

DELIRIUM EN CUIDADOS PALIATIVOS ONCOLÓGICOS: REVISIÓN

Josep Porta, Gala Serrano, Jesús González, Daniel Sánchez, Albert Tuca y Xavier Gómez-Batiste

Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

Resumen

Se revisan aspectos relacionados con la fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y manejo del delirium. Se intenta aportar una visión global y práctica de un cuadro clínico frecuentemente infradiagnosticado, especialmente en el contexto del paciente con cáncer avanzado y terminal, donde su frecuencia es elevada y hay altas posibilidades de revertirlo, fuera de la situación de agonía. Se enfatiza un abordaje interdisciplinar que incluya a la familia en todo el proceso diagnóstico y terapéutico. Así mismo, se ofrece información actualizada sobre el manejo farmacológico y algunas de las líneas de trabajo ahora iniciadas.

Palabras clave: delirium, cuidados paliativos, neoplasias.

Abstract

We review some aspects related with the physiopathology, epidemiology, diagnosis and management of delirium, centred in patients with advanced and terminal cancer. It is offered a comprehensive and practical overview of this clinical situation frequently underdiagnosed, specially in the case of patients with far-advanced cancer, in whom it is specially frequent and reversible quite often out the last days of life. We emphasize an interdisciplinary approach including family as key in diagnosis and treatment. Pharmacological treatment is up dated and some future line of work are mentioned.

Key words: delirium, palliative care, neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por delirium un síndrome caracterizado por la alteración del nivel de conciencia, con afectación global de la cognición y alteración de la percepción. Es de inicio brusco y su curso es fluctuante, y se debe a causa orgánica⁽¹⁾. El delirium o síndrome confusional agudo es una entidad bien conocida desde la antigüedad y motivo de especial preocupación entre aquellos profesionales que atienden grupos de población donde su prevalencia es alta, como es el caso de los geriatras⁽²⁾. Hasta hace relativamente poco el delirium no ha sido objeto de atención en Oncología y especialmente en Cuidados Paliativos,

publicándose recientemente excelentes y amplias revisiones⁽³⁻⁵⁾. En la literatura geriátrica habitualmente se alerta sobre el infradiagnóstico del delirium y la necesidad de mantener siempre un alto nivel de sospecha⁽⁶⁻⁸⁾. En pacientes con cáncer avanzado y terminal, cuya situación clínica y psicológica suele ser especialmente vulnerable, se corre el riesgo de interpretar los episodios agitados como resultado de *distress* emocional o sencillamente de tener un mal día o mala noche. Así mismo, en el paciente con delirium hipoactivo o hipoalerta puede atribuirse su estado a un episodio depresivo; ambas situaciones pueden interpretarse, errónea y fatalmente, como comprensibles en el contexto clínico de un paciente con cáncer avanzado y terminal.

A pesar de ser inevitables las referencias a los conocimientos proporcionados por los estudios en población geriátrica y en pacientes con demencia, en la presente revisión se pretende exponer y actualizar aquellos conocimientos referentes a la epidemio-

Correspondencia:

Josep Porta Sales
Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia
Avda. Gran Via s/n, Km 2,7.
08907 L'Hospitalet. Barcelona
E-mail: jporta@ico.scs.es

logía, fisiopatología, clínica y tratamiento del delirium en el contexto del paciente con cáncer avanzado y terminal. El motivo último es alertar a los clínicos, ya sean médicos, enfermeras o psicólogos, ante la necesidad de mantenerse alerta ante una entidad tan frecuente, ya que su correcto diagnóstico y tratamiento ha de evitar muertes precoces, pero especialmente atenuar un sufrimiento al paciente y a la familia del todo evitable. Se ha de tener en cuenta que aproximadamente el 50% de los casos de delirium son reversibles y aún en el caso que no lo sean, el tratamiento sintomático es siempre posible. Una de las actitudes más nocivas es caer en el nihilismo terapéutico sencillamente porque se trate de un paciente con cáncer avanzado o terminal.

EPIDEMIOLOGÍA

En la población general, la prevalencia del delirium está claramente relacionada con la edad, siendo de 0,4% en mayores de 18 años, 1,1% en mayores de 55 años y 13,6% en mayores de 85 años⁽⁹⁾. En pacientes ancianos, la presencia o ausencia de una demencia hace variar la prevalencia notificada, así pues, en pacientes ingresados la frecuencia de delirium es del 12% sin demencia y 39% con demencia⁽¹⁰⁾. En pacientes en centros residenciales donde la demencia es altamente prevalente la frecuencia descrita de delirium puede alcanzar el 60%⁽¹¹⁾. La prevalencia e incidencia de delirium es especialmente alta en la población de pacientes quirúrgicos, estableciéndose su frecuencia sobre el 25%^(12, 13). En el caso particular del paciente oncológico avanzado y terminal la frecuencia varía entre el 26 y 44% al ingreso en una Unidad de Cuidados Paliativos o en un hospital⁽¹⁴⁻¹⁸⁾, y en los últimos días alcanza el 80%⁽¹⁸⁾, y la prevalencia a lo largo del tiempo de ingreso es de un 86%⁽¹⁹⁾. En Cataluña, en un estudio poblacional⁽²⁰⁾, y en diferentes recursos sanitarios (domicilio, unidades de cuidados paliativos y equipos de soporte hospitalario), donde se reclutaron 1607 pacientes, la incidencia fue del 6,78%. Así mismo, en un

estudio prospectivo con 100 pacientes en consultas externas de cuidados paliativos⁽²¹⁾, un 10% de los pacientes presentaron delirio, siendo el 50% atribuible a opioides.

FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Tal como se mencionaba en el apartado anterior, la edad, la existencia de demencia y la existencia de una enfermedad grave de fondo son reconocidos factores de riesgo. Clásicamente se distinguen factores predisponentes y precipitantes (ver tabla 1), encontrándose habitualmente una combinación de varios de ellos⁽²²⁾. Si analizamos el listado que ofrece la tabla 1, se puede observar que en el paciente oncológico es fácil que concurren varios factores simultáneamente. En todos los pacientes, pero en particular en el paciente oncológico, es preciso vigilar atentamente el uso de fármacos ya que es muy frecuente el uso de opioides⁽²³⁾, benzodiacepinas, corticoides AINEs o anti-depresivos, todos ellos descritos como fármacos potencialmente precipitantes de un delirium (ver tabla 2). Otros factores, como la hipercalcemia tumoral o la afectación metastásica cerebral siempre se deben tener presentes.

