

Liliana Rosas F.

Liliana Ruiz M.

DELIRIUM Y CANCER

- Factores de riesgo
- Prevalencia
- Neurotransmisores
- Etiología
- Cuadro clínico
- Evaluación del paciente
- Aspectos terapéuticos
- Delirium en el paciente moribundo

EL DELÍRIUM es una complicación neuropsiquiátrica frecuente en los pacientes con cáncer, especialmente en los períodos avanzados de la enfermedad. Se trata de un trastorno agudo y transitorio de la conciencia caracterizado por alteraciones cognoscitivas que comprometen especialmente las funciones de atención. La incapacidad del paciente para enfocar, mantener o cambiar la atención puede producir deterioro de otras funciones como la memoria. Además, el cuadro clínico fluctúa de manera considerable, especialmente en horas de la noche, cuando los síntomas son más pronunciados o evidentes.

El delirium usualmente es signo de compromiso del sistema nervioso central (SNC) producido por diversas entidades médicas. Tradicionalmente se le ha dado importancia al diagnóstico precoz del delirium, pero este síndrome sigue siendo poco reconocido tanto por los médicos de atención primaria como por los especialistas.

Los síntomas observados en el delirium fueron reconocidos como una entidad clínica en el siglo V a.C por HIPÓCRATES, quien, además, lo consideró como un signo de pobre pronóstico clínico, pero fue CELSUS en el siglo I quien utilizó el término delirium (del latín de: lejos de y lira: camino) y años más tarde, en el siglo II GALENO diferenció entre los tipos primario y secundario de delirium. Los primeros criterios estandarizados para el diagnóstico del delirium se propusieron en el DSM-III (1980) y, en 1994, en el DSM-IV los criterios diagnósticos fueron divididos en 5 categorías, de acuerdo con la etiología orgánica de base.

En el momento actual, no existe consenso sobre la definición de algunos signos y síntomas, y los criterios de diagnóstico aún no han sido evaluados en cuanto a sensibilidad y especificidad.

Los pacientes con delirium ocasionan un impacto significativo sobre los costos de la salud debido a sus hospitalizaciones más prolongadas y al mayor requerimiento de cuidados y supervisión y, por otra parte, cooperan poco en los procedimientos y en la terapia, lo cual complica su condición médica de base.

Los pacientes con delirium presentan un mayor potencial de riesgo médicolegal: no pueden dar consentimiento informado, tienen mayor riesgo de fuga y de presentación de comportamientos agresivos hacia el equipo de salud, así como mayores riesgos de caídas y de autolesiones.

FACTORES DE RIESGO

El delirium ha sido denominado la "psicosis de cualquiera", porque cualquier individuo, independientemente de la edad, el sexo, o la raza, es susceptible de

presentarlo. Se han identificado varios factores de riesgo, que con frecuencia se interrelacionan:

- o Edad avanzada: los ancianos tienen mayor probabilidad que los jóvenes de padecer enfermedades crónicas severas, demencia o deterioro cognoscitivo, deterioro auditivo y visual, entidades que frecuentemente se asocian con delirium.

- o Demencia o deterioro cognoscitivo preexistente.

- o Enfermedad médica crónica severa.

- o Condición psiquiátrica preexistente significativa.

- o Historia de abuso o dependencia al alcohol.

- o Albúmina sérica baja. La hipoalbuminemia es un marcador de desnutrición o de enfermedad hepática o renal. Per se, no es una causa de delirium pero puede incrementar el porcentaje de medicación no unida a proteínas y así determinar niveles tóxicos.

- o Polifarmacia.

- o Alteraciones visuales o auditivas.

En cuanto a niños y adolescentes los factores de riesgo no han sido bien examinados. Los escasos estudios pediátricos relacionan la presencia del delirium con abuso de sustancias o reacciones agudas a agentes terapéuticos específicos, y en los pacientes hospitalizados con trastornos tóxicos o metabólicos agudos o traumas del SNC.

La identificación del delirium en los pacientes muy pequeños se ve limitada por la escasa capacidad de comunicación del niño y la dificultad para realizar una evaluación cognoscitiva. Se ha postulado que el delirium pediátrico es un continuum desde lo subclínico hasta lo severo, donde sólo los casos muy severos son identificados.

Estos hechos ocasionan que el delirium leve en los pacientes pediátricos sea subdiagnosticado y no manejado adecuadamente, porque los síntomas, con frecuencia, son atribuidos a problemas comportamentales.

PREVALENCIA

Existe dificultad para precisar las cifras de prevalencia del delirium debido al subregistro y al desacuerdo que existe en los criterios diagnósticos. La tasa de prevalencia en la comunidad para personas entre los 18-64 años se ha calculado en un 0,4%, y se eleva a un 1,1% para los mayores de 65 años.

