

Presentación clínica e identificación del delirium en el cáncer avanzado

C. CENTENO, F. VARA, P. PÉREZ, A. SANZ¹, E. BRUERA²

Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor. Hospital Los Montalvos. Salamanca

¹Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid

²Department of Palliative and Rehabilitation Medicine. The University of Texas. M. D. Anderson Cancer Center. Houston. Texas, EE.UU.

RESUMEN

El delirium en el cáncer avanzado es generalmente mal identificado e infratratado. Supone una de las causas más importantes de ingreso hospitalario (26-44%) y es el cuadro psiquiátrico más frecuente en la fase terminal. El delirium se caracteriza por el trastorno del nivel de consciencia de la cognición y la percepción, con inicio brusco y curso fluctuante. Es posible establecer relación entre el episodio y los fármacos utilizados, algunas alteraciones metabólicas o la enfermedad de base. En el cáncer avanzado el delirium suele ser de causa multifactorial y los opioides están implicados en la mayoría de los casos (60%). Estudios prospectivos recientes han demostrado que los episodios de delirium pueden ser reversibles hasta en el 50% de los casos.

Muchas veces el delirium es evidente pero otras muchas veces pasa desapercibido a médicos y enfermeras. Se puede mejorar en la detección del síndrome mediante un correcto uso de la terminología, el desarrollo de programas formativos en el equipo e incorporando a la rutina diaria el uso de test de función cognitiva. El mini examen cognoscitivo (MEC), o minimal, es un test bien conocido y ampliamente utilizado en diferentes especialidades y ha quedado establecido como la prueba estándar para la detección del delirium en pacientes de cáncer que reciben opioides. En cualquier caso, el diagnóstico es siempre clínico y se hace junto a la cama del paciente después de recoger cuidadosamente la historia de los acontecimientos. Es crucial poder comparar con la situación basal previa para poder detectar cambios en el estado mental del paciente. Cuando se fracasa sistemáticamente en el reconocimiento de los episodios de delirium, el control sintomático de los pacientes (agitación, insomnio, intranquilidad, confusión, etc.) puede ser imposible de alcanzar. Las consecuencias de esta ineficacia resultan nefastas para los enfermos y deletéreas para el equipo.

Med Pal 2003; Vol. 10, pp. 24-35

PALABRAS CLAVE:

Delirium. Agitación. Estado confusional. Síntomas neuropsiquiátricos. Cáncer avanzado.

INTRODUCCIÓN

El delirium es el estado confusional agudo que resulta de una disfunción orgánica cerebral difusa. Se trata de un tema de estudio e interés creciente para Medicina

ABSTRACT

The delirium is under treated and poorly identified in terminal cancer. Many times requires hospitalisation (26-44%) and it is the most frequent psychiatric diagnosis at the end of life. Delirium is characterized by a disturbance of consciousness, cognition, and perception, with fluctuating course and sudden start. Usually it is possible to find a relation between delirium episode and drugs, metabolic disturbances, or the cancer itself. In advanced cancer, a multifactorial etiology is most common, but opioids are implicated in more than 60% of the cases. Almost 50% of the episodes of delirium are reversible as it is shown in recent prospective studies.

Often the delirium is evident but other times delirium episodes are not detected by physicians or nurses. However, it is possible to improve recognition with the use of the proper terminology, team training in delirium recognition, and assessing cognitive function with the Mini-Mental State Examination (MMSE) or others. This test in most settings, is recommended as the test of choice for detecting changes in cognitive function. Anyway, delirium diagnosis is clinical and bedside made, after a careful history looking at the clinical course and comparing with the previous situation. When we fail to detect and treat delirium, symptoms control (restlessness, confusion, sleep disturbances, unease, etc.) may be impossible. The consequences are distressing for the patient and destructive for the team.

KEY WORDS:

Delirium. Agitation. Confusional status. Psychiatric symptoms. Advanced cancer.

Interna, Cuidados Paliativos y otras especialidades. En la situación final de la vida, pocos síntomas son tan difíciles de diagnosticar y tratar, ni deterioran tan gravemente el bienestar del paciente y familia en sus últimos días, como el delirium. El delirium supone una de las primeras causas de ingreso hospitalario en una Unidad de Paliativos (1) y es el cuadro psiquiátrico más frecuente en la fase terminal (2), por encima de los trastornos de adaptación, la depresión o

Recibido: 03-09-02
Aceptado: 18-03-02

los trastornos de ansiedad. El estado de confusión aguda del paciente puede sorprender o asustar más que el dolor u otros problemas, dificulta la correcta valoración del paciente e impide su participación en la toma de decisiones respecto a su enfermedad. También puede suponer una separación prematura entre el enfermo y quien le cuida porque muchas veces resulta imposible comunicarse con un paciente con delirium. Una rápida identificación de la situación de delirium y un abordaje apropiado puede aliviar rápidamente la situación y en muchos casos revertirla.

La situación de delirium ha sido estudiada en profundidad en pacientes ancianos con diversos grados de deterioro de sus funciones superiores (3-6). También en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos (7,8) o en relación a la toxicidad de algunos fármacos (9). Sobre el delirium que se presenta en el cáncer, en el cáncer avanzado o en cualquier patología avanzada al final de la vida, se ha investigado menos, aunque en los últimos tres o cuatro años se ha profundizado con mayor interés desde psiquiatría (10), medicina interna (11,12) o neurología (13).

El objetivo de esta revisión es difundir los últimos avances realizados sobre la situación de delirium en el cáncer avanzado y al final de la vida, sin dejar de dar una perspectiva global que señale aspectos conceptuales y etiopatogénicos. Se pretende facilitar la detección y la comprensión del síndrome a internistas, oncólogos, especialistas en medicina familiar, equipos de Cuidados Paliativos, etc.

CONCEPTO DE DELIRIUM

El término "delirium" define mejor lo que hasta hace poco se denominaba como encefalopatía, síndrome confusional agudo, fallo cognitivo o fracaso cerebral. Estos términos se utilizaban para referirse al síndrome delirium en la práctica clínica y en las publicaciones. Aun siendo válidos, estos términos pueden resultar equívocos por señalar aspectos parciales de un cuadro más amplio. En los últimos años, se ha revisado el concepto y se ha llegado a una clarificación y unificación terminológica (14). Siguiendo los nuevos criterios de DSM-IV (*Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales*, cuarta edición) (15) actualmente los autores se refieren a un mismo síndrome con el término delirium y lo clasifican entre los trastornos de la consciencia. Los criterios que enumera la DSM-IV para establecer el diagnóstico delirium se muestran en la tabla I. Se diagnostica delirium cuando existe un trastorno del nivel de consciencia y de la atención, al tiempo que hay una alteración en la cognición y/o en la percepción, que se presenta con inicio brusco y curso fluctuante, pudiendo establecerse relación con la enfermedad, alteración metabólica, efecto secundario de un fármaco, etc.

En un trabajo se ha revisado la relación entre administración de opioides y trastornos cognitivos en pacientes oncológicos (16). En enfermos de cáncer no terminal, al iniciar un tratamiento con opioides o aumentar su dosis, aparecen con frecuencia sutiles indicios de deterioro cognitivo, que muchas veces revierten espontáneamente en los primeros días. En el cáncer avanzado, en cambio, la disfunción cognitiva en relación con el tratamiento opioide se muestra en forma de delirium multifactorial. El delirium en situación terminal sería la misma manifestación de neurotoxicidad opioide pero de una intensidad superior.