En general, la aparición de delirium se ha descrito como un factor independiente⁽¹⁷⁾, o asociado a índices pronósticos^(24, 25) de mal pronóstico vital. Los episodios de delirium prontamente diagnosticados y correctamente tratados son reversibles en el 50% de los casos⁽¹⁸⁾, habiendo sido descritos como factores de buen pronóstico el que se deba a psicofármacos y opioides, y a deshidratación.

FISIOPATOLOGÍA

El delirium acontece como una disfunción cerebral difusa cuyas causas pueden ser muy variadas, tal como se ha expuesto previamente. Esencialmente, se distinguen causas farmacológicas y por alteración del metabolismo cerebral, siendo esto último lo

Tabla 1. Factores predisponentes y precipitantes de delirium (Burns ⁽²²⁾)

FACTORES PREDISPONENTES	FACTORES PRECIPITANTES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Varón • Alteraciones visuales • Demencia • Depresión • Dependencia física • Inmovilidad • Fractura de fémur • Alcoholismo • Enfermedad física grave • Accidente vascular cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos (ver tabla 2) • Afectación orgánica del sistema nervioso central • Enfermedad aguda grave • Insuficiencia de órgano (cardiaca, hepática, renal, respiratoria) • Infecciones • Alteraciones metabólicas: (hipoNa, hiperCa, HipoMg, hipoglicemia) • Deshidratación • Anemia • Coagulación intravascular diseminada • Anemia • Cirugía mayor

Tabla 2. Fármacos que pueden causar delirium (Burns ⁽²²⁾ y Tune ⁽²⁷⁾)

FÁRMACOS CON MARCADA ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA	OTROS FÁRMACOS
<ul style="list-style-type: none"> • Cimetidina • Prednisona • Teofilina • Antidepresivos tricíclicos • Digoxina • Nifedipina • Fenotiazidas • Furosemida • Ranitidina • Dinitrato de isosorbide • Warfarina • Captopril • Escopolamina/Hioscina • Atropina/Belladona 	<ul style="list-style-type: none"> • Opioides • Benzodiazepinas (abuso o privación) • AINES • Antiparkinsonianos • Antihistamínicos • Alcohol (abuso o privación) • Quimioterápicos • Ciprofloxacino
	<hr/> AINES: Antiinflamatorios No Esteroideos

que los neurólogos denominan encefalopatías⁽²⁶⁾. En el caso de los fármacos, el delirium puede aparecer como consecuencia de superar su margen terapéutico, especialmente en aquellos con acción anticolinérgica⁽²⁷⁾ (ver tabla 2). Cuando el origen es una alteración del metabolismo cerebral, es decir, cuando el índice metabólico cerebral no se puede mantener, ya sea por déficit de sustancias para mantenerlo; principalmente glucosa y oxígeno, por toxinas o por excesiva demanda metabólica, como sería en caso de fiebre. Por otra parte se ha visto que la transmisión colinérgica es muy sensible a las alteraciones metabólicas cerebrales⁽²⁶⁾.

Desde el punto de vista estructural, la atención es mantenida por dos sistemas neuronales con amplia actividad colinérgica⁽²⁸⁾, uno de carácter difuso integrado por el tálamo y vías hemisféricas bilaterales, y un sistema focal compuesto por los córtex frontal y parietal del hemisferio derecho. Las lesiones sobre estas estructuras, especialmente las del hemisferio derecho, se han relacionado con la aparición de delirium (ej. infarto de la arteria cerebral media y la arteria cerebral derecha)^(29,30).

Aunque se han descrito diversos sistemas de neurotransmisores involucrados en la aparición de delirium (serotonina, ácido gamaaminobutírico -GABA-, noradrenalina, glutamina, opioides, histamina)⁽³¹⁾, los dos neurotransmisores que parecen tener un papel central son la acetilcolina y la dopamina⁽³²⁾. Se ha visto que en el cerebro en delirium hay una actividad colinérgica disminuida, pero también que la actividad anticolinérgica en el suero se halla incrementada en estos pacientes^(33,34). Los fármacos con actividad anticolinérgica incrementan la actividad anticolinérgica del suero, por lo que la primera medida a recomendar es la retirada, cuando es posible, de estos medicamentos (ver tabla 2). Los opioides pueden causar delirium al incrementar la actividad de la dopamina y glutamato y disminuyendo la de la acetilcolina. La hipoglicemia y la hipoxemia también reducen la acetilcolina⁽³⁵⁾. Tanto el incremento como el des-

censo de los niveles de serotonina cerebral pueden producir delirium. En los cuadros infecciosos, en el síndrome serotoninérgico y la encefalopatía hepática⁽³⁶⁾, la serotonina cerebral se halla aumentada, mientras que en delirium relacionado con la privación de alcohol o tras una intervención sus niveles se hallarían disminuidos⁽³⁵⁾.

El GABA, cuya acción en el sistema nervioso central es inhibitoria, se halla disminuida su actividad en el delirium por privación de benzodiazepinas y alcohol, por el contrario en la encefalopatía hepática sus niveles se hallan incrementados debido a que el aumento de la amoniemia induce la elevación de glutamato y glutamina, ambos precursores del GABA⁽³⁷⁾. Los corticoides tanto endógenos (síndrome de Cushing) como exógenos se han relacionado con la aparición de delirium por alteración del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Finalmente, las citoquinas parecen implicadas en la aparición de algunos tipos de delirium, especialmente cuando existe una inflamación, infección o trauma; ello incrementaría la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y alteraría la síntesis y acción de los neurotransmisores^(38, 39).

En definitiva, actualmente la aparición del delirium se relaciona con una disminución de las tasas de acetilcolina cerebral, al parecer de forma independiente a cuál sea el origen de la disfunción cerebral difusa: fármacos, toxinas, metabólicas o estructurales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de delirium es clínico^(22, 40, 41), y de hecho se puede diagnosticar en la misma cabecera del enfermo. Sin embargo, su intensidad, la fluctuación de los síntomas, no tenerlo presente a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, la falta de formación y en ocasiones subestimar de determinados síntomas, ya sea por el personal sanitario o la familia, son causa de que este cuadro pase desapercibido y sea infratratado.

Clínicamente el estado confusional agudo se caracteriza, según la definición del DSM-IV-TR (Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales- Revisión del texto)⁽¹⁾ (ver tabla 3) por: a) alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para fijar, mantener o enfocar la atención; b) trastorno de las funciones cognitivas (pérdida de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de alteraciones sensorceptivas que no se pueden atribuir a una demencia previa o en desarrollo; c) estos trastornos se

presentan en un corto período de tiempo, con tendencia a la fluctuación a lo largo del día; y d) cuando es debido a múltiples etiologías como ocurre en pacientes con enfermedad oncológica avanzada, demostración, a través de la historia, exploración física o de las pruebas complementarias, de que el delirium presenta más de una etiología (por ejemplo, más de una enfermedad médica, efectos secundarios de medicamentos o asociación de los mismos).

