

DELIRIUM EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

DELIRIUM IN ONCOLOGIC PATIENT

DR. CRISTIAN FUENTES (1) (2), DRA. MARÍA SCHONFFELDT (3), DR. OCTAVIO ROJAS (1) (2), PS. MARÍA DE LOS ÁNGELES BRIGANTI (1), DR. MAURICIO DROGUETT (1) (2), DR. EMILIO MUÑOZ (1) (2), DRA. CATHERINE IRIBARNE (1) (2), DRA. VANIA KRAUSKOPF (1) (2), PS VERÓNICA ROBERT (1).

(1) Unidad de Psicooncología, Centro Clínico del Cáncer, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Departamento de Psiquiatría, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(3) Mutual Chilena de Seguridad. Santiago, Chile.

Email: cfuentesf@clc.cl

RESUMEN

El delirium es un síndrome neurocognitivo y conductual complejo que puede aparecer durante todo el curso de la enfermedad oncológica con tasas de prevalencia entre 13 y 88%. Si bien es más frecuente en la fase final de la enfermedad, entre un 30 a 50% de los casos, son reversibles.

Se han descrito tres dominios del delirium, circadiano, cognitivo y pensamiento superior, validados estadísticamente. El estudio de la fisiopatología ha dado como resultado cuatro hipótesis tales como la hipótesis neuroinflamatoria, envejecimiento celular, estrés oxidativo y déficit de neurotransmisores.

Hay varias características del delirium en oncología que merecen particular atención tanto en su diagnóstico, factores precipitantes y tratamiento.

El estándar actual para el diagnóstico son el DSM-V y CIE-10, y algunas herramientas como el Cognitive Assessment Method (CAM) son utilizadas para el tamizaje de los pacientes.

El tratamiento se basa en la prevención, para lo que existen protocolos, e identificación y manejo de factores precipitantes. El haloperidol es el fármaco de elección, aunque otros antipsicóticos de segunda generación pueden ser una alternativa válida.

En cuidados paliativos, los antipsicóticos deben ser utilizados con precaución.

Está pendiente el desarrollo de más y mejor investigación en pacientes oncológicos en particular para estandarizar herramientas diagnósticas, así como su prevención y tratamiento.

Palabras clave: Delirium, oncología, CAM, síndrome neurocognitivo.

SUMMARY

Delirium is a complex neurocognitive and behavioral syndrome, which can manifest itself at any time during the course of the oncologic disease, with rates of prevalence between 13% and 88%. Although more frequently associated with the final phase of the disease, between 30% and 50% of cases are reversible.

Three core domains have been described and statistically validated for delirium: circadian, cognitive and higher-order thinking. The study of its pathophysiology has resulted in four hypotheses such as the neuroinflammatory hypothesis, neuronal aging, oxidative stress and neurotransmitter deficiency.

There are several characteristics of delirium in oncology which deserve special attention whether in its diagnosis, precipitating factors and treatment.

The current standard for diagnosis are the DSM-V and CIE 10 manuals, and some tools such as the Cognitive Assessment Method (CAM) are also used for screening.

Treatment is based on prevention (for which protocols exist), identification and management of precipitating factors. Haloperidol is the preferred agent where pharmacologic treatment is needed, although other second-generation antipsychotics can be a viable alternative. In palliative care, antipsychotics must be used with caution.

More and better research is needed in oncology patients, particularly regarding the standardization of diagnostic tools, as well as its prevention and treatment.

Key words: Delirium, oncology, CAM, neurocognitive syndrome.

INTRODUCCIÓN

El delirium es un síndrome neurocognitivo y conductual complejo que puede aparecer durante todo el curso de la enfermedad oncológica, pudiendo ser incluso el primer síntoma. Se presenta principalmente en pacientes hospitalizados y con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades graves o avanzadas (1).

En un estudio realizado por Hosie A., et al. (2013), se revisó la literatura existente de delirium en pacientes en cuidados paliativos. Entre los resultados encontraron una amplia variabilidad de resultados, dado que las herramientas de tamizaje no están completamente estandarizadas, tasas de prevalencia que van entre los 13 y 88% y tasas de incidencia, entre 3 y 45%. La prevalencia se eleva considerablemente en pacientes que fallecen a las horas o pocas semanas (entre 58 y 88%) después de la evaluación. En los estudios en que se utiliza DSM IV para el diagnóstico, la prevalencia varía entre 42 y 88% y la incidencia 40.2 a 45%. Entre los tipos de delirium, el 68 a 86% de los casos correspondía a delirium hipoactivo (2). Si bien en otros estudios el diagnóstico clínico más frecuente es el de delirium hiperactivo (3).

El delirium se asocia con aumento de la morbimortalidad, genera dificultades personales y familiares y es una carga económica importante para todo el sistema de salud (4,5).

En pacientes con cáncer avanzado, un delirium que persiste es un factor de riesgo independiente de sobrevivir a corto plazo (6). Si bien, un 30 a 50% de los casos de delirium en cuidados paliativos son reversibles, en enfermos terminales por lo general es irreversible (Delirium terminal)(7,8).

Esta situación plantea un desafío en la toma de decisiones para el equipo médico en cuanto al nivel de intervención y los objetivos del tratamiento (9).

A pesar de ser un síndrome frecuente, es usualmente subdiagnosticado, un 22 a 50% no se detecta en la práctica clínica, de hecho, no es habitual que el equipo médico se refiera a "delirium" ni que sea evaluado de rutina (10, 11), siendo esto especialmente importante en el delirium hipoactivo.

La edad avanzada y demencia son factores de riesgo de delirium (12), por otra parte el cáncer es más frecuente en pacientes de edad avanzada (13) y nuestra población está envejeciendo, todo lo anterior nos lleva a plantear que es muy probable que este desafío clínico se haga cada vez más frecuente y relevante con el paso de los años.