Con el término delirium significamos la insuficiencia o

TABLA I

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DELIRIUM DEBIDO A MÚLTIPLES ETIOLOGÍAS SEGÚN DSM IV (15)

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

fallo cerebral que se manifiesta en la pérdida brusca de funciones superiores. La agitación terminal o el delirium terminal, o mejor, el delirium en *situación de últimos días*, es como *el sello* o la marca de la agonía (17). La mayoría de los pacientes de cáncer fallecen por insuficiencia múltiple y el órgano noble por excelencia, el cerebro, no es ajeno a este fracaso orgánico global. En los últimos días casi todos los pacientes sufren una disfunción cerebral difusa. Se ha discutido si el delirium y la agitación terminal son entidades distintas, o si son simplemente el mismo problema en distintos momentos de la historia natural de la enfermedad de un paciente. No es clara la respuesta a esta cuestión (18). Parece que pacientes que fallecen con delirium experimentan episodios previos que se resuelven totalmente. En cualquier caso cuando aparece delirium en la situación de últimos días, aún tratándose de un fenómeno similar al de fases previas de la enfermedad, se debe establecer un abordaje algo diferente, más sencillo o menos agresivo, en cuanto a la evaluación del enfermo, las investigaciones a realizar o el propio manejo farmacológico del delirium. La identificación del delirium como complicación final o terminal se establece *a posteriori* con seguridad, pero mientras, el clínico muchas veces trabaja con la duda y debe fijarse bien en la condición del paciente para identificar su momento evolutivo y actuar de modo apropiado. También orienta la actitud terapéutica el conocer previamente los deseos del paciente respecto a preservar su función cognitiva y nivel de consciencia. Recientemente se han señalado factores culturales para explicar algunas diferencias encontradas entre enfermos de distintos países (19). Algunos pacientes pueden preferir estar más dormidos, mientras que otros dan mayor importancia a mantener como sea un grado de comunicación suficiente.

INCIDENCIA Y REVERSIBILIDAD. EL DELIRIUM COMO FACTOR PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA

La incidencia del delirium en el cáncer varía según el momentos evolutivos que se considere o el entorno en el que se valore al paciente. Se conoce la incidencia del delirium en población anciana hospitalizada (22%) (20), en personas mayores sometidas a cirugía (30-60%) (21) y también en ancianos en situación terminal (28%) (22). Entre los enfermos con cáncer que precisan valoración psiquiátrica, el delirium es el segundo diagnóstico más frecuente (17%), sólo superado por los trastornos de adaptación (23). En cambio, en pacientes con cáncer terminal el delirium es más prevalente: se estima que entre el 26 y el 44% de los enfermos tienen delirium cuando ingresan en un centro asistencial (2). La tasa varía según el tipo de recurso hospitalario que se considere y el momento evolutivo en el que se estudie a los enfermos (24-26). Los datos de algunos trabajos se muestran en la tabla II. En situación de últimos días (27,28) hasta el 83% de los enfermos padece delirium. En resumen, la incidencia de delirium aumenta con el

deterioro de la condición general del enfermo y es mayor cuanto más terminal es la situación del paciente.

Sobre la reversibilidad del delirium en el cáncer, tres estudios prospectivos (24-26) han confirmado los datos preliminares que se tenían. Se ha demostrado que el delirium detectado al ingreso en una Unidad de Paliativos es reversible con maniobras sencillas en el 50% de los casos (25), particularmente cuando entre sus desencadenantes se encuentra el uso de opioides, otros fármacos psicoactivos o la deshidratación (24). El delirium revierte peor si ha habido episodios previos, si guarda relación con encefalopatía hipoxémica o alteraciones metabólicas. Un cuarto estudio (28) mostró que la recuperación del delirium se consigue con más frecuencia en los casos precipitados por medicación e hipercalcemia. Otros estudios realizados sobre delirium en pacientes ancianos hospitalizados habían encontrado un porcentaje de episodios totalmente reversibles de delirium del 20%, de ellos, 4% antes del alta hospitalaria y el resto requirieron entre tres y seis meses de convalecencia (29). En situación de últimas horas o días de vida, el delirium puede no ser reversible

TABLA II
INCIDENCIA DEL DELIRIUM SEGÚN ALGUNOS ESTUDIOS CON POBLACIÓN ANCIANA Y EN EL CÁNCER AVANZADO

Autor y año	Patología	n	Edad (media)	Momento y tipo de evaluación	Ubicación	Criterios diagnósticos	Frecuencia
Levkoff, 1992 (29)	Ancianos	325	-	Evaluación inicial	Centro de larga estancia	Criterios DSM-III	10,5%
O'Keeffe, 1997 (30)	Ancianos	225	-	Evaluación al ingreso	Servicio de Urgencias	Criterios DSM-III	18%
Francis, 1990 (20)	Ancianos	229	-	-	Hospital general	-	22%
Melitieri, 2000 (22)	Ancianos enfermedad terminal	60	73,6	Ingreso	Hospice (x)	MMSE (x), criterios DSM-IV	28%
Marcantonio, 2001 (21)	Ancianos con cirugía de cadera	126	79	Postoperatorio, randomizado	Servicio de Traumatología	MMSE (x), MDAS	32-50%
Cobb JL, 2000 (1)	Cáncer avanzado	210	-	Retrospectivo, ingreso	Hospice (x)	Juicio Clínico	20%
Caraceni, 2000 (32)	Cáncer avanzado	393	-	Estudio transversal, multicéntrico	Programas de C. Paliativos	Confusion Assessment Method	28%
Minagawa, 1996 (2)	Cáncer avanzado	93	-	1ª semana de ingreso	Hospital General	MMSE(x), criterios DSM-III-R	28%
Sharnill 2001 (26)	Cáncer avanzado	50	65	Ingreso	UCP (+)	Bedside Confusion Scale	32%
Lawlor, 2000 (24)	Cáncer avanzado	104	62	Ingreso	UCP (+)	MMSE(x), entrevista y criterios DSM IV	42%
Bruera, 1992 (27)	Cáncer avanzado	47	-	Últimas 2 semanas de vida	UCP	MMSE(x)	83%
Morita, 2001 (28)	Cáncer avanzado	237	?	Prospectivo, toda la hospitalización	Hospice (x)	Protocolo estructurado	86% (1)

(+) UCP: Unidad de Cuidados Paliativos; (x) Hospice: centro monográfico para enfermos terminales, generalmente de media-larga estancia. (x) MMSE: *Mini-Mental Status Examination*

(1) Dato de prevalencia: episodios de delirium en seguimiento hasta éxitus

por la influencia de procesos también irreversibles como un fallo multiorgánico.

El delirium es un marcador independiente de mayor riesgo de mortalidad en pacientes mayores hospitalizados, especialmente intenso en enfermos en los que no existe demencia previa (30,31). En ancianos en situación terminal es el factor pronóstico más válido que el índice de Karnofsky, el número de síntomas o la edad (22). En enfermos con cáncer avanzado se ha probado, recientemente también, que el delirium es un predictor independiente de mal pronóstico a corto plazo (32). En un estudio los pacientes del grupo con delirium tuvieron una media de supervivencia de 21 días; el grupo sin delirium, 39 días. Otros trabajos también muestran hallazgos coincidentes (24). Antes de disponer de estos datos, las escalas pronósticas desarrolladas para clasificar enfermos de cuidados paliativos, como *Palliative Prognostic Score (PaP Score)* (33), no consideraban el valor del delirium en la predicción de la supervivencia. Hoy se sabe que cuando se combina el PaP Score con la evaluación de la función cognitiva, el médico puede predecir más correctamente la supervivencia a 30 días: por encima del 70% de los casos (32). Será necesario desarrollar en el futuro índices sencillos que incluyan también el delirium entre las variables con valor predictivo a considerar.

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA DEL DELIRIUM

El delirium puede presentarse en pacientes sin patología cerebral previa, pero es más frecuente en los que presentan una enfermedad de base como la demencia. Es más frecuente en ancianos, probablemente debido a alteraciones fisiológicas de los neurotransmisores cerebrales relacionadas con la edad, a la pérdida neuronal senil y a la presencia de enfermedades concomitantes. En los enfermos de cáncer el delirium puede deberse a metástasis cerebrales o tumores, a la repercusión sistémica del proceso oncológico, o a la influencia de múltiples factores que pueden causar o desencadenar el delirium. La edad avanzada, la demencia o cualquier otro déficit cognitivo previo en el enfermo de cáncer aumentan el riesgo de padecer delirium (34).