La alteración de la conciencia suele fluctuar a lo largo del día, siendo más mani-

Tabla 3. Criterios diagnósticos de delirium (DSM-IV-R)

- A. Alteración de la conciencia (ejemplo , 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 cognitivas (deterioro de la memoria , desorientación , alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo
- C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (frecuentemente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D. Cuando el delirium es debido por una condición medica general , hay evidencia en la historia clínica , en el examen físico , o hallazgos de laboratorio que las alteraciones es debido por las consecuencias fisiológicas de una condición médica general. Cuando el delirium es debido a intoxicación por sustancias, hay evidencia en la historia clínica, en el examen físico , o hallazgos de laboratorio de cualquiera de
1. Los síntomas de los criterios A) y B) desarrollados durante una intoxicación por sustancias.
 2. La alteración está etiológicamente por el uso de la medicación.
- Quando el delirium es debido a un síndrome de abstinencia por retirada de una sustancia , hay evidencia en la historia clínica , en el examen físico , o hallazgos de laboratorio que los síntomas de los criterios A) y B) desarrollado durante o poco después del síndrome de abstinencia.
- Quando el delirium es debido a múltiples etiologías , hay evidencia , a través de la historia clínica , en el examen físico , o hallazgos de laboratorio que el delirium tiene más de una etiología (por ejemplo , más de una enfermedad médica , una enfermedad médica más intoxicación por sustancias o por efectos secundarios de los medicamentos)
- E. Delirium de origen inespecífico : esta categoría debería ser utilizada para el diagnóstico de delirium cuando no se cumplen criterios para ninguno de los tipos específicos de delirium descritos. Por ejemplo , incluye la presentación clínica de un delirium que se sospecha que es debido a una condición clínica general o uso de sustancias pero que no hay suficiente evidencia para establecer una etiología específica o cuando el delirium es debido a causas no especificadas (por ejemplo , privación sensorial)

fiesta en los períodos vespertinos, cuando la estimulación ambiental es menor. Este fenómeno suele provocar gran distrés a los familiares⁽⁴²⁾, que suelen manifestar con angustia, incluso expresando miedo a que llegue la noche ya que temen que empeore la situación en ese período, junto con incapacidad para un descanso adecuado para ellos mismos. La fluctuación de los síntomas puede hacer que el delirium pase desapercibido, ya que lo expresado por los familiares o por el personal de enfermería no concuerda, en ocasiones, con lo que objetiva en otros momentos del día. Esta variación de los síntomas no sólo se produce con la variación del tiempo sino también con el cambio del entorno. La capacidad de alerta puede estar tanto aumentada (tendencia a la suspicacia e hiperactividad) como disminuida (tendencia al retraimiento social, somnolencia).

Se produce un déficit en la atención. El paciente no suele seguir el diálogo y responde con respuestas que no corresponden con nuestras preguntas o tenemos que repetir varias veces nuestras preguntas para atraer su atención. Esta alteración la podemos hacer más patente pidiendo al paciente que reste de 7 en 7 desde 100 o bien que nos diga los meses del año al revés, empezando por diciembre.

El ciclo sueño/vigilia también suele verse afectado. Se producen periodos de somnolencia diurna y de insomnio en la noche. Esta característica puede agravarse por la necesidad de administrar fármacos sedantes para mitigar la agitación nocturna. Sin embargo, esta somnolencia diurna no indicaría necesariamente reducir los neurolépticos, sino reajustar la pauta al alta, con la doble intención de controlar los síntomas y recuperar el ciclo sueño-vigilia.

El pensamiento suele ser incoherente o desorganizado. Los familiares refieren que el paciente "dice tonterías y cosas que no vienen al caso". Si realizamos una anamnesis básica el paciente puede responder con monosílabos sin que nos dé la impresión de estar alterado. Sin embargo, una evaluación con detenimiento nos pondrá

de manifiesto esta alteración. Además se puede acompañar de un lenguaje enlentecido o con bradipsiquia.

Los trastornos anteriores se suelen acompañar con alteración de la memoria. Se puede alterar cualquiera de los tipos de memoria (memoria inmediata, corto plazo y a largo plazo). Se acompaña frecuentemente con desorientación principalmente en tiempo y espacio, aunque también en persona, pudiendo no reconocer a los familiares cercanos. También es posible la presencia de alteraciones de la sensoropercepción con aparición de ideación paranoide o alucinaciones^(43,44), tanto visuales, auditivas y táctiles. Es esencial preguntarle al paciente por estas alteraciones ya que no suelen referirlas de forma espontánea.

En ocasiones, el delirium puede manifestarse por parte del paciente como incremento del dolor, mal definido junto con un incremento de los requerimientos analgésicos⁽⁴⁵⁾. Si este aumento de dosis analgésicas de rescate se produce por la noche debemos descartar la presencia de un cuadro confusional. Por otra parte, valorar la respuesta a una dosis de rescate analgésica versus una dosis de neuroléptico nos puede ayudar a diferenciar el cuadro⁽³⁾.

Por último, todas estas alteraciones anteriores suelen acompañarse de trastornos de conducta con movimientos repetitivos y sin un fin concreto (quitarse o ponerse los botones de la ropa, salirse de la cama continuamente, quitarse los sueros o las sondas), llamadas continuas a un familiar, emitir quejidos continuos o conductas desinhibidas. Pueden producirse episodios de agresividad tanto verbal como física que pueden interpretarse por la familia como desafecto, odio o aversión, con el malestar y frustración que les suele generar. Por el contrario, una actitud de retraimiento o ensimismamiento pueden confundirse con cuadros depresivos. Estos cambios conductuales pueden producirse previamente al establecimiento franco del delirium⁽⁴⁶⁾. El nerviosismo y la desorientación aparecen frecuentemente de forma previa al delirium.

