



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Comorbidità, fragilità e Delirium:
dall'emergenza a un reparto per acuti.**

Diagnosi, terapia e prevenzione.

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa
Emma Espinosa

Tesi di laurea di:
Stefano Travaglini

A.A. 2021/2022

INDICE

• Introduzione	1
1. Definizione.....	1
2. Cenni storici ed epidemiologia.....	2
3. Eziologia.....	4
4. Fisiopatologia.....	6
5. Aspetti clinici.....	8
6. Diagnosi differenziale.....	10
7. Complicanze a breve e lungo termine.....	11
8. Diagnosi.....	13
9. Prevenzione e trattamento.....	17
• Parte sperimentale.....	21
1. Obiettivo dello studio.....	21
2. Materiali e metodi.....	22
3. Risultati e discussione.....	24
4. Conclusioni.....	35
• Bibliografia.....	37

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Con il termine Delirium si definisce una complessa manifestazione neuropsichiatrica, tipica dell'anziano, che insorge a fronte di una condizione clinica acuta; tale condizione può essere rappresentata da svariati quadri patologici quali ad esempio una disfunzione d'organo, uno stato settico, o l'effetto di alcuni farmaci sull'organismo.

Qualunque sia la causa scatenante, a provocare le manifestazioni del Delirium vi è una transitoria disfunzione del metabolismo cerebrale¹ che impatta sui domini cognitivi e comportamentali del paziente.

E' bene inoltre ricordare che a fungere da substrato fisiopatologico nella gran parte dei pazienti anziani vi è un progressivo decadimento cognitivo su base principalmente vascolare, che si esplica in ultima battuta con la demenza.

Stando alle ultime linee guida, si prendono in esame gli aspetti caratteristici del Delirium in accordo con il DSM-V², nel quale esso viene descritto come un disturbo transitorio (la cui durata si esplica in alcune ore o giorni) e fluttuante, ovvero la cui gravità tende a mutare nell'arco della giornata. Si pone l'attenzione su come tale fenomeno vada ad intaccare in primis i domini dell'attenzione e della consapevolezza, quest'ultima intesa come ridotto orientamento spazio-temporale; inoltre si segnala la presenza concomitante di uno o più disturbi cognitivi che possono riguardare l'organizzazione del pensiero, il linguaggio, la memoria, le funzioni visuo-spaziali e la percezione.

CENNI STORICI ED EPIDEMIOLOGIA

Il termine Delirium (De = fuori; Lira = solco) venne coniato per primo dal medico romano Celso, il quale nel primo secolo dopo Cristo descrisse tale fenomeno come un quadro psichico temporaneo, presente durante un episodio febbrile.

Risalendo al secolo scorso il teologo Dietrich Bonhoeffer, nel 1910 attribuì al Delirium una causa prettamente esogena, definendola psicosi tossica: secondo questa visione il corpo, a seguito di un insulto proveniente dall'esterno produce quella che egli definì "autotossina", responsabile della manifestazione delirante; tale teoria, seppur non del tutto corretta, può essere considerata precursore di quello che oggi si considera uno dei meccanismi patogenetici del Delirium, ovvero sia la presenza diffusa di uno stato infiammatorio mediato da molecole endogene quali citochine e chemochine.

Giunti al 1959 si ottenne grazie al medico psichiatra Zbigniew Lipowski, la distinzione clinica tra delirium e demenza: quest'ultima, a differenza del Delirium presenta alla base cambiamenti strutturali del cervello, con insorgenza lenta e di natura irreversibile.

Verso la fine degli anni Sessanta, per mano degli psichiatri George Engel e John Romano, si assiste ad una prima correlazione tra il grado di alterazione cognitiva e il concomitante rallentamento registrato all'EEG; da questo riscontro si porranno le basi per gli studi sulla natura fisiopatologica del Delirium.

Dal punto di vista epidemiologico il Delirium risulta avere maggiore impatto nelle aree geografiche più sviluppate, fra tutte Europa e Stati Uniti. Si stima che la prevalenza del Delirium nella popolazione generale si attesti al 1-2%, per aumentare al 14-24% in pazienti con oltre 75 anni ricoverati in ambito ospedaliero.^{3,4,5} Da ciò si evince che la popolazione anziana sia la categoria maggiormente interessata a questo fenomeno, complice la maggior fragilità e la presenza di una o più comorbidità che incidono significativamente sullo sviluppo del Delirium. Nello specifico, un soggetto anziano che viene ricoverato in un reparto per acuti presenta già in anamnesi una serie di patologie croniche che rappresentano la base per lo sviluppo di fenomeni acuti, la cui manifestazione è appunto il Delirium.

Un'altra categoria di pazienti interessata al fenomeno del Delirium è quella pediatrica: in particolare i bambini dell'infanzia e della prima infanzia tendono con maggior frequenza

a sviluppare un Delirium, specie in seguito a episodi febbrili o all'utilizzo di farmaci anticolinergici. Da numerosi studi condotti in Europa e negli Stati Uniti è emerso che nei pazienti pediatrici ospedalizzati in gravi condizioni, la prevalenza del Delirium si attesta tra il 4% e il 50%.^{6,7,8}

EZIOLOGIA

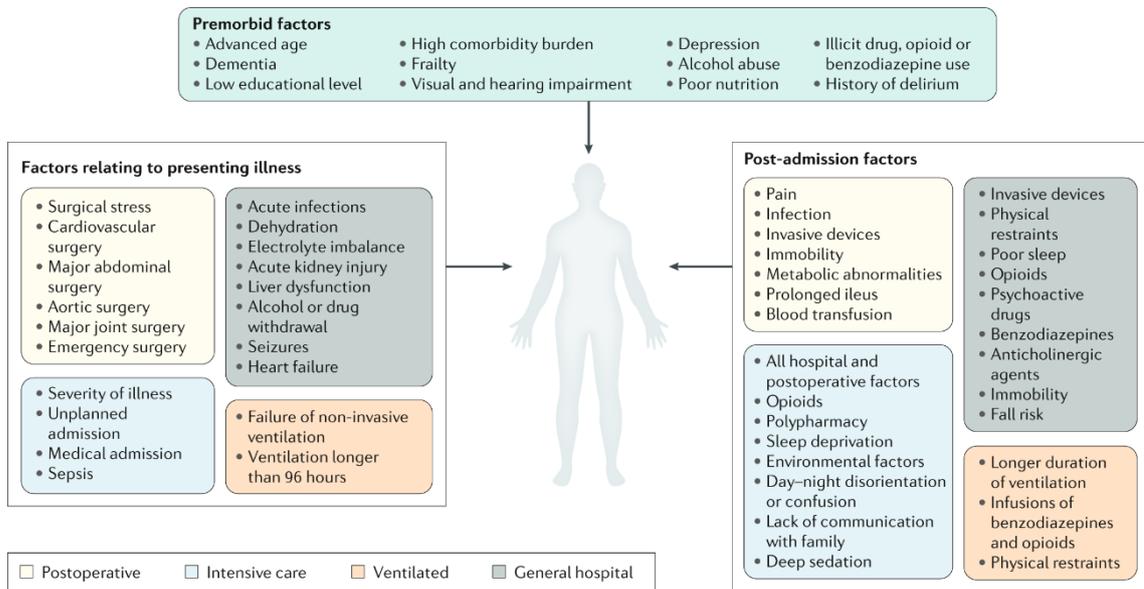
Nell'eziologia del Delirium vengono presi in esame una serie di fattori predisponenti e scatenanti, che sommati portano all'espressione del suddetto fenomeno. Per quello che riguarda i fattori predisponenti annoveriamo innanzitutto l'età avanzata e la presenza di un deterioramento cognitivo, che può assumere i connotati di una vera e propria demenza qualora le alterazioni cerebrovascolari si protraggano nel tempo.⁹

A questo si aggiunge il sesso maschile, alterazioni delle capacità visive e uditive, limitazioni sul piano funzionale e la presenza di una o più comorbidità. Tra queste ultime, citiamo fra tutte la cardiopatia ipertensiva, lo scompenso cardiaco, le patologie polmonari croniche ostruttive, l'anemia, la fibrillazione atriale e l'insufficienza renale cronica.

Per quanto concerne i fattori precipitanti annoveriamo in primis le infezioni (specie quelle respiratorie e a carico del tratto urinario), la malnutrizione e la disidratazione, il dolore e gli stress emotivi, procedure chirurgiche, il ricovero in terapia intensiva, l'utilizzo della ventilazione meccanica, l'impiego di farmaci ad attività psicotropa e quelli ad azione anticolinergica. Nello specifico, il Delirium farmaco-indotto vede nella sua genesi i meccanismi di farmacocinetica e farmacodinamica, i quali nell'anziano risultano essere spesso compromessi; da ciò ne deriva che anche a concentrazioni fisiologiche si possa incorrere in uno squilibrio che porta alla manifestazione del Delirium.¹⁰

Il rischio totale comprende sia il numero di fattori di rischio presenti in ciascun individuo, sia la loro severità. Nonostante l'eziologia di questo evento sia prevalentemente multipla, è stato dimostrato come in alcuni casi il Delirium possa insorgere da un singolo elemento causale quale l'ipossia, l'ipoglicemia¹¹ e l'antagonismo colinergico.¹²

Studi di neuroimaging mostrano come il rischio di sviluppare un Delirium sia maggiore nei soggetti con accentuata atrofia cerebrale e/o patologie a carico della sostanza bianca.¹³ Pochi sono ancora gli studi che mirano a trovare una base genetica che spieghi l'insorgenza del Delirium, tuttavia si prospetta in futuro una maggiore ricerca in tal senso.¹⁴



Fonte: Nature Reviews

FISIOPATOLOGIA

Come accennato in precedenza, la commistione di fattori predisponenti e scatenanti costituisce il substrato fisiopatologico del Delirium, che prevede al suo interno numerosi processi non ancora del tutto definiti.