Es habitual que el paciente oncológico se vea en la necesidad de optar por distintas alternativas terapéuticas con ventajas y desventajas y se pida la evaluación del psiquiatra para evaluar la capacidad del paciente. En este punto el diagnóstico y

manejo del delirium es fundamental, puesto que puede o no ser una situación reversible de pérdida de capacidad en la toma de decisiones en salud (14).

El diagnóstico, identificación de factores etiológicos e intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son parte fundamental del rol del psiquiatra en los equipos de oncología y cuidados paliativos (11, 15, 16).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de delirium se realiza mediante una acuciosa evaluación clínica y el uso de manuales diagnósticos de referencia (17).

Los elementos claves para el diagnóstico son un cuadro de inicio agudo y sintomatología de carácter fluctuante, tales como inatención, alteración del estado de conciencia y alteraciones cognitivas (como desorientación, fallas de memoria, cambios en el lenguaje, entre otros). Otros síntomas que apoyan el diagnóstico son alteraciones del ciclo sueño vigilia y de la senso-percepción (alucinaciones o ilusiones), delirios, alteraciones de la psicomotricidad (hiper o hipoactividad), comportamiento inapropiado y labilidad emocional (18).

Los estándares actuales para el diagnóstico son la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y el Manual de Trastornos Mentales, 5^a edición (DSM-5), ambos basados en la mejor y más reciente evidencia y que cuentan con el consenso de los expertos (19, 20).

Los criterios diagnósticos son:

- A.** Alteración de la atención: Capacidad disminuida de dirigir, enfocar, sostener o cambiar la atención y alerta (disminución de la orientación al ambiente).
- B.** La alteración aparece en un corto período de tiempo (horas o pocos días), representa un cambio del estado basal de atención y alerta y tiende a fluctuar en severidad durante el curso del día
- C.** Otra alteración cognitiva: Déficit de memoria, desorientación, lenguaje, habilidad visuoespacial o percepción.
- D.** Los criterios A y C no se explican mejor por otra patología neurocognitiva preexistente, establecida o en evolución y no ocurre en el contexto de una grave disminución de conciencia como un coma.
- E.** Existe evidencia en la historia, examen físico o hallazgos de laboratorio que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra condición médica, intoxicación o privación de sustancias (ej. Por drogas de abuso o por medicamentos) o exposición a toxinas o de múltiples etiologías.

Actualmente los criterios diagnósticos gold standard en investigación son CIE-10 y DSM-5 (21), sin embargo, la mayoría de la información disponible utiliza versiones anteriores al DSM-5, por ser más fáciles de operacionalizar en herramientas amigables y sencillas de utilizar como el método de evaluación de delirium CAM (*Confusion Assessment Method*), el cual está basado en los criterios DSM-III-R y tiene un extenso uso en hospitales generales por su rapidez, fácil utilización, que cuenta con versiones para emergencias, UCI, enfermería, entre otros (17, 18). Si comparamos el diagnóstico utilizando los criterios del DSM-IV con CIE -10, el primero resulta más inclusivo; en un estudio en 425 pacientes, un 24.9% cumplía los criterios DSM IV contra un 10.1% los del CIE 10 (22).

Si bien la entidad clínica del llamado delirium subsindromático fue descrita en el año 1983 por Lipowsky (23), aún es un tema controversial. Si bien los criterios diagnósticos no están del todo establecidos y no hay consenso de la unidad diagnóstica, esta entidad está incluida en el DSM-5 como "síndrome atenuado de delirium" (20, 24).

Una mirada interesante que se le da a esta patología es la del estudio de Cole et al. (2013), donde se revisa y discute la bibliografía disponible acerca de la persistencia de los síntomas, planteando que el diagnóstico de delirium, en un 20 a 40% de los enfermos, con o sin demencia, correspondería a un trastorno cognitivo crónico caracterizado por fluctuaciones, con períodos de exacerbación aguda, que corresponderían a "episodios de delirium". Cada episodio de delirium aumentaría la frecuencia de los síntomas y su persistencia en el tiempo. El delirium persistente, la recuperación parcial y el delirium subsindromal serían el reflejo de la neurotoxicidad subyacente (25).

Por otra lado, Franco et al (2013) (26) realizó un estudio exploratorio y confirmatorio con 445 pacientes sin demencia, basándose en el puntaje DRS-R-98 (herramienta de 16 ítems, 3 de ellos de diagnósticos y 13 de severidad (27)), validándose el diagnóstico de delirium subsindromático que se clasificaría como leve en dicha escala versus el cuadro de delirium completo que tiene puntajes moderados y severos. Pero además, a través del análisis estadístico identifica tres dominios del delirium, abriendo la puerta para estudios en fenotipos específicos. Los dominios descritos son:

1. Dominio Circadiano

- a. Ciclo sueño vigilia
- b. Comportamiento motor

2. Dominio Cognitivo

- a. Orientación
- b. Atención
- c. Memoria de corto plazo
- d. Memoria de largo plazo
- e. Habilidad visuoespacial

3. Dominio de pensamiento superior

- a. Lenguaje
- b. Procesamiento mental.

Desde un punto de vista práctico, para el diagnóstico de delirium es fundamental obtener la historia de algún observador informado (ej. familiar, cuidador, enfermera de turno) y realizar una evaluación cognitiva. La historia clínica es esencial para diferenciar delirium de demencia, o depresión de un delirium hipoactivo. La evaluación temprana permitirá establecer el estado basal del paciente, y facilitará identificar fluctuaciones o cambios agudos del estado mental. También se pueden utilizar cuestionarios como Mini-Cog o *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), siendo las preguntas específicas que evalúan orientación y atención las de mayor de utilidad, por ejemplo: nombrar los días de la semana (no se admiten errores), nombrar los meses del año desde diciembre hacia atrás (1 error), restar de 7 en 7 a 100 (1 error para 5 restas) o repetir series de dígitos al revés (tres o más).