Clínicamente el delirium se ha clasificado en hiperactivo, hipoactivo y mixto^(47,48) (ver tabla 4). En el delirium hiperactivo predomina la agitación psicomotriz asociada a hiperactividad del sistema nervioso autónomo (taquicardia, pupilas dilatadas, inyección conjuntival, etc.); se suele asociar a la presencia de insuficiencia hepática, opioides o esteroides⁽⁴⁹⁾. En el delirium hipoactivo hay enlentecimiento y disminución marcada de la alerta y la atención; suele aparecer en patologías asociadas a deshidratación. En el delirium mixto alternan los períodos de agitación con letargia, siendo la forma más frecuente y aconteciendo en el 66% de los casos. En niños y adolescentes, si bien su frecuencia es baja, se han descrito algunas pequeñas diferencias en las manifestaciones clínicas con los adultos⁽⁵⁰⁾. En niños y adolescentes predomina la alteración del nivel de conciencia, labilidad afectiva o ansiedad y déficit de atención frente a las alteraciones de memoria. Los trastornos psicomotores aparecen con una frecuencia similar en ambos grupos.

DIAGNÓSTICO

Como se comentaba, el delirium suele infradiagnosticarse. Existen estudios⁽⁵¹⁾ que demuestran la presencia de determinados

factores asociados a un menor o mayor diagnóstico tal como enfermos geriátricos, alteraciones en los órganos de los sentidos, demencia previa y la presencia de delirium hipoactivo.

Con el objeto de disminuir estos riesgos se recomienda⁽⁵²⁾ una adecuada utilización de la terminología, así como la implementación de una evaluación cognitiva sistemática en dichos pacientes^(53,54). Es recomendable ante un paciente nuevo realizar un examen cognoscitivo para establecer el estado cognitivo basal, así como poderlo comparar, con la ayuda de la familia, con estados previos. La información en los cambios de conducta y su temporalidad suelen ser de gran ayuda para establecer el diagnóstico. En pacientes ingresados se recomienda realizar una evaluación sistemática durante la estancia hospitalaria con el fin de intentar una detección lo más precoz posible. En este sentido, resulta esencial la participación del personal de enfermería, que al estar más tiempo en contacto con los pacientes tiene mayores opciones de detectar precozmente un delirium⁽⁵⁰⁾.

Dentro de las herramientas de valoración cognitiva disponemos de distintos test, que además nos permiten monitorizar el estado cognitivo⁽⁴⁶⁾. Entre los más utilizados

Tabla 4. **Características de los subtítulos de delirium (Smith et al. ⁽²²⁾)**

	Hiperactivo	Hipoactivo
Tipo	Hiperalerta, agitado	Hipoalerta, letargia
Síntomas	Alucinaciones, delirios, agitación psicomotriz	Somnoliento, decaído, bradipsíquico
Causas	Síndromes de abstinencia, insuficiencia hepática, opioides, uso de esteroides	Encefalopatías metabólicas, intoxicación por benzodiazepinas, deshidratación
Fisiopatología	Metabolismo cerebral elevado o normal . EEG normal o rápido. Disminución de la actividad gabaérgica	Disminución del metabolismo cerebral . EEG: enlentecimiento difuso. Sobreestimulación de los sistemas GABA

en nuestro medio destacan el Mini Examen Cognoscitivo de Folstein o Mini-Mental⁽⁵⁵⁾ validado en España por Lobo et al.⁽⁵⁶⁾. La versión de 30 puntos es la más indicada en pacientes con cáncer avanzado ya que es la versión validada más breve. Valora la orientación temporoespacial, la memoria inmediata y diferida, la atención, el cálculo, el lenguaje y la capacidad visuoconstructora. Requiere un cierto entrenamiento por parte del evaluador y se ve influenciado por la edad y el nivel cultural. En caso de pacientes debilitados y encamados nos puede ser de gran ayuda el cuestionario Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) o cuestionario de Pfeiffer⁽⁵⁷⁾, también validado en España⁽⁵⁸⁾. Consta de 10 preguntas sencillas, rápidas de realizar. No se ve influenciado por el nivel educativo del paciente y puede ser aplicado por cualquier personal sanitario. Hay descritos otros test pero son escasamente utilizados en cuidados paliativos^(59, 60). Es importante recordar que estos test son pruebas de screening de fallo cognitivo pero no diagnostican delirium y que las validaciones son en población geriátrica.

Se han descrito instrumentos específicos de delirium, como el Confusion Assessment Method (CAM)⁽⁶¹⁾. El CAM constituye un test específico de screening de delirium. Valora el inicio agudo y curso fluctuante, la falta de atención, el pensamiento incoherente y la alteración del nivel de conciencia. Se necesitan los dos primeros criterios y uno de los otros dos para el diagnóstico de delirium. Presenta una sensibilidad y una especificidad elevadas (94-100% y 90-95%, respectivamente) y debe ser testado inicialmente con el MEC-30. El *Delirium Rating Scale* (DRS)^(62,63) nos permite medir la intensidad del cuadro, monitorizarlo y evaluar la respuesta al tratamiento. También, hemos de mencionar el Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)^(64,65), validado en pacientes con cáncer avanzado. Evalúa ítems similares al DRS y aunque presenta una buena correlación con el DSM-IV y el DRS, no es tanta aplicado a pacientes oncológicos. Por último, citar una escala valida-

da en pacientes con cáncer avanzado que mide la capacidad de comunicación y la agitación (Morita, Tsunoda, Inouye, Chihsara y Oka, 2001⁽⁶⁶⁾).

Es preciso establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades^(5,6), esencialmente con episodios depresivos, cuadros psicóticos y demencias. La depresión suele presentar un inicio rápido, que va desde semanas a meses, con episodios autolimitados o recurrentes, y puede llegar a cronificarse. La sintomatología tiende a mejorar a lo largo del día. La capacidad de alerta es normal, sin embargo la atención suele estar disminuida o con dificultad para la concentración. La memoria no se ve alterada. El pensamiento está intacto, aunque con ideas negativas y sentimientos de desesperanza. El sueño se caracteriza por un despertar precoz con hiperinsomnia durante el día. Las psicosis presentan un inicio variable. El paciente puede estar perplejo durante el estado agudo, sin aparecer otras alteraciones en el nivel de conciencia ni en la orientación. La atención, como en la depresión, puede estar disminuida. Tampoco aparecen alteraciones en la memoria. Presenta síntomas psicóticos con alucinaciones típicamente auditivas, mientras que en el delirium predominan las visuales. A menudo hay ideación paranoide. En relación a las demencias, su inicio es insidioso a lo largo de meses o años. Constituyen un proceso crónico y progresivo. Los síntomas se mantienen estables a lo largo del día. La alerta y la atención no suelen estar afectas. La orientación y la memoria se van alterando a medida que avanza la enfermedad. Destaca la afectación inicial de la memoria inmediata y reciente en las fases iniciales. La capacidad para la abstracción también se ve deteriorada con dificultad para emitir pensamientos razonados con problemas para encontrar las palabras adecuadas para expresarse con tendencia a la confabulación. El ritmo del sueño puede estar invertido. También tenemos que tener en cuenta otras situaciones, como la presencia de un *distress* emocional severo, antes de diagnosticar a un paciente de delirium.