Da una parte l'invecchiamento gioca un ruolo fondamentale, in quanto determina le alterazioni primordiali che anticipano i meccanismi precipitanti il Delirium: il primo squilibrio determinato dal processo di ageing si manifesta a livello cellulare tramite la perdita delle connessioni neuronali e la degenerazione delle vie colinergiche e adrenergiche¹⁵; da questa perdita di connessioni ne sussegue l'insufficiente apporto metabolico in favore delle cellule della glia, in particolare degli atrociiti.¹⁶ A questi processi si aggiunge il danno vascolare¹⁷, espresso come alterazione della perfusione, degli scambi metabolici di importanti proteine plasmatiche¹⁸, e della reattività dei piccoli vasi.

Le modificazioni che si intersecano durante l'invecchiamento, in regime di patologia acuta vanno a sommarsi a un robusto stato infiammatorio che coinvolge la produzione di citochine e chemochine da parte delle cellule della microglia. Queste molecole pro-infiammatorie danneggiano il tessuto cerebrale alterando nuovamente le connessioni neuronali, oltre che a modificare l'assetto vascolare compromettendo la perfusione ematica e l'adeguato apporto metabolico alle popolazioni cellulari.

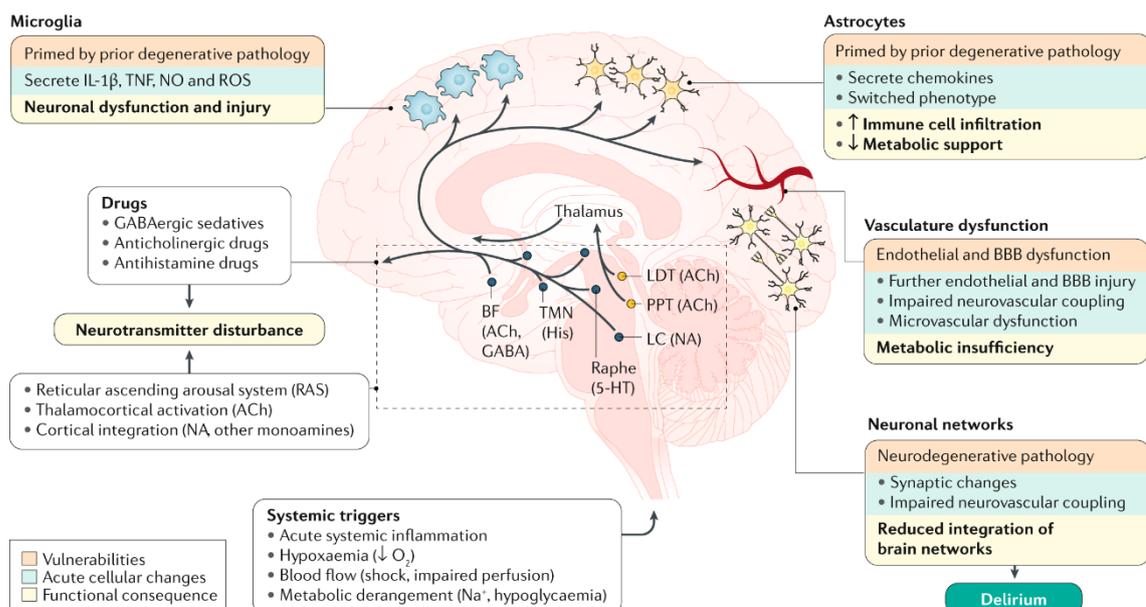
Per citare un esempio, in condizioni di sepsi o di infezione da SARS-CoV-2, il danno vascolare e la conseguente coagulopatia producono una risposta infiammatoria sistemica con rilascio di citochine a cui può far seguito il Delirium.¹⁹

Attraverso metodiche di neuroimaging come TC e RMN perfusionale, si è riscontrato che in pazienti affetti da Delirium vi fosse una concomitante riduzione del flusso ematico cerebrale e dell'ossigenazione, insieme ad alterazioni nell'uptake del glucosio.²⁰ Ulteriori studi associano la presenza di tale fenomeno ad una iperintensità della sostanza bianca²⁰, mentre mediante l'utilizzo di immagini PET-FDG è stato osservato una riduzione del metabolismo cerebrale del glucosio.²¹

Avendo riscontrato nella maggior parte dei pazienti un rallentamento del tracciato elettroencefalografico, si è andata sviluppando negli anni una delle teorie fisiopatologiche

ad oggi più quotate: essa pone come sede primaria del quadro di malattia il sistema reticolare attivatore ascendente, un complesso neuronale situato a livello del tronco encefalico. Esso, mediante l'invio di impulsi provenienti dall'ambiente esterno alla corteccia cerebrale, consente di fornire informazioni circa le variazioni ambientali e di mantenere il controllo della veglia e dell'attenzione, regolando di conseguenza il ritmo di fondo dell'EEG. Nel momento in cui l'organismo sperimenta insulti di natura esogena o endogena, si realizza uno squilibrio neurotrasmettoriale a carico delle vie colinergiche e dopaminergiche, impedendo così il normale funzionamento del sistema reticolare attivatore ascendente e compromettendo i domini cognitivi implicati nel Delirium.

Un ulteriore aspetto inerente alla fisiopatologia del Delirium riguarda i biomarcatori: essendo l'infiammazione uno dei processi chiave nella patogenesi di questo fenomeno, sono stati studiati negli ultimi anni alcuni marcatori collegati ad essa, come per esempio la proteina C reattiva (PCR) o specifiche interleuchine; sono stati inoltre valutati alcuni marker di danno cerebrale come la proteina S100B, implicata nei processi di attivazione e morte cellulare. In entrambi gli studi sono state osservate delle correlazioni con il Delirium.^{22,23} Nonostante la ricerca continui a muoversi verso l'ulteriore approfondimento dei biomarcatori, ad oggi essi non riflettono particolare utilità ai fini della diagnosi e del monitoraggio clinico.



Fonte: Nature Reviews

ASPETTI CLINICI

Nonostante l'ambiente scientifico non concordi appieno con la distinzione, dal punto di vista clinico il Delirium può assumere diversi connotati: vi può essere una presentazione che didatticamente viene chiamata ipercinetica, nella quale prevalgono l'agitazione psicomotoria, la labilità dell'umore e talvolta le allucinazioni. I pazienti affetti da questa variante reagiscono in maniera improvvisa e a volte aggressiva ad ogni stimolo tattile e uditivo.

Vi è un particolare sottotipo di Delirium ipercinetico chiamato Delirium tremens: questa forma esordisce prevalentemente di notte in individui che assumono alcolici assiduamente e che vanno incontro ad una astinenza di due o tre giorni; il termine "tremens" rimanda ai tremori che il paziente sperimenta assieme ad irrequietezza e a tutti i sintomi caratteristici del Delirium ipercinetico.

Una seconda modalità di presentazione, che è anche quella più frequente è definita ipocinetica, caratterizzata da rallentamento psico-motorio, letargia fino ad arrivare ad uno stato comatoso. Nella schiera dei pazienti affetti da un Delirium ipocinetico, il cambiamento comportamentale volto all'introversione e all'isolamento può rendere difficile la diagnosi, in quanto i sintomi possono essere scambiati con una sindrome depressiva.

In aggiunta a queste due forme vi è quella mista, dove troviamo una commistione dei sintomi iper e ipocinetici. Tra le varie forme di presentazione, il Delirium di matrice ipocinetica risulta essere quello prognosticamente più sfavorevole, in quanto associato ad una maggiore mortalità, maggior rischio di cadute e di ospedalizzazione, oltre che a una ridotta qualità della vita.²⁴

Indipendentemente dalla prevalenza di una o dell'altra, il sintomo cardine del Delirium oltre lo stato confusionale è la mancanza di attenzione: il paziente non riesce a focalizzarsi sull'argomento o sul tema che gli viene proposto durante il colloquio, perdendo facilmente la concentrazione. È inoltre assai frequente l'alterazione del ciclo sonno-veglia come manifestazione anticipatoria di un episodio di Delirium.

In termini di durata, un episodio di Delirium può variare da ore a giorni e in casi severi si può arrivare a settimane e perfino mesi; in un 20% dei pazienti con precedente Delirium è stata registrata la presenza di sintomi associati a sei mesi di distanza.²⁵

All'interno di quello che può essere definito lo spettro di presentazione del Delirium, vi è una condizione sub clinica chiamata "sindrome da Delirium attenuato": essa, riscontrabile in circa un terzo dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, non soddisfa appieno i criteri diagnostici espressi dalle varie scale di valutazione (quali il Confusion Assessment Method o l'Intensive Care Delirium Screening Checklist) e la sua genesi vede una compromissione cognitiva inferiore rispetto al Delirium. Pur non essendo associata a un outcome peggiore o a un incremento della mortalità, vi è una correlazione con una prolungata degenza ospedaliera.²⁶

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In termini di diagnosi differenziale, il Delirium può spesso venire accostato ad altre condizioni di natura prevalentemente psichiatrica: nello specifico è opportuno fare una distinzione in primis con la demenza senile, ma anche con la depressione e con i disturbi psicotici.

