

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
Oncologia, Ematologia e Patologia

Ciclo XXX

Settore Concorsuale: 06/D3

Settore Scientifico Disciplinare: MED/06

TITOLO TESI

Delirium nei pazienti oncologici in fase avanzata di malattia: studio prospettico,
osservazionale in due differenti organizzazioni di cure palliative

Presentata da: Dott.ssa Maria Caterina Pallotti

Coordinatore Dottorato

Prof. Pier Luigi Lollini

Supervisore

Prof. Guido Biasco

Co-supervisore

Dott. Antonio Noguera

Esame finale anno 2018

Indice

1. Delirium	4
1.1 Definizione	4
1.2 Epidemiologia	8
1.3 Eziopatogenesi	12
1.4 Clinica	18
1.4.1 Sintomi e segni	18
1.4.2 Fenomenologia e sottotipi di delirium	20
1.5 Diagnosi	22
1.5.1 Diagnosi clinica e strumentale	22
1.5.2 Diagnosi differenziale	28
1.6 Terapia	30
1.6.1 Identificazione e trattamento delle cause reversibili di delirium	31
1.6.2 Trattamenti farmacologici	33
1.6.3 Trattamenti non farmacologici	42
1.6.4 Prevenzione del delirium	44
1.7 Caregiver ed equipe di cura	44
1.8 Linee guida sul delirium: cosa dicono	48
1.8.1 Definizione e classificazione	49
1.8.2 Prevenzione, diagnosi e management	51
1.8.3 Trattamenti	53
2. Memorial Assessment Delirium Scale e Richmond Agitation Sedation Scale	62
2.1 Memorial Delirium Assessment Scale	62
2.2 Richmond Agitation Sedation Scale	68
3. “Studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e il trattamento del delirium in due setting differenti di cure palliative” ...	77
3.1 Razionale dello studio	78
3.2 Obiettivi dello studio	80
3.2.1 Obiettivi primari:	80
3.2.2 Obiettivi secondari:	80
3.3 Pazienti e metodi	81
3.3.1 Pazienti	81
3.3.2 Criteri di inclusione	82
3.3.3 Criteri di esclusione	82
3.3.4 Metodi	83
4. Risultati	97
4.1 Studio Pilota	97

4.2 Arruolamento	97
4.3 Popolazione arruolata.....	99
4.4 Delirium all'ingresso	103
4.4.1 Prevalenza del delirium all'ingresso.....	103
4.4.2 Cause principali nel delirium all'ingresso.....	104
4.4.3 Terapie nel delirium all'ingresso	105
4.5 Delirium durante il ricovero.....	107
4.5.1 Incidenza del delirium durante il ricovero	107
4.5.2 Cause principali nel delirium durante il ricovero	108
4.5.3 Terapie nel delirium durante il ricovero	109
4.6 Delirium alla dimissione.....	110
4.7 Fenomenologia del delirium	113
4.7.1 MDAS nei pazienti con delirium	114
4.7.2 Popolazione arruolata nello studio	118
5. Discussione	142
6. Conclusioni	162
Bibliografia.....	166

1.Delirium

1.1 Definizione

Il delirium è una sindrome neuropsichiatrica, caratterizzata da un deficit cerebrale ad insorgenza acuta e decorso fluttuante.^{1, 2, 3}

E' una delle più frequenti sindromi cliniche che si possono riscontrare nel paziente affetto da patologia oncologica avanzata, specialmente nel fine vita.^{2, 4, 5, 6, 7, 8, 9}

Si può caratterizzare per la presenza di un deficit di attenzione, pensiero disorganizzato, alterazione del livello di coscienza, disturbi cognitivi, allucinazioni, illusioni, alterazione del ciclo sonno-veglia, alterazione dell'attività psicomotoria.^{10, 11, 12, 13}