Dada la potencial gravedad del cuadro y el mal pronóstico, cualquier paciente que no logre completar la entrevista, o exista la sospecha de una alteración en atención o cognición, debe ser tratado como delirium hasta demostrar lo contrario. Con lo anterior nos referimos a proteger la seguridad del paciente, identificar la o las causas y manejar los síntomas (17).

Las posibles etiologías a estudiar se pueden organizar como (3):

1. **Patología médica:** Cáncer, neurológica, cardíaca, pulmonar.
2. **Complicaciones sistémicas de problemas médicos:** Anemia, infección, sepsis, desbalance hidroelectrolítico, alteración de glicemia, alteraciones metabólicas, encefalopatía renal, hepática o falla pulmonar.
3. **Patología del sistema nervioso central:** ACV, infección, vasculitis, tumor SNC, metástasis cerebrales.
4. **Déficit nutricional:** Tiamina, ácido fólico, vit B12.
5. **Toxicidad por drogas:** Quimioterapia, terapias biológicas, opioides, esteroides, drogas anticolinérgicas y drogas psicoactivas, así como otros tratamientos como radioterapia.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos del delirium son complejos, sin embargo, su comprensión es relevante en los pacientes oncológicos puesto que permiten diseñar estrategias de manejo.

El modelo predictivo desarrollado por Inouye es ampliamente aceptado para el delirium en población general y se sustenta en la relación entre factores predisponente y factores precipitantes de episodios agudos, estos últimos, en general, son difíciles de estudiar y cuentan con evidencia menos sólida. Sin embargo, los factores propuestos no pueden ser extrapolados sin análisis a paciente con cáncer o en cuidados paliativos. En

vista de lo anterior, el modelo de Inouye es la base del modelo propuesto por Lawlor P et al., quienes lo modificaron para pacientes oncológicos, en diferentes escenarios tales como servicios de urgencias, cirugía, medicina, etc., a partir de la revisión de modelos predictivos validados, cohortes prospectivos, estudios transversales y retrospectivos (28, 29).

Las Tabla 1 y 2 muestran los factores predisponentes y precipitantes, sin embargo, no explican los mecanismos neurales. Estos últimos son complejos y se han desarrollado varias hipótesis, a los largo de los años, que se han ido complementando.

TABLA 1. Factores de riesgo potenciales para delirium

ENFERMEDAD INTRACRANEAL NO ONCOLÓGICA
Demencia
Edad Avanzada
Depresión
Historia de abuso de alcohol
Historia de ACV
Delirium previo
ENFERMEDAD INTRACRANEAL ONCOLÓGICA
Neoplasia cerebral primaria
Metástasis cerebral o meníngea
Deterioro cognitivo post quimioterapia?
Déficit cognitivo post radiación?
FACTORES DE VULNERABILIDAD SISTÉMICA
Anorexia - caquexia?
Fragilidad?
Hipoalbuminemia
Inflamación crónica relacionada a cáncer?
Disminución de la funcionalidad
Disfunción de órgano asociado a cáncer
Severidad de la enfermedad
MISCELÁNEO
Visión disminuida
Audición disminuida
Apnea del sueño
Polifarmacia
Baja escolaridad o reserva cognitiva

TABLA 2. Factores precipitantes para delirium en cáncer

PATOLOGÍA INTRACRANEAL
Cáncer cerebral primario
Metástasis cerebral o meníngea
Encefalitis paraneoplásica
Fase post ictal
Estatus epiléptico no convulsivo
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Edema cerebral post irradiación cerebral.
Accidente cerebrovascular
MEDICACIÓN PSICOACTIVA
Opioides
Benzodiazepinas
Antidepresivos
Antihistamínicos
OTRA MEDICACIÓN
Quimioterapia citotóxica
Corticoesteroides
Quinolonas
PRIVACIÓN DE MEDICACIÓN O SUSTANCIAS
Alcohol, benzodiazepinas, opioides
INFECCIÓN O SEPSIS
En cualquier lugar, incluso en vía venosa
DISFUNCIÓN O FALLA DE ÓRGANOS
Renal, hepática, cardíaco, respiratorio
ENDOCRINO
Hipotiroidismo
Hipoglicemia, hipoadrenalismo
ALTERACIONES METABÓLICAS O HIDROELECTROLÍTICAS
Alteración del sodio
Deshidratación o hipovolemia
Alteración de magnesio
Hipercalcemia
Acidosis, hipoxia
Déficit de tiamina
MISCELÁNEO
Inserción de catéter urinario
Cirugía
Dolor no controlado
Cambio de habitación

Ref. 28. Traducido de Lawlor PG, Bush SH. *Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management* Nat. Rev. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):77-92.

A continuación se expone un resumen de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en delirium (28,30).

Hipótesis neuroinflamatoria

Esta se basa en la probable activación del proceso de inflamación cerebral como resultado de la inflamación periférica, sistémica o asociada a sepsis. Existe evidencia de la presencia de inflamación sistémica asociada al delirium (31, 32), sin embargo, el rol de la inflamación crónica producida por el avance de la enfermedad oncológica no está del todo claro. La barrera hematoencefálica se altera aumentando su permeabilidad ante la inflamación sistémica, la hipoxia y el dolor. Como consecuencia, los mediadores inflamatorios pueden llegar al sistema nervioso central, así también podrían pasar moléculas proalgésicas o metabolitos de opioides proexitatorios. La llegada de estas moléculas al sistema nervioso central desencadenan una respuesta inflamatoria que puede generar alteraciones en neurotransmisores, cambios endocrinos, disfunción celular o muerte celular y la manifestación clínica de delirium.

