



## ORIGINAL

# Prevalencia de delirium mediante la escala *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS) en pacientes oncológicos avanzados ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos. Factores de riesgo, reversibilidad y tratamiento recibido



Verónica Díaz García<sup>a,\*</sup>, Miriam López Pérez<sup>b</sup> e Yolanda Zuriarrain Reyna<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Sánchez Morate, Dirección Asistencial Sur, Servicio Madrileño de Salud, Comunidad de Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Comunidad de Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Fundación Vianorte Laguna, Comunidad de Madrid, España

Recibido el 29 de marzo de 2017; aceptado el 20 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 19 de enero de 2018

### PALABRAS CLAVE

Delirium;  
Cuidados paliativos;  
Enfermedad oncológica;  
Factores desencadenantes;  
*Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS)

### Resumen

**Introducción:** El delirium es un síntoma frecuente en pacientes con cáncer avanzado, a pesar de estar infradiagnosticado y por tanto no adecuadamente tratado. Su correcta identificación mediante escalas y la detección de posibles factores desencadenantes es fundamental para mejorar el control de síntomas.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de delirium empleando *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS) como herramienta de cribado y diagnóstico, valorar la reversibilidad de los episodios e identificar sus factores desencadenantes.

**Método:** Estudio prospectivo y observacional de los pacientes diagnosticados de enfermedad oncológica avanzada, ingresados consecutivamente en una Unidad de Cuidados Paliativos (UCP), durante un período de 4 meses con seguimiento de los mismos hasta el alta o el fallecimiento. Se excluyeron pacientes con deterioro cognitivo moderado-severo y situación de últimos días. Se realizó un cribado de delirium al ingreso y semanalmente con la escala MDAS, se valoraron los posibles factores desencadenantes, el tratamiento y la reversibilidad del episodio durante la semana posterior a su detección.

**Resultados:** Se incluyeron 90 de los 124 pacientes oncológicos que ingresaron en el período de estudio. La prevalencia de delirium fue del 75%; el 29% de los casos se diagnosticaron al ingreso

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [verodiazsf@yahoo.es](mailto:verodiazsf@yahoo.es) (V. Díaz García).

y el 71% durante el mismo, siendo el subtipo mayoritario el hipoactivo (56%). Un 73% de los episodios constituyeron un evento terminal y el 27% revirtió o mejoró. Los principales factores precipitantes fueron fármacos (98,8%): opioides, esteroides y benzodiacepinas; seguido de infecciones (46%) y deshidratación (28%). El principal factor predisponente fue el antecedente de depresión/ansiedad/insomnio (72%). La hipercalcemia fue más frecuente en pacientes con delirium reversible ( $p = 0,04$ ). El tratamiento primordial fue la hidratación (69%), seguido de disminución de fármacos, antibióticos y rotación de opioides, siendo esta más habitual en los pacientes que ingresaron en delirium ( $p = 0,003$ ). Los principales fármacos administrados fueron haloperidol (81%), midazolam (81%) y levomepromazina (54%); estos dos últimos con mayor frecuencia en pacientes que fallecieron en situación de delirium. El exitus se produjo en el 95,5% de los pacientes con delirium frente al 65% de los pacientes sin delirium ( $p < 0,001$ ), sin diferencias entre ellos en la estancia media.

**Conclusiones:** El delirium es un síntoma prevalente en los pacientes oncológicos hospitalizados en una UCP y su principal desencadenante son fármacos. La resolución del episodio es más frecuente en pacientes con hipercalcemia. La reversibilidad en nuestra muestra es inferior a la de otras series, posiblemente debido al alto porcentaje de pacientes que ingresaron en situación de delirium y fallecieron en el contexto de ese mismo episodio.

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Delirium;  
Palliative care;  
Neoplasm;  
Risk factors;  
Memorial Delirium  
Assessment Scale  
(MDAS)

## Prevalence of delirium using the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) in advanced oncology patients admitted to a Palliative Care Unit. Risk factors, reversibility and treatment received

### Abstract

**Introduction:** Delirium is a common symptom in patients with advanced cancer, despite being under diagnosed and therefore not appropriately treated. Its correct identification using scales and the detection of the possible risk factors is critical to improve symptoms control.

**Objective:** To determine the prevalence of delirium using the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) as a screening and diagnostic tool, to assess the reversibility of episodes and to identify its risk factors.

**Method:** Prospective and observational study of patients diagnosed with advanced oncologic disease, consecutively admitted to a Palliative Care Unit (PCU), during a period of 4 months with follow-up of same until discharge or death. Patients with moderate-severe cognitive impairment and agony status were excluded. Delirium screening was performed on admission and weekly with the MDAS scale. The possible risk factors, treatment and reversibility of the episode during the week after its detection were assessed.

**Results:** We included 90 of the 124 oncology patients who were hospitalized during the study period. The prevalence of delirium was 75%, 29% of the cases were diagnosed on admission, and 71% were diagnosed during admission, with the majority subtype being hypoactive (56%). Seventy-three percent of the episodes constituted a terminal event and 27% were reversed or improved. The main precipitating factors were drugs (98.8%): opioids, steroids and benzodiazepines; followed by infections (46%) and dehydration (28%). The main predisposing factor was a history of depression/anxiety/insomnia (72%).