Esistono tre possibili tipi di delirium: ipoattivo, iperattivo, misto.^{14, 15}

Le prime citazioni di questa sindrome risalgono a Ippocrate e Celsus, nel primo secolo a. C., che la descrivono come un disturbo dello stato mentale caratterizzato dall'alternanza di "frenesia e letargia" che si poteva riscontrare in pazienti che presentavano febbre, meningiti, ferite gravi e polmoniti, ma

sarà solo all'inizio del novecento che si incomincerà ad utilizzare il termine "delirium" per parlare di questa patologia e si avranno gli studi più significativi sulla sua eziopatogenesi, diagnosi e trattamento.^{3, 16}

La parola "delirium" deriva dal latino delirare, che significava "diventare pazzo, vaneggiare", attualmente è il termine principalmente utilizzato per definire questa sindrome, tuttavia in letteratura si possono trovare molte altre possibili denominazioni (come ad esempio: delirio, delirè, confusione mentale, intensity psykos, encefalopatia, stato confusionale acuto).^{16, 17, 18}

Da distinguere la "sindrome delirium" dal "sintomo delirio" che è invece un disturbo del pensiero che si presenta con dei convincimenti errati da parte della persona, che li espone tuttavia con certezza soggettiva e non cede né al ragionamento né all'evidenza. Il delirio è un pensiero incorreggibile, il cui contenuto è assurdo; l'idea delirante è un errore patologico di giudizio correlato ad una alterazione della coscienza della realtà.¹⁹

Data la grande eterogeneità non solo nella terminologia, ma anche nei criteri diagnostici, negli anni '70-80 venne evidenziata la necessità di avere un linguaggio comune chiaro per potersi confrontare su questa patologia.^{16, 18}

Nel 1980 l'Associazione Americana di Psichiatria nel *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder (DSM) III*, per la prima volta diede formalmente dei criteri diagnostici standard per il delirium. Nel 1992 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) propose una definizione di delirium all'interno dell'*International classification of disease ICD-10* (WHO 1992), ma sarà solo nel 1994 con il DSM IV che si troverà accordo sul termine e sui criteri diagnostici a livello internazionale e specialistico.^{16, 20, 21, 22}

Nel DSM IV il delirium venne inserito all'interno della categoria delle "malattie e sindromi mentali organiche"; a seconda della possibile eziologia, venne quindi classificato come:

- delirium dovuto a condizioni mediche generali,
- delirium indotto da sostanza (intossicazione, astinenza),
- delirium ad eziologia multipla,
- delirium non altrimenti specificato (se non è riconducibile a una specifica eziologia).

Caratteristiche essenziali nella diagnosi di delirium sono:

- la presenza di un disturbo di coscienza (con deficit nella capacità di focalizzare, sostenere e mantenere l'attenzione) (Criterio A);

- la presenza di deficit cognitivi (deficit di memoria, disorientamento, disturbo del linguaggio) associato o meno alla presenza di un disturbo percettivo che non può essere spiegato da una demenza preesistente o che si sta sviluppando (Criterio B);
- l'insorgenza della sindrome in un breve periodo di tempo (ore, giorni) e che presenta durante lo stesso giorno un decorso fluttuante (Criterio C);
- la diretta correlazione con una condizione medica, con l'assunzione, l'intossicazione o l'astinenza da farmaci, o con una combinazione di queste diverse situazioni (Criterio D).^{10, 16, 21, 23}

Nel 2000, la revisione del DSM IV (*DSM IV text revision, DSM IV-TR*) ha mantenuto questi criteri di classificazione e diagnosi.^{10, 16}

Recentemente il DSM V ha apportato una modifica dei criteri diagnostici, volta a sottolineare maggiormente come sia essenziale per la diagnosi di delirium la presenza di alterazione sia nei contenuti (attenzione) che nei livelli della coscienza (vigilanza) (*Tabella 1*). Inoltre ha aggiunto un criterio specifico, per precisare come l'insorgenza di tale sindrome sia indipendente da un possibile preesistente, conosciuto o progressivo disturbo neurocognitivo. Limite del DSM V è che

ha dettagliato talmente i criteri diagnostici da porre dubbi nella comunità scientifica circa il rischio di possibili errori interpretativi che possano comportare l'esclusione di una parte della popolazione dei pazienti che presentano delirium.^{18, 24, 25}

1.2 Epidemiologia

Nei pazienti affetti da patologia oncologica avanzata il riscontro del delirium è molto frequente.