El delirium se ha considerado como un respuesta inespecífica y estereotipada del cerebro a diferentes agresiones. No está clara la vía por la cual un tumor a distancia afecta la fisiología cerebral, pero las citoquinas y productos derivados de la inflamación podrían tener un papel en el delirium en el cáncer avanzado como señala una reciente revisión (35). De hecho se siguen comunicando casos en los que los tratamientos con interleukina dos (36) e interferón alfa (37) se asocian con el desarrollo de cuadros reversibles de delirium. El conocimiento del mecanismo íntimo fisiopatológico que subyace en el delirium, permanece desconocido. La lesión responsable del delirium es más funcional que estructural, lo que dificulta aún más su estudio. Técnicas basadas en el metabolismo tisular cerebral tales como la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), o la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón único (SPET), aún no han sido específicamente aplicadas al estudio del delirium. Serán interesantes estos estudios en un futuro. Los datos más relevantes sobre la fisiopatología del delirium arrancan de los trabajos de Engel y Romano en 1946 y son los siguientes: existencia de un enlentecimiento difuso de la actividad cere-

bral en el delirium que, a su vez, se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo; que eran reversibles; que dicha alteración no es enfermedad subyacente-específica y que uno de los posibles mecanismos podría corresponder a una disminución del metabolismo oxidativo cerebral. En el EEG pueden distinguirse patrones diversos de enlentecimiento para delirium multi-factorial y para demencia, y estos patrones son diferentes a su vez de otros tipos de delirium como el delirium *tremens* (38).

De las diversas hipótesis planteadas hoy en día para explicar la etiopatogenia del delirium (inflamatorias, infecciosas, alteración en neurotransmisores,...), la que se asienta sobre una mayor evidencia es la hipótesis colinérgica, según la cual el delirium estaría mediatizado por un déficit de acetilcolina o un predominio de la dopamina (39). La teoría colinérgica tiene gran fuerza, pues experimentalmente se ha causado delirium con anticolinérgicos, y se ha revertido con agonistas colinérgicos (fisostigmina) o neurolépticos. También, los niveles séricos aumentados de actividad anticolinérgica se encuentran asociados con confusión postoperatoria. Muchos medicamentos tienen actividad anticolinérgica y se han descritos casos de delirium tras su utilización (40). La deficiencia de tiamina, la hipoxia y la hipoglucemia también reducen la acetilcolina. El exceso de dopamina explicaría por qué los bloqueadores dopaminérgicos como el haloperidol pueden mejorar los síntomas del delirium, o aparecer con la intoxicación con dopaminérgicos (L-dopa); también los sistemas dopaminérgicos se relacionan con el mantenimiento de la atención. El receptor GABA también parece estar implicado en el delirium, por ejemplo en la encefalopatía hepática (41) y en la agitación intratable con midazolam (42). Además del desbalance entre dopamina y acetilcolina, se ha hablado también de un estado de hipercortisolismo facilitado por estrés o medicación, de alteraciones del flujo sanguíneo del parénquima cerebral, etc.

Sea como fuere la progresión del cáncer va acompañada de una insuficiencia orgánica múltiple en la que participa el cerebro muchas veces. Desde un punto de vista práctico el comportamiento del cerebro de un enfermo con cáncer avanzado es similar al del paciente anciano: extremadamente sensible a cualquier cambio o agresión que altere la homeostasis neuronal. El fallo multiorgánico del cáncer avanzado por sí solo puede justificar el delirium. Sin embargo, hay unanimidad en considerar el delirium en el cáncer avanzado como un proceso multifactorial (11). Los diferentes factores precipitantes o desencadenantes actúan sobre un órgano debilitado por la afectación general. Algunas de las causas más importantes en el cáncer avanzado se relacionan en la tabla III. Un estudio prospectivo y retrospectivo en pacientes con cáncer (43) muestra que en uno de cada tres enfermos con alteración de su estatus mental se puede detectar una causa aislada de delirium y en el resto también podrían identificarse múltiples causas: los opioides podrían estar implicados en el 64% de los casos, alteraciones metabólicas podrían colaborar en 53%, infección en 46%, cirugía reciente en 32% y lesiones estructurales en 15%. Otro estudio prospectivo reciente (28) descubrió algún factor precipitantes en el 93% de los casos investigados. La media de etiologías fue de $1,8 \pm 1,1$ por paciente. En 52% se identificaron dos o más factores. Las principales patologías relacionadas que se identificaron fueron, por este orden, insuficiencia hepática, medicación, fallo pre-renal, hiperosmolaridad,

TABLA III
CAUSAS FRECUENTES DE DELIRIUM EN EL CÁNCER AVANZADO

<i>Clasificación</i>	<i>Causa</i>	<i>Comentario</i>
<i>Causas parenquimatosas</i>	Metástasis o tumores cerebrales	Se puede considerar que contribuyen al delirium si hay mejoría clínica en los días siguientes al inicio de terapia esteroidea o semanas después de radioterapia
	Demencia previa	Predisposición al delirium
	Edad avanzada	Predisposición al delirium
	Episodios previos de delirium	Indican mayor vulnerabilidad del sistema nervioso central
<i>Causas tóxico-farmacológicas</i>	Quimioterápicos	Pueden causar delirium: metotrexate, ifosfamida, fluoruracilo, vincristina, vinblastina, bleomicina, carmustina, cisplatino, asparaginasa, procarbazona, entre otros.
	Fármacos anticolinérgicos	Antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, relajantes musculares antieméticos (metoclopramida), antiespasmódicos (buscapina, escopolamina), antihistamínicos (hidroxizina, difenhidramina), digoxina, teofilina, nifedipina.
	Otros fármacos	Opioides, benzodiazepinas, esteroides, alcohol, meperidina, cimetidina, ranitidina, AINEs, cox-2, antibióticos (aminoglicósidos, quinolonas), anti-comiciales (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, clonazepam), aciclovir.
	Síndromes de abstinencia	Etanol. Fármacos (opioides, corticosteroides, benzodiazepinas, etc.).
<i>Causas metabólicas</i>	Deshidratación	Estudios con enfermos con cáncer considerarán la deshidratación como factor precipitante de delirium en los siguientes casos: —Creatinina por encima de 1,3 mg/dl y urea por encima de 8 mmol/litro en ausencia de sangrado gastrointestinal. —Urea o creatinina por encima de esos valores que disminuye al menos un 30% con la hidratación. —Sodio por encima de 150 mmoles que se normaliza con la hidratación —Hiponatremia: Na < 125-130 mg/dl que se resuelve con la hidratación.
	Encefalopatía hipóxica	Se presenta en casos de tumor pulmonar, enfermedad cardíaca, anemia o infección respiratoria. Se puede valorar como agente causal si se detectan niveles de saturación de oxígeno inferiores a 90%.
	Uremia	Se puede detectar con la clínica y en analítica de rutina como aumento de urea.
	Encefalopatía hepática	Se puede detectar con la clínica y en analítica de rutina como alteración de la función hepática.
	Hipoglucemia	Se puede detectar con la clínica y a través de determinación de glucemia capilar.
	Hipercalcemia	Sospecha por la clínica, confirmación en analítica, corregir cifras en caso de hipoproteinemia.
<i>Causas hematológicas</i>	Anemia	Considerar como posible precipitante cuando la cifra de hemoglobina sea menor de 10 g/l.
	Coagulación intravascular diseminada	Considerar CID como posible causa o precipitante de delirium la presencia de trombopenia con alargamiento de tiempos de protrombina y trombo-plastina parcial y aumento de dímeros D.
<i>Causas infecciosas</i>	Infecciones del sistema nervioso	Meningitis o encefalitis. También considerar la encefalomielititis paraneoplásica, entidad rara más frecuente en enfermos con carcinoma de pulmón no microcítico.
	Infecciones extracraneales	A través de toxinas o por fiebre. Es frecuente en la neumonía, incluso sin hipoxemia secundaria, en las infecciones del tracto urinario (frecuentes en pacientes sondados o en los que reciben terapia esteroidea).
	Abscesos embólicos	Endocarditis subclínicas y otros.

hipoxia, coagulación intravascular diseminada, daño orgánico cerebral, infección e hipercalcemia. El delirium con componente hipoactivo dominante se ha relacionado con la deshidratación y patologías relacionadas. El delirium hiperactivo parece más frecuente en casos de insuficiencia hepática, toxicidad opioide y esteroides (28).