Prendendo in esame l'insorgenza, il Delirium è sicuramente quello con la modalità più rapida e spesso improvvisa, mentre la depressione e la demenza si caratterizzano per un esordio più graduale e dilatato nel tempo.

Per quanto riguarda l'andamento, se nel Delirium osserviamo un alternarsi di quadri più o meno severi, nella demenza senile si ha un progressivo peggioramento del quadro cognitivo, mentre sia nella depressione che nelle psicosi si osservano possibili riacutizzazioni su un andamento cronico di base.

La reversibilità è una caratteristica che accomuna Delirium e depressione, mentre disturbi psicotici e demenza senile molto raramente vanno incontro ad una reversione del quadro clinico.

I livelli di orientamento e di consapevolezza sono alterati nel Delirium, cosa che invece non troviamo nelle altre patologie poste in diagnosi differenziale.

Il pensiero può essere disorganizzato sia nel Delirium che nelle psicosi, impoverito nella demenza senile, mentre nella depressione risulta normale.

Infine paragonando i tracciati all'EEG non si osservano sostanziali alterazioni nelle condizioni esposte fatta eccezione per il Delirium, nel quale vi può essere un rallentamento dell'attività cerebrale più o meno marcato.

COMPLICANZE A BREVE E LUNGO TERMINE

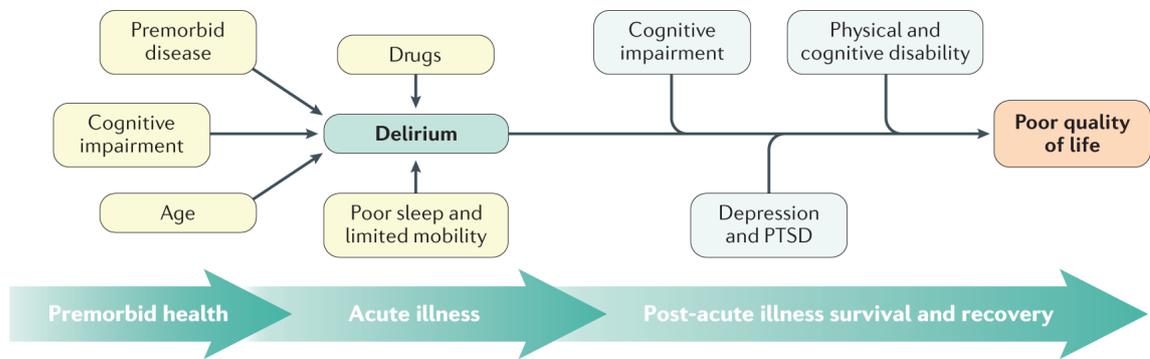
La riduzione del flusso ematico in multiple aree del cervello, come testimoniato dagli esami strumentali di neuroimaging, può condurre a delle sequele sia sul breve periodo che a distanza.

Durante un episodio di Delirium e nei momenti immediatamente successivi, lo stato di agitazione dei pazienti può rivelarsi così importante da condurli a cadute o a polmoniti da aspirazione; per quanto riguarda l'aspetto neurologico possono svilupparsi severi disturbi a carico della percezione, dell'attenzione e del linguaggio. Vi possono essere inoltre problemi di deambulazione, oltre che il perpetrarsi dell'alterazione del ciclo sonno-veglia, il quale assume i doppi connotati di causa ed effetto.

Il Delirium, oltre ad aumentare il tempo di ospedalizzazione, l'uso prolungato di farmaci sedativi e i costi sanitari, è indice di una maggiore mortalità; il tasso di mortalità a 12 mesi per i pazienti ricoverati in ospedale con Delirium varia tra il 10% e il 26%.²⁷

A questo si aggiungono i danni a lungo termine: studi clinici hanno riportato dopo un episodio di Delirium l'aumento dei marker di danno assonale²⁸, l'aumento dei marker di danno sinaptico (quando a causare il Delirium vi era un'infezione)²⁹ e un'atrofia ippocampale in coloro che erano stati ricoverati in terapia intensiva.³⁰ Nella popolazione anziana, uno stato di globale ipoperfusione associata a Delirium è correlato a un maggior rischio di istituzionalizzazione e aggravamento del quadro cognitivo, con accelerazione del declino sul piano funzionale. Un vasto studio prospettico della durata di 10 anni è andato ad esaminare pazienti a partire da 85 anni che hanno sperimentato il Delirium: da questo follow up è emersa una forte associazione tra il Delirium e la demenza, sia di nuova insorgenza ma anche il suo aggravamento qualora già preesistente.³¹ Da ciò si capisce come la demenza assuma un aspetto ambivalente, essendo essa condizione primaria per lo sviluppo del Delirium ma anche conseguenza del fenomeno stesso.

Vi è inoltre un'associazione tra il Delirium e il rischio di sviluppare problematiche psichiatriche quali depressione, sindrome da stress post traumatico e ansia.^{32,33} Tutte queste sequele impattano negativamente sulla qualità della vita del paziente³⁴ e sulle persone che se ne prendono cura una volta dimessi dal nosocomio.



Fonte: Nature Reviews

DIAGNOSI

In tema di diagnosi, è tutt'oggi presente un'elevata percentuale di pazienti affetti da Delirium che vanno incontro ad una mancata diagnosi e di conseguenza ad una inadeguata gestione terapeutica. Spesso accade che all'ingresso in pronto soccorso il personale sanitario, a causa delle scarse tempistiche a disposizione, non riesca ad inquadrare correttamente il quadro clinico, etichettando i sintomi deliranti come una manifestazione psichiatrica. Ciò determina un ritardo nella valutazione delle vere cause scatenanti e quindi nella loro tempestiva risoluzione. A conferma di questo, due studi italiani mostrano come sia in ingresso che in dimissione dall'ospedale ci sia ancora una inadeguatezza nel porre una corretta diagnosi e nella gestione successiva del paziente.^{35,36} Si ritiene in ultima analisi necessario un cambiamento circa l'approccio al paziente con Delirium, tenendo in considerazione che si tratta di una condizione di assoluta gravità che non può essere misconosciuta o addirittura sottovalutata.

Torniamo a focalizzarci sul tema di questo capitolo, affermando che per effettuare una corretta diagnosi di Delirium è necessario disporre di un'accurata anamnesi, sia patologica che farmacologica, in modo da inquadrare il paziente e conoscerne le caratteristiche.

Tenendo presente che alcuni casi di Delirium sono causati da un evento cerebrovascolare primario, possono tornare utili alcuni esami quali TC, RMN, EEG e puntura lombare. L'esecuzione di una TC non è tuttavia indicata in ogni paziente con Delirium: infatti, da uno studio di 1653 individui con Delirium (con età media di 80 anni), si è notato come solo nell'11% erano presenti reperti significativi di patologia, principalmente emorragica.³⁷ Per quanto riguarda l'impiego dell'EEG, uno studio ha rivelato come durante un episodio di Delirium vi sia un rallentamento dell'attività cerebrale occipitale, associata a una riduzione delle onde alfa e a un aumento delle onde delta e theta.³⁸ Per questi motivi si può ritenere utile l'impiego di un tracciato elettroencefalografico per valutare la severità del Delirium e lo stato cognitivo del soggetto.³⁸ L'esecuzione di una puntura lombare si può giustificare nel momento in cui si sospetti un'infezione a carico del sistema nervoso centrale o una malattia autoimmune in corso.³⁹

Perciò, tenuto conto delle limitazioni all'utilizzo degli esami sopra citati, lo strumento principale per poter porre diagnosi di Delirium è sicuramente la clinica. Tuttavia, al fine

di non avvalersi di interpretazioni soggettive, sono utili alcune scale di valutazione come la Confusion Assessment Method (CAM) o il 4AT: la prima ricalca i criteri diagnostici presenti nel DSM-V, dove si va a ricercare l'insorgenza acuta dei sintomi, il decorso fluttuante e la presenza di un deficit dell'attenzione associato a un alterato stato di coscienza e/o a una disorganizzazione del pensiero. Il metodo CAM è lo strumento di ricerca maggiormente utilizzato nella pratica clinica⁴⁰, nonostante in questo frangente detenga una bassa sensibilità qualora non vengano utilizzati gli algoritmi diagnostici predefiniti circa lo stato cognitivo del paziente.⁴¹ Il secondo metodo, di più recente utilizzo, si configura come un valido mezzo di screening, della durata di due minuti e che non necessita di un particolare addestramento.⁴² Esso indaga quattro aspetti chiave: l'orientamento spazio-temporale attraverso domande specifiche (Abbreviated Mental Test), il livello di allerta del paziente, il livello di attenzione mediante esercizi elementari (come nominare i giorni della settimana al contrario) e infine l'acuzie e le fluttuazioni dei sintomi. Dalle suddette valutazioni si ricava un punteggio che se superiore a 4 configura con buona probabilità la presenza di Delirium. In un trial controllato e randomizzato, il metodo 4AT ha rivelato una superiore sensibilità e una specificità comparabile rispetto al metodo CAM.⁴³