Hypercalcaemia was more frequent in patients with reversible delirium ( $P = .04$ ). The primary treatment was hydration (69%), followed by a reduction of drugs, antibiotics and rotation of opioids, which is more common in patients admitted in delirium ( $P = .003$ ). The main drugs administered were haloperidol (81%), midazolam (81%) and levomepromazine (54%); the latter two drugs more frequently in patients who died in delirium. Exitus occurred in 95.5% of patients with delirium compared to 65% of patients without delirium ( $p < 0.001$ ), with no difference in either group in the length of stay.

**Conclusions:** Delirium is a prevalent symptom in oncology patients hospitalized in a PCU and its main risk factors are drugs. The episode is more frequently resolved in patients with hypercalcaemia. The reversibility in our sample was lower than in other series, possibly due to the high percentage of patients diagnosed with delirium on admission and who died during the same episode.

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El delirium es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente en pacientes con cáncer avanzado, con una prevalencia en torno al 26-62% al ingreso en unidades de cuidados paliativos (UCP) que se incrementa hasta un 88% en situación de últimos días (SUD)<sup>1</sup>. Se ha comprobado que el subtipo hipoactivo es el más prevalente en el ámbito de los cuidados paliativos, en ocasiones difícil de distinguir de trastornos del ánimo, efectos secundarios o sintomatología asociada a la evolución de la enfermedad.

Estudios prospectivos sugieren una etiología multifactorial<sup>2-5</sup>, de forma que un 30-50% de estas situaciones son potencialmente reversibles, de ahí la importancia de su identificación prematura<sup>6</sup>. Entre estos factores destacan la edad, el deterioro cognitivo, la enfermedad orgánica cerebral, alteraciones metabólicas, anemia, infecciones y gran cantidad de fármacos. Además, el delirium ha sido identificado por la mayor parte de los autores<sup>2,6</sup> como un claro factor de mal pronóstico, asociado a una disminución de la supervivencia<sup>7</sup>; de forma que el delirium refractario es una de las principales causas de sedación paliativa.

El diagnóstico de delirium es eminentemente clínico en base a criterios establecidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5). Disponemos de herramientas de cribado como *Confusion Assessment Method* (CAM), escalas para detección de deterioro cognitivo, como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y otras para monitorizar la gravedad del episodio: *Delirium Rating Scale* (DRS-R-98) o *Clinical Global Impression Scale* (CGI). La *Nursing Delirium Screening Scale* (NuDESC) se utiliza para el diagnóstico y valoración de la gravedad. La *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS) diseñada por Breitbart et al.<sup>8</sup>, validada en pacientes con cáncer avanzado<sup>9</sup>, en cuidados paliativos<sup>10</sup> y en castellano<sup>11</sup>, se emplea para evaluar la gravedad del delirium, aunque se ha propuesto también su aplicación diagnóstica<sup>9</sup>. Las 10 variables medidas se distribuyen en 2 subgrupos en virtud de la esfera que exploran: neuroconductual y cognitiva global. A pesar de los criterios y todas las herramientas disponibles, el delirium sigue estando infradiagnosticado y por tanto no tratado adecuadamente<sup>3</sup>.

Conocemos de la existencia de algunas medidas específicas que contribuyen a la reversibilidad<sup>1,12</sup>. La ausencia de factores reversibles facilita la identificación precoz de una situación refractaria, lo que mejora el control de síntomas en SUD y permite optimizar la aplicación de la sedación paliativa.

El propósito de nuestro estudio fue determinar la frecuencia de delirium en pacientes oncológicos hospitalizados en una UCP, empleando MDAS como herramienta de cribado, diagnóstica y de seguimiento; identificar los principales factores desencadenantes de delirium en nuestra muestra y su influencia en la reversibilidad, así como describir las medidas terapéuticas aplicadas.

## Material y método

Se realizó un estudio prospectivo observacional de los pacientes ingresados en una UCP desde abril a julio de 2015. Fueron seleccionados pacientes oncológicos mayores de 18 años, excluyendo a quienes estaban en SUD al inicio del

estudio, aquellos con deterioro cognitivo moderado o grave previo, los que no podían colaborar en la aplicación de la escala (por barrera idiomática o astenia grave) y los que rechazaron participar.

Fueron recogidas las siguientes variables: edad, sexo, tipo de tumor, metástasis y su localización, índice de comorbilidad de Charlson y *Palliative Performance Scale* (PPS) al ingreso, días de estancia, causa de ingreso y alta. Los pacientes fueron valorados en las primeras 24 h con MDAS y después semanalmente. Los casos de delirium (corte diagnóstico: 7 puntos)<sup>9</sup> se reevaluaron al menos 3 veces en los 7 días posteriores según criterio del investigador. Se consideró resolución del episodio una puntuación menor de 7 y mejoría una disminución de al menos un 20%. Finalizado el período de inclusión los pacientes fueron seguidos clínicamente (sin emplear MDAS) hasta el fallecimiento o el alta hospitalaria.

De los casos de delirium diagnosticados fueron analizados los siguientes datos: factores desencadenantes farmacológicos (incluyendo la *Anticholinergic Risk Scale*<sup>13</sup>) y alteraciones metabólicas; otros desencadenantes como anemia, infecciones, enfermedad cerebrovascular aguda, abstinencia de alcohol o drogas, y factores predisponentes como enfermedad orgánica cerebral (primaria o metastásica), quimioterapia o radioterapia en las 2 semanas previas, privación sensorial, deterioro cognitivo previo y antecedentes de depresión, ansiedad, insomnio o delirium. Finalmente, los tratamientos implementados y la necesidad de sedación paliativa.