Los tratamientos en la fase paliativa muchas veces requieren utilizar muchos medicamentos distintos para aliviar síntomas. Sin embargo no se insiste lo suficiente en que el factor precipitante más comprobado en el delirium en el cáncer avanzado es el tratamiento con muchos fármacos distintos, principalmente opioides, benzodiazepinas y otros anticolinérgicos (9). Muchos trabajos han puesto de manifiesto la implicación de otros fármacos, y de interacciones medicamentosas de fármacos usados con frecuencia en el cáncer avanzado, que afectan a la función cognitiva o que pueden precipitar un estado confusional agudo. Entre otros, se puede citar metoclopramida (44), anti secretores H_2 (45), anti-inflamatorios no esteroideos (46) –incluidos los nuevos inhibidores selectivos de COX2 (47), quinolonas (48), anticomiciales (49)...-. También la retirada de ansiolíticos y otros fármacos psicoactivos (cuando su uso es crónico) puede desencadenar una situación de delirium (50). Posiblemente no se han estudiado todavía a fondo las interacciones medicamentosas y los efectos tóxicos de estos grupos farmacológicos y probablemente en la fase avanzada de la enfermedad son más intensas que cuando se emplean en individuos sin co-morbilidad severa.

Los estudios prospectivos de delirium en cáncer avanzado indican que los opioides y otros fármacos psicoactivos pueden ser el factor desencadenante más frecuentemente implicado (24,28). Algunos factores de riesgo de delirium en relación a opioides son el dolor neuropático e incidental, el desarrollo de una rápida tolerancia al opioide, la somatización manifestada como distrés psicológico, y los antecedentes de abuso de sustancias (51,52). La acumulación de metabolitos de morfina puede jugar un importante papel en el desarrollo de cuadros de delirium. Sin embargo los hallazgos empíricos hasta ahora han sido contradictorios y no concluyentes debido en parte a una gran variabilidad inter-individual de las concentraciones de metabolitos de morfina. Sin embargo un reciente estudio intra-individuo (53) ha encontrado aumentadas la concentración de metabolitos en pacientes que habían desarrollado delirium terminal en relación con los controles previos de cada paciente. La relación entre dosis opioide y delirium es objeto de debate. No se relacionan las dosis utilizadas con la presencia de delirium. Pacientes con altas dosis de opioide no desarrollan delirium y enfermos con dosis bajas de opioide pueden desarrollar delirium en sus últimos días. Un estudio prospectivo propone entender esta paradoja como el reflejo de la mayor vulnerabilidad del cerebro a los metabolitos opioides con el avance del proceso tumoral (54).

También los corticoides pueden provocar todo tipo de trastornos mentales, desde ánimo lábil a episodios maníacos o depresión, fallo cognitivo (demencia reversible) y delirium (psicosis esteroidea). Por esta variedad de síndromes la terapia corticoidea ha sido calificada como “la gran simuladora”. Las alteraciones por corticoides son más frecuentes con dosis altas y habitualmente se desarrollan en las primeras semanas de utilización. Sin embargo pueden verse a cualquier dosis y en cualquier momento, incluso en

la fase de retirada. Los efectos son generalmente reversibles al suspender la medicación (55).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intensidad del cuadro de delirium es extraordinariamente variable de unos enfermos a otros. Aunque llamemos a todo delirium, caben muchos grados. De este modo algunas situaciones presentan síntomas muy leves, casi imperceptibles para quien no busque habitualmente un componente de delirium entre los nuevos síntomas de un enfermo. Un delirium puede manifestarse como simple intranquilidad o desazón, como dificultad para conciliar el sueño, o como lentitud de pensamiento. Un delirium leve puede no reclamar apenas tratamiento sintomático y en esos casos basta una pequeña maniobra sobre el tratamiento, retirando un fármaco o añadiendo una mínima dosis de neuroléptico, para mejorar claramente el estado cognitivo del paciente. En el otro extremo se dan cuadros tremendos de agitación que deben considerarse como una auténtica urgencia del cáncer avanzado. Se describen a continuación síntomas y signos del delirium en su situación más notoria, pero es importante tener en cuenta que caben cuadros mucho más leves.

La apariencia de un enfermo con delirium puede confundir inicialmente al clínico. Algunas veces se presenta claramente como agitación psicomotriz de diversa intensidad y en ese caso puede ser sencillo identificar la situación. Sin embargo otras veces dominan las alucinaciones, ilusiones y otras percepciones anormales (56) con fallo cognitivo mínimo o imperceptible sin una valoración adecuada. En muchos casos los vínculos del paciente con su entorno están disminuidos y el paciente aparece como temeroso y hosco. Otras veces puede parecer enfadado y exigente. En la situación de delirium, como señala el criterio D de la DSM-IV, los síntomas fluctúan de forma rápida, incluso en pocos minutos, y tienden a empeorar a lo largo del día según se acerca la noche. Es frecuente que quien cuida a un paciente con delirium tema la llegada de la noche porque los síntomas del enfermo se agravan. Los ciclos vitales de sueño y alimentación se ven también profundamente alterados.

Clínicamente, la situación de delirium muchas veces se describe por la alteración de la conducta más típica que es la agitación: “paciente agitado”. El paciente aparece intranquilo, con movimientos reiterados y constantes en los miembros, pretendiendo incorporarse, desvestirse, retirar la ropa, tirar de sondas o sueros, etc. Muchas veces lo único capaz de tranquilizar al enfermo es el contacto físico, la caricia, el susurro. Cualquier otro estímulo conduce a aumentar la excitación y la agitación. Típicamente, toda esta sintomatología se manifiesta o empeora por las noches y es imposible que el paciente concilie el sueño. La desinhibición es uno de los principales componentes del delirium y lleva a una mayor expresión de síntomas previos. El enfermo puede repetir un mismo nombre, puede quejarse de dolor o emitir un sonido o un gemido constantemente, etc. La familia puede interpretar que se trata de un empeoramiento de los síntomas o que el enfermo tienen alguna molestia que no puede referir. Esta situación puede llevar al médico poco advertido a aumentar la analgesia y caer en una espiral peligrosa en la que al delirium previo se añade neurotoxicidad opioide por sobretratamiento.

El trastorno de conducta del delirium no siempre consiste en pura agitación o hipervigilia. Existen delirium hipoactivos difíciles de identificar porque el enfermo que los padece se presenta retraído, postrado o muy quieto, casi siempre somnoliento o dormido, e incapaz de mantener la atención sin cerrar los ojos. A las preguntas elementales puede responder con monosílabos, pero una valoración más detallada detectaría incapacidad o alteración del lenguaje, reverberación, incapacidad para construir una frase, somnolencia, etc. Un delirium hipoactivo es fácil de confundir, en la fase terminal, con la depresión psicológica. Aunque la depresión también puede causar déficit cognitivo, la experiencia clínica sugiere que lo contrario es más común: el fallo cognitivo con hipoactividad se confunde con depresión. Un estudio desarrollado con pacientes no oncológicos reveló que aproximadamente el 44% de los pacientes remitidos a un servicio de psiquiatría por depresión, de hecho presentaban delirio (57). Aunque se dan formas puras de delirium hiperactivo o hipoactivo, son más frecuentes las formas mixtas de delirium en las que coexisten la hiper e hipoactividad con grandes oscilaciones de uno a otro estado según los momentos del día: se suceden horas de quietud y episodios de agitación.

A la alteración de conducta suele acompañar un trastorno de atención. Resulta imposible fijar o mantener la atención del paciente. No sigue un estímulo, cambia a otro, es imposible la comunicación, no atiende. Impresiona como que no comprende o que no reconoce personas o voces que le deberían ser familiares.

A veces la situación de delirium se identifica simplemente como "confusión". Se habla de que "el paciente está muy confuso o desorientado" sin considerar que el fallo cognitivo no es más que otra manifestación de ese cuadro sindrómico superior que denominamos delirium. El paciente aparece desorientado respecto al tiempo, al espacio o las personas y es frecuente la confusión respecto de los sucesos o hábitos cotidianos. No puede seguir órdenes elementales ("abre los ojos, apriétame la mano"), ni puede construir respuestas elaboradas ante preguntas habituales. Una exploración detallada puede detectar incapacidad para fijar algo en la memoria, fallos en la capacidad de cálculo, la construcción, etc. El pensamiento se hace desorganizado y el lenguaje suele estar afectado, con incorrecciones, rapidez, neologismos y caos. La confusión grave se tiende a identificar con la situación de agonía porque de hecho está casi siempre presente en el momento de la muerte: pocos pacientes con cáncer mueren lúcidos. No siempre es así y conviene explicarlo a quien está cerca del paciente.