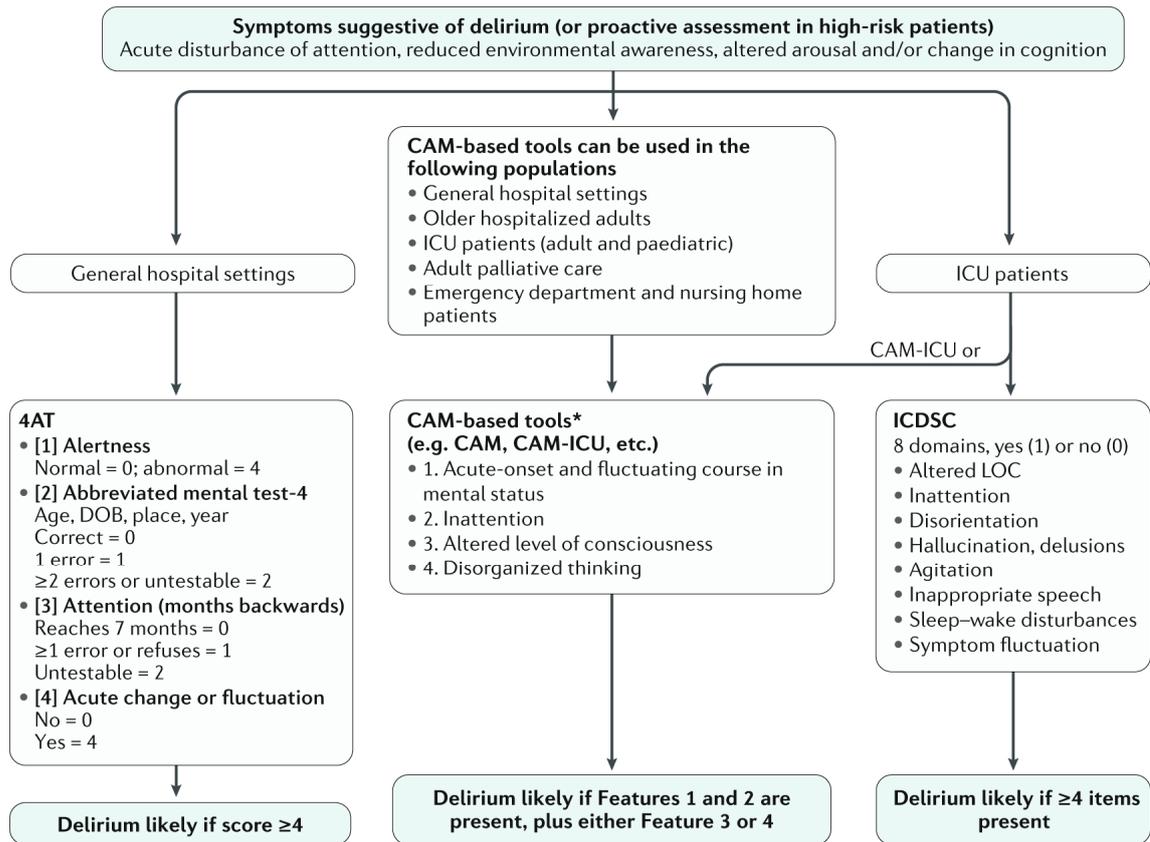
Per i pazienti ricoverati in terapia intensiva sono riconosciuti validi due test per la diagnosi di Delirium: il primo è il CAM-ICU, specializzato per pazienti gravi inclusi coloro ventilati meccanicamente.⁴⁴ In aggiunta rispetto al test utilizzato per l'area medica, quest'ultimo consta di brevi domande a risposta chiusa volte ad esaminare l'attenzione e il pensiero disorganizzato; una meta-analisi di 9 studi comprendenti 969 pazienti ha rivelato che questo metodo possiede una sensibilità dell'80% e una specificità del 96%.⁴⁵ Il secondo test è l'Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)⁴⁶, il quale comprende otto domini di valutazione: attenzione, consapevolezza, disorientamento, psicosi, rapidi cambiamenti dell'umore, cambiamenti psicomotori, disturbi del ritmo sonno-veglia e fluttuazione dei sintomi. Da una metanalisi di 4 studi comprendenti 361 pazienti è emerso che questo test detiene una sensibilità del 74% e una specificità dell'82%.⁴⁵

In aggiunta ai mezzi diagnostici già citati, esistono alcuni strumenti di screening che consentono una rapida valutazione del paziente direttamente dal letto ospedaliero. Uno di questi è il Delirium Triage Screening, nel quale si valuta la capacità del soggetto di

pronunciare la parola “pranzo” al contrario e di conseguenza la responsività nella comunicazione; questo test ha dimostrato una buona sensibilità e una discreta specificità.⁴⁷ Un altro mezzo di indagine rapida è l’Ultra Brief 2 Item Screener (UB-2), concepito per essere svolto in meno di un minuto e fondato sul rispondere a quale giorno della settimana il paziente si trovi e ripetere i mesi dell’anno al contrario; se entrambe le domande vengono risposte in maniera errata si procede con ulteriori approfondimenti.⁴⁸ Il “Simple Question for Easy Evaluation of Consciousness” (SQEEC) consiste nel chiedere al paziente di nominare un luogo in cui non sono mai stati e che gradirebbero visitare, oltre a descriverne l’eventuale itinerario; anche questo test dai primi studi ha riscontrato buona sensibilità e specificità.⁴⁹ Interessante infine la presenza di un’app su smartphone chiamata “DelApp”, la quale attraverso un sistema computerizzato fornisce un programma obiettivo in grado di testare i livelli di attenzione e responsività del paziente; essa si è rivelata valida sia nei pazienti in terapia intensiva che in area medica e ha mostrato da studi caso controllo una elevata sensibilità e una medio-alta specificità nel identificare un episodio di Delirium.⁵⁰

Per stabilire la severità del Delirium sono stati introdotti alcuni strumenti (come ad esempio il CAM-based instruments⁵¹) volti a quantificare i sintomi mediante una scala numerica; tuttavia l’unico elemento che ad oggi si correla con la severità del Delirium (e quindi con la mortalità e il declino cognitivo) è la durata del fenomeno.⁵²

Come precedentemente affermato, il paziente anziano che sperimenta il Delirium presenta un sottostante decadimento cognitivo che funge da substrato fondamentale per gli eventi acuti che determineranno i tratti deliranti. Di conseguenza, è opportuno ricordare che nel momento in cui il paziente versa in uno stato di malattia acuta, un episodio di Delirium può mascherare il decadimento cognitivo di base che il paziente già presenta. Per questo motivo è necessario attendere che il paziente rientri in uno stato di stabilità clinica per poi valutarne le effettive condizioni cognitive.



Fonte: Nature Reviews

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Nella gestione di un paziente con rischio di sviluppare un Delirium in ambito ospedaliero, un ruolo fondamentale è ricoperto dalle misure preventive non farmacologiche, come anche sostenuto dalle linee guida della Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).⁵³

Tra gli accorgimenti preventivi si pone attenzione al creare un ambiente tranquillo e rilassante provvisto di: una buona illuminazione che non consenta tuttavia la formazione di ombre (rischiando di generare allucinazioni); riferimenti temporali come grandi orologi a vista, in modo da non generare disorientamento; oggetti familiari al paziente che lo facciano sentire in un ambiente protetto. Oltre a questo, le misure preventive comprendono anche sedute periodiche di fisioterapia, adeguata idratazione e alimentazione, esercizi di stimolazione cognitiva e agevolazione non farmacologica del sonno. In una metanalisi di 14 studi interventistici effettuati mediante l'Hospital Elder Life Program (un modello di assistenza innovativo incentrato sulla prevenzione del Delirium), l'approccio di queste misure preventive in pazienti di 65 anni e oltre, ospedalizzati in terapia non intensiva, ha mostrato una riduzione del rischio di un Delirium di nuova insorgenza del 53% e una riduzione del rischio di cadute del 62%.⁵⁴ Si è riscontrato inoltre che prima dell'introduzione di tali sistemi a scopo preventivo, circa il 20% dei pazienti sviluppavano un Delirium nel post-operatorio, mentre dopo l'implementazione la percentuale scese al 4,9%.⁵⁵ Tuttavia è bene segnalare che le strategie preventive non hanno mostrato la stessa efficacia in pazienti gravemente compromessi, affetti da patologie neoplastiche, o più in generale nelle assistenze a lungo termine.⁵⁶

Parlando di trattamento, la gestione di un paziente con Delirium risulta assai complessa in quanto è necessario procedere secondo un approccio multi-step: dapprima è indispensabile riconoscere e correggere i trigger che lo hanno innescato, trattare i sintomi associati e infine valutare i rischi futuri connessi al fenomeno. In tal senso, si stanno sviluppando dei protocolli assistenziali che mirano ad una gestione veloce ed efficace dei pazienti con Delirium: uno di questi è il TIME (Think, Investigate, Manage, Engage), nel quale si mira ad effettuare le necessarie azioni terapeutiche entro le prime due ore dalla diagnosi, agendo anche sulle possibili complicanze e sequele associate.⁵⁷ Altri

importante è la formazione del personale sanitario al fine di garantire un'adeguata assistenza di fronte ad una condizione (il Delirium appunto), ancora oggi non del tutto ben inquadrata: una review sistematica comprendente 42 studi ha mostrato come nel 90% dei casi gli interventi di educazione formativa abbiano portato un considerevole beneficio nella gestione della cura del paziente, specie per quanto concerne la scelta del trattamento.⁵⁸

Per quanto tuttora non sia supportato da robuste evidenze scientifiche e non vi sia un chiaro riferimento nelle linee guida, l'approccio farmacologico risulta un'arma indispensabile nei casi in cui i sintomi del Delirium si manifestino in maniera importante, mettendo a rischio l'incolumità del paziente o impedendo l'esecuzione di procedure essenziali alla sua salute. Il razionale dell'approccio farmacologico prevede che si cominci inserendo un solo farmaco a basse dosi, in modo da evitare interazioni ed effetti avversi; procedere poi ad una rapida titolazione del farmaco per raggiungere la dose terapeutica efficace e proseguire con essa per circa 2-3 giorni.