Definendo “prevalenza” il numero di casi di delirium che si registrano all'ingresso in un reparto di cure palliative, ed “incidenza” il numero di casi che si manifestano durante il periodo dell'ospedalizzazione, si può notare come mentre tutta la letteratura scientifica concorda nell'affermare che l'incidenza di questa sindrome è maggiore dell'88% in pazienti nel fine vita, nelle fasi più precoci di malattia è riscontrabile una grande variabilità sia per quanto riguarda l'incidenza che per la prevalenza.^{2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 26}

La prevalenza del delirium all'ingresso, infatti, in setting di cure palliative per acuti, viene stimata tra il 28 e il 42%, mentre l'incidenza del delirium va dal 15-50% in pazienti

anziani ricoverati in ospedale, con una percentuale di casi di delirium reversibile che varia dal 26% al 50%.^{2, 5, 6, 7, 8, 9, 27, 28}

Questa variabilità la si può spiegare analizzando diversi fattori: una grande eterogeneità delle popolazioni nei differenti studi (molto spesso includono pazienti anziani, pazienti affetti da carcinoma avanzato, pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato), differenti setting di cura (hospice, setting di cure palliative per acuti, reparti ospedalieri), confusione nella terminologia (alcuni studi valutano il numero di pazienti con delirium, altri il numero di episodi di delirium), pochi trial (alcuni retrospettivi ed altri prospettici), difficoltà da parte del team medico di riconoscere questa sindrome, scarso utilizzo di strumenti validati per lo screening diagnostico nelle popolazioni a rischio.^{7, 8, 29}

Hosie et al., in una revisione sistematica della letteratura condotta dal 1980 al 2012, hanno analizzato otto studi prospettici sul delirium in pazienti ricoverati in differenti setting di cure palliative (hospice, unità di cure palliative, reparti di cure palliative per acuti, hospice associati a unità di cure palliative) e hanno riscontrato una incidenza di delirium dal 3 al 45%, una prevalenza all'ingresso del 13.3-42.3%, una prevalenza durante il ricovero del 26-62%, con un incremento nelle ultime settimane di vita (58.8-88%). I diversi studi avevano utilizzato strumenti di valutazione diversi per lo screening del delirium e

avevano sottoposto con tempistiche differenti i pazienti alla valutazione di tale sindrome.⁷

Da questa revisione sono emerse alcune considerazioni importanti: negli studi dove erano stati adottati i criteri diagnostici del DSM IV, la prevalenza e l'incidenza del delirium erano stati maggiori rispetto agli studi che avevano mantenuto i criteri del DSM III, confermando il migliore valore diagnostico del DSM IV; negli studi dove lo screening per il delirium era fatto quotidianamente o frequentemente, si diagnosticava questa sindrome in una percentuale più alta di casi rispetto ai trial dove venivano adottate tempistiche diverse, evidenziando quanto sia sottovalutata molto spesso l'insorgenza di questa sindrome. Il riscontro di delirium durante il ricovero era alto, evidenziando come la popolazione ricoverata in setting di cure palliative ha un importante rischio di sviluppare questa sindrome, così come lo hanno i pazienti anziani o le persone ricoverate in terapia intensiva.⁷

Un recente studio retrospettivo condotto da De La Cruz et al. ha analizzato le cartelle cliniche di 556 pazienti affetti da patologia oncologica avanzata, ricoverati in un reparto di medicina palliativa per acuti. Definendo come episodi di delirium il riscontro di uno score ≥ 7 al Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) e la valutazione clinica del team di cure palliative con i criteri diagnostici DSM IV, tale studio ha

evidenziato la presenza di questa sindrome nel 58% dei pazienti: all'ingresso nel 41.2% dei casi e durante il ricovero nel 16.9% dei casi; il delirium è stato reversibile nel 26% dei pazienti.⁸