En el delirium muchas veces el fallo cognitivo está acompañado de una alteración perceptiva. Otras veces las alucinaciones se presentan con cognición intacta y en ese caso, cuando no forman parte de un cuadro de delirium, se han denominado alucinosis orgánica. Se ha descrito que casi la mitad de los pacientes hospitalizados experimentan alucinaciones en las dos últimas semanas de vida (58). Pueden ser auténticas alucinaciones –percepción sin objeto–, o ilusiones –percepción errónea a partir de un objeto cierto–. Las más frecuentes consisten en la visión de personas junto a la cama. Las alucinaciones pueden ser también táctiles o auditivas (59): "sienten que alguien les toca y luego no hay nadie allí" o "notan que alguien les pasa la mano por la cara o los brazos" u "oyen una música" o "escuchan que alguien

les llama". Muchos pacientes cuentan sueños terroríficos cuando se recuperan. Cabe cualquier trastorno de percepción. Es típico que se alternen los episodios de confusión y alucinosis, con otros intervalos lúcidos. La experiencia clínica muestra que pocas veces el enfermo manifiesta espontáneamente la aparición de alucinaciones. Es necesario estar advertido y preguntar sistemáticamente al explorar toxicidad para descubrirlas. Su miedo a ser considerado como enfermo psiquiátrico puede ser causa de esa reticencia en revelar la situación a los cuidadores. En algunos casos un repentino cambio de ánimo (ansiedad o depresión) puede ser el único signo del desarrollo de alucinosis orgánica (60). En bastantes ocasiones es más bien la familia o los acompañantes quienes identifican las incoherencias o los comentarios aparentemente inapropiados que hacen pensar que el enfermo percibe algo extraño. Otras veces será el propio enfermo que revierte del delirium quien refiera las alucinaciones que tuvo. Posiblemente durante el episodio de delirium no habría sido posible explorar los trastornos de percepción con buena colaboración del paciente.

Aunque lo primero que se detecte en un paciente con delirium sea sólo confusión o sólo agitación, hay que explorar el resto de sintomatología, como las alucinaciones, la alteración del curso de pensamiento, la atención, etc. que deben identificarse para caracterizar y monitorizar el cuadro al tratarlo. No es fácil saber si todos los síntomas del delirium son causa de sufrimiento para el paciente. Sin duda, sí lo son para la familia o para el profesional no entrenado que los aprecian como algo nuevo y terrible. Por esto se puede llegar a presionar al médico para que alivie el sufrimiento del enfermo y de la propia familia. Algunos autores han descrito un *triángulo destructivo* creado por la agitación del enfermo con delirium, el estrés familiar que este supone y la sobrecarga del equipo que cuida por las demandas de ayuda de la familia (61,62) (Fig. 1). Esta sobrecarga emocional podría llevar a la sedación prematura del paciente para aliviar a la familia y quizás al equipo. El manejo del delirium entraña estos dilemas éticos que, como siempre, deberán resolverse en equipo y después de una valora-

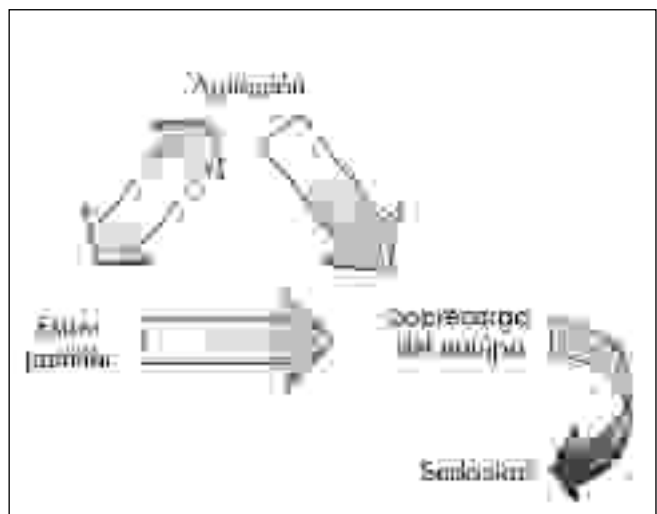


Fig. 1. Consecuencias de la agitación no controlada en el entorno del equipo.

ción atenta de cada situación individual. En un estudio multicéntrico internacional (63) se ha puesto de manifiesto que el delirium, en tres de los cuatro centros participantes, fue –con mucha diferencia– la causa más frecuente de sedación terminal. Precisaron sedación por delirium entre el 10 y el 23% de los pacientes ingresados en unidades de paliativos. Se sugiere que factores culturales pueden explicar las diferencias entre diferentes tasas de sedación. Otros centros de un mismo programa regional, Edmonton, con personal especialmente entrenado en la identificación y tratamiento del delirium, ha comunicado tasas de sedación por delirium más bajas, entre el 2 y 10%, lo que parece indicar que un manejo más experto puede conducir a un mejor control de los síntomas (64).

La situación de delirium se superpone a la clínica del paciente y dificulta la evaluación de los síntomas previos. A veces la familia o un equipo asistencial, pueden identificar los síntomas del fracaso cerebral como manifestaciones de un dolor mal definido (65). Puede ser útil entonces preguntar por la localización del dolor. Si un paciente responde que “en todos los sitios”, o es incapaz de señalar un punto, puede ser un indicio de que se encuentre confuso y en situación de delirium. También puede ayudar administrar una dosis analgésica de rescate y evaluar atentamente sus efectos. Recientemente se ha demostrado la asociación entre delirium y dosis analgésicas de rescate que precisa el enfermo (54). Cuando un paciente demanda más analgesia por la noche se debería descartar un componente de delirium. Los pacientes con delirium usan menos extras por el día y más por la noche. Este hecho podría explicarse por un trastorno del ritmo biológico que altera el ciclo de vigilia-sueño en los pacientes con delirium, más que a una mala interpretación de las demandas del paciente.

IDENTIFICACIÓN DEL DELIRIUM

Muchas veces la situación de delirium es obvia pero en muchos casos los aspectos definitorios del delirium pasan desapercibidos al médico o a la enfermera. Algunos estudios han demostrado que los casos de delirium no se detectan en 22-50% de los casos (66). Se han detectado varios factores predictivos de no reconocimiento del delirium en un equipo de enfermería (67): delirio hipoactivo (la idea estereotipada del delirium como agitación dificulta la identificación), demencia previa, edad superior a 80 años, y deterioro visual en el enfermo. Estudiando la capacidad de detección de delirium del personal de enfermería se determinó muy alta sensibilidad (91-99%), pero baja especificidad (15-30%). En otros casos la equivocada identificación del delirium con “deterioro esperable” de un paciente con cáncer terminal puede dificultar la identificación y abordaje del cuadro. Expresiones del tipo “cómo quieres que esté si tiene un cáncer” o “cómo esperas otra cosa, si se está muriendo”, se oyen a veces en los servicios de urgencia o en las salas de un hospital. Se ha comprobado que se puede mejorar en la detección del síndrome mediante un correcto uso de la terminología, el desarrollo de programas formativos en el equipo e incorporando a la rutina diaria el uso de test de función cognitiva u otros instrumentos de detección precoz (68), que cada vez son más utilizados en equipos de Cuidados Paliativos. En la figura 2 se han resumido algunas orientaciones sobre la detección del delirium. No faltan quienes cuestionan la bondad de este abordaje evaluador del delirium en el paciente de Cuidados Paliativos (69). Se puede tratar de planteamientos *nihilistas* que no consideran las posibilidades de rehabilitación de un enfermo terminal. Sin embargo, de la falta de reconocimiento del delirium se sigue la falta de tratamiento o el tratamiento inadecuado del mismo con nefastas consecuencias para paciente y equipo.