Aunque las tasas en la población general son bajas, se ha estimado que el 10% de los pacientes hospitalizados presentan delirium en un momento dado, con tasas entre el 30-50% en los pacientes mayores de 70 años.

Las cifras de delirium son mayores en los pacientes con cáncer. MASSIE y cols. encontraron delirium en el 25% de 334 pacientes hospitalizados con cáncer y en el 85% de pacientes con cáncer terminal, en tanto que PEREIRA y cols., encontraron que la prevalencia de deterioro cognoscitivo en los pacientes con cáncer era de 44%, y en los pacientes moribundos la prevalencia aumentaba al 62,1%.

La evidencia disponible sugiere que en el momento de la hospitalización 28-48% de los pacientes con cáncer avanzado presentan delirium y aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer avanzado presentan delirium horas o días antes de morir.

NEUROTRANSMISORES

El delirium se ha considerado la vía final común de múltiples trastornos de la neurotransmisión tanto en áreas corticales como subcorticales del cerebro. Se han observado alteraciones en los sistemas de la acetilcolina, dopamina, serotonina y gaba, y en algunos estudios han encontrado compromiso de los sistemas adrenérgico, glutaminérgico, opioide, histaminérgico y de las citoquinas.

Los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos son los más estudiados y los resultados obtenidos han permitido suponer que el delirium es debido a una disminución de la acetilcolina con incremento de la dopamina.

Este hecho es corroborado por la experiencia clínica. Un buen número de los fármacos empleados en medicina tienen actividad anticolinérgica, y ocasionan delirium, entre ellos los antidepresivos tricíclicos y, además, la deficiencia de tiamina, la hipoxia y la hipoglicemia reducen la acetilcolina, probablemente a través de rutas metabólicas que aumentan la producción de acetil-CoA.

Los opiáceos que son una causa común de delirium incrementan la actividad de la dopamina y el glutamato y disminuyen las concentraciones de la acetilcolina.

La deficiencia relativa de acetilcolina que está asociada con la edad y la enfermedad cerebral degenerativa, hace a los pacientes ancianos más sensibles a los efectos anticolinérgicos de las medicaciones.

ETIOLOGÍA

Las causas del delirium son múltiples y se incluyen en la Tabla 1. La causa más común de delirium es la intoxicación por medicamentos especialmente con aquellos que poseen actividad anticolinérgica o alteran la relación acetilcolina-dopamina, tales como bloqueadores H₂, metoclopramida, antiespasmódicos gastrointestinales, antieméticos, medicaciones antiparkinsonianas, narcóticos especialmente la meperidina, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides, antihistamínicos, antigripales, ipatropio, antiarrítmicos como la quinidina o la amiodarona, antihipertensivos (propranolol, reserpina, metildopa) o antidepresivos tricíclicos.

Además, cualquier medicación, incluso en dosis terapéuticas, puede causar delirium en pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal.

TABLA 1

Causas frecuentes de delirium

Efectos secundarios de drogas (opiáceos).

Intoxicación por drogas.

Abstinencia de drogas.

Infecciones incluido el VIH.

Estados posanestesia o posoperatorios.

Trastornos metabólicos (desequilibrio hidroelectrolítico,

hipo o hiperglicemia, falla renal, falla hepática,

anemia, acidosis, alcalosis, deficiencias de vitaminas,

endocrinopatías).
Hipoxia o hipercapnia.
Malnutrición.
Fracturas u otros traumas.
Trastornos cardiovasculares.
Trastornos del sistema nervioso central.
Deprivación de sueño.
Deprivación sensorial.
Fiebre.

En los pacientes con cáncer el delirium puede ser debido al efecto directo del cáncer o a efectos indirectos de la enfermedad o el tratamiento sobre el SNC. (Tabla 2). Debido al gran número de drogas que los pacientes con cáncer requieren y la fragilidad de su funcionamiento fisiológico, incluso los hipnóticos ordenados de rutina pueden producir delirium.

Los analgésicos narcóticos como el levorfanol, el sulfato de morfina y la meperidina son causas comunes de estados confusionales particularmente en los ancianos y pacientes terminales.

TABLA 2 Causas de delirium en pacientes con cáncer

o Directas

Tumor primario cerebral. Diseminación metastásica.

o Indirectas

Encefalopatía metabólica debida a falla orgánica.

Disbalance electrolítico.

Efectos secundarios del tratamiento con:

* Agentes quimioterápicos, esteroides.

* Radiación.

* Narcóticos.

* Anticolinérgicos.

* Antieméticos.

Infección.

Alteraciones hematológicas.

Alteraciones nutricionales.

Síndromes paraneoplásicos.