La scelta del farmaco è incentrata nel selezionare molecole con bassa attività colinergica: tra i farmaci maggiormente impiegati vi è l'aloiperidolo, appartenente alla famiglia degli antipsicotici di prima generazione (detti anche tipici). Esso agisce come antagonista dei recettori dopaminergici di tipo 2 e una volta somministrato (la via endovenosa è quella più efficace), esercita il suo effetto rapidamente determinando scarsi effetti collaterali se utilizzato a basse dosi. Qualora si presentassero, i più comuni effetti collaterali sono i cosiddetti sintomi extrapiramidali, vale a dire rigidità muscolare, tremori e difficoltà nella deambulazione. Dal momento che l'aloiperidolo può dare anche disturbi al sistema cardiocircolatorio (come aritmie o ipotensione), è necessario far svolgere al paziente un ECG e controllare gli elettroliti prima di cominciare il trattamento. In alternativa, sono di uso comune gli antipsicotici atipici (ovvero di seconda generazione), quali ad esempio il risperidone o la quetiapina: essi agiscono mediante un meccanismo di duplice antagonismo, sia sui recettori della dopamina sia su quelli della serotonina. Il risperidone viene consigliato qualora fossero necessarie alte dosi di aloiperidolo, oppure in pazienti a grave rischio di sviluppare disturbi cardiaci o extrapiramidali per effetto dello stesso aloiperidolo. Nei pazienti anziani affetti da demenza severa viene sconsigliato l'utilizzo degli antipsicotici atipici (in particolare l'olanzapina) in quanto possono determinare ipersedazione con peggioramento dello stato confusionale. Vi è poi l'aripiprazolo, un

antipsicotico atipico di terza generazione, la cui efficacia si è dimostrata comparabile a quella dell'aloiperidolo e con in più il mancato sviluppo di sintomi extrapiramidali. Esso agisce mediante un meccanismo ambivalente nei confronti dei recettori dopaminergici di tipo 2: si è riscontrato come per alcune sottopopolazioni recettoriali funga da agonista parziale mentre per altre funga da antagonista; il suo ruolo è dunque di modulatore dell'attività dopaminergica in risposta alle variazioni di concentrazione di tale neurotrasmettitore. Tuttavia sono ancora presenti scarsi dati in letteratura circa l'impiego su larga scala del suddetto aripiprazolo. Vi sono infine le benzodiazepine, le quali ricoprono un ruolo marginale in quanto vengono impiegate in caso di Delirium da astinenza alcolica o da farmaci (Delirium tremens), oppure qualora il paziente non tolleri o non risponda efficacemente agli antipsicotici.

Come già accennato l'approccio farmacologico, nonostante si ritenga necessario nei casi di estrema gravità dove i sintomi non consentono un approccio conservativo, non detiene sostanziali studi in merito a riduzione della durata e della severità del Delirium: una review di Cochrane del 2018 riporta che in 727 pazienti ricoverati non in terapia intensiva, l'effetto degli antipsicotici non influiva significativamente sulla mortalità e sulla risoluzione dei sintomi⁵⁹; allo stesso modo, una seconda review del 2019 esprime la mancata efficacia degli antipsicotici in termini di ospedalizzazione e severità dei sintomi.⁶⁰ Sono in corso numerosi altri studi per valutare in maniera approfondita l'utilizzo di farmaci volti a trattare le singole manifestazioni del Delirium, come agitazione e psicosi.

Oltre all'approccio farmacologico è possibile mettere in atto strategie di tipo non farmacologico che pur non impattando significativamente sulla durata del Delirium, riducono i tempi di ospedalizzazione e migliorano le funzioni esecutive del paziente: queste strategie prevedono ad esempio attività di stimolazione neurocognitiva volte a ripristinare i domini quali la memoria e l'attenzione⁶¹; vi sono inoltre degli studi incentrati sul miglioramento del sonno attraverso protocolli specifici che prevedono l'uso di tappi acustici, terapia luminosa e stanze di degenza specializzate.^{62,63}

In definitiva il Delirium deve essere inquadrato non come una singola manifestazione di carattere psichiatrico ma come una vera e propria sindrome che necessita un approccio terapeutico multimodale; in questo contesto, nonostante la via farmacologica non sia da

prediligere nel trattamento di prima linea del Delirium, vi è concordanza nella sua applicazione laddove altre misure di natura non farmacologica si siano rivelate insufficienti.⁶⁴

PARTE SPERIMENTALE

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il Delirium si configura come la manifestazione clinica di un evento acuto, occorso principalmente nel paziente anziano e fragile. In questo studio pilota sperimentale retrospettivo ci si pone l'obiettivo di analizzare, in una popolazione di grandi anziani, come si arrivi allo sviluppo del Delirium e come esso sia implicato nel ricovero presso un reparto per acuti, tenendo in considerazione le caratteristiche cliniche del paziente, le patologie croniche e gli eventi precipitanti connessi al fenomeno.

MATERIALI E METODI

Per la realizzazione di questo studio sono stati presi in esame pazienti provenienti da pronto soccorso e successivamente inviati presso il reparto di geriatria dell'ospedale Santa Croce di Fano nel periodo tra gennaio e marzo 2022.

Di questi, sono stati esclusi pazienti affetti da patologia oncologica in fase terminale e coloro che versavano in stato comatoso. Come criterio di inclusione sono stati selezionati pazienti che hanno sviluppato un Delirium a partire dal pronto soccorso o successivamente all'interno del reparto per acuti.

Per ciascuno di questi pazienti sono stati registrati i parametri vitali all'ingresso in reparto (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione e temperatura corporea); il numero e le tipologie di farmaci assunti prima e dopo la degenza (antiipertensivi, cardiologici, antiaggreganti, anticoagulanti, respiratori, ipoglicemizzanti, statine, inibitori di pompa protonica, antipsicotici, benzodiazepine); le patologie croniche presenti in anamnesi e quelle acute che hanno portato al ricovero (per le patologie croniche sono state incluse fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, BPCO, insufficienza renale cronica e demenza; mentre nelle patologie acute sono state incluse polmoniti, scompenso cardiaco acuto, riacutizzazione della BPCO, insufficienza renale acuta, ictus e infezioni delle vie urinarie); i dati laboratoristici rilevati prima e dopo il trattamento ospedaliero (creatinina, ntproBNP, globuli bianchi, emoglobina, albumina, PCR, procalcitonina, TSH, sodio, potassio, pH, pO₂, pCO₂, lattati, bicarbonati); gli esiti degli esami strumentali (ECG, Rx torace o TC torace, eco addome, TC cerebrale) e infine l'avvenuto decesso o meno del paziente.

A questo si aggiunge il calcolo della media e della deviazione standard per i parametri vitali, per i giorni di ospedalizzazione e per il numero di farmaci all'ingresso e in dimissione. E' stata calcolata inoltre la prevalenza delle patologie croniche presentate all'anamnesi, sia singolarmente che in combinazione tra loro.

Per ciò che riguarda i dati laboratoristici sono stati presi in esame alcuni parametri e si è andati a valutare la prevalenza di quelli con valori oltre un determinato cut off: nello specifico, creatinina superiore a 1.2mg/dl, ntproBNP maggiore di 3000, emoglobina inferiore a 10mg/dl e infine le disionie riguardanti sodio e potassio. Infine, sono stati

valutati emocolture ed urinocolture in quanto esami funzionali all'inquadramento diagnostico dei singoli pazienti.

Si specifica che questo studio pilota è di natura retrospettiva, di conseguenza è stato possibile avere accesso a tutti i file relativi al ricovero dei singoli pazienti.