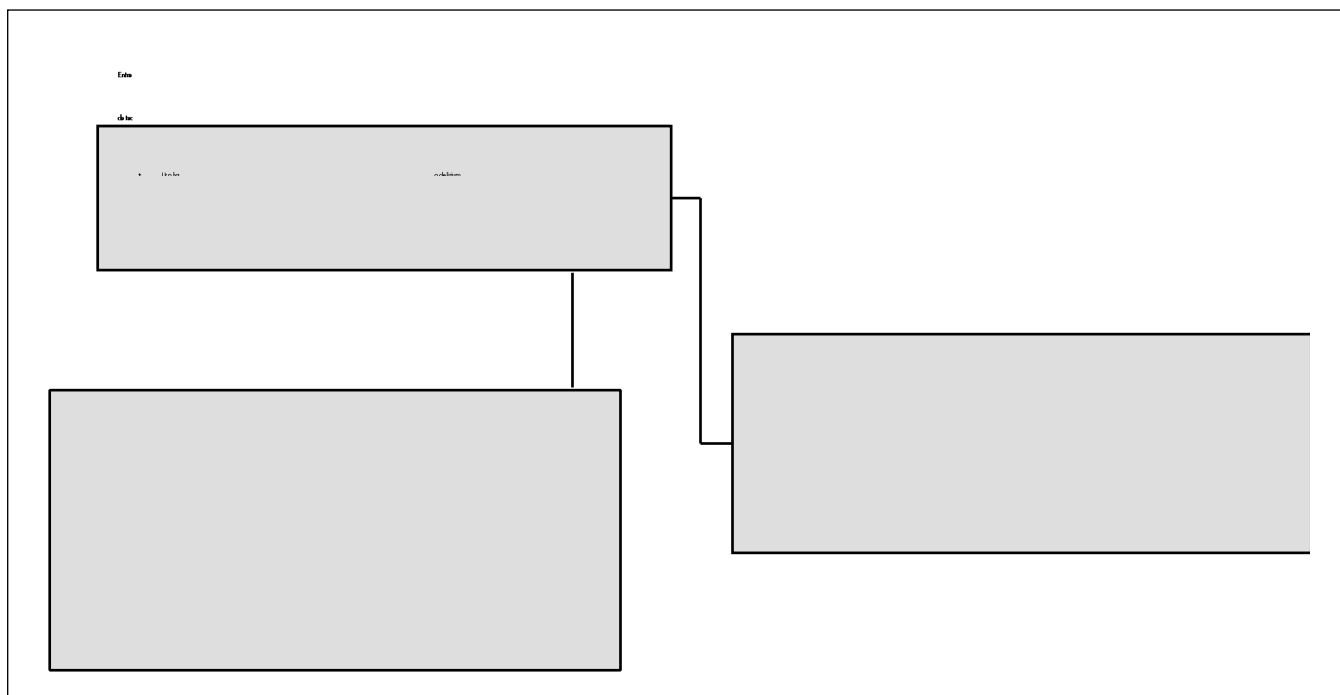


Fig. 2. Orientaciones prácticas para la detección sistemática del delirium en el cáncer avanzado.

El diagnóstico de delirium es siempre clínico y se hace junto a la cama del paciente después de recoger cuidadosamente la historia de los acontecimientos. Es crucial poder comparar con la situación basal previa para poder detectar cambios en el estado mental del paciente. Puede no ser posible si el delirium es el motivo de primera consulta o de ingreso en una Unidad de Hospitalización. En la primera evaluación, se impone recoger de los allegados información detallada referida a días previos al inicio de los síntomas. Puede hacerse con ejemplos concretos, por ejemplo, "si era capaz de reconocer a la familia", "si mantenía la conversación", "si estaba más orientado", etc. Este interrogatorio inicial con frecuencia también detectará las típicas oscilaciones sintomáticas del delirium.

Para detectar si un cambio en el estatus mental del paciente se debe a delirium hay que basarse casi enteramente en habilidades clínicas intentando identificar las alteraciones más características del síndrome: déficit cognitivo y trastorno de atención. El mini examen cognoscitivo (MEC) (70) o *mini-mental*, es un test bien conocido y ampliamente utilizado en diferentes especialidades y ha quedado establecido como la prueba estándar para la detección del delirium en pacientes de cáncer que reciben opioides. El primer MEC utilizado tiene una puntuación máxima de 35 (MEC-35), pero se han utilizado versiones cortas (MEC-30) para comparaciones internacionales. El punto de corte es distinto para pacientes no geriátricos (27/28) y geriátricos (23/24) (71). Recientemente, se ha vuelto a validar el MEC-30 para la población española y se han aportado los parámetros de normalidad en nuestro medio según escolaridad y edad (72) (Tabla IV). Con el *mini-mental* se valora la función cognitiva fundamentalmente. Para evaluar la capacidad de centrar la atención también sir-

TABLA IV
PUNTUACIONES NORMALES¹ DEL MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MINI-MENTAL) SEGÚN AÑOS DE EDAD Y NIVEL DE ESCOLARIDAD (MODIFICADO DE REF. 72)

(Percentil 25)	Grupos de edad (años) ²					
Escolaridad	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total
Sin estudios	23	23	23	24	17	23
Elementales	26	25	23	25	22	25
Medios	27	27	27	24	24	26
Universitarios	26	27	28	27	-	27
Total	26	26	24	25	22	25

¹Datos normativos en población general geriátrica tras eliminar los casos con psicopatología (n = 588)

²Para edades inferiores a 65 años, se debe tener en cuenta que el punto de corte es distinto para pacientes no geriátricos (27/28) y geriátricos (23/24) (71).

ven algunos ítems del *minimal* por ejemplo aquéllos en los que solicita la repetición de tres palabras, o cuando se valora la concentración y el cálculo restando. La confirmación se puede obtener con sencillos tests de series de cifras en los que se pide al enfermo que repita los números de una cifra. La incapacidad para repetir al menos cinco números sin errores indica inatención.

Además del *minimal* se han desarrollado otros instrumentos para la detección precoz (Tabla V), también sencillos y aplicables a enfermos en situación de deterioro ter-

TABLA V
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DELIRIUM (*)

	<i>Delirium</i>	<i>Demencia</i>	<i>Depresión</i>	<i>Psicosis</i>
Inicio	Agudo	Insidioso	Variable	Variable
Curso	Fluctuante	Constantemente progresivo	Variación diurna	Variable
Nivel de consciencia y orientación	Obnubilado, desorientado	Despejado hasta estadios finales	Generalmente intacto	Intacto, aunque el paciente puede estar perplejo en el estadio agudo
Atención y memoria	Pobre memoria inmediata, inatención	Pobre memoria inmediata, sin inatención	Atención pobre, pero memoria intacta	Atención pobre, pero memoria intacta
Síntomas psicóticos	Frecuentes: las ideas psicóticas son fugaces y simples en contenido	Menos frecuentes	Pocas veces: las ideas psicóticas son complejas y en relación con el ánimo prevalente	Frecuentes: los síntomas psicóticos son complejos y a menudo paranoides
EEG	Anormalidades en 80-90%: enlentecimiento difuso generalizado en 80%	Anormalidades en 80-90%: enlentecimiento difuso generalizado en 80%	Normal generalmente	Normal generalmente

(*) Modificado de referencia 10

minal. El Test Elemental de Concentración Orientación y Memoria (TELECOM), o *Blessed Orientation Memory Concentration Test* (o BOMC) (73), es totalmente verbal y más breve. El Cuestionario Rápido de Confusión (*Bedside Confusion Scale*, BSCS) es simple, rápido y fácil de usar por cualquier miembro del equipo (26). Estos tests sencillos apoyan el diagnóstico de delirium pero no son en sí mismos diagnósticos y deben descartarse otras causas de cambios del estado mental del paciente, en particular, depresión, demencia y psicosis (Tabla V). Cuando una de estas entidades se da aislada puede ser sencillo diferenciar entre los tres síndromes. Cuando coexiste otra entidad con delirium, (delirium sobre demencia, delirium sobre patología psiquiátrica previa, delirium sobre paciente deprimido) puede resultar más complejo. En estos casos, a veces no queda otra solución que esperar, no precipitarse en concluir que todo se debe a una u otra causa, tratar el delirium, seguir la evolución y confirmar más tarde un diagnóstico o varios según la posible recuperación. Cuando existe apatía y somnolencia el diagnóstico diferencial del delirium hipoactivo con la depresión es difícil de efectuar, especialmente en pacientes muy ancianos en los que se suma el deterioro mental de la senilidad. La respuesta a neurolépticos o, como veremos, a psicoestimulantes, puede resolver lo que a veces se presenta como un enigma.