Quimioterapéuticos.

o Quimioterápicos

L-Asparaginasa

Bleomicina

Carmustina

Cisplatino

Arabinósido de citosina

Fluradabine

Fluoracilo

Interferón

Los esteroides son los agentes neoplásicos que con mayor frecuencia inducen delirium. El espectro de alteraciones mentales relacionadas con esteroides incluye labilidad afectiva, trastornos afectivos (manía o depresión), deterioro cognoscitivo (demencia reversible), y delirium (psicosis por esteroides). La incidencia de estos trastornos oscila entre el 3-57% y ocurre con mayor frecuencia, con altas dosis. Los síntomas usualmente se desarrollan dentro de las dos primeras semanas de tratamiento pero pueden ocurrir con cualquier dosis y en cualquier momento, e incluso durante la fase de retiro progresivo.

CUADRO CLÍNICO

Generalmente se observan síntomas prodrómicos, como inquietud, ansiedad, alteraciones en el sueño, irritabilidad o distractibilidad.

LIPOSWKI, describió dos tipos de delirium basados en el comportamiento psicomotor y el nivel de conciencia: el hiperactivo, agitado o hiperalerta y el hipoactivo, letárgico o inhibido.

En el delirium tipo hiperactivo se observan alucinaciones, delirios, hiperactividad, lenguaje rápido y de tono elevado, irritabilidad, euforia o pesadillas, en tanto que en el tipo hipoactivo el paciente con frecuencia presenta somnolencia, aislamiento, enlentecimiento psicomotriz y lenguaje lento o disminuido.

Los criterios del DSM IV para delirium comprenden cuatro categorías de signos clínicos y síntomas:

o Alteración de la conciencia (por ejemplo, disminución de la capacidad de atención al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.

o Cambio en las funciones cognoscitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.

o La alteración se presenta en un período corto de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.

o Existe evidencia a partir de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es una consecuencia directa de una enfermedad médica.

La duración de los síntomas varía desde 1 semana hasta 2 meses, aunque típicamente los síntomas mejoran a los 10-12 días. En un porcentaje mayor al 15% de los pacientes, especialmente los ancianos, tienen síntomas que persisten por 30 días o más.

Si la enfermedad de base es severa, progresiva o no es reconocida el paciente sigue un curso en descenso con incremento del estupor, coma y muerte.

En algunos casos la resolución del delirium deja como secuelas depresión, demencia o psicosis y todos los pacientes presentan algún grado de amnesia del episodio de confusión mental.

TUMA y cols. encontraron que el 68% de los pacientes con cáncer y delirium mejoran, aunque la tasa de mortalidad es alta (31%) dentro de los 30 primeros días.

El delirium en los pacientes con patología médica se asocia con alta mortalidad: en ancianos hospitalizados el 22-76% tienen riesgo de morir durante la hospitalización y cerca del 25% de los pacientes mueren en los siguientes 6 meses.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

El diagnóstico no es difícil cuando la evaluación se realiza de manera sistemática mediante la elaboración de una historia clínica exhaustiva.

Cualquier paciente con inicio agudo de confusión o deterioro en su estado mental debe considerarse con delirium hasta tanto no se encuentre otro diagnóstico.

El electroencefalograma (EEG) tiene valor limitado de manera inmediata, pero puede ser de utilidad cuando el diagnóstico de delirium es dudoso, porque tiene alta sensibilidad para el diagnóstico pero carece de especificidad. En los pacientes con delirium el EEG usualmente muestra enlentecimiento generalizado.

Los instrumentos para la evaluación del delirium se han agrupado en 3 categorías: las pruebas que miden el deterioro cognoscitivo, como el Mini Mental State Examination (MMSE) que aunque no es una herramienta específica de tamizaje para delirium se ha convertido en una prueba neuropsicológica muy usada, los instrumentos diagnósticos de delirium basados en el DSM o en el CIE que se usan para hacer un juicio de la presencia o ausencia de delirium y las escalas numéricas específicas para delirium, como la Delirium Rating Scale (DRS), que pueden ser usadas para confirmar el diagnóstico o para evaluar la severidad del cuadro clínico. El Confusion Assessment Method (INOUE y cols., 1990) es un instrumento fácil de usar, sensible y específico, que permite a los médicos no psiquiatras detectar el delirium de manera rápida.

El delirium debe ser diferenciado de la demencia, las psicosis y de otros trastornos psiquiátricos, como la depresión. El diagnóstico diferencial se hace teniendo en cuenta los datos obtenidos en la historia clínica y el examen mental, especialmente los relacionados con las funciones cognoscitivas, el inicio y evolución de los síntomas, la variación del cuadro clínico durante el día o la noche y el nivel del estado de conciencia.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El abordaje para manejar el delirium en los pacientes con cáncer incluye la búsqueda y tratamiento de las causas desencadenantes y el manejo de los síntomas de delirium.