Una vez diagnosticado clínicamente el delirium, y siempre fuera del contexto de una situación de agonía, se debe iniciar un estudio reglado de las causas (ver tabla 5) con el fin de establecer un adecuado tratamiento, bien etiológico o meramente sintomático.

TRATAMIENTO

En la estrategia general de abordaje los aspectos fundamentales⁽⁴⁾ a tener en cuenta se muestran en la figura 1.

En el delirium, como ante cualquier proceso patológico, el tratamiento, en primera instancia, debe ser etiológico. Habitualmente el delirium suele tener una causa multifactorial^(3,69). En aquellos casos en que se detecte la/s causa/as, debería iniciarse de forma simultánea el tratamiento sintomático y etiológico del delirium. En numerosas ocasiones, los fármacos, especialmente los psicofármacos, son causa frecuente de delirium en el paciente con cáncer avanzado, donde puede acontecer cierto grado de deshidratación, que acaban desencadenando el delirium. De hecho, como ya se ha comentado el hecho de que

su causa sean psicofármacos y/o deshidratación son factores de buen pronóstico, ya que es posible retirar o sustituir aquellos fármacos que pueden contribuir o desencadenar el delirium. Un caso particular en estos pacientes es el de los opioides ya que su uso se ha estimado en más del 80%⁽⁶⁰⁾. En el caso de que los opioides se hallen implicados en la aparición del delirium existen diferentes estrategias terapéuticas incluida la sustitución o rotación de opioide^(41,71-73). En la figura 1 se sintetiza el abordaje terapéutico ante el paciente con delirium.

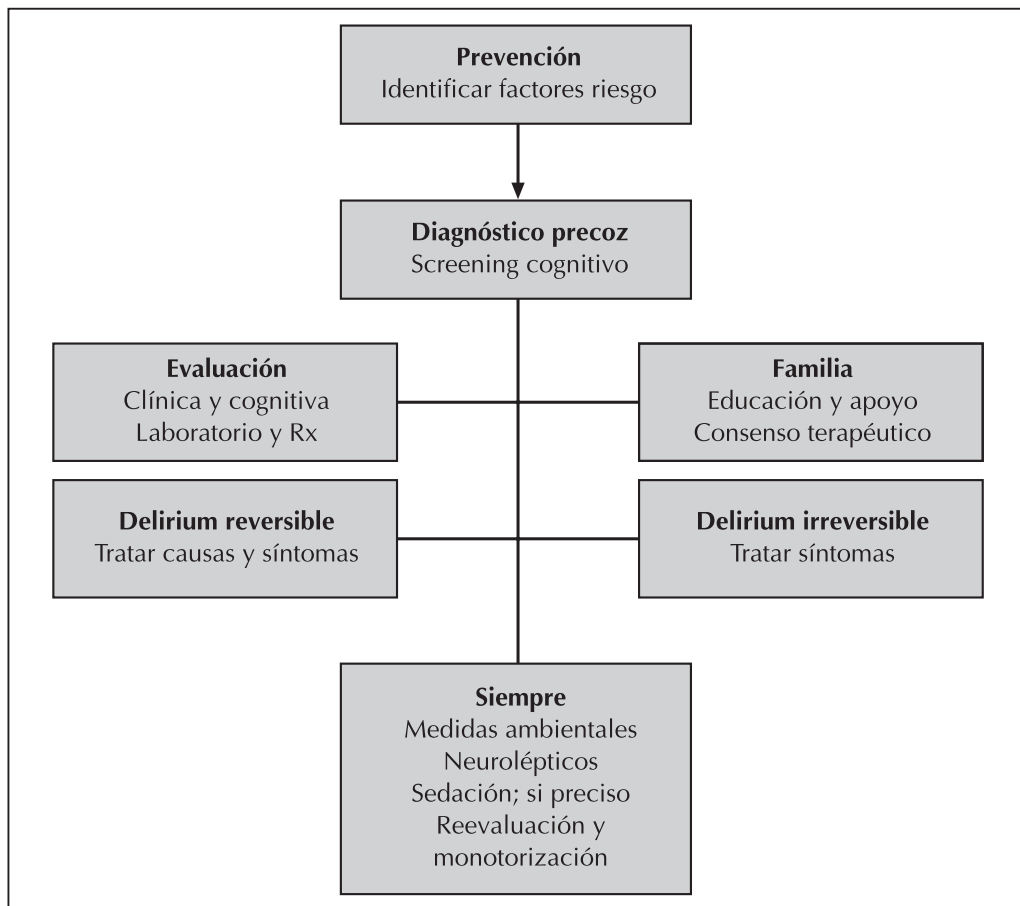
En el tratamiento sintomático del delirium y de forma paralela al tratamiento etiológico, siempre que éste sea posible, se contempla el uso combinado de medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Las medidas no farmacológicas han de orientarse tanto hacia al paciente como a su familia. No hay nada más perturbador para una familia que ver un ser querido en un episodio de delirium, especialmente si éste es agitado⁽⁴²⁾.

Tabla 5. Evaluación sistemática ante un episodio de delirium

<p>Evaluación clínica :</p> <p>Anamnesis dirigida (atención especial a los fármacos)</p> <p>Exploración física completa (descartando impactación fecal y retención de orina)</p> <p>Exploración cognitiva</p> <p>Pruebas complementarias:</p> <p>Hemograma</p> <p>Coagulación</p> <p>Bioquímica sanguínea (lones , calcemia , función renal y hepática)</p> <p>Sedimento y cultivo de orina</p> <p>Saturación de oxígeno (pulsioxímetro)</p> <p>Rx tórax</p> <p>TAC cerebral</p>
<p>* Todas las pruebas han de ser congruentes con el estado clínico del paciente y con el beneficio que se espera de su práctica.</p>

Figura 1. Estrategia general en el manejo del delirium (Lawlor ⁽⁸⁾)

De cara al paciente es importante proporcionar un ambiente adecuado e instaurar las medidas de soporte oportunas. Algunas medidas que ayudan a crear un ambiente relajante se mencionan a continuación: crear una iluminación adecuada, preferentemente luz natural que permita, en lo posible, discernir al paciente entre el día y la noche; evitar el encendido de luces muy intensas, especialmente si inciden directamente sobre los ojos del paciente; reducir los estímulos extremos tanto lumínicos, acústicos (timbres, teléfono, televisión, etc.) o térmicos (excesiva calefacción o aire acondicionado); minimizar, y si es posible evitar, cualquier restricción física, manual o mecánica (ej. en este sentido excesivas

mantas en invierno pueden ser un “peso” innecesario para el paciente); intentar reorientar al paciente, no corregirle despechadamente por sus errores. La reorientación verbal con ayuda de relojes o calendarios siempre es conveniente, siendo necesario que el tamaño de esta ayuda sea proporcional a los posibles déficits visuales del paciente. Así mismo es capital el uso de las ayudas auditivas (audífonos) y visuales (gafas) que el paciente requiera, especialmente si ya las estaba usando.