El análisis descriptivo de la muestra se realizó utilizando frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y la mediana o la media y desviación estándar para las cuantitativas. El análisis comparativo de variables cualitativas entre grupos se realizó con el test de la Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher según el tamaño de los grupos. Para comparar variables cuantitativas, la t de Student y el test U de Mann-Whitney si su distribución no era normal. Para comparar más de 2 grupos se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de Kruskal-Wallis. Se estableció una significación estadística de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 20.0 (IBP Corp.).

El presente estudio no precisó ser sometido al Comité de Ética de Investigación Clínica por ser observacional descriptivo sin ninguna intervención específica. Los pacientes fueron tratados según la práctica clínica habitual del centro. Debido a que fue requerida la colaboración del paciente en la aplicación de MDAS se solicitó su consentimiento, siendo excluidos quienes no lo otorgaron. Se siguieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

## Resultados

De los 152 pacientes ingresados en el período de estudio, el 82% eran oncológicos y el 76% cumplían los criterios de inclusión. El principal motivo de exclusión fue el deterioro cognitivo previo moderado o grave (37%), seguido de la SUD al ingreso (27%), dificultad para hablar (13%), astenia extrema (7%), rechazo del paciente (7%) o de la familia (7%). De estos pacientes, 67 (75%) desarrollaron delirium, estudiándose 83 episodios, ya que un 15% presentó más de uno durante el seguimiento. Fueron excluidos 4 pacientes

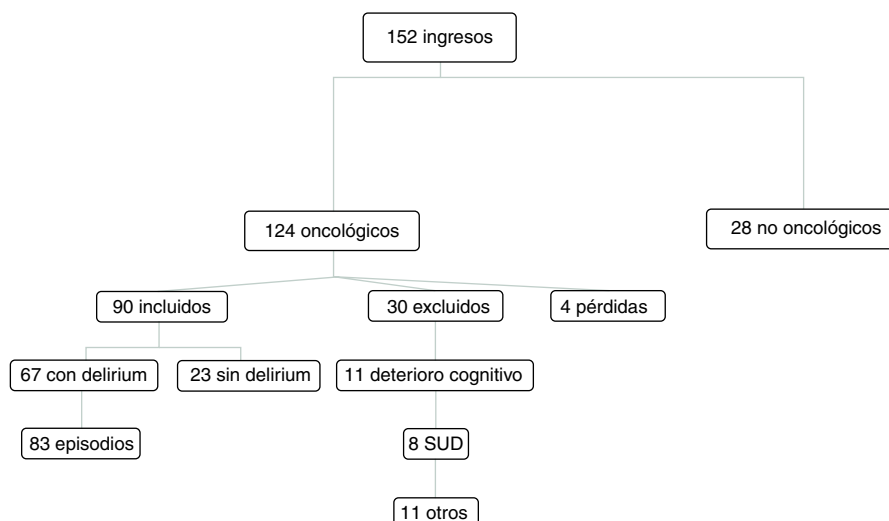


Figura 1 Diagrama de flujo.

por continuar hospitalizados al finalizar el período de seguimiento (fig. 1).

Las características generales de los sujetos se muestran en la tabla 1. En 24 de los episodios (29%) se diagnosticó delirium en las primeras 24 h (DI), el 72% restante se desarrolló durante el ingreso (DDI), siendo la mediana hasta la detección del delirium de 15 días (2-126 días). Un 73% de los episodios constituyeron un evento terminal, el 35% revirtió y el 4% mejoró sin resolución completa. El subtipo mayoritario fue el hipoactivo (56%), seguido del mixto (33%) e hiperactivo (11%). No se detectaron diferencias significativas en la reversibilidad de los 3 subtipos de delirium.

No hubo diferencias significativas en la puntuación de MDAS al diagnóstico en función de la reversibilidad o no del delirium ( $13,3 \pm 5,8$  vs.  $14 \pm 6,4$ ); aunque sí fue inferior en aquellos con delirium hipoactivo ( $11,8 \pm 5,3$ ) respecto a mixtos ( $16,7 \pm 6,7$ ) e hiperactivos ( $15 \pm 5,9$ ),  $p = 0,040$ , a expensas de una menor puntuación en el factor *i* o *neuroconductual* de los delirium hipoactivos ( $5 \pm 3$  vs.  $8,3 \pm 3,2$  vs.  $7,2 \pm 1,6$ , respectivamente,  $p = 0,005$ ). El 50% de los pacientes con delirium no completaron las 3 evaluaciones de MDAS propuestas por fallecimiento en la primera semana desde el diagnóstico.

En 82 de los 83 episodios de delirium estudiados (98,8%) hubo al menos un fármaco potencialmente precipitante: opioides (77%), esteroides (60%), antipsicóticos y/o antidepresivos (59%) y benzodiacepinas (49%). Al menos un factor metabólico en el 66%: deshidratación (28%), insuficiencia renal y hepática (19%), hipoxia (12%) e hipercalcemia (7%). Del resto de factores precipitantes destacan las infecciones (42%), la anemia (12%) y los catéteres (15%); entre los predisponentes, la presencia de depresión, ansiedad y/o insomnio (51%), el delirium previo (21%) o los tumores cerebrales primarios o metastásicos (17%). Se detectó un mayor uso de corticoesteroides en los delirium no reversibles, así como más casos de hipercalcemia en los sí reversibles (tabla 2). Los antecedentes de depresión, ansiedad y/o insomnio son más frecuentes en el grupo de DDI que en el de DI (tabla 3).