Hipótesis del envejecimiento celular

Esta hipótesis favorece la comprensión del delirium en pacientes de edad avanzada o con una demencia previa, ésta sugiere que dichas condiciones suponen una vulnerabilidad mayor ante la inflamación sistémica u otros factores precipitantes.

Se ha propuesto que el déficit de acetilcolina asociado a la edad, a demencia y el uso de fármacos anticolinérgicos, disminuye el control inhibitorio de la acetilcolina, resultando en una hiperactivación de la microglia. Esto puede dar cuenta tanto del inicio del delirium como de su persistencia, incluso si el factor precipitante fue controlado (33).

Hipótesis del estrés oxidativo

Esta hipótesis se basa en la premisa del aumento de la demanda metabólica y consumo de oxígeno en presencia de una enfermedad grave, hipoxia, hipoperfusión y/o infección; reduciendo el metabolismo oxidativo del cerebro.

Como consecuencia del estrés oxidativo, la bomba ATPasa falla, provocando cambios en los electrolitos como el aumento del calcio intracelular que afecta el funcionamiento neuronal. Además el estrés oxidativo provoca un exceso de glutamato, dopamina y noradrenalina. Esta teoría se relaciona con la anterior, puesto que la disminución de la oxigenación, además de disminuir la glucosa, disminuye la producción de acetilcolina con las consecuencias ya descritas (30).

Hipótesis de los neurotransmisores

Esta hipótesis se refiere a las alteraciones de neurotransmisores que se han encontrado en delirium, tales como la disminución de acetilcolina, alteraciones en el ácido gamaaminobutírico (GABA) y en 5-Hydroxytriptamina (5-HT) y dopamina.

La acetilcolina es importante para la atención y alerta, y su déficit junto al exceso de dopamina parecen ser la vía final común del delirium.

Sin embargo, varios medicamentos tienen metabolitos anticolinérgicos y no se han podido relacionar con delirium, y además, los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa no han mostrado eficacia en el tratamiento del delirium.

TRATAMIENTO

El panel de consenso del cuidado del final de la vida de la sociedad Americana de Medicina Internal (34), la Asociación Americana de Psiquiatría, (APA)(35), la Coalición Canadiense para la salud mental de personas mayores (36), la Asociación Europea de Delirium (EDA) (37) y el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) (38, 39), han publicado guías para el manejo del delirium, las cuales son de utilidad en oncología y cuidados paliativos, sin embargo, la revisión realizada por Bush et al, deja en evidencia la necesidad de estudios y guías de mejor calidad (40).

PREVENCIÓN

El objetivo primario para el tratamiento del delirium es la prevención, este tipo de intervención ha mostrado ser efectiva en población general en disminuir la incidencia, las recaídas y los costos asociados al tratamiento.

El modelo más ampliamente utilizado es el *Hospital Elder Life Program* (HELP). Esta intervención no farmacológica busca actuar sobre los factores de riesgo de delirium. Requiere de un equipo multidisciplinario entrenado y dedicado a esta función. Los protocolos de intervención se definen para cada factor de riesgo:

1. Deterioro cognitivo

Orientación: Pizarra con la fecha y nombres de los miembros del equipo, orientar mediante la comunicación), actividades terapéuticas (estimulación cognitiva tres veces al día, por ej comentar actualidad, juegos de palabras, estructurar recuerdos.

2. Privación de sueño

Protocolo no farmacológico: Antes de dormir: leche o té de hierbas, música de relajación, masaje de espalda. Protocolo de mejoría del sueño, ajustar horarios de evaluaciones y procedimientos, disminuir el ruido en la unidad.

3. Inmovilidad

Protocolo de movilización temprana: Deambular o elongaciones activas, disminuir equipo que dificulta movilidad, por ej: contención física, sonda *folley*.

4. Visión disminuida

Protocolo de visión: Lentes, lupas, teléfono con números grandes, tapé fluorescente en la campana para pedir asistencia, reforzando diariamente su uso.

5. Audición disminuida

Protocolo de audición: Proveer audífonos, retirar tapones de cera, técnicas de comunicación especial.

6. Deshidratación

Protocolo de deshidratación: Detección precoz y proveer volumen, reforzar ingesta oral de líquidos (41).

Este protocolo ha sido ampliamente estudiado y se utiliza en más de 200 hospitales en el mundo con algunas adaptaciones locales (42) y sus resultados han sido replicados posteriormente (43).

Si bien las intervenciones descritas a continuación han sido probadas con éxito en pacientes críticos y adultos mayores (44), un estudio no mostró diferencias en la incidencia de delirium en pacientes con enfermedad oncológica terminal en que se utilizó un protocolo de prevención versus grupo control. Sin embargo, dicho estudio tiene críticas metodológicas importantes, por lo que sería interesante su replicación (45).

En cuanto a la prevención farmacológica, por el momento no está recomendada, si bien la melatonina se perfila como potencial herramienta terapéutica (46).

REVIRTIENDO EL DELIRIUM

En el caso particular de los pacientes oncológicos, la revisión de Lawlor et al 2014, sugiere apuntar las intervenciones a los factores precipitantes reversibles descritos en la tabla 2, que incluye las principales causas de delirium (28).

Un estudio en una unidad de cuidados paliativos, mostró un promedio de tres factores precipitantes para un episodio de delirium, lo que remarca su origen multifactorial y la necesidad de manejo multidisciplinario. Se estima que un 50% de los episodios de delirium son reversibles, especialmente los que son consecuencia de infecciones, medicación y alteraciones hidroelectrolíticas (47-49).

