusión de prácticas clínicas correctas respecto a su abordaje y manejo por parte del personal de salud que brinda atención a pacientes hospitalizados, en particular a adultos

mayores, haciendo especial énfasis en las medidas preventivas y en la importancia de las intervenciones no farmacológicas.

Bibliografía

1. Alghadeer, S., Almesned, R. S., Alshehri, E. A., & Alwhaibi, A. (2024). Evaluation of the efficacy and safety of quetiapine in the treatment of delirium in adult ICU patients: A retrospective comparative study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/jcm13030802>
2. Bellelli, G., Brathwaite, J. S., & Mazzola, P. (2021). Delirium: A marker of vulnerability in older people. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 626127. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.626127>
3. Chen, T. J., Traynor, V., Wang, A. Y., et al. (2022). Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for preventing delirium in critically ill adults: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 131, 104239. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104239>
4. Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica*, 119(6), 737–754. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0674-1>
5. Clegg, A., & Young, J. B. (2011). Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age and Ageing*, 40(1), 23–29. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>
6. Cole, M. G., Bailey, R., Bonnycastle, M., et al. (2015). Partial and no recovery from delirium in older hospitalized adults: Frequency and baseline risk factors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2340–2348. <https://doi.org/10.1111/jgs.13791>
7. Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., et al. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), e825–e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
8. Douglas, V. C., & Josephson, S. A. (2010). Delirium. *Continuum*, 16(2), 120–134. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000368215.71588.22>
9. Fenta, E., Teshome, D., Kibret, S., et al. (2025). Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly surgical patients. *Scientific Reports*, 15(1), 1400. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84554-2>
10. First, M. B. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(9), 727–729. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a2168a>
11. Fuchs, S., Bode, L., Ernst, J., Marquetand, J., von Känel, R., & Böttger, S. (2020). Delirium in elderly patients: Prospective prevalence across hospital services. *General Hospital Psychiatry*, 67, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.010>
12. Glynn, K., McKenna, F., Lally, K., et al. (2021). How do delirium motor subtypes differ in phenomenology and contributory aetiology? A cross-sectional, multisite study of liaison psychiatry and palliative care patients. *BMJ Open*, 11(4), e041214. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041214>
13. Grover, S., Sharma, A., Aggarwal, M., et al. (2014). Comparison of symptoms of delirium across various motoric subtypes. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(4), 283–291. <https://doi.org/10.1111/pcn.12131>
14. Hennessy, E., Griffin, É. W., & Cunningham, C. (2015). Astrocytes are primed by chronic neurodegeneration to produce exaggerated chemokine and cell infiltration responses to acute stimulation with the cytokines IL-1 β and TNF- α . *Journal of Neuroscience*, 35(22), 8411–8422. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2745-14.2015>
15. Huang, D. D., & Fischer, P. E. (2022). Management of delirium in the intensive care unit. *Surgical Clinics of North America*, 102(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.09.006>
16. Jaqua, E. E., Nguyen, V. T. N., & Chin, E. (2023). Delirium in older persons: Prevention, evaluation, and management. *American Family Physician*, 108(3), 278–287.
17. Keenan, C. R., & Jain, S. (2022). Delirium. *Medical Clinics of North America*, 106(3), 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.12.003>
18. la Cour, K. N., Andersen-Ranberg, N. C., Weihe, S., et al. (2022). Distribution of delirium motor subtypes in the intensive care unit: A systematic scoping review. *Critical Care*, 26(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03931-3>
19. Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of delirium: Review of current etiologic theories and com-

- mon pathways. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1190–1222. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.09.005>
20. Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in hospitalized older adults. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1456–1466. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl605501>
 21. Nitchingham, A., Kumar, V., Shenkin, S., Ferguson, K. J., & Caplan, G. A. (2018). A systematic review of neuroimaging in delirium: Predictors, correlates and consequences. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1458–1478. <https://doi.org/10.1002/gps.4724>
 22. Oh, E. S., Needham, D. M., Nikoos, R., et al. (2019). Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 171(7), 474–484. <https://doi.org/10.7326/M19-1859>
 23. Peden, C. J., Miller, T. R., Deiner, S. G., Eckenhoof, R. G., & Fleisher, L. A. (2021). Improving perioperative brain health: An expert consensus review of key actions for the perioperative care team. *British Journal of Anaesthesia*, 126(2), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.037>
 24. Ramírez-Bermúdez, J., Pérez-Neri, I., Montes, S., et al. (2019). Dopaminergic hyperactivity in neurological patients with delirium. *Archives of Medical Research*, 50(8), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.11.002>
 25. Sadlonova, M., Duque, L., Smith, D., et al. (2022). Pharmacologic treatment of delirium symptoms: A systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 79, 60–75. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2022.10.010>
 26. Slooter, A. J. C., Otte, W. M., Devlin, J. W., et al. (2020). Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: Statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 1020–1022. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>
 27. Smith, C. J., Hodge, D., Harrison, F. E., & Williams Roberson, S. (2024). The pathophysiology and biomarkers of delirium. *Seminars in Neurology*, 44(6), 720–731. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791666>
 28. Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., et al. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 90. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>
 29. Wu, Y. C., Tseng, P. T., Tu, Y. K., et al. (2019). Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 526–535. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4365>
 30. Zaal, I. J., Devlin, J. W., Peelen, L. M., & Slooter, A. J. C. (2015). A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Critical Care Medicine*, 43(1), 40–47. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000625>
 31. Zakhary, T., Ahmed, I., Luttfi, I., & Montasser, M. (2024). Quetiapine versus haloperidol in the management of hyperactive delirium: Randomized controlled trial. *Neurocritical Care*, 41(2), 550–557. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-01948-w>