In uno studio prospettico condotto da Senel et al. in pazienti affetti da carcinoma avanzato, ricoverati in un reparto di cure palliative, sono stati diagnosticati, con il supporto della Delirium Rating Scale (DRS): 32.1% episodi di delirium all'ingresso e 17.7% durante il ricovero.⁹

Sempre nel 2015, Uchida et al. hanno invece proposto uno studio prospettico su pazienti ≥ 65 anni affetti da carcinoma avanzato ricoverati in un reparto di medicina generale, valutati all'ingresso e dopo due settimane, con i criteri diagnostici del DSM IV-TR. Allo studio parteciparono 61 pazienti, il 43% dei pazienti all'ingresso presentò delirium e di questi, il 79% restò con questa sindrome nelle successive due settimane; un ulteriore 20% dei pazienti che non aveva delirium all'ingresso, lo sviluppò invece nel corso del ricovero.³⁰

Da non trascurare inoltre come anche la formazione del personale sanitario su questo tema, possa influire sulla capacità di diagnosticare il delirium. De la Cruz et al., in uno studio retrospettivo condotto su 771 pazienti presi in carico consecutivamente da un team di cure palliative, ha mostrato

che su 252 persone con diagnosi di delirium, 153 (ossia il 61%) non avevano ricevuto un corretto e precoce riconoscimento di tale sindrome nel primo reparto di afferenza; la loro equipe infatti era stata chiamata in consulenza per il controllo di altri sintomi.⁸ Un altro studio prospettico di Carlson et al, ha riscontrato come su 22 pazienti con delirium, il 41% (9/22) non aveva avuto tale diagnosi al primo accesso in medicina d'urgenza, successivamente segnalato dal team di cure palliative.³¹ La sottovalutazione di questa sindrome, può avvenire anche da parte di specialisti oncologi, come riportato in uno studio retrospettivo giapponese, dove una equipe di psichiatri, su 60 persone in delirium nel reparto di oncologia, era stata attivata in 22 casi (ossia nel 36.7%) erroneamente per altre problematiche psichiatriche.³²

1.3 Eziopatogenesi

I meccanismi fisiopatologici e patogenetici sottostanti il delirium sono processi molto complessi e ad oggi non del tutto noti.^{16, 26}

Il delirium è un disturbo del livello di coscienza (vigilanza) e dell'attenzione (abilità a focalizzare, sostenere, spostare l'attenzione mentale in base agli stimoli interni ed esterni). Nel

momento in cui il livello di coscienza e di attenzione sono alterati, ci possono essere cambiamenti nella percezioni degli stimoli interni ed esterni e, a seguire, può essere progressivamente compromessa la consapevolezza del mondo attorno. In tutti i casi di delirium è presente ed è caratteristica essenziale, una perdita dell'attenzione selettiva ossia l'abilità di selezionare stimoli significativi nell'ambiente e focalizzarvi l'attenzione per un tempo protratto. Sia lesioni focali in aree corticali (in particolare a livello delle strutture cerebrali posteriori), sia lesioni sul tronco encefalico e sul talamo, così come alterazioni metaboliche diffuse che agiscono sulle strutture cerebrali, possono provocare disturbi dell'attenzione e del livello di coscienza, promuovendo la conseguente insorgenza di delirium.¹⁶

E' importante notare che le funzioni cerebrali vengono a diminuire in proporzione alla quantità persa di materiale cerebrale, ma anche alla rapidità con cui si è sviluppato tale insulto.¹⁶

Nello patogenesi del delirium ruolo principale lo ha l'alterazione del normale equilibrio di neurotrasmettitori importanti per la regolazione della vigilanza, dell'eccitazione nervosa, del ritmo sonno-veglia, della memoria, dell'attenzione, della capacità cognitiva. Mediatori che sono

fondamentali soprattutto nella connessione corticale tra encefalo posteriore e talamo.¹⁶

La dopamina promuove la vigilanza; l'iperattivazione della via dopaminergica può causare agitazione psicomotoria, allucinazioni, delirio. I neurolettici, antagonisti dopaminergici, sono i farmaci d'elezione nel delirium.¹⁶