Es necesaria la detección de los pacientes con alto riesgo de desarrollar delirium tratando de prevenir el trastorno cuando sea posible, reconociéndolo tan pronto aparece, evaluando al paciente para determinar la causa de base, manejar la causa primaria y tratar las alteraciones del comportamiento.

Se deben identificar y corregir los trastornos y entidades médicas que han originado el cuadro clínico, como hipoglicemia, hipoxia, hipertermia, hipertensión, deficiencia de tiamina, estados de abstinencia y delirium inducido por anticolinérgicos o sustancias.

Es importante manejar el dolor, la fiebre y la agitación psicomotriz, evitando en lo posible la vía oral, porque la absorción gástrica de las medicaciones es variable e impredecible.

En el manejo de la agitación es necesario titular las dosis hasta lograr el control de la agresividad y de los comportamientos peligrosos del paciente, sin producir sedación excesiva.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento primario del delirium es farmacológico. El haloperidol es el medicamento de elección y el más empleado, por su eficacia, seguridad y efectividad. Es un agente antidopaminérgico potente, con poco o ningún efecto anticolinérgico, mínimos efectos cardiovasculares y no posee metabolitos activos. El haloperidol a bajas dosis (3-10 mg) es usualmente efectivo para la agitación, la paranoia y el miedo, pero no ha mostrado efectividad en la mejoría del déficit cognoscitivo tanto en el delirium hipoactivo como en el hiperactivo. Desafortunadamente produce síntomas extrapiramidales como distonías musculares y acatisia, que pueden incrementar el cuadro de agitación psicomotriz.

Los nuevos agentes antipsicóticos atípicos como la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y la ziprasidona, permiten disminuir la agitación sin producir sedación y no poseen efectos extrapiramidales.

Pocos estudios han evaluado la eficacia de las benzodiazepinas como monoterapia para el delirium y algunos datos clínicos indican que es ineficaz en el delirium multifactorial.

DELÍRIUM EN EL PACIENTE MORIBUNDO

El tratamiento del delirium en el paciente moribundo es único, porque con frecuencia la etiología del delirium terminal es multifactorial o puede no ser identificada y con frecuencia la causa del delirio es irreversible, como falla hepática o metástasis cerebrales.

El enfoque del tratamiento está encaminado a mantener la calidad de vida en el paciente, a mantener su comodidad y a tratar de evitar el dolor y los procedimientos diagnósticos usualmente útiles que son dolorosos o desagradables (TAC, punción lumbar).

Además de buscar y corregir la causa subyacente del delirium, la prioridad es garantizar la seguridad del paciente. El tratamiento es sintomático y está limitado a brindar medidas de soporte.

LECTURAS SELECCIONADAS

BREITBART W., BRUERA E., CHOCHINOV H., et al.

Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 1995; 10: 131-141.

BREITBART W., ROSENFELD B., ROTH A., et al

The memorial delirium assessment scale. *J Pain Symptom Manage*, 1997; 13: 128-137.

BREITBART W., PASSIK S.

Psychiatric aspects of palliative care. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, editors. *Oxford Textbook Of Palliative Medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1998, págs. 933-54.

BREITBART W., PASSIK S.

Psychiatric aspects of palliative care. *Oxford Textbook of Palliative medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1998, págs. 933-54.

BREITBART W., STROUT D.

Delirium In The Terminally Ill. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2000;16(2).

BRUERA E., MILLER L., MCCALLION J., et al.

Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*, 1992; 7: 192-5.

BRUERA E., FRANCO J.J., MALTONI M., et al.

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.

LAWLOR P.G., GAGNON B., MANCINI I.L., et al.

Occurrence, causes, and outcome of delirium in advanced cancer patients: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-94.

LAWLOR P., BRUERA E.

Delirium in patients with advanced cancer. *Hematology/oncology Clinics of North America* 2002; 16(3).

MASSIE M.J., HOLLAND J., GLASS E.

Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1048-1050.

MINAGAWA H., UCHITOMI Y., YAMAWAKI S., et al.

Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996; 78: 1131-7.

MURPHY B.

Delirium. *Emergency Medicine Psychiatric Clinics of North America* 2000; 18(2).

PEREIRA J, HANSON J., BRUERA E.

The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer* 1997; 79: 835-42.

STOUDEMIRE A.

Psychiatric care of the medical patient, 2nd edition, Oxford University Press, 581-591.

TREMBLAY A., BREITBART W.

Psychiatric dimensions of palliative care. *Neurologic Clinics*, 2001: 19(4).

TRZEPACZ P.

Delirium: Advances in diagnosis, pathophysiology and treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 1996; 19(3): 429.

YANCIK R., RIES LAG.

Aging and cancer in America: demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 17-23.