El 92% de los pacientes recibieron algún tratamiento etiológico: hidratación (69%), retirada o disminución de

fármacos (48%), antibióticos (43%) y rotación de opioides (ROP) (29%). Los pacientes con DI requieren ROP con mayor frecuencia que los DDI (tabla 4); 82 episodios de delirium (98,8%) fueron tratados con algún fármaco: haloperidol (81%), midazolam (81%) y levomepromazina (54%). El uso de clorpromazina fue escaso (1%), al igual que el de antipsicóticos atípicos como olanzapina y quetiapina (2%). Los delirium no reversibles recibieron midazolam más frecuentemente que los reversibles, en los que se usó más el haloperidol. La administración de levomepromazina fue menor en los delirium reversibles (tabla 5). El 13% de los episodios fueron tratados en monoterapia, principalmente con haloperidol. El 87% restante precisó más de un fármaco, mayoritariamente haloperidol y midazolam. El porcentaje de pacientes en monoterapia fue mayor entre los delirium reversibles (tabla 6).

El 37% de los episodios requirieron rotación de neuroléptico. En el 48% se rotó de haloperidol a levomepromazina y un 23% precisó combinarlos. En el 52% se añadió midazolam al tratamiento inicial. El resto no precisaron rotar el neuroléptico, aunque únicamente el 23% debido al control con uno o ningún fármaco, puesto que el 77% recibió doble terapia desde el inicio. Al comparar los factores precipitantes entre estos 2 grupos, encontramos un mayor porcentaje de pacientes que recibían opioides entre los que no precisaron rotar el neuroléptico frente a los que sí (61% vs. 85%,  $p = 0,035$ ); así como más casos de deshidratación en el grupo en el que se rotó el neuroléptico (42% vs. 19%;  $p = 0,025$ ).

El 88% de los pacientes evaluados fallecieron, con una mediana de supervivencia de 17 días (2-129). El porcentaje de fallecimiento fue superior en los pacientes con delirium (95,5% vs. 65%), y su mediana de estancia en la unidad fue inferior a la de aquellos que no lo padecieron (tabla 1). De todos los sujetos con delirium, este constituyó un evento terminal más frecuentemente en varones que en mujeres (85% vs. 64%;  $p = 0,039$ ). En el subgrupo de los que fallecieron en delirium la mediana de estancia en la unidad fue de 13 días (2-112), frente a los 48 días (7-129) de los pacientes en los que el episodio revirtió ( $p = 0,001$ ). El 54% de aquellos estuvieron hospitalizados menos de 2 semanas, frente

**Tabla 1** Características generales de los pacientes oncológicos ingresados en UCP durante el período de estudio. Comparación entre pacientes con y sin delirium

	Total incluidos (n = 90)		Pacientes con delirium (n = 67)		Pacientes sin delirium (n = 23)		<i>p</i>
<i>Edad (mediana años)</i>	75	(37-103)	77	(37-103)	72	(43-90)	0,072 <sup>a</sup>
<i>Sexo</i>							0,461 <sup>b</sup>
Varones	54	(60%)	42	(63%)	12	(52%)	
Mujeres	36	(40%)	25	(37%)	11	(48%)	
<i>í. Charlson</i>	6	(2-12)	6	(2-12)	6	(2-8)	0,683 <sup>a</sup>
<i>PPS</i>	39	± 9	38	± 9	43	± 7	0,046 <sup>a</sup>
<i>Motivo ingreso</i>							0,806 <sup>b</sup>
Síntomas	54	(60%)	41	(61%)	13	(56,5%)	
Claudicación	36	(40%)	26	(39%)	10	(43,5%)	
<i>Tumor</i>							0,513 <sup>c</sup>
Cerebral	2	(2%)	1	(1,5%)	1	(4%)	
ORL	3	(3%)	1	(1,5%)	2	(9%)	
Pulmón	19	(21%)	16	(24%)	3	(13%)	
Digestivo	32	(38%)	24	(36%)	8	(29%)	
Urológico	8	(9%)	8	(12%)	-	-	
Ginecológico	14	(14%)	9	(13%)	5	(22%)	
Genital mascul.	5	(5,5%)	2	(3%)	3	(13%)	
Piel y Pb.	4	(4%)	3	(4%)	1	(4%)	
Hematológico	2	(2%)	2	(4%)	-	-	
TOD	1	(1%)	1	(1%)	-	-	
<i>Metástasis</i>							0,834 <sup>c</sup>
Sí	65	(72%)	48	(72%)	17	(74%)	
No	25	(28%)	19	(28%)	6	(26%)	
<i>Metástasis y/o tumor hepático</i>	29	(32%)	21	(31%)	8	(35%)	0,799 <sup>b</sup>
<i>Metástasis y/o tumor pulmón</i>	38	(42%)	31	(46%)	7	(30%)	0,226 <sup>b</sup>
<i>Metástasis y/o tumor cerebral</i>	14	(15,5%)	13	(19%)	1	(4%)	0,105 <sup>b</sup>
<i>Motivo alta</i>							0,001 <sup>b</sup>
Fallecimiento	79	(88%)	64	(95,5%)	15	(65%)	
Alta	11	(12%)	3	(4,5%)	8	(35%)	
<i>Estancia media (mediana días)</i>	17	(2-129)	16	(2-129)	28	(6-107)	0,158 <sup>d</sup>
< 2 sem	37	(41%)	30	(45%)	7	(30%)	0,326 <sup>b</sup>
2-4 sem	18	(20%)	15	(22%)	5	(22%)	> 0,99 <sup>b</sup>
> 4 sem	35	(39%)	22	(33%)	11	(48%)	0,218 <sup>b</sup>

Pb: partes blandas; PPS: *Palliative Performance Scale*; TOD: tumor de origen desconocido.