AJUSTE DE MEDICACIÓN

El delirium inducido por medicación es una de las situaciones clínicas más frecuentes en pacientes con cáncer avanzado (47). Esto es de particular preocupación en población de edad avanzada (no oncológica), incluso Inouye S et al 2014, propone que el uso de sedantes o antipsicóticos en adultos mayores tiene un impacto favorable para el equipo médico, pero no en el pronóstico del paciente y que estos solo cambiarían un deli-

rium hiperactivo en uno hipoactivo, que a su vez en general no se diagnostica. Además, la evidencia sugiere que este tipo de fármacos prolongaría el cuadro y podría empeorar el pronóstico, poniendo énfasis en las medidas preventivas (17).

Un tema relevante es el uso de opioides, dado que la mayoría de los pacientes con patologías oncológicas avanzadas son usuarios de éstos, y si bien el dolor es un factor de riesgo de delirium, el uso de estos medicamentos también lo es. Además, la neurotoxicidad inducida por opioides provoca como síntomas sedación, alucinaciones (visuales y táctiles), *mioclonus*, convulsiones, hiperalgesia y/o alodinia. La recomendación es que en pacientes con delirium y dolor controlado, se debe intentar disminuir la dosis gradualmente a una dosis equivalente de un 30 a 50% de otro opioide, es decir, se recomienda la rotación de opioides.

Otros medicamentos que se asocian a delirium son las benzodiazepinas y antidepresivos. Por otro lado, si bien los datos acerca de medicación anticolinérgica son contradictorios, se recomienda evitarlos.

En general, la medicación deliriogénica debiera retirarse lentamente para evitar que la abstinencia favorezca también la aparición del cuadro (48).

ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS Y ENDOCRINAS

Las alteraciones hidroelectrolíticas que se asocian a delirium con mayor frecuencia son la hipercalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia.

Estas alteraciones pueden ser provocadas en el contexto de un síndrome paraneoplásico (hipercalcemia maligna), como consecuencia de la quimioterapia o por una suma de varios factores.

El manejo habitual incluye, en el caso de la hipercalcemia el uso de bifosfonatos y de ser necesario, denosumab (50). Para la hiponatremia el tratamiento habitual consiste en restricción hídrica, soluciones hipertónicas y en algunos casos antagonistas de vasopresina; finalmente para la hipomagnesemia, la administración de magnesio (51).

La hipoglicemia es otro factor precipitante frecuente, que puede presentarse tanto en patología pancreática como en otros tipos de cáncer. El manejo puede incluir glucosa, glucagón, corticoesteroides, entre otros. (51).

También deben considerarse otras alteraciones como déficit de vitamina D, tiamina o hipotiroidismo (52-54)

Por último, un factor precipitante frecuente es la deshidratación, por lo que la mayoría de las guías y revisiones coinciden en siempre velar por su diagnóstico y manejo precoz.

PRECIPITANTES INTRACRANEALES Y OTROS

Un estudio retrospectivo mostró una frecuencia de delirium de 29% en tumores de células gliales grado III y IV y de 46% en metástasis cerebrales (55).

Las lesiones cerebrales no sólo se han relacionado con delirium, sino también con síntomas subsindromales (24) y en ocasiones el delirium puede ser el primer síntoma de una neoplasia cerebral o extracerebral (56).

Existe otro grupo de patologías además del tumor primario y metástasis que pueden precipitar un delirium en un paciente oncológico (detalladas en tabla 2), tales como encefalitis paraneoplásica, enfermedad de la leptomeninges, fase post ictal, estatus epiléptico no convulsivo y síndrome de encefalopatía posterior reversible. La evidencia acerca de la reversibilidad de estos factores es limitada, por este motivo, el estudio y nivel de intervención tiene que ir en concordancia con el pronóstico y las expectativas.

La enfermedad de leptomeninges aparece generalmente en patología de estadios avanzados, sin embargo, existen casos en que su tratamiento puede beneficiar el estado mental del paciente.

El síndrome paraneoplásico es producido por anticuerpos contra antígenos del tumor idénticos a antígenos neuronales (antígenos onconeuronales), es una patología poco frecuente (menor a 0.01%) excepto en Tumor de células pequeñas (3 a 5%), Timomas (15 a 20%) y en neoplasias de células plasmáticas o células B (3 a 10%). Si bien puede provocar delirium, el cuadro clínico global tiene características específicas que debieran orientar el diagnóstico.

Sin embargo, su diagnóstico precoz es importante para el tratamiento oncológico oportuno y disminuir el riesgo de daño neurológico (57).

El estatus epiléptico no convulsivo se diagnostica con EEG, y una vez detectado puede ser tratado con benzodiazepinas como lorazepam, esto corresponde a una excepción del uso de benzodiazepinas en delirium.

Si bien los corticoides son agentes que pueden producir o agravar un delirium, su uso está indicado en el tratamiento del edema cerebral peritumoral, dado que los corticoides pueden ser efectivos en mejorar el alerta y comunicación en delirium y síntomas subsindromales (58).

La quimioterapia puede ser un factor descompensante por diversos mecanismos; tales como a través de desbalance hidroelectrolítico producido por ciertos agentes quimioterapéuticos, por acción directa al atravesar la barrera hematoencefálica

y su acumulación en tejido cerebral (59) y en quimioterapia intratecal, donde puede desarrollarse delirium las 24-48 horas, siendo el tratamiento sintomático y su recuperación completa (57).

La encefalopatía reversible posterior es un cuadro clínico recientemente descrito (60) que se caracteriza por edema cerebral corroborado por estudios de neuroimagen con una presentación clínica variada, habitualmente compromete la sustancia blanca occipital y parietal, pero con menor frecuencia puede afectar la sustancia gris y otros lóbulos. Por lo general evoluciona hacia mejoría, pero ocasionalmente puede dejar secuelas. Se ha asociado a fármacos utilizados en quimioterapia tales como Cisplatino, Gemcitabina y Bevacizumab (61-63).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Al revisar el manejo farmacológico es fundamental tener en cuenta el tipo de paciente a tratar. Existe evidencia de manejo de delirium en población general, en ancianos, en cáncer y cuidados paliativos que difieren en algunos aspectos.