La serotonina modula il ritmo sonno-veglia; è stato riscontrato sia che una eccessiva attività serotoninergica può causare delirium, sia una sua importante riduzione (per il simultaneo aumento della via dopaminergica e noradrenergica). I neurolettici di seconda generazione sono utilizzati proprio per questo motivo: agiscono sia sui recettori dopaminergici D2, sia con un effetto inibitorio sulla via serotoninergica.¹⁶

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore maggiormente coinvolto nella vigilanza e nella cognizione. Nel delirium è verosimile che vi sia una disfunzione delle vie anticolinergiche; la somministrazione infatti di farmaci con effetti anticolinergici, ne promuove l'insorgenza. Fattori esterni come età, ipossia, deficit nutrizionali, possono impattare sul sistema colinergico e promuovere delirium.¹⁶

L'acido gaba amino butirrico (GABA) è un neurotrasmettitore inibitorio che ha un ruolo di regolazione sull'eccitazione neuronale e sul sonno; i farmaci ansiolitici e ipnotici che

promuovono l'azione gabaergica possono provocare un rischio maggiore di sviluppare delirium.¹⁶

Ipotetica è la possibile correlazione anche tra una maggiore concentrazione di cortisolo o di alcune interleuchine e l'insorgenza di delirium: spesso la somministrazione di terapia steroidea è implicata nella genesi di delirium.¹⁶

Al momento tuttavia, la discussione sul ruolo dei differenti neurotrasmettitori è principalmente accademica e supportata da pochi studi su modelli animali. L'ipotesi più probabile è che il delirium insorga non dall'attivazione di una via specifica, ma dall'alterazione di un sistema complesso, che vede coinvolte più vie di regolazione del SNC.¹⁶

Mentre la patogenesi del delirium è ancora controversa e in gran parte sconosciuta, la letteratura scientifica è concorde nel dire che l'eziologia del delirium è generalmente multifattoriale ed è la manifestazione di una risposta aspecifica e stereotipata dell'encefalo a diverse cause, senza che vi sia necessariamente una preesistente alterazione cerebrale.^{10, 16, 26, 33}

Nel paziente oncologico il delirium può essere dovuto ad una causa organica (tumore primitivo cerebrale, metastasi cerebrali, metastasi scheletriche). Dove non vi sia una localizzazione specifica, è verosimile che il tumore a distanza influisca sulla fisiologia cerebrale attraverso

neurotrasmettitori, citochine e mediatori dell'infiammazione, così come possono agire altri fattori come insufficienza d'organo, infezioni, alterazioni elettrolitiche, deficit nutrizionali, alterazioni endocrine, farmaci.^{10, 12, 13, 23}

Nel 1996, Inouye et al. presentarono un modello predittivo eziopatogenetico del delirium negli anziani ospedalizzati, che può essere tuttavia ipotizzabile anche per i pazienti affetti da patologia oncologica avanzata. Essi proposero che a promuovere l'insorgenza del delirium fosse una interazione tra fattori predisponenti (fattori di rischio di base, che il paziente può avere precedenti allo stato ultimo di malattia e che possono correlarsi ad una vulnerabilità maggiore o minore al delirium) e fattori precipitanti (fattori che in una situazione di fragilità preesistente possono promuovere una rapida insorgenza del delirium).^{26, 33, 34}

Non esiste tuttavia, un elenco specifico, definito dei fattori predisponenti e dei fattori precipitanti per i pazienti affetti da patologia oncologica. In realtà in alcune circostanze non vi è una netta distinzione tra i due gruppi di fattori di rischio.^{16, 26,}
35

I principali fattori di rischio predisponenti sono:

- l'età maggiore di 65 anni,
- la presenza di demenza,

- una anamnesi positiva per deterioramento cognitivo,
- una sindrome depressiva e/o eventi cerebrovascolari,
- un precedente episodio di delirium,
- una anamnesi positiva per abuso alcolico,
- un deficit visivo e/o uditivo,
- la presenza di una patologia organica severa (come ad esempio una neoplasia),
- una polifarmacoterapia (*Tabella 2*).^{12, 26, 33, 36}

Potenziati fattori precipitanti possono essere:

- le malattie cerebrali (come ad esempio tumori cerebrali, metastasi encefaliche o meningee),
- una recente radioterapia encefalica,
- la somministrazione di farmaci psicotropi (come ad esempio le benzodiazepine, gli oppioidi, i farmaci anticolinergici), di chemioterapici (ad esempio l'ifosfamide), la terapia steroidea,
- la sindrome da astinenza da alcol,
- l'insufficienza d'organo,
- le alterazioni endocrinologiche,
- la presenza di cateteri vescicali e/o vascolari,
- le infezioni,
- le alterazioni ematologiche (anemia, coagulazione intravasale disseminata),
- il dolore non controllato,

- le alterazioni idroelettrolitiche (disidratazione, ipercalcemia, ipossia),
- uno stato di malnutrizione (*Tabella 2*).^{10, 26, 33}

E' molto importante inoltre notare come il livello di vulnerabilità del paziente aumenta con il progredire della patologia oncologica, che comporta ad esempio un graduale peggioramento della sindrome anoressia-cachessia, insufficienza d'organo correlata alle metastasi, presenza di processi infiammatori.²⁶

1.4 Clinica

1.4.1 Sintomi e segni

Il delirium per definizione è una sindrome che si caratterizza per la presenza di una insorgenza acuta di alterazione delle funzioni cerebrali e per un decorso fluttuante durante la giornata della sintomatologia.^{2, 14}

I sintomi clinici di questa sindrome sono numerosi e sono: alterazione del livello di coscienza, presenza di un deficit di attenzione, pensiero disorganizzato, disturbi cognitivi, disturbi della percezione, delirio, alterazione del ciclo sonno-veglia, alterazione dell'attività psicomotoria. Il paziente può

presentare alterazione della vigilanza con conseguente ridotta consapevolezza dell'ambiente circostante. Il deficit di attenzione può portare la persona a una ridotta capacità a dirigere, focalizzare, mantenere la concentrazione, a impossibilità di svolgere un discorso coerente, ad una riduzione o compromissione della interazione con gli altri. Il pensiero può essere disorganizzato, così come il linguaggio può essere alterato (ad esempio con errori o neologismi); il paziente inoltre può presentare un deterioramento cognitivo con riduzione della memoria a breve e/o a lungo termine (ad esempio non riconosce i suoi familiari), non è in grado di eseguire ordini semplici (ad esempio contare). A volte il paziente ha una percezione alterata dell'ambiente che lo circonda tale da essere spaventato, poco comunicativo, arrabbiato o anche esigente. La disinibizione è uno dei componenti tipici del delirium, può portare ad una maggiore espressione dei sintomi precedentemente manifestati dalla persona (come il dolore). A volte il paziente è confuso, disorientato nel tempo e nello spazio, presenta allucinazioni (ossia percezione senza oggetto), più frequentemente visive, illusioni (ossia percezioni errate a partire da un oggetto presente) e/o delirio (ha convincimenti errati e li sostiene con perseveranza). Generalmente i sintomi peggiorano alla notte e si associano ad insonnia. Possono esserci una accentuazione o

un rallentamento psicomotorio più o meno marcati. Al di là di come si presenta la clinica del paziente, ad un'attenta valutazione è una persona che appare sofferente, con un malessere che non riesce ad esprimere.^{3, 10, 37, 38, 39}

1.4.2 Fenomenologia e sottotipi di delirium

In ogni paziente i sintomi clinici del delirium possono associarsi insieme in modo differente e avere una intensità diversa nel corso del giorno (decorso fluttuante). A volte può prevalerne uno sugli altri, ad esempio l'agitazione psicomotoria, le allucinazioni, i deficit di percezione oppure il deficit cognitivo.¹⁰ I diversi sintomi clinici, nella loro variabilità di espressione, compongono quella che è la fenomenologia del delirium in ogni paziente, caratterizzata sia da alterazioni psicomotorie, sia più in generale da alterazioni neurocomportamentali e disturbi cognitivi.^{40, 41, 42, 43}

La fenomenologia del delirium non è correlata