<sup>a</sup> t-Student.

<sup>b</sup> Test exacto de Fisher.

<sup>c</sup> Test Chi-cuadrado.

<sup>d</sup> U de Mann-Whitney.

a un 13% del grupo de pacientes recuperados, de los cuales hasta el 73% lo estuvo más de 4 semanas. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 7 días (0-128 días), superior en los pacientes con DI (10 días, 2-128) frente a los DDI (6 días, 0-97) y mayor en los delirium reversibles frente a los irreversibles (32 días [6-128] vs. 5 días [0-32];  $p < 0,001$ ).

En los casos estudiados se llevaron a cabo 24 sedaciones paliativas (27%), y su indicación fue el delirium terminal en un 83% de ellas. Los fármacos utilizados fueron: midazolam (63%), levomepromazina (13%) o una combinación de ambos (25%).

## Discusión

Más del 70% de nuestros pacientes desarrollaron delirium durante el seguimiento, hallazgo similar al resultado de investigaciones previas<sup>1</sup>, aunque las cifras son variables en función de la diversidad de los diseños de estudio. La reciente publicación de Farriols et al.<sup>14</sup> obtuvo una prevalencia mucho menor (27%), si bien el diagnóstico se estableció en este caso sin ayuda de ninguna herramienta diagnóstica. Un estudio realizado en 2014 en nuestro mismo centro<sup>15</sup>, con la finalidad de conocer la prevalencia de delirium en base al criterio clínico, detectó un 64% con 45% de

**Tabla 2** Factores precipitantes de delirium. Comparación entre episodios de delirium reversibles y no reversibles

	Delirium no reversible (n = 61)		Delirium reversible (n = 22)		p <sup>a</sup>
	N.º	%	N.º	%	
<b>Fármacos</b>					
Opioides	45	74	19	86	0,375
Corticoesteroides	41	67	9	41	0,042
Antipsicóticos / Antidepresivos	37	61	12	54,5	0,229
Benzodiazepinas	29	47,5	12	54,5	0,625
<b>Factores metabólicos</b>					
Deshidratación	20	33	3	14	0,102
Insuf. renal	13	21	3	14	0,541
Insuf. hepática	14	23	2	9	0,215
Hipoxia	9	15	1	4,5	0,277
Hipercalemia	2	3	4	18	0,040
<b>Otros</b>					
Anemia	6	10	4	18	0,444
Catéteres	10	16	2	9	0,502

<sup>a</sup> Test exacto de Fisher.**Tabla 3** Factores predisponentes al delirium. Comparación entre episodios de delirium diagnosticados al ingreso y desarrollados durante el ingreso

	Delirium al ingreso (n = 24)		Delirium durante ingreso (n = 59)		p <sup>a</sup>
	N.º	%	N.º	%	
Depresión / ansiedad/ insomnio	3	12,5	31	52,5	0,001
Ansiedad	-	-	10	17	0,049
AP delirium	2	8	15	25	0,132
Tumor cerebral	5	21	9	15	0,533

<sup>a</sup> Test exacto de Fisher.**Tabla 4** Tratamiento etiológico empleado en los episodios de delirium. Comparación entre episodios de delirium diagnosticados al ingreso y desarrollados durante el ingreso

	Delirium al ingreso (n = 24)		Delirium durante ingreso (n = 59)		p <sup>a</sup>
	N.º	%	N.º	%	
Hidratación	19	79	39	66	0,298
Retirada o ↓ fármaco	8	33	32	54	0,096
Antibiótico	12	50	24	41	0,472
ROP	13	54	11	19	0,003

ROP: rotación de opioides.

<sup>a</sup> Test exacto de Fisher.**Tabla 5** Tratamiento farmacológico administrado en los episodios de delirium reversibles y no reversibles

	Delirium no reversible (n = 61)		Delirium reversible (n = 22)		p <sup>a</sup>
	N.º	%	N.º	%	
Haloperidol	48	79	19	86	0,541
Levomepromazina	41	67	4	18	< 0,001
Clorpromazina	1	2	-	-	> 0,99
Olanzapina	-	-	2	9	0,078
Quetiapina	1	2	1	4,5	0,462
Midazolam	54	88,5	13	59	0,009

<sup>a</sup> Test exacto de Fisher.

**Tabla 6** Número y combinación de fármacos administrados en los episodios de delirium. Comparación entre episodios de delirium reversibles y no reversibles

	Delirium no reversible (n = 61)		Delirium reversible (n = 22)		p <sup>a</sup>
	N.º	%	N.º	%	
<b>0 fármacos</b>	–	–	1	4,5	0,076
<b>1 fármacos</b>	4	6,5	7	32	0,002
<i>Haloperidol</i>	2	3	7	32	< 0,001
<i>Levomepromazina</i>	1	2	–	–	0,573
<i>Midazolam</i>	1	2	–	–	0,573
<b>&gt; 1 fármacos</b>	57	93	14	64	0,383
<b>2 fármacos</b>	30	49	11	50	0,689
Haloperidol + midazolam	19	31	9	41	0,323
Haloperidol + levomepromazina	4	6,5	–	–	0,259
Levomepromazina + midazolam	7	11	1	4,5	0,441
Olanzapina + quetiapina	–	–	1	4,5	0,076
<b>3 fármacos</b>	27	44	3	14	0,070
Haloperidol + levomepromazina + midazolam	25	41	3	14	0,097
Haloperidol + clorpromazina + midazolam	1	2	–	–	0,573
Levomepromazina + quetiapina + midazolam	1	2	–	–	0,573