Respecto a la familia y amigos del paciente, se les debe explicar de forma sencilla qué es un delirium. La comprensión de que el paciente no está loco y que sus reacciones, a veces agresivas con la familia, no

indican animadversión sino que son consecuencia del fallo cerebral y no de un cambio afectivo. Es esencial explicar a los cuidadores cómo pueden contribuir al cuidado del paciente y explicitar qué cosas deben promocionarse y cuáles evitarse. Es altamente recomendable explicar cuáles son las posibles causas del delirium del paciente, la posible evolución y pronóstico^(74,75).

Para todo lo anterior es necesario, y terapéuticamente muy útil, que el equipo que atiende al paciente y su familia se halle disponible, ya sea con su presencia en el caso de hospitalización, como la accesibilidad telefónica cuando se está en el domicilio.

Respecto al *distress* que produce el delirium, Breitbart et al.⁽⁷⁶⁾ estudian la experiencia del delirium en términos de recuerdo del episodio y el *distress* que produce tanto en el paciente, cuidadores/ cónyuges y personal de enfermería, que cuidan al paciente. En una muestra de 154 pacientes con cáncer hospitalizados, destaca que el 53,5% de los pacientes recuerdan el episodio de delirium, siendo los predictores más significativos para el recuerdo: la alteración de la memoria reciente, la gravedad del delirium y la alteración de la percepción (alucinaciones). En cuanto al *distress* provocado por el cuadro, los predictores más significativos fueron: las alucinaciones para los pacientes, el deterioro del estado funcional, mientras que para cónyuges/cuidadores y enfermería fue la gravedad del delirium y la alteración de la percepción. Así pues, es importante el reconocimiento del episodio y el tratamiento del mismo, independientemente de su reversibilidad,

con tal de disminuir en la medida de lo posible el *distress* que provoca el delirium en pacientes.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Se basa en el uso, esencialmente, de tres grupos farmacológicos: neurolepticos, benzodiazepinas y, en algunas ocasiones, puede ser necesario el uso de anestésicos para conseguir una sedación profunda⁽⁷⁷⁾.

Entre los neurolepticos distinguimos entre butirofenonas (ej. haloperidol), fenotiazidas (ej. clorpromazina) y atípicos (ej. risperidona).

El haloperidol es una butirofenona y es el antipsicótico de elección en el tratamiento sintomático del delirium. El haloperidol tiene mínimos efectos anticolinérgicos (ver tabla 6), mínimos efectos secundarios cardiovasculares y, no posee metabolitos activos. Destaca su mayor potencia y menor efecto sedante que el resto de neurolepticos y benzodiazepinas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede ser causa de efectos extrapiramidales. Habitualmente suelen ser necesarias dosis bajas de haloperidol (1-10 mg/día), pudiendo administrarse por vía intramuscular, endovenosa y subcutánea. Es importante la monitorización continua para controlar la adecuada respuesta clínica y evitar los posibles efectos secundarios⁽⁷⁷⁾. Con la vía subcutánea, suelen ser necesarias dosis iniciales de 1.5 – 2.5 mg SC cada 8 horas, indicando siempre una dosis de rescate de 1.5 – 2.5 mg SC que puede repetirse cada 30 minutos, hasta tres veces, antes de indicar otro neuroleptico. La

Tabla 6. Efectos secundarios de diversos neurolepticos (Caraceni⁽⁵⁾)

Fármaco	Anticolinérgico	Sedante	Extrapiramidalismo	Hipotensión
Haloperidol	+	+	++++	+
Clorpromazina	+++	+++	++	+++
Levomepromazina	+++	++++	++	+++
Olanzapina	++	++	-	-
Risperidona	+	++	+	+++

+ = leve, ++ = moderado, +++ = intenso, ++++ = muy intenso

Clorpromazina es el neuroléptico típico de la familia de las fenotiazinas, con mayor efecto anticolinérgico y sedante que el haloperidol, por lo que se reserva como alternativa a éste. Las dosis iniciales son de 12.5 mg (vo, im, ev) cada 4- 12 horas, dejando indicadas dosis de rescate de 12,5 – 25mg cada 15 -20 min. hasta un máximo de tres dosis antes de considerar otras opciones. Posee un efecto irritante cuando se administra por vía SC, por lo que no se recomienda ésta vía de administración. La Levomepromazina posee un efecto sedante mayor que la clorpromazina. Suele indicarse cuando el haloperidol es ineficaz y es necesario el uso de la vía subcutánea. Se inicia con dosis de 12.5 mg. (vo, SC, im, ev) cada 4-12 horas, con dosis de rescate de 12.5 – 25 mg cada 15 – 20 minutos.

La olanzapina es un neuroléptico atípico que tiene un efecto ansiolítico, y en animales hay datos preliminares que muestran una cierta actividad anticonceptiva. Khojainova et al.⁽⁷⁹⁾ recogen una muestra de 8 pacientes con dolor no controlado y asociado a ansiedad o alteración cognitiva, en la que la olanzapina se mostró útil mejorando la ansiedad, el deterioro neurológico, así como, las puntuaciones del dolor y los requerimientos de opioides. Otros estudios destacan la utilidad de la olanzapina en el tratamiento del delirium en pacientes con cáncer, pero señalan una peor respuesta en aquellos casos de pacientes mayores de 70 años, historia de demencia, metástasis cerebrales e hipoxia como causa de delirium, delirium hipoactivo y delirium de severa intensidad (medido en la escala MDAS >23)⁽⁸⁰⁾. Uno de los más recientes ensayos randomizados⁽⁸¹⁾, donde se compara haloperidol frente olanzapina en pacientes con delirium en una unidad de pacientes críticos, se muestra una mejoría similar de la clínica para los dos neurolépticos, pero en el grupo de la olanzapina sin los efectos extrapiramidales que se presentaron en el grupo del haloperidol, concluyendo que la olanzapina es una segura alternativa al haloperidol, especialmente en aquellos casos en que el haloperidol esté contraindicado. La risperi-

dona es otro neuroléptico atípico. Diversos estudios prospectivos^(82,83) estudian la seguridad y efectividad de dosis bajas de risperidona en el tratamiento del delirium. Uno de ellos es un estudio prospectivo, multicéntrico llevado a cabo en nuestro medio⁽⁸²⁾ con un periodo de seguimiento de nueve meses, de 64 pacientes con delirium, de edad media 67,3 años, en que dosis bajas de risperidona demostró un 90,6% de efectividad, sin presentar efectos extrapiramidales secundarios.