RISULTATI E DISCUSSIONE

	TOTALE (N=27)
ETA' (media; DS)	91±5
SESSO MASCHILE (n; %)	9; (33%)
GIORNI DI OSPEDALIZZAZIONE (media; DS)	11±4,65
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA (media; DS)	128±20
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA (media; DS)	75±10
FREQUENZA CARDIACA (media; DS)	82±15
SATURAZIONE DI OSSIGENO (media; DS)	95±0,04
TEMPERATURA (media; DS)	36,7±0,64
FARMACI ALL'INGRESSO (media; DS)	8±3
FARMACI IN DIMISSIONE (media; DS)	6±4
MORTALITA' (n; %)	2; (7,41%)

Tabella 1. Caratteristiche cliniche del campione esaminato

I pazienti inclusi in questo studio sono 27, con prevalenza del sesso femminile (66%); l'età media riscontrata è di 93 anni con una deviazione standard di 6,056; i giorni di ospedalizzazione si sono attestati tra i 4 e i 21 con media di 11,11 e deviazione standard di 4,65.

Per ciò che riguarda i parametri vitali registrati all'ingresso in reparto, i valori pressori non hanno riscontrato particolari alterazioni, così come la frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno, compatibilmente con il profilo di un paziente grande anziano. Andando snocciolare i dati, osserviamo che la pressione sistolica media sia di 128 mmHg con una deviazione standard di 20 mmHg; la pressione diastolica media fa registrare un valore di 75 mmHg con deviazione standard di 10mmHg; la frequenza cardiaca media si attesta a un ritmo di 82 bpm e deviazione standard di 15 bpm. Interessanti i dati relativi alla saturazione di ossigeno e alla temperatura corporea: il primo dato mostra una media del 95% con deviazione standard di 0,04%; questo significa che nonostante i pazienti venissero ricoverati in un reparto per acuti e considerando le pluripatologie a carico, il livello di ossigenazione risulta essere assolutamente conforme con la normalità per la fascia di età considerata. Anche i valori medi della temperatura (36,7° con DS di 0,64°) ci espongono un quadro di sostanziale normalità obiettiva: ciò contrasta ampiamente con le attuali condizioni cliniche dei pazienti che pur non presentando febbre o alterazioni dell'ossigenazione, versavano in uno stato di malattia severo e di grande criticità, come poi rivelato dalle indagini laboratoristiche e strumentali.

Non meno rimarcabile è quanto concerne la terapia farmacologica: all'ingresso in reparto i pazienti presentavano in anamnesi una polifarmacoterapia con una media di otto farmaci ciascuno, dove l'antipsicotico (come osserveremo in seguito) rappresenta la classe maggiormente prescritta assieme ai farmaci cardiologici e antiipertensivi. In uscita osserviamo una netta riduzione del carico farmacologico portando la media a sei molecole, in particolare sia l'antipsicotico che le benzodiazepine sono state ridotte nella lista dei farmaci consigliati una volta terminata la degenza ospedaliera.

Riportiamo infine il dato riguardante la mortalità: dei 27 pazienti ricoverati con Delirium, solo due sono andati incontro al decesso. Nello specifico, si tratta degli unici due pazienti i quali presentavano un quadro di decadimento cognitivo severo, frutto di una storia clinica nota per disturbi comportamentali già presenti in passato. I restanti pazienti sono

sopravvissuti nonostante le multiple comorbidità, associate a un declino cognitivo più o meno avanzato.

Si riportano nella pagina seguente le tabelle illustranti le patologie dei pazienti esaminati.

	TOTALE (N=27)
FIBRILLAZIONE ATRIALE (n; %)	13; (48,15%)
SCOMPENSO CARDIACO (n; %)	9; (33,33%)
BPCO (n; %)	3; (11,11%)
IRC (n; %)	8; (29,63%)
DEMENZA (n; %)	24; (88,88%)
FA + BPCO (n; %)	2; (7,41%)
SCOMPENSO + IRC (n; %)	4; (14,81%)

Tabella 2. Patologie croniche presenti all'anamnesi

	TOTALE (N=27)
POLMONITE (n; %)	11; (40,74%)
SCOMPENSO CARDIACO ACUTO (n; %)	5; (20,83%)
BPCO RIACUTIZZATA (n; %)	0
IRA (n; %)	3; (11,11%)
ICTUS (n; %)	2; (7,41%)
IVU (n; %)	10; (37,04%)

Tabella 3. Patologie acute che hanno portato al ricovero

Tutti i pazienti inclusi nello studio presentavano in anamnesi un deterioramento cognitivo variabile e in aggiunta una o più comorbidità: il 48,15% presentava fibrillazione atriale, il 33,33% scompenso cardiaco, l'11,11% BPCO, il 29,63% insufficienza renale cronica.

Tra le patologie acute che hanno portato al ricovero in reparto annoveriamo in primis le infezioni, con prevalenza di polmoniti (40,74%) e infezioni del tratto urinario (37,04%); successivamente si segnala nel 20,74% dei casi una riacutizzazione dello scompenso cardiaco e infine nell'11,11% la comparsa di insufficienza renale acuta. Si deduce da quanto riportato che si è di fronte ad una categoria di pazienti estremamente fragili, le cui condizioni di equilibrio possono essere turbate da molteplici quadri patologici a carico di apparati già parzialmente compromessi.

È interessante osservare come nessuno dei pazienti esaminati presentasse patologie prettamente psichiatriche: il decadimento cognitivo pressoché onnipresente non coincide con disturbi della sfera psichica di nuova insorgenza, perciò gli episodi di Delirium riscontrati in questi pazienti non hanno a che fare con un substrato psichiatrico bensì organico.

Al quadro riguardante l'anamnesi patologica remota e prossima, si aggiunge la tabella sottostante nella quale vengono analizzati i farmaci assunti all'ingresso in reparto.

	TOTALE (N=27)
ANTIIPERTENSIVI (n; %)	22; (81,48%)
CARDIOLOGICI (n; %)	15; (55,55%)
ANTIAGGREGANTI (n; %)	9; (33,33%)
ANTICOAGULANTI (n; %)	12; (44,44%)
RESPIRATORI (n; %)	2; (7,41%)
IPOGLICEMIZZANTI ORALI (n; %)	4; (14,81%)
INSULINA (n; %)	2; (7,41%)
STATINE (n; %)	12; (44,44%)
INIBITORI DI POMPA PROTONICA (n; %)	11; (40,74%)

Tabella 4. Farmaci assunti dai pazienti prima del ricovero

Questa tabella illustra la terapia farmacologica dei pazienti all'ingresso in reparto. Come è possibile osservare, la maggior parte dei pazienti (22 su 27) faceva uso di farmaci antiipertensivi: era infatti noto come una delle condizioni anamnestiche fosse proprio la cardiopatia ipertensiva, la quale veniva poi associata a problematiche di secondo livello come lo scompenso cardiaco congestizio.

Una seconda classe di farmaci che per l'appunto andava a coprire eventi di natura cardiovascolare è rappresentata dai diuretici, dai beta bloccanti e dagli antiaritmici (racchiusi in tabella con il nome di farmaci cardiologici). L'abbondante ricorso a farmaci di questo tipo è spiegata dall'elevata prevalenza di comorbidità quali fra tutte la fibrillazione atriale e il già citato scompenso cardiaco, entrambe condizioni assai frequenti nel grande anziano.

Il 33,33% dei pazienti assumeva farmaci antiaggreganti, specie come forma di prevenzione secondaria per eventi cardiovascolari; il 44,44% assumeva farmaci

anticoagulanti, indispensabili in coloro che presentavano in anamnesi una fibrillazione atriale con elevato rischio tromboembolico.

Oltre a quelli citati, vi sono altre categorie di farmaci che i pazienti assumevano prima del ricovero e che rendono l'idea delle molteplici comorbidità presenti all'anamnesi: vi sono le statine (con prevalenza del 44,44%), il cui utilizzo entra in gioco nell'ipercolesterolemia non controllata dai soli regimi alimentari; vi sono gli ipoglicemizzanti, con in testa quelli orali (prevalenza del 14,81%) che, insieme all'insulina, svolgono un ruolo fondamentale nei pazienti affetti da diabete mellito; vi sono poi gli inibitori di pompa protonica (prevalenza del 40,74%), una classe di farmaci ampiamente utilizzata, talvolta anche senza indicazione, che vede la sua azione espletarsi in varie condizioni cliniche quali reflusso gastroesofageo e ulcere gastrointestinali.

TOTALE (N=27)	T0	T1
ANTIPSICOTICI (n; %)	15; (55,55%)	13; (48,15%)
BENZODIAZEPINE (n; %)	9; (33,33%)	4; (14,81%)

Tabella 5. Farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale assunti prima del ricovero (T0) e consigliati al momento della dimissione (T1)

Una menzione particolare va dedicata ai farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale: come è possibile osservare dalla tabella, più della metà dei pazienti esaminati (il 55,55%) assumeva prima del ricovero uno o più antipsicotici. Questi ultimi sono stati prescritti poiché la maggior parte dei pazienti sperimentava già un declino cognitivo le cui manifestazioni necessitavano di un controllo farmacologico al fine di mantenere l'equilibrio psicofisico. Vi è poi un 33,33% che assumeva benzodiazepine per il controllo di stati ansiosi o per il trattamento dell'insonnia.

Al termine della degenza osserviamo una riduzione in entrambi le componenti: la percentuale dei pazienti a cui viene consigliato l'antipsicotico scende al 48,15%, mentre quella riferita all'uso delle benzodiazepine scende al 14,81%.

Di seguito viene illustrata la tabella inerente ai dati laboratoristici.