<sup>a</sup> Test Chi-cuadrado.

delirium mixtos, 42% hiperactivos y 11% hipoactivos. Algunos autores<sup>16</sup> ya han puesto en cuestión el hecho de que, incluso en entornos de alta frecuencia, la detección rutinaria del delirium es rara y los profesionales admiten una baja confianza en su tratamiento. Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos por Fang et al.<sup>17</sup> utilizando *Delirium Rating Scale-Chinese version* (DRS-C). La aplicación de MDAS de forma protocolizada facilita el diagnóstico de delirium hipoactivo, subtipo con mayores dificultades para su detección<sup>1,16</sup>, que supone un similar sufrimiento para el paciente<sup>18</sup> y una presencia inesperadamente alta de alucinaciones<sup>19</sup>. Contemplamos la posibilidad de que la alta prevalencia obtenida se deba a que la escala empleada fue diseñada para seguimiento, de forma que su elevada sensibilidad pueda incluir en el diagnóstico subsíndromes de delirium.

Al igual que otros estudios<sup>14</sup> no hubo diferencias en la prevalencia de delirium en función de la edad y el número de casos resultó mayor entre los varones, aunque en nuestra muestra esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Casi en la totalidad de los episodios estudiados había implicado al menos un fármaco potencialmente precipitante; aun así, la causalidad cronológica no siempre pudo establecerse debido a la multiplicidad de factores implicados y a la recogida retrospectiva de estos datos. Nuestros pacientes suelen precisar opioides con sus potenciales efectos secundarios, incluida la neurotoxicidad por opioides cuyos síntomas son fácilmente solapables a los del delirium. Insistimos por tanto en la necesidad de un diagnóstico precoz así como en la identificación de posibles desencadenantes entre los fármacos administrados. El hallazgo de un mayor uso de corticoesteroides en pacientes con delirium no reversible es concordante con su ya conocido potencial delirogénico<sup>20</sup>, no así su asociación con la irreversibilidad que podría deberse en nuestra muestra al avanzado estado de enfermedad en que ingresan los

pacientes. Los opioides y la deshidratación son los principales factores desencadenantes, aunque, a diferencia de la mayoría de investigaciones previas al respecto<sup>5</sup>, no evidenciamos asociación de estos con la reversibilidad. En nuestra muestra hay una clara mayor frecuencia de delirium reversibles asociados a hipercalcemia<sup>6</sup> como factor precipitante, que consideramos se debe a que la accesibilidad al diagnóstico y tratamiento de dicha alteración metabólica facilita la reversibilidad de estos episodios. Este hallazgo apoya la necesidad de valorar la presencia de hipercalcemia en nuestros pacientes por la relevancia que su tratamiento puede tener en la evolución a corto plazo.

Aunque existe poca evidencia de que la corrección de factores precipitantes como la deshidratación, las infecciones, la hipoxia o los opioides puedan ser útiles prolongando la supervivencia, existen estudios que sí han demostrado su capacidad de retardar el deterioro de la función cognitiva<sup>12</sup> y continúan considerándose parte irrenunciable del tratamiento<sup>16</sup>. De ahí que el 92% de nuestros pacientes recibieran al menos un tratamiento etiológico, principalmente hidratación, que si bien algunos autores arguyen podría alargar innecesariamente la vida<sup>21</sup>, es considerada por otros como imprescindible en la eficacia de fármacos con capacidad para revertir el episodio<sup>22</sup>. Algunas publicaciones se refieren al delirium como el único síntoma al final de la vida que se beneficia de tratamiento con hidratación parenteral, siempre y cuando se acompañe de una clarificación al paciente y la familia respecto al objetivo de la misma y su necesidad se reconsidera en caso de que aparezcan efectos secundarios<sup>23</sup>. La segunda herramienta terapéutica más empleada fue la retirada o disminución de fármacos, medida considerada esencial<sup>24</sup>, aunque su eficacia en cáncer avanzado no haya sido plenamente demostrada<sup>25</sup>. La evidencia disponible es que incluso en la fase avanzada del cáncer el 50% de los episodios de delirium podrían ser reversibles<sup>3,5</sup>, especialmente cuando se asocian con toxicidad farmacoló-

gica. Todos los fármacos implicados deberían, por tanto, ser retirados o disminuir su dosis<sup>26</sup>. Incluso cuando el pronóstico del paciente es poco claro, una prueba terapéutica de los posibles desencadenantes del delirium sería apropiada<sup>23</sup>. La ROP fue necesaria en mayor medida al ingreso, posiblemente porque la detección precoz es más factible en un entorno hospitalario; sin olvidar el hecho de que el delirium es uno de los síntomas que con mayor frecuencia motivan el traslado a una UCP.