Para distinguir entre demencia y delirium la historia detallada puede ser de gran ayuda. Un test muy conocido y utilizado en geriatría para distinguir entre ambos es el llamado Método de Evaluación de la Confusión Mental (*Confusion Assessment Method*, CAM) (74). El CAM, se basa en cuatro criterios diagnósticos: el primer criterio es el comienzo agudo o curso fluctuante, el segundo es el trastorno de la atención, el tercero es el pensamiento desorganizado (incoherente, ilógico, irrelevante, fuga de ideas), el cuarto es el nivel de consciencia alterado. Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios más alguno de los otros dos. Tiene el inconveniente de que

está basado en los criterios de la DSM-III-R y no en los actuales de la DSM-IV, por tanto no recoge la necesidad de que exista un trastorno del nivel de consciencia ni la importancia del fallo cognitivo.

Los trastornos psiquiátricos y el delirium pueden suponer también un quebradero de cabeza para el clínico cuando recoge cambios en el estado mental de un paciente. Muchas veces no hay una historia clara de enfermedad psiquiátrica y hay que trabajar en base a referencias vagas aportadas por la familia sobre un posible trastorno de personalidad o una conducta retraída o antisocial. En las psicosis funcionales puede haber agitación y alucinaciones pero suele faltar la desorientación, la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo presentes en el delirium.

Se han desarrollado otros instrumentos de evaluación (Tabla VI) pero están más bien dirigidos a seguir la evolución del paciente con delirium, midiendo su grado de profundidad, en vez de servir para la detección precoz. La utilización de una u otra escala dependerá de su disponibilidad, del entrenamiento previo del equipo, y de la finalidad que se persiga: detección, seguimiento, o valoración de la eficacia de tratamiento. El Cuestionario de Delirium del Hospital Memorial (*Memorial Delirium Assessment Scale*, MDAS) (75) se ha validado en pacientes con cáncer avanzado y se ha demostrado su utilidad clínica en pacientes de cuidados paliativos (76) (y sus limitaciones también, como la necesidad de promediar cuando el enfermo no responde). Debe ser realizado por un médico y consta de 10 ítems que se pueden completar en alrededor de 10 minutos. Cada ítem representa una característica del delirium y se valora entre 0 y 3 según la intensidad y frecuencia. Los seis primeros ítems del MDAS (reducción del nivel de consciencia, desorientación, deterioro de la memoria inmediata, deterioro de capacidad de recordar series de números, trastorno de atención y desorganización del pensamiento) se puntúan según los hallazgos clínicos durante la entrevista. Aunque en los

TABLA VI

INSTRUMENTOS DISPONIBLES UTILIZADOS PARA DETECTAR O VALORAR DELIRIUM EN ENFERMOS CON CÁNCER (*)

<i>Tipo de instrumento</i>	<i>Nombre</i>	<i>Denominación original</i>
Instrumentos de detección del deterioro cognitivo	Mini-Examen Cognoscitivo, MEC	<i>Mini-Mental Status Examination, MMSE</i>
	Test Elemental de Concentración Orientación y Memoria, TELECOM	<i>Blessed Orientation Memory Concentration Test, BOMC</i>
Otros instrumentos de detección de delirium	Cuestionario rápido de confusión	<i>Bedside Confusion Scale, BSCS</i>
	Método de evaluación de la confusión mental	<i>Confusion Assessment Method, CAM</i>
Test de valoración de profundidad de delirium	Cuestionario de delirium del Hospital Memorial	<i>Memorial Delirium Assessment Scale, MDAS</i>
	Escala de profundidad de Delirium	<i>Delirium Rating Scale, DRS</i>
	Test de valoración de la intensidad de la agitación y de la capacidad de comunicación	<i>Communication Capacity Scale and Agitation Distress Scale, CCS & ADS</i>

(*) Ver referencias en el texto

casos de pacientes con gran delirium hipoactivo pueden ser prorrateados. Las restantes 4 cuestiones (trastornos de percepción, delusiones, actividad psicomotora, trastornos del ritmo sueño-vigilia también pueden ser prorrateados. El MDAS también se ha validado en italiano para pacientes con cáncer y enfermos terminales (77). Hay versiones en español disponibles sin su validación psicométrica aún. Otro test denominado Escala de Profundidad de Delirium (*Delirium Rating Scale*, DRS) (78), se ha utilizado también en un estudio prospectivo para monitorizar el delirium en pacientes terminales y puede resultar útil (25). Por último, se acaba de publicar una nueva escala que aporta un enfoque novedoso al seguimiento del delirium en el cáncer terminal midiendo directamente el impacto de síntomas claves del delirium. Se trata del Test de valoración de la intensidad de la agitación y de la capacidad de comunicación (79). Esta nueva herramienta de evaluación del delirium habrá que comprobarla en estudios posteriores. En cualquier caso, se debe señalar que ha sido desarrollada por expertos en delirium y está validada en inglés y japonés.

En resumen, para diagnosticar delirium primero hay que sospecharlo en base al déficit cognitivo y a la inatención detectados por el examen clínico o por test de detección precoz aplicados rutinariamente. Después, la actitud más coherente, con el nivel actual de conocimientos, es una atenta historia clínica que permita descartar otras causas de cambios cognitivos y comprobar que se cumplen los cuatro criterios diagnósticos que indica el DSM-IV: cambios cognitivos y/o de percepción, alteración del nivel de consciencia y de la atención, inicio brusco con curso fluctuante, y existencia de posibles causas que lo justifiquen.

CONCLUSIÓN

El delirium, como estado confusional agudo, está hoy bien caracterizado y descrito. Casi todos los pacientes con cáncer terminal atraviesan uno o varios episodios de delirium a lo largo de su enfermedad y en las últimas horas de vida. Muchos de esos cuadros, o no son diagnosticados, o no son tratados, y las consecuencias complican terriblemente la fase terminal. En otra revisión sobre el abordaje terapéutico del delirium que continuará el presente trabajo, se expondrá como un manejo inadecuado de opioides y fármacos psicoactivos está en la raíz de muchos casos de delirium en enfermos al final de la vida. Todavía es necesaria mucha investigación sobre el delirium para tener una base sólida en la que apoyar científicamente el diagnóstico y tratamiento de esta situación. En la práctica diaria, los resultados se ven comprometidos no sólo por el escaso reconocimiento del trastorno, sino también por la falta de hallazgos científicos que orienten sobre su patofisiología y su tratamiento. En medicina de familia, oncología o Cuidados Paliativos, en general ante cualquier paciente al final de la vida, el delirium es un reto para el clínico.