La mayoría de los estudios en pacientes oncológicos tienen dificultades metodológicas que no permiten realizar recomendaciones absolutas, y de la misma forma la FDA no ha aprobado el uso de ninguna droga con este fin.

Breitbart en su revisión del 2012 enumera estas dificultades metodológicas, por ejemplo estudios retrospectivos, estudios abiertos, tamaños muestrales pequeños, muestras heterogéneas, carecen de evaluación sistemática de los efectos adversos, no diferencian entre subtipos de delirium o falta de grupo control y por último, otros no tienen seguimientos como el tiempo de delirium, duración de la hospitalización y cambios en el pronóstico (64).

A estas dificultades se debe sumar, como se mencionó anteriormente, que una parte importante de la población con delirium son adultos mayores y la FDA realizó una advertencia de riesgo de aumento de mortalidad con antipsicóticos de segunda generación que luego se extendió a la primera generación (65- 67).

A pesar de lo descrito, en general, las revisiones y guías clínicas coinciden en el uso de Haloperidol como primera línea de tratamiento en delirium hiperactivo por corto tiempo (34-40, 64, 68) y es el fármaco de elección de la mayoría de los especialistas de cuidados paliativos (69).

Por ejemplo, en un estudio de farmacovigilancia en 119 pacientes se observó mejoría clínica del delirium a las 48hrs con haloperidol en una dosis promedio de 2.1mg en un tercio de los pacientes (88% tenían diagnóstico de cáncer).

Los efectos adversos fueron somnolencia y retención urinaria en un 12% de los pacientes (al décimo día de seguimiento) (70).

La mayoría de los estudios se realizan en pacientes con delirium hiperactivo, en este grupo de pacientes, más del 70% presentan alucinaciones y delirios. Contrario a lo que se creía, nueva evidencia muestra altas tasas de alucinaciones y delirio también en pacientes con delirium hipoactivo. En un estudio, del total de pacientes con delirium hipoactivo, un 50.9% presentaba alteraciones de la sensopercepción y un 43.4% delirios. (71).

La revisión de Grassi L et al 2015, para el manejo del delirium en pacientes en cuidados paliativos, también considera el uso de antipsicóticos de segunda generación (3). Los antipsicóticos de segunda generación comparten con los de primera generación el bloqueo del receptor de dopamina, aunque en menor proporción y agregan un antagonismo del receptor 5HT2A que les entrega un mejor perfil de efectos secundarios. El uso de estos medicamentos en el tratamiento del delirium ha ido en aumento, incluso llegando al 50% de los pacientes en cuidados paliativos (72).

Entre los antipsicóticos de segunda generación Olanzapina ha mostrado ser útil y segura y se han identificado factores de mala respuesta: mayor de 70 años, demencia, cáncer de sistema nervioso central, hipoxia, delirium hipoactivo o delirium severo (73-74).

Tanto risperidona como quetiapina han mostrado ser de utilidad y con resultados comparables a haloperidol en el manejo de los síntomas de delirium, teniendo Quetiapina un perfil más sedante (75-77).

Otros antipsicóticos atípicos como aripiprazol y ziprazidona han tenido resultados positivos en delirium, pero, no han sido probados en pacientes oncológicos.

No existe evidencia de que los psicoestimulantes sean de utilidad en el manejo del delirium hipoactivo (64), tampoco se recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa por un posible aumento de la mortalidad observado en pacientes con delirium en una unidad de cuidados críticos en pacientes tratados con Rivastigmina (78-80).

Por último la dexmedetomidina es un agonista del receptor alfa2 que reduce el output central del sistema simpático produciendo analgesia y sedación. A pesar del efecto sedante no produce depresión respiratoria (a diferencia de las benzodiazepinas y el riesgo de neumonía aspirativa asociado a antipsicóticos) además no produce deterioro cognitivo. El efecto resulta en una sedación en que el paciente puede conseguir alerta y volver a dormir rápidamente con un sueño similar a lo normal. Entre los efectos adversos se cuentan la hipotensión, bradicardia y boca seca. Dado que su metabolización se produce en el citocromo P450, particularmente en

el CYP2D6 y CYP3A4 y además se ha descrito que es capaz de inhibirlos, se deben chequear las posibles interacciones.

Por último, es importante mencionar que en un ensayo clínico randomizado de 2017 que buscaba medir la eficacia de risperidona, haloperidol y placebo en cuidados paliativos, no se encontró mejoría con el uso de antipsicóticos, incluso el delirium era levemente superior y más importante aún, el riesgo de morir aumentaría 1.5 veces. Si bien el estudio tiene algunas limitaciones, pone en evidencia la falta de datos sólidos que permitan una buena toma de decisiones en este grupo de pacientes (81).

CONCLUSIÓN

El delirium es un síndrome neurocognitivo y conductual complejo y prevalente en los pacientes oncológicos, pero no siempre es diagnosticado.

En general se asocia a mal pronóstico y en ocasiones es una manifestación de la fase final de la enfermedad, sin embargo, en cerca de la mitad de los pacientes, puede ser reversible.

Su prevención, diagnóstico, identificación de factores predisponentes y precipitantes es fundamental. Además de los aspectos médicos, es una de las situaciones que incapacita al paciente para tomar decisiones siendo potencialmente reversible.