El 99% de los episodios estudiados recibieron algún tratamiento farmacológico, cifras superiores a las descritas en la literatura<sup>27</sup>, lo que consideramos debido a que nuestro limitado número de delirium reversibles requiere con mayor frecuencia tratamiento farmacológico. El principal fármaco empleado fue el haloperidol (81%), tal y como recomiendan las principales guías<sup>28,29</sup>. Múltiples revisiones consideran la clorpromazina una alternativa razonable<sup>2,30</sup>, de escaso uso en nuestro medio, no así la levomepromazina administrada al 54% de nuestros pacientes con delirium, especialmente útil por su alto poder sedante y su administración por vía subcutánea<sup>31,32</sup>, no siempre posible en el caso de otros antipsicóticos. El papel de las benzodiacepinas en el tratamiento del delirium, más allá del contexto de privación, parece quedar circunscrito a casos en que los antipsicóticos no consiguen controlar los síntomas<sup>23</sup>, especialmente cuando se requiere sedación. En esta línea interpretamos nuestros hallazgos, pues el uso de midazolam fue más frecuente en los pacientes que fallecieron en delirium llegando a superar incluso al haloperidol, no así en los episodios reversibles. La escasa cifra de pacientes en monoterapia podría estar motivada por un cómputo del número de fármacos independiente de la administración concomitante o no de los mismos. La mayor proporción de pacientes con DDI que se controlaron con un único fármaco frente a los DI estaría en relación con una mayor precocidad diagnóstica facilitada por la hospitalización. Del mismo modo, los pacientes con delirium reversible se controlaron en monoterapia con significativa mayor frecuencia, debido a la presencia de más causas tratables no solo con neurolépticos. También en este grupo fue superior el uso de haloperidol en monoterapia, en relación con menos sintomatología hiperactiva subsidiaria de fármacos más sedantes. De ahí el llamativo descenso de uso de la combinación haloperidol-levomepromazina-midazolam en ellos. Estos hallazgos nos llevan a plantear la cuestión de si la necesidad de un solo fármaco para el control del delirium pueda ser un factor predictor de reversibilidad del mismo. Llama la atención el alto porcentaje de casos (80%) que han requerido más de un fármaco en el grupo de delirium hipoactivo. Su tratamiento es ciertamente controvertido: la guía clínica canadiense<sup>33</sup> no lo recomienda y la americana<sup>29</sup> no lo menciona específicamente. Algunos estudios<sup>12</sup> han sugerido que estos pacientes requieren tratamiento diferente al mixto o al hiperactivo, porque son más vulnerables a los efectos adversos de la sedación y tienen peor pronóstico. Otros sugieren el uso regular de dosis bajas de haloperidol de forma protocolizada<sup>34</sup>. La posible presencia de alteraciones de la percepción e ilusiones en el delirium hipoactivo de pacientes con cáncer avanzado<sup>18</sup>, junto con la evidencia del sufrimiento que este supone y la posibilidad de alucinaciones<sup>17,35</sup>, consideramos sustenta suficientemente la indicación de tratamiento

neuroléptico en el delirium hipoactivo. Aun así, ello no explicaría el alto número de pacientes que recibieron benzodiacepinas, sin poder descartar cierta sobreestimación de delirium hipoactivos en relación con el horario de aplicación de MDAS.

El reciente estudio de Shin et al.<sup>36</sup> no ha conseguido identificar ningún factor predictor de la necesidad de rotar el neuroléptico. En nuestra muestra hemos detectado un mayor uso de opioides y un menor uso de antipsicóticos en los pacientes que no precisaron rotarlo, lo que plantea una posible asociación entre control de dolor y delirium. También objetivamos mayor prevalencia de deshidratación en los pacientes en quienes se rotó el neuroléptico, explicable por una peor distribución del fármaco en estas condiciones.

La reversibilidad de los episodios que se obtuvo es similar a la expuesta en otras investigaciones<sup>6,26,37</sup>, aunque en la literatura se describe hasta un 50%<sup>5</sup>. Consideramos este resultado debido a que nuestros pacientes suelen ingresar en situación muy avanzada, no tanto para la resolución de complicaciones agudas. De hecho, el ya mencionado estudio retrospectivo realizado en 2014<sup>17</sup> obtuvo una mortalidad global del 93% en los pacientes con cáncer avanzado, constituyendo el delirium un evento terminal en el 85% de los casos.

Nuestros pacientes con delirium fallecieron en clara mayor proporción (96%) que quienes no lo tuvieron (hasta un 35% recibieron el alta hospitalaria). Este hallazgo es congruente con la literatura al respecto que ha demostrado sobradamente su carácter de mal pronóstico<sup>38</sup>. Aun así, no se encontraron diferencias significativas en la estancia media en el centro. En los casos estudiados, la supervivencia tras el diagnóstico fue de 7 días de mediana, con cifras claramente superiores en los delirium reversibles. El impacto del delirium en la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado puede predecirse gracias a la experiencia de los facultativos, pero también con la ayuda de herramientas<sup>6,38</sup>. Consideramos útil su implementación en la valoración inicial y de forma protocolizada durante el ingreso, en orden a mejorar la estimación pronóstica y por tanto la adecuación de medidas terapéuticas.

El delirium es conocido como la primera indicación de sedación paliativa. Las cifras obtenidas en esta serie y los fármacos empleados para ella son congruentes con otras publicaciones<sup>6,39</sup>. La combinación de un antipsicótico como la levomepromazina y una benzodiacepina de vida media corta como el midazolam es una de las más usadas en el manejo de la agitación de los pacientes con delirium<sup>23</sup>.