TOTALE (N=27)	T0	T1
CREATININA > 1,2 mg/dL (n; %)	9; (33,33%)	6; (22,22%)
ntproBNP > 3000 (n; %)	22; (81,48%)	14; (53,84%)
EMOGLOBINA < 10 g/L (n; %)	10; (37,03%)	5; (18,51%)
PCR > 10 mg/L (n; %)	17; (62,96%)	2; (7,40%)
PROCALCITONINA > 0,05 ng/ml (n; %)	26; (96,29%)	22; (81,48%)
SODIO <135mEq/ >145mEq (n; %)	9; (33,33%)	9; (33,33%)
POTASSIO <3,5mEq/ >5mEq (n; %)	11; (40,74%)	5; (18,61%)

Tabella 6. Dati laboratoristici in regime di ricovero ospedaliero

Questa sopra riportata, configura i dati laboratoristici in ingresso e in uscita dei singoli pazienti. T0 rappresenta i primi valori riscontrati all'interno del reparto, mentre T1 gli ultimi dati ottenuti prima della dimissione.

Il primo parametro che merita attenzione è l'ntproBNP: si è andati a valutare in quanti individui il valore di esso superasse quota 3000 e dai calcoli si evince che la percentuale arriva al 81,48%; questo dato denota come l'impegno cardiaco in questi pazienti sia assai frequente, sia in relazione a una diagnosi pregressa di scompenso cardiaco, sia ad una riacutizzazione occorsa durante la permanenza in reparto.

Un secondo dato che merita attenzione è la creatinina: essa, nel 33,33% dei pazienti esaminati si attesta sopra 1.2 mg/dl; ciò ci fa intendere come in quasi la metà del campione vi sia un'alterazione della funzionalità renale talvolta non segnalata all'anamnesi.

Anche l'anemia è una condizione assai frequente, come già si può sospettare in un grande anziano affetto da multiple comorbidità; il 37,03% dei pazienti esaminati presentano un'emoglobina inferiore a 10 g/l.

Sono rimarcabili anche i dati inerenti agli elettroliti sodio e potassio, in quanto in entrambi i casi osserviamo alterazioni in eccesso o in difetto: nello specifico il 33,33% dei pazienti presenta una sodiemia al di fuori del range di normalità (135-145mmEq), mentre il 40,74% presenta alterazioni della kaliemia (i cui valori normali sono compresi tra 3,5 e 5 mmEq). Molti dei deliri di natura ipocinetica sono dovuti ad una iposodiemia, prevalentemente secondaria a uso di diuretici e antiepilettici; i casi che invece abbiamo riscontrato nel nostro reparto hanno tutti uno stampo ipercinetico, i quali vedono nell'ipopotassiemia l'alterazione ionica più frequente in assoluto.

A testimonianza del fatto che alla base del Delirium vi sia uno stato infiammatorio lo confermano i valori elevati di PCR e procalcitonina: per il primo dato è stata riscontrata una prevalenza sopra il valore soglia del 62,96% con media assoluta di 28,89 mg/L, mentre la procalcitonina, espressione di uno stato infettivo di stampo batterico, risulta maggiore del cut off di 0,05 ng/ml nel 96,29% dei casi, con una media di 2 ng/ml. Annotiamo infine che la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio presentano una condizione di ipoalbuminemia.

Ciò che risulta importante sottolineare sono i dati laboratoristici raccolti in uscita. Ciò che è emerso è che la prevalenza dei pazienti con valori alterati di creatinina e di ntproBNP si è ridotta per entrambi: l'ntproBNP sopra 3000 è passato dal 81,48% al 53,84% dei casi, mentre la creatinina sopra 1,2 mg/dL dal 33,33% al 22,22%. Anche le disionie legate al potassio hanno subito un notevole miglioramento: esse infatti si sono più che dimezzate, passando da una prevalenza del 40,74% a una finale del 18,61%. Non esenti da normalizzazione i valori di emoglobina durante la degenza, in quanto se all'ingresso coloro che presentavano un livello di emoglobina sotto a 10 g/L erano il 37,03%, in uscita erano il 18,51%. Eclatante infine come la PCR abbia visto un abbattimento dei valori sopra soglia, passando da una prevalenza del 62,96% a una del 7,40%; non altrettanto ampia ma comunque degna di nota la riduzione della percentuale di pazienti con valori anormali di procalcitonina, il cui valore scende dal 96,29% al 81,48%.

La valutazione strumentale che prevedeva il tracciato elettrocardiografico, l’Rx torace (e/o la TC torace), l’ecografia addominale e la TC cerebrale ha messo in luce i seguenti dati: dei 27 pazienti totali, 18 presentavano alterazioni del ritmo all’ECG e 13 di questi entravano in reparto con diagnosi di fibrillazione atriale; uno solo presentava segni di ischemia cardiaca.

Per il comparto polmonare si riscontrava in 3 dei 27 pazienti la presenza di un singolo focolaio polmonitico, in 6 la presenza di focolai multipli o di una interstiziopatia, in 3 la presenza di versamento pleurico e in 8 un quadro complesso caratterizzato da addensamento polmonare e versamento pleurico.

Infine per quanto riguarda l’accertamento tramite TC cerebrale, 6 pazienti presentavano reperti ascrivibili ad una pregressa ischemia, mentre uno mostrava un quadro compatibile con ictus in corso di ricovero.

CONCLUSIONI

Sulla base di quanto analizzato possiamo affermare che il Delirium, contrariamente a quanto si sosteneva in passato, non è un evento di stampo psichiatrico; esso vede la sua presenza come la risultante di una o più alterazioni organiche, che si manifestano con disturbi della sfera cognitiva e con tutti i sintomi ascrivibili al Delirium. Questo avviene poiché siamo davanti a una categoria di pazienti grandi anziani, affetti da demenza e che di conseguenza non sono in grado di manifestare una problematica organica, come ad esempio un'infezione, mediante i segni e i sintomi caratteristici: lo testimonia il fatto che nessuno dei pazienti presentasse febbre o tosse produttiva all'esame obiettivo. La loro condizione di fragilità impedisce di esternare i processi patologici a carico dell'organismo mediante le modalità di presentazione usuali.

È cruciale sottolineare come nel paziente anziano la sola presenza di demenza sia condizione necessaria ma non sufficiente allo sviluppo di un Delirium, in quanto non tutti gli individui ricoverati con demenza manifestano Delirium ma tutti coloro che lo hanno avuto presentano all'anamnesi un declino delle funzioni cognitive.

A questo proposito ci sono tre aspetti fondamentali che sono emersi da questo studio: il primo riguarda la polifarmacoterapia. È risaputo che l'azione dei farmaci, soprattutto quelli con attività anticolinergica, possa andare ad alterare nei pazienti fragili i domini cognitivi tramite i meccanismi descritti sopra; il fatto che la maggior parte dei pazienti abbia visto una riduzione del carico farmacologico spiega come alcune molecole risultino inappropriate o addirittura dannose, in quanto talvolta contribuiscono esse stesse allo stato di sopore o di agitazione dei pazienti.

Il secondo aspetto emerso ha a che fare con gli squilibri elettrolitici: sia il sodio ma in particolar modo il potassio entra in gioco nella patogenesi del Delirium qualora ci si imbatte in una disionia severa. Infatti, pur non essendo causa diretta della manifestazione delirante, uno sbilanciamento a carico del comparto ionico è in grado di generare alterazioni metaboliche e non solo. La correzione dell'ipokalemia è sicuramente un processo cruciale per ristabilire l'omeostasi e di conseguenza evitare l'aggravarsi di fenomeni avversi a carico dell'organismo, come ad esempio aritmie cardiache potenzialmente fatali.

Il terzo e ultimo concetto fondamentale riguarda il principale fattore scatenante l'insorgenza del Delirium: si è riscontrato che la causa acuta più frequente nei pazienti analizzati sia quella infettiva, con al primo posto le polmoniti e successivamente le infezioni a carico delle vie urinarie. Questo dato ricalca i risultati pervenuti nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, andando ancora una volta a confermare che alla base dell'episodio delirante si trova sempre un substrato patologico di natura organica, la cui acuzie non si manifesta mediante i canoni classici della patologia bensì con alterazioni sul piano cognitivo-comportamentale.

In ultima analisi ribadiamo come il dato sulla mortalità sia emblematico, in quanto nonostante la grande fragilità dei soggetti ricoverati si è riusciti a sventare il decesso in quasi la totalità dei casi, grazie all'azione tempestiva sulle problematiche acute che hanno portato al ricovero.

Possiamo dunque considerare il Delirium come un forte campanello di allarme che ci esorta a indagare la condizione patologica sottostante che l'ha generato. È necessario dunque attuare un approccio di tipo olistico sulla gestione del paziente ponendo grande attenzione allo stato di fragilità in cui versa, in quanto trattare efficacemente le molteplici comorbidità non significa solo salvargli la vita ma anche prevenire la comparsa di eventi avversi come il Delirium, che impattano negativamente sulla prognosi e sulla qualità di vita del paziente.