Se han planteado distintas hipótesis fisiopatológicas que se complementan: hipótesis neuroinflamatoria, de envejecimiento celular, de estrés oxidativo y de los neurotransmisores. Dentro de estas, la de envejecimiento celular pudiera relacionarse con los cuadros descritos en el trabajo de Cole et al (2013), donde un 20 a 40% de los casos tienen un curso crónico con reagudizaciones.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de los expertos apuntan en primer lugar a la prevención y luego al manejo de los factores precipitantes.

HELP es un protocolo de prevención que ha sido ampliamente utilizado con resultados satisfactorios, pero, que en el caso de particular de cuidados paliativos debe aún probar su utilidad.

Para el tratamiento farmacológico existen varias controversias. Buena parte de la evidencia no es en población oncológica y algunas recomendaciones se extrapolan. Además, como se mencionó, muchos de los pacientes oncológicos son de edad avanzada y la FDA emitió una advertencia de aumento de mortalidad por uso de antipsicóticos en adultos mayores.

A pesar de lo descrito, se propone como primera línea el uso de haloperidol en prácticamente todas las guías clínicas, seguido por otros antipsicóticos de segunda generación que han acumulado evidencia favorable en los últimos años. La dificultad que se plantea, es que la calidad de los estudios y sus resultados no permiten obtener conclusiones absolutas, y en el caso particular de los pacientes en cuidados palia-

tivos el uso de antipsicóticos podría tener efectos desfavorables.

Está pendiente el desarrollo de mayor investigación que permita tener modelos predictivos, estandarizar herramientas de diagnóstico para pacientes oncológicos, así como su prevención y tratamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caraceni A, Grassi L. *Delirium: acute confusional states in palliative medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011.
2. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. *Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review*. *Palliat Med*. 2013;27:486-98.
3. Grassi L, Caraceni A, Mitchel A, Nanni M, Berardi M, Caruso R, et al. *Management of Delirium in Palliative Care: a Review*. *Curr Psychiatry Rep* 2015 17:13
4. DeCrane, S. K., Culp, K. R. & Wakefield, B. *Twelve-month fall outcomes among delirium subtypes*. *J. Healthc. Qual.* 2012 Nov-Dec;34(6):13-20
5. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al. *Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium*. *Oncologist* 2011;16(12):1793-9
6. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. *Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients*. *Italian Multicenter Study Group on Palliative Care*. *Cancer*. 2000 Sep 1;89(5):1145-9.
7. Breitbart W, Strout D. *Delirium in the terminally ill*. *Clin Geriatr Med*. 2000;16(2):357-372.
8. Moyer DD. *Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life*. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011 Feb;28(1):44-51.
9. Agar, M. & Lawlor, P. *Delirium in cancer patients: a focus on treatment-induced psychopathology*. *Curr Opin Oncol*. 2008 Jul;20(4):360-6.
10. Rainsford S, Rosenberg JP, Bullen T. *Delirium in advanced cancer: screening for the incidence on admission to an inpatient hospice unit*. *J Palliat Med*. 2014 Sep;17(9):1045-8.
11. Centeno C, Sanz A, Bruera E. *Delirium in advanced cancer patients*. *Palliat Med*. 2004;18(3):184-194
12. Ahmed S, Laurent B, Sampson EL. *Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis*. *Age Ageing*. 2014 May;43(3):326-33
13. *World Health Organization. Cancer Fact Sheet No297 [online]*, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> (2014)
14. Rojas O. *Estudio exploratorio acerca de los métodos empleados por los oncólogos en la evaluación de la capacidad para la toma de decisiones en salud de los pacientes oncológicos de la región metropolitana*. Tesis de Grado Magíster en Bioética, Universidad de Chile, 2016, www.cybertesis.cl
15. Irwin SA, Ferris FD. *The opportunity for psychiatry in palliative care*. *Can J Psychiatry*. 2008;53(11):713-24.
16. Fairman N, Irwin SA. *Palliative care psychiatry: update on an emerging dimension of psychiatric practice*. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Jul;15(7):374.
17. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. *Delirium in elderly people*. *Lancet* 2014 Mar 8;383(9920):911-22.
18. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium*. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):941-48.
19. *World Health Organisation. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. 1992.
20. *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
21. Leonard M, Nekolaichuk C, Meagher D, et al. *Practical assessment of delirium in palliative care*. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):176-90.
22. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. *Impact of different diagnostic criteria on prognosis of delirium: a prospective study*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:240-244.
23. Lipowski ZJ. *Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly*. *Am J Psychiatry*. 1983 Nov;140(11):1426-36.
24. Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Davis B, Mohamad MM, Meagher DJ, et al. *Delirium diagnostic and classification challenges in palliative care: subsyndromal delirium, comorbid delirium dementia and psychomotor subtypes*. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):199-214
25. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Dubuc-Sarrasin M. *Subsyndromal delirium in older people: a systematic review of frequency, risk factors, course and outcomes*. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Aug;28(8):771-80.
26. Franco JG, Trzepacz PT, Meagher DJ, Kean J, Lee Y, Kim JL, et al. *Three core domains of delirium validated using exploratory and confirmatory factor analyses*. *Psychosomatics*. 2013 May-Jun;54(3):227-38
27. 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 Spring;13(2):229-42.

28. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management *Nat. Rev. Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Feb;12(2):77-92
29. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996 Mar 20;275(11):852-7.
30. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Dec;21(12):1190-222.
31. De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J. Psychosom. Res.* 2007, 62, 521-525.
32. Poon DC, Ho YS, Chiu K, Chang RC. Cytokines: how important are they in mediating sickness? *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Jan;37(1):1-10.
33. Van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P.. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet.* 2010 Feb 27;375(9716):773-5.
34. Casarett DJ, Inouye SK, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus Panel. Diagnosis and management of delirium near the end of life.. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 3;135(1):32-40
35. Trzepacz PT, Breitbart W, Franklin J, Levenson J, Martini D, Wang P. Practice guideline for the treatment of patients with delirium: American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2010 156:1-20, 199
36. Brajtman S, Wright D, Hogan DB, Allard P, Bruto V, Burne D, Gage L, Gagnon PR, Sadowski CA, Helsdingen S, Wilson K. Developing guidelines on the assessment and treatment of delirium in older adults at the end of life. *Can Geriatr J.* 2011 Jun;14(2):40-50
37. European Delirium Association: www.europeandeliriumassociation.com visita 2017
38. NICE Guidelines CG103 Delirium: diagnosis, prevention and management. 2010.
39. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Guideline development group. Synopsis of the national institute for health and clinical excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med.* 2011 Jun 7;154(11):746-51.
40. Bush SH, Bruera E, Lawlor PG, Kanji S, Davis DH, Agar M, et al. Clinical practice guidelines for delirium management: potential application in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Aug;48(2):249-58.
41. Hshieh T, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, Inouye S. Effectiveness of multi-component non-pharmacologic delirium interventions: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr;175(4):512-20.
42. Caplan GA, Harper EL. Recruitment of volunteers to improve vitality in the elderly: the REVIVE study. *Intern Med J.* 2007 Feb;37(2):95-100.
43. Rubin FH, Neal K, Fenlon K, Hassan S, Inouye SK. Sustainability and scalability of the hospital elder life program at a community hospital. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Feb;59(2):359-65
44. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999 Mar 4;340(9):669-76.
45. Gagnon P, Allard P, Gagnon, B, Merette C, Tardif, F. Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multicomponent intervention. *Psychooncology.* 2012 Feb;21(2):187-94
46. Chen S, Shi L, Liang F, Xu L, Desislava D, Wu Q, Zhang J. Exogenous Melatonin for Delirium Prevention: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mol Neurobiol.* 2016 Aug;53(6):4046-4053
47. 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 Mar 27;160(6):786-94.
48. Gaudreau, JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA, Tremblay A. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6712-8.
49. 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 Dec;22(6):997-1006.
50. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Sep 18;105(18):1417-20.
51. Kacprowicz, R. F. & Lloyd, J. D. Electrolyte complications of malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Jun;24(3):553-65.
52. Quraishi SA, Litonjua AA, Elias KM, Gibbons FK, Giovannucci E, Camargo CA Jr, et al. Association between pre-hospital vitamin D status and hospital-acquired new-onset delirium. *Br J Nutr.* 2015 Jun 14;113(11):1753-60.
53. El-Kaissi S, Kotowicz MA, Berk M, Wall JR. Acute delirium in the setting of primary hypothyroidism: the role of thyroid hormone replacement therapy. *Thyroid.* 2005 Sep;15(9):1099-101.
54. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, Olagbemiroy Y, Richie W, Bailey RK. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci.* 2013 Apr;10(4):26-32.
55. Gofton TE, Graber J, Carver, A. Identifying the palliative care needs of patients living with cerebral tumors and metastases: a retrospective analysis. *J Neurooncol.* 2012 Jul;108(3):527-34
56. Yamanaka R1, Koga H, Yamamoto Y, Yamada S, Sano T, Fukushima T. Characteristics of patients with brain metastases from lung cancer in a palliative care center. *Support Care Cancer.* 2011 Apr;19(4):467-73.
57. Damek DM. Cerebral edema, altered mental status, seizures, acute stroke, leptomeningeal metastases, and paraneoplastic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Jun;24(3):515-35.
58. Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol.* 2003 Jun;2(6):357-65.
59. Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Otsuka M, Nakagawa K. Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients. *Palliat Support Care.* 2015 Aug;13(4):859-64.
60. Hinchey J, Chavez C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22;334(8):494-500.
61. Lou E, Turner S, Sumrall A, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al. Bevacizumab-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and successful retreatment in a patient with glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2011. 29, e739-e742.
62. Sclafani, F, Giuseppe G, Mezynski, J, Collins C, Crown, J. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012. 30, e257-e259.
63. Maeda T, Kikuchi E, Matsumoto K, Yazawa S, Hagiuda J, Miyajima A, et al. Gemcitabine and cisplatin chemotherapy induced

- reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a bladder cancer patient. *Int J Clin Oncol*. 2010 Oct;15(5):508-11.
64. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 10;30(11):1206-14.
 65. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *JAMA*. 2005 Oct 19;294(15):1934-43.
 66. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al: Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005 Dec 1;353(22):2335-41.
 67. US Food and Drug Administration: Information for healthcare professionals: Conventional Antipsychotics. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124830.htm>
 68. Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Systematic Reviews Issue 11 2012*. Art. No.: CD004770
 69. Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL, et al. OPCARE9. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med*. 2013 Jan;16(1):38-43
 70. Crawford GB, Agar M M, Quinn SJ, Phillips J, Litster C, Michael N, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of haloperidol for delirium. *J Palliat Med*. 2013 Nov;16(11):1335-41
 71. Boettger S, Campion P, Breitbart W, Boettger S. The phenomenology of delirium and its motoric subtypes in patients with cancer. *Ger. J. Psychiatry* 2001 March, (14), 66-71.
 72. Hatta K1, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Mar;29(3):253-62.
 73. Prommer E. Olanzapine: palliative medicine update. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013 Feb;30(1):75-82
 74. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*. 2002 May-Jun;43(3):175-82
 75. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres RA, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2004 May;65(5):662-7.
 76. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med*. 2013 Apr;8(4):215-20.
 77. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res*. 2010 Nov;69(5):485-90
 78. Overshott R, Karim S, Burns, A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1*. Art. No.: CD005317
 79. Van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 27;376(9755):1829-37.
 80. Tahir TA. A review for usefulness of atypical antipsychotics and cholinesterase inhibitors in delirium. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Jun;45(4):163
 81. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jan 1;177(1):34-42.