Nuestra investigación tiene claras limitaciones. El tamaño muestral y la heterogenicidad de localizaciones tumorales no permiten asociar el delirium a ningún tipo de tumor<sup>14</sup> y nos impiden obtener conclusiones sobre los factores de riesgo, dada la multifactorialidad del delirium. Aproximadamente la mitad de los pacientes que presentaron delirium no pudieron ser valorados con la herramienta diagnóstica elegida. Su complejidad de aplicación limita la colaboración del paciente en situaciones de elevada fragilidad y dependencia, lo que ha dificultado alcanzar el objetivo propuesto. La selección de un horario establecido para la aplicación de la escala también condiciona su capacidad diagnóstica, al no tener en cuenta la fluctuación de los sín-



tomas del delirium. Por todo ello consideramos relevante la realización de otros estudios prospectivos con mayor número de pacientes, que incluyan la valoración por el personal médico y de enfermería, siendo posible emplear otras escalas diagnósticas validadas para este fin que no precisen participación activa del paciente<sup>40,41</sup> o puedan ser manejadas por otros profesionales<sup>42,43</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bush SH, Kanji S, Pereira JL, Davis DH, Currow DC, Meagher DJ, et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: Expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:231–48.
- Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1206–14.
- Bush SH, Bruera E. The Assessment and Management of delirium in cancer patients. *Oncologist*. 2009;14:1039–49.
- Inouye S, Charpentier P. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852–7.
- Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: A prospective study. *Arch Intern Med*. 2000;160:786–94.
- 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;22:997–1006.
- Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med*. 1998;13:234–42.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:128–37.
- Lawlor PG, Nikolaichuk C, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Bruera E. Clinical utility, factor analysis, and further validation of the Memorial Delirium Assessment Scale in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2000;88:2859–67.
- Fadul N, Kaur G, Zhang T, Palmer JL, Bruera E. Evaluation of the memorial delirium assessment scale (MDAS) for the screening of delirium by means of simulated cases by palliative care health professionals. *Support Care Cancer*. 2007;15:1271–6.
- Noguera A, Carvajal A, Alonso-Babarro A, Chisholm G, Bruera E, Centeno C. First Spanish version of the memorial delirium assessment scale: Psychometric properties, responsiveness, and factor loadings. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:189–97.
- Kang JH, Shin SH, Bruera E. Comprehensive approaches to managing delirium in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:105–12.
- Rudolph JL, Salow JM, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508–13.
- Farriols C, Landa CP, Ruiz AI, Planas J. Prevalencia del delirium en pacientes con enfermedad oncológica avanzada ingresados en una unidad de cuidados paliativos. *Med Pal*. 2016;23:165–71.
- Zuriarrain Reyna Y, Díaz García V. Prevalence, development and treatment of delirium in a palliative care unit. *FC-13.3. Eur J Palliat Care Abstracts EAPC*. 2015;2015:56.
- Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: A review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:550–8.
- Fang CK, Chen HW, Liu SL, Lin CJ, Tsai LY, Lai YL. Prevalence, detection and treatment of delirium in terminal cancer inpatients: A prospective survey. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:56–63.
- 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.
- Boettger S, Breitbart W. Phenomenology of the subtypes of delirium: Phenomenological differences between hyperactive and hypoactive delirium. *Palliat Support Care*. 2011;9:129–35.
- Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA, Tremblay A. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:6712–8.
- McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA*. 1994;272:1263–6.
- Lawlor PG. Delirium and dehydration: Some fluid for thought? *Support Care Cancer*. 2002;10:445–54.
- Bush SH, Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Hosie A, Wright DK, et al. End-of-life delirium: Issues regarding recognition, optimal management, and the role of sedation in the dying phase. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:215–30.
- Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: Assessment, impact, mechanisms and management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:77–92.
- Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Barras M. Reducing potentially inappropriate medications in palliative cancer patients: Evidence to support deprescribing approaches. *Support Care Cancer*. 2014;22:1113–9.
- 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.
- Meagher DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:1223–38.
- Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004770.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry*. 1999;156 Suppl. 5:1–20.
- LeGrand SB. Delirium in palliative medicine: A review. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44:583–94.
- Caraceni A, Simonetti F. Palliating delirium in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:164–72.
- Dietz I, Schmitz A, Lampey I, Schulz C. Evidence for the use of levomepromazine for symptom control in palliative care setting: A systematic review. *BMC Palliative Care*. 2013;12:2–12.
- Canadian Coalition for Senior's Mental Health. National guidelines for senior's mental health: The assessment and treatment of delirium. Toronto, Canadá: Canadian Coalition for senior's mental health; 2006 [consultado 27 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ccsmh.ca/en/download.cfm>
- Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:66–7.
- Bruera E, Bush SH, Willey J, Paraskevopoulos T, Li Z, Palmer JL, et al. The impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer*. 2009;115:2004–12.
- Shin SH, Hui D, Chisholm G, Kang JH, Allo J, Williams J, et al. Frequency and outcome of neuroleptic rotation in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Cancer Res Treat*. 2015;47:399–405.

37. Leonard M, Raju B, Conroy M, Donnelly S, Trzepacz PT, Saunders J, et al. Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. *Palliat Med.* 2008;22:848–54.
38. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al., Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. *Cancer.* 2000;89:1145–9.
39. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Dorni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2012;30:1378–83.
40. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13:229–42.
41. Fonseca F, Bulbena A, Navarrete R, Aragay N, Capo M, Lobo A, et al. Spanish version of the Delirium Rating Scale-Revised-98: Reliability and validity. *J Psychosom Res.* 2005;59:147–51.
42. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: The nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:368–75.
43. Detroyer E, Clement PM, Baeten N, Pennemans M, Decruyenaere M, Vandenberghe J, et al. Detection of delirium in palliative care unit patients: A prospective descriptive study of the Delirium Observation Screening Scale administered by bedside nurses. *Palliat Med.* 2014;28:79–86.