Las benzodiacepinas estarían indicadas exclusivamente cuando con los neurolépticos no se consigue controlar la agitación o en el caso en que se requiera una sedación profunda de forma rápida. De hecho es bien conocido que las benzodiacepinas pueden empeorar el delirium⁽⁸⁴⁾. En cualquier caso son especialmente eficaces en aquellos casos de delirium asociado a privación de alcohol o sedantes. Habitualmente se indica midazolam porque se puede administrar por cualquier vía. Se indican dosis iniciales de 2,5 – 5 mg SC, ev, cada 5 – 10 minutos hasta controlar la agitación, para continuar posteriormente con una infusión continua SC o ev. En los países en que hay comercializado loracepam inyectable, suele utilizarse también esta benzodiacepina. En casos refractarios de agitación puede llegar a ser imprescindible el uso de agentes anestésicos, como los barbitúricos o el propofol⁽⁸⁵⁾.

Recientemente se está estudiando la indicación de nuevos tratamientos para el delirium, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, abogando en uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el delirium: el déficit de la acetilcolina^(86,87). También se han publicado respuestas favorables con otros fármacos como la mianserina⁽⁸⁸⁾ o la quetiapina⁽⁸⁹⁾, pero su utilidad real queda pendiente de ser dilucidada. Son necesarios más estudios para valorar el beneficio que pueden aportarnos éstos nuevos fármacos en el tratamiento del delirium.

CONCLUSIONES

El delirium es un síndrome que indica una alteración intensa del funcionamiento

cerebral en cuyo sustrato hay una disminución de la acetilcolina cerebral, a lo que se puede acceder tanto por acción desfavorable de algunos fármacos o por alteraciones metabólicas o estructurales del propio cerebro. La frecuencia de delirium en la población con cáncer avanzado y terminal es especialmente elevada, llegando a ser de un 50% en las Unidades de Cuidados Paliativos y cercana al 90% en los últimos días de vida. Las causas de delirium en los pacientes con cáncer son múltiples y debido a que aproximadamente un 50% de los casos de delirium son reversibles, exigen una detección precoz y diagnóstico diferencial metuculoso. Tienen especial buen pronóstico aquellos casos en que la causa subyacente son fármacos psicótropos, incluidos los opioides y la deshidratación. Una detección tardía y/o un tratamiento inadecuado, no sólo conlleva una mortalidad precoz, sino un sufrimiento del todo evitable para el paciente y su familia, es por ello extremadamente relevante que todo el personal sanitario que atienda a estos pacientes esté familiarizado con la clínica y tratamiento del delirium. Actualmente, hay líneas de investigación abiertas, especialmente con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa que podrían conferir cierto efecto protector frente al delirium, pero ello todavía es prematuro y se deben esperar resultados más sólidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto Revisado. Barcelona: Masson, 2002.
2. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001;165:575-83.
3. Centeno C, Vara F, Pérez P, Sanz A, Bruera E. Presentación clínica e identificación del delirium en el cáncer avanzado. *Med Pal (Madrid)* 2003;10:24-35.
4. Centeno C, Sanz A, Vara F, Pérez P, Bruera E. Abordaje terapéutico del delirium en

- pacientes de cáncer avanzado. *Med Pal* 2003; 10: 149-56.
5. Caraceni A, Gras L. Delirium: acute confusional states in palliative care. Oxford: Oxford University Press, 2003.
6. Élie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence an detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ* 2000;163:977-81.
7. Rockwood K, Cosway S, Stolee P, Kydd D, Carver D, Jarrett P, et al. Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:252-6.
8. Samuels SC, Evers MM. Delirium: pragmatic guidance for managing a common, confounding, and sometimes lethal condition. *Geriatrics* 2002;57:33-8.
9. Folstein MF, Bassett SS, Romanowski Aj, et al. The epidemiology of delirium in the community: the Eastern Baltimore Mental Health Survey. *Int Psychogeriatr* 1991;3:169-79.
10. Cole MG, McCusker J, Dendukuri N, Han L. Symptoms of delirium among medical inpatients with or without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:167-75.
11. Sandberg O, Gustafson Y, Brannstrom B, Bucht G. Prevalence of dementia, delirium and psychiatric symptoms in various care settings for the elderly. *Scand J Soc Med* 1998;26:56-62.
12. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:618-24.
13. Milstein A, Arak Y, Kleinman G, et al. The incidence of delirium immediately following cataract removal surgery: a prospective study in the elderly. *Ging Mental Health* 2001; 4:178-81.
14. 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; 7:192-5.
15. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in termi-

- nally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996; 78:1131-7.
16. Cobb JL, Glantz MJ, Nicholas PK, Martín EW, Paul-Simon A, Cole BF, Corless IB. Delirium in patients with cancer at the end of life. *Cancer Pract* 2000;8:172-7.
 17. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, Monti M, Montanari L, Amadori D, De Conno F. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer*. 2000; 89(5): 1145-9.
 18. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, Bruera ED. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.
 19. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chiara 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;15:197-206.
 20. Libran A, Sala C, Porta J, Tuca A. Estudio para la valoración y abordaje del delirium en enfermos oncológicos atendidos por los equipos de cuidados paliativos de Cataluña. V Congreso Catalano-Balear de Cuidados Paliativos. Sociedad Catalano-Balear de Cuidados Paliativos. Lleida, 20-22 Mayo 2004.
 21. Serrano G, Porta J, González-Barboteo J, Alburquerque E, Gómez-Batiste X. Estudi del delirium en una consulta externa d'un servei de cures paliatives d'un hospital de tercer nivell assistencial. V Congreso Catalano-Balear de Cuidados Paliativos. Sociedad Catalano-Balear de Cuidados Paliativos. Lleida, 20-22 Mayo 2004.
 22. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:362-7.
 23. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer* 2002;94:1836-53.
 24. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of Palliative Prognostic Score in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17:240-7.
 25. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:128-33.
 26. Blass JP, Gibson GE. Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:335-8.
 27. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:342-4.
 28. Gibson GE, Blass JP, Huang HM, Freeman GB. The cellular basis of delirium and its relevance to dementias including Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1991;3:373-96.
 29. Finley CM. The neuroanatomy of attention. *Sem Speech Lang* 2002;23:89-98.
 30. Schmidley JW, Messing Y. Agitated confusional states in patients with right hemisphere infarctions. *Stroke* 1984;15:883-5.
 31. Trzepacz PT. Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:429-8.
 32. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Sem Clin Neuropsychiatry* 2000;5:132-48.
 33. Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:12-5.
 34. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:330-4.
 35. Kaplan NM, Palmer BF. Etiology and management of delirium. *Am J Med Sci* 2003;325:20-30.
 36. Van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: patterns in delirium pathophysiology?. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;1:25-31.
 37. Chan D, Brennan NJ. Delirium: making the diagnosis, improving the prognosis. *Geriatrics* 1999;54:28-30.
 38. Van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:138-45

39. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypothesis and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:239-46.
40. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *Br Med J* 2002;325:644-47
41. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004;18:184-94.
42. Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, Tsumeto S, Shima Y. Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminal cancer patients. *Psychosomatics*. 2004;45:107-13
43. Fountain A. Visual hallucinations : a prevalence study among hospice inpatients. *Palliat Med* 2001;15:19-25.
44. Keeley PW, Foster G, Whitelaw L. Hear my song: auditory hallucinations with tramadol hydrochloride. *Br Med J* 2000;321:1608.
45. Gagnon B, Lawlor PG, Mancini IL , Pereira JL, Hanson J, Bruera E. The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:826-33.
46. Duppils GS , Wikblad K . Delirium: behavioural changes before and during the prodromal phase. *J Clin Nurs* 2004;13:609-16.
47. Porta J, Lozano A. Delirium. En: Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A, editores. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Madrid: Aran, 2004; 259-70.
48. Smith MJ, William S, Breitbart W and Platt MM. A critique of instruments and methods to detect , diagnose , and rate delirium. *J Pain Symptom Manage*.1994;10:35-77.
49. Morita T , Tei You , 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;22:997-1006.
50. Turkel SB , Tavaré CJ. Delirium in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* .2003;15:431-5.
51. 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 ;161:2467-73.
52. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM. Early recognition of delirium : review of the literature. *J Clin Nurs* 2001;10:721-9.
53. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suárez-Almanzor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer : association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation . *J Pain Symptom Manage* 1995;10:287-91.
54. Gagnon P, Allard P, Masse B, de Serres M. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage*.2000;19:412-26.
55. Folstein M, Folstein F, McHugh PR. Mini-mental State: a practical guide for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
56. Lobo A, Saz P, Marcos M, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales F, Pascual LF, et al. Revalidación y normalización del Minimental Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Stats Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999;112:767-74.
57. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *JAGS* 1975; 23:433-41.
58. De la Iglesia JM, Herrero RD, Vilches MCO, Taberné CA, Colomer CA, Luque RL. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin* 2001;117:129-34.
59. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatr* .1968;114:797-811.
60. Sahill N, Walsh D, Nelson KA, Le Grand S, Davis MP. Assessment of delirium in advanced cancer: the use of the bedside confusion scale. *Am J Hosp Palliat Care*2001; 18:335-41.

61. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Bal-kin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. *Ann Int Med* 1990;113:941-8.
62. Trzepacz T, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatr Res* 1988;23:89-97.
63. Bulbena A, Corrons CP, Amorós G, Martín Santos R, Anguiano B. Escalas de delirium y orientación. Adaptación castellana del delirium rating scale y de la orientation scale. *Rev Gerontol* 1996;6:245-53.
64. 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.
65. Lawlor PG, Nikolaichuck C, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Bruera E. Clinical utility, factor analysis and further validation of the Memeorial Delirium Assessment Scale (MDAS) in advanced cancer patients. *Cancer* 2000;88:2859-67.
66. Morita T, Tsunoda J, Inouye 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;15:197-206.
67. Arnold E. Shorting out the 3 D's: delirium, dementia, depression. *Nursing* 2004; 34:36-42.
68. Meagher DJ. Delirium : optimising management *Br Med J*. 2001;322:144-9.
69. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patient. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1048-50.
70. Tuca A, Carulla Torrent J, Lynd, F. E, Sanz Latiesas X, Díaz Sanchís M, Castellsagué Piqué X, Gómez Batieste-Alentorn X. Prevalencia de uso de opioides potentes en Cataluña en pacientes con enfermedad neoplásica avanzada. *Med Pal (Madrid)* 1999; 6 :67-74.
71. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86:1856-66.
72. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-54.
73. Tuma R, DeAngelis LM. Altered mental status in patients with cancer. *Arch Neurol* 2000;57:1727-31.
74. Gagnon P, Chaborneau C, Allard P, Soulard C, Dumont S, Fillion. Delirium in advanced cancer: a psychoeducational intervention for family caregivers. *J Palliative Care* 2002;18: 253-61.
75. Meagher DJ, O'Hanlon D, O' Mahony E, Casey PR. The use of enviromental strategies and psychotropic medication in the management of delirium. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 512-5.
76. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*. 2002; 43:183-94
77. Porta Sales J. Sedación al final de la vida: aspectos clínicos y éticos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003;38(supl 3): 44-52.
78. Vella-Brincat J, Macleod AD. Haloperidol in palliative care. *Palliat Med* 2004;18: 195-201.
79. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzalez GR. Olanzapina in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:346-50.
80. Breitbart W, Tremblay A,, Gibson C. An open trial of olanzapina for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002;43:175-82.
81. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapina vs Haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30: 444-9.
82. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martinez G. Risperidona in the treatment of patinets with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 348-53.
83. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Jhonson WD, Kennedy RE, Torres RA, Nasralla HA. Risperidonain the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Pychiatry* 2004; 65: 662-7.
84. Breitbart W, Marotta R, Meredith P, et al. A double-blind trial of haloperidol, chorpromazina, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.

85. Porta J. Sedación Paliativa. En: Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A, editores. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Aran, 2004; p. 259-70.
86. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol.* 2003; 1:53-63.
87. Slatkin N, Rhiner M. Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: a case report. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:268-73.
88. Nakamura J, Uchimura N, Yamada S, et al. Mianserin suppositories in the treatment of post-operative delirium. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 1997;12:595-9.
89. Pae Ch, Lee S, Lee Ch, Paik I. A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2004;19:125-7.