La sfida del futuro sarà comprendere ancora più a fondo i meccanismi fisiopatologici alla base di questo fenomeno, così da ridurre o ancor meglio prevenire i danni collaterali di eventi patologici acuti.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ American Psychiatry Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5. American Psychiatric Publishing 2013.
- ² American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder (5th edn) (DSM-5). Washington, DC: APA Press, 2013
- ³ Bellelli G, et al. Italian intersociety consensus on prevention, diagnosis, and treatment of delirium in hospitalized older persons. *Eur Geriatr Med* (2017)
- ⁴ Hsieh SJ, Ely EW, Gong MN. Can intensive care unit delirium be prevented and reduced? Lessons learned and future directions. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:648–56
- ⁵ Han JH, Wilson A, Ely EW. Delirium in the older emergency department patient: a quiet epidemic. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:611–31
- ⁶ Wilson J.E. et al. Delirium. *Nat. Rev.* (2020)
- ⁷ Janssen, N. J. et al. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale, the delirium rating scale 88, and the delirium rating scale-revised R-98. *Intensive Care Med.* 37, 1331–1337 (2011).
- ⁸ Traube, C. et al. Cornell assessment of pediatric delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU*. *Crit. Care Med.* 42, 656–663 (2014).
- ⁹ Gross, A. L. et al. Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Arch. Intern. Med.* 172, 1324–1331 (2012).
- ¹⁰ Bellelli G. Il delirium. *Rivista SIMG* 2020;27(5):40-43.
- ¹¹ Engel, G. L. & Romano, J. Delirium II Reversibility of the electroencephalogram with experimental procedures. *Arch. Neuro Psychiatr.* 51, 378–392 (1944).
- ¹² Itil, T. & Fink, M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J. Nerv. Ment. Dis.* 143, 492–507 (1966).

- ¹³ Nitchingham, A., Kumar, V., Shenkin, S., Ferguson, K. J. & Caplan, G. A. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 1458–1478 (2018).
- ¹⁴ McCoy, T. H. Jr. Hart, K., Pellegrini, A. & Perlis, R. H. Genome-wide association identifies a novel locus for delirium risk. *Neurobiol. Aging* 68, 160.e9–160.e14 (2018).
- ¹⁵ Tijms, B. M. et al. Alzheimer’s disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol. Aging* 34, 2023–2036 (2013).
- ¹⁶ Hasel, P. et al. Neurons and neuronal activity control gene expression in astrocytes to regulate their development and metabolism. *Nat. Commun.* 8, 15132 (2017).
- ¹⁷ Sweeney, M. D., Kisler, K., Montagne, A., Toga, A. W. & Zlokovic, B. V. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat. Neurosci.* 21, 1318–1331 (2018).
- ¹⁸ Yang, A. C. et al. Physiological blood-brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis. *Nature* 583, 425–430 (2020).
- ¹⁹ The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 7, e425 (2020).
- ²⁰ Haggstrom, L., Welschinger, R. & Caplan, G. A. Functional neuroimaging offers insights into delirium pathophysiology: a systematic review. *Australas. J. Ageing* 36, 186–192 (2017).
- ²¹ Haggstrom, L. R., Nelson, J. A., Wegner, E. A. & Caplan, G. A. 2-(18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in delirium. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37, 3556–3567 (2017).
- ²² Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Ann Intensive Care* 2012 Dec 27;2(1):49-5820-2-49.
- ²³ McGrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely EW, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15(2):R78.

- ²⁴ Bellelli G, Carnevali L, Corsi M, et al. The impact of psychomotor subtypes and duration of delirium on 6-month mortality in hip-fractured elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018.
- ²⁵ Cole, M. G., Ciampi, A., Belzile, E. & Zhong, L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing* 38, 19–26 (2009).
- ²⁶ Serafim RB, Soares M, Bozza FA, et al. Outcome of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2017; 21: 179.
- ²⁷ J. McCusker, M. Cole; M. Abrahamowicz; F. Primeau; E. Belzile, Delirium predicts 12-month mortality., in *Arch Intern Med*, vol. 162, n. 4, Feb 2002, pp. 457-63.
- ²⁸ Halaas, N. B. et al. Neurofilament light in serum and cerebrospinal fluid of hip fracture patients with delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 46, 346–357 (2018).
- ²⁹ Peters van Ton, A. M., Verbeek, M. M., Alkema, W., Pickkers, P. & Abdo, W. F. Downregulation of synapse associated protein expression and loss of homeostatic microglial control in cerebrospinal fluid of infectious patients with delirium and patients with Alzheimer’s disease. *Brain Behav. Immun.* (2020).
- ³⁰ Semmler, A. et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 62–69 (2013).
- ³¹ Davis, D. H. et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain* 135, 2809–2816 (2012).
- ³² Girard, T. D. et al. Risk factors for posttraumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit. Care* 11, R28 (2007).
- ³³ Jackson, J. C. et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2, 369–379 (2014).
- ³⁴ Hopkins, R. O., Weaver, L. K., Chan, K. J. & Orme, J. F. Jr. Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 1005–1017 (2004).

- ³⁵ Bellelli G, Nobili A, Annoni G, Morandi A, Djade CD, Meagher DJ, et al. Underdetection of delirium and impact of neurocognitive deficits on in-hospital mortality among acute geriatric and medical wards. *Eur J Intern Med* 2015;26:696–704.
- ³⁶ Bellelli G, Morandi A, Zanetti E, Bozzini M, Lucchi E, Terrasi M, et al. Recognition and management of delirium among doctors, nurses, physiotherapists, and psychologists: an Italian survey. *Int Psychogeriatr* 2014;26:2093–102.
- ³⁷ Hijazi, Z., Lange, P., Watson, R. & Maier, A. B. The use of cerebral imaging for investigating delirium aetiology. *Eur. J. Intern. Med.* 52, 35–39 (2018).
- ³⁸ Thomas, C. et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci.* 9, 86 (2008).
- ³⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 157. Risk reduction and management of delirium: a national clinical guideline. SIGN (2019).
- ⁴⁰ Hshieh, T. T., Inouye, S. K. & Oh, E. S. Delirium in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 36, 183–199 (2020).
- ⁴¹ Heinrich, T. W., Kato, H., Emanuel, C. & Denson, S. Improving the validity of nurse-based delirium screening: a head-to-head comparison of nursing delirium-screening scale and short confusion assessment method. *Psychosomatics* 60, 172–178 (2019).
- ⁴² Bellelli, G. et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 43, 496–502 (2014).
- ⁴³ Shenkin, S. D. et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med.* 17, 138 (2019).
- ⁴⁴ Ely, E. W. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 29, 1370–1379 (2001).
- ⁴⁵ Gusmao-Flores, D., Salluh, J. I., Chalhub, R. A. & Quarantini, L. C. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium

screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit. Care* 16, R115 (2012).

⁴⁶ Bergeron, N., Dubois, M.-J., Dumont, M., Dial, S. & Skrobik, Y. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 27, 859–864 (2001).

⁴⁷ Han, J. H. et al. A quick and easy delirium assessment for nonphysician research personnel. *Am. J. Emerg. Med.* 34, 1031–1036 (2016).

⁴⁸ Fick, D. M. & Marcantonio, E. R. In response to “Preliminary development of an ultrabrief two-item bedside test for delirium”. *J. Hosp. Med.* 11, 155 (2016).

⁴⁹ Lin, H. S. et al. Screening in delirium: a pilot study of two screening tools, the simple query for easy evaluation of consciousness and simple question in delirium. *Australas. J. Ageing* 34, 259–264 (2015).

⁵⁰ Tiegies, Z. et al. A smartphone-based test for the assessment of attention deficits in delirium: A casecontrol diagnostic test accuracy study in older hospitalised patients. *PLoS ONE* 15, e0227471 (2020).

⁵¹ Inouye, S. K. et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann. Intern. Med.* 113, 941–948 (1990).

⁵² Pandharipande, P. P. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med.* 369, 1306–1316 (2013).

⁵³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 157. Risk reduction and management of delirium: a national clinical guideline. SIGN (2019).

⁵⁴ Hshieh T, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):512–520.

⁵⁵ Kratz T, Heinrich M, Schlaus E, Diefenbacher A. Preventing postoperative delirium. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(17):289–296.

⁵⁶ Gonzalez-Gil T. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care. *Int J Nurs Stud.* 2016;55:133–134.

- ⁵⁷ Bauernfreund, Y., Butler, M., Ragavan, S. & Sampson, E. L. TIME to think about delirium: improving detection and management on the acute medical unit. *BMJ Open Qual.* 7, e000200 (2018).
- ⁵⁸ Lee, S. Y. et al. Developing delirium best practice: a systematic review of education interventions for healthcare professionals working in inpatient settings. *Eur. Geriatr. Med.* 11, 1–32 (2020).
- ⁵⁹ Burry, L. et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD005594 (2018).
- ⁶⁰ Neufeld, K. J., Yue, J., Robinson, T. N., Inouye, S. K. & Needham, D. M. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatrics Soc.* 64, 705–714 (2016).
- ⁶¹ Kolanowski A, Fick D, Litaker M, et al. Effect of cognitively stimulating activities for the symptom management of delirium superimposed on dementia: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):2424–2432.
- ⁶² Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care.* 2012;16(3):R73.
- ⁶³ Yang J, Choi W, Ko YH, Joe SH, Han C, Kim YK. Bright light therapy as an adjunctive treatment with risperidone in patients with delirium: a randomized, open, parallel group study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(5):546–551.
- ⁶⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 157. Risk reduction and management of delirium: a national clinical guideline. SIGN (2019).