CORRESPONDENCIA:

Carlos Centeno Cortés
Centro Regional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor
Hospital Los Montalvos
37192-Los Montalvos. Salamanca, España
Tel.: (34) 923 330 163 Fax.: (34) 923 330 165
e-mail: c.centeno@wanadoo.es

Bibliografía

- Cobb JL, Glantz MJ, Nicholas PK, Martin EW, Paul-Simon A, Cole BF, Corless IB. Delirium in patients with cancer at the end of life. *Cancer Pract* 2000; 8 (4): 172-7.
- Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996; 78 (5): 1131-7.
- MacDonald AJD. Delirium. En: Tallis R, Fillit H, Brocklehurst JC, Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 5ª ed. Edinburgh: Livingstone 1998. p. 685-700.
- Bross MH, Tatum NO. Delirium in the elderly patient. *Am Fam Physician* 1994; 50: 1325-32.
- Francis J. Delirium. En: Cassel CK (ed.). *Geriatric medicine*. 3rd ed. New York: Springer, 1997. p. 917-22.
- Rummans TA, Evans JM, Krahn LE, Fleming KC. Delirium in elderly patients: evaluation and management. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 989-98.
- Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment. *Anaesthetist* 1999; 48 (8): 507-18.
- van der Mast RC. Postoperative delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (5): 401-5.
- Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (5): 412-5.
- Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* 2001; 322 (7279): 144-9.
- Casarett DJ, Inouye SK. Diagnosis and management of delirium near the end of life. *Ann Intern Med* 2001; 135 (1): 32-40.
- Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: Part II. Constipation, delirium and dyspnea. *Am Fam Physician* 2001; 64 (6): 1019-26.
- Ingham JM, Caraceni AT. Delirium. En: Berger AM, Portenoy RK, Weissman R, eds. *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 477-95.
- American Psychiatric Association. *Practice Guidelines for the treatment of patient with delirium*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer* 2002; 94 (6): 1836-53.
- Carazenni A. Delirium in Palliative Care. *Eur J Palliat Care* 1995; 2: 62-7.
- Fainsinger RL. Treatment of delirium at the end of life: medical and Ethical Issues. En: Portenoy R, Bruera E (eds.) *Topics in Palliative Care*. Volume 4. New York: Oxford University Press 2000. p. 261-77.
- Núñez Olarte JM, Guillen DG. Cultural issues and ethical dilemmas in palliative and end-of-life care in Spain. *Cancer Control* 2001; 8 (1): 46-54.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263 (8): 1097-101.
- Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (5): 516-22.
- Metitieri T, Bianchetti A, Trabucchi M. Delirium as a predictor of survival in older patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160 (18): 2866-8.
- Akechi T, Nakano T, Okamura H, Ueda S, Akizuki N, Nakanishi T, et al. Psychiatric disorders in cancer patients: descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31 (5): 188-94.

24. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Alamazor M, et al. Delirium as a predictor of survival in older patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160 (18): 2866-8.
25. Gagnon P, Allard P, Masse B, DeSerres M. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (6): 412-26.
26. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, LeGrand S, Davis MP. Assessment of delirium in advanced cancer: the use of the bedside confusion scale. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18 (5): 335-41.
27. Bruera E, Miller L, McCallion J, Macmillan K, Krefting L, Hanson J. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7 (4): 192-5.
28. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22 (6): 997-1006.
29. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, et al. Delirium: the occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 334-40.
30. O'Keefe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45 (2): 174-8.
31. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162 (4): 457-63.
32. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arndoli E, et al. Impact of Delirium on the short term prognosis of Advanced Cancer Patients. *Cancer* 2000; 89: 1145-9.
33. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17 (4): 231-9.
34. Beers MH, Berkow R (eds.). *El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Cap. 171: Delirio y demencia.* Madrid: Harcourt 2000. p. 1395-1406.
35. Dunlop RJ, Campbell CW. Cytokines and advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20 (3): 214-32.
36. van Steijn JH, Nieboer P, Hoppers GA, de Vries EG, Mulder NH. Delirium after interleukin-2 and alpha-interferon therapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2001; 21 (5): 3699-700.
37. Nibuya M, Suda S, Mori K, Ishiguro T. Delirium with autoimmune thyroiditis induced by interferon alpha. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (10): 1705-6.
38. Gordo R, García J, Martínez P, Alonso MT, Arroyo L, Mercado A. Electroencefalograma convencional y delirio. *Rev Neurol* 2000; 30: 310-5.
39. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5(2): 132-48.
40. Drug-induced delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000; 5(2): 113-24.
41. Reyes-Ortiz CA, Largo U, Cárdenas JP. Síndrome confusional agudo en un nonagenario hospitalizado. *Colombia Médica* 1998; 29: 158-61.
42. Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(3): 256-65.
43. Tuma R, DeAngelis LM. Altered mental status in patients with cancer. *Arch Neurol* 2000; 57(12): 1727-31.
44. Fishbain DA, Rogers A. Delirium secondary to metoclopramide hydrochloride. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7(4): 281-2.
45. Cantu TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med* 1991; 114(12): 1027-34.
46. Jenkins CA, Bruera E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. *Palliat Med* 1999; 13(3): 183-96.
47. Macknight C, Rojas-Fernandez CH. Celecoxib- and rofecoxib-induced delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (2): 305-6.
48. Andrejak M, Schmit JL, Tondriaux A, Hary L, Debailleux S, Moore N. Neurologic side effects of fluoroquinolones. Apropos of 9 cases concerning pefloxacin Therapie 1992; 47 (5): 415-8.
49. Kwan P, Martin J Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drug. *Lancet* 2001; 357: 216-22.
50. Moss JH, Lanctot KL. Iatrogenic benzodiazepine withdrawal delirium in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (8): 1020-2.
51. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, Suarez-Almazor M. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (5): 348-55.
52. Centeno C, Bruera E. Tratamiento y Prevención del Síndrome de Neurotoxicidad Inducida por Opioides (NIO). *Med Pal* 1999; 6: 56-66.
53. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Increased plasma morphine metabolites in terminally ill cancer patients with delirium: an individual comparison. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(2): 107-13.
54. Gagnon B, Lawlor PG, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Bruera ED. The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22 (4): 826-33.
55. Jenkins CA, Bruera E. Difficulties in diagnosing neuropsychiatric complications of corticosteroids in advanced cancer patients: two case reports. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (4): 309-17.
56. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 335-46.
57. Farrel K, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 153: 2459-64.
58. Fountain A. Visual hallucinations: a prevalence study among hospice inpatients. *Palliat Med* 2001; 15 (1): 19-25.
59. Keeley PW, Foster G, Whitelaw L. Hear my song: auditory hallucinations with tramadol hydrochloride. *BMJ* 2000; 321 (7276): 1608.
60. Lowe GR. The phenomenology of hallucinations as an aid to differential diagnosis. *Br J Psychiatr* 1973; 123: 621-33.
61. Cherny NI, Coyle N, Foley KM. Suffering in the advanced cancer patient: a definition and taxonomy. *J Palliat Care* 1994; 10(2): 57-70.
62. Fainsinger RL, Tapper M, Bruera E. A perspective on the management of delirium in terminally ill patients on a palliative care unit. *J Palliat Care* 1993; 9 (3): 4-8.
63. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengtson K, Landman W, Hosking M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000; 14 (4): 257-65.
64. Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat Care* 2000; 16 (2): 5-10.
65. Coyle N, Breitbart W, Weaver S, Portenoy R. Delirium as a contributing factor to "crescendo" pain: three case reports. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 44-7.
66. Bruera E, Miller L, McCallion J, Macmillan K, Krefting L, Hanson J. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7 (4): 192-5.
67. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161 (20): 2467-73.
68. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shorridge-Baggett LM. Early recognition of delirium: review of the literature. *J Clin Nurs* 2001; 10(6): 721-9.
69. Davis MP, Walsh D. Clinical and ethical questions concerning delirium study on patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2001 22; 161(2): 296-9.
70. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98.
71. Lobo A. Screening de trastornos psicóticos en la práctica médica. Zaragoza. Secretariado de Publicaciones-Universidad de Zaragoza, 1987.
72. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, de la Camara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (20): 767-74.
73. Arsene O, Lassauniere JM. Evaluation of cognitive disorders and screening of delirium in cancer patients receiving morphine. Comparison of the use of the Elementary Test of Concentration, Orientation and Memory (TELECOM) and of the Mini-Mental State Examination (MMSE) *Presse Med* 2000; 29 (40): 2207-12.
74. Inouye S, Van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegal A, Horwitz R. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8.
75. Breitbart W, Rosenfld B, Roth A, Smith M, Cohen K, Pssik S. The memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-37.
76. Lawlor PG, Nekolaichuk C, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Bruera ED. Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer: Assessing delirium in advanced cancer. *Cancer* 2000; 88 (12): 2859-67.
77. Grassi L, Caraceni A, Beltrami E, Borreani C, Zamorani M, Maltoni M, et al. Assessing delirium in cancer patients: the Italian versions of the Delirium Rating Scale and the Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21 (1): 59-68.
78. Trzepacz P, Baker R, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23: 89-97.
79. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S, Oka K. Communication Capacity Scale and Agitation Distress Scale to measure the severity of delirium in terminally ill cancer patients: a validation study. *Palliat Med* 2001; 15 (3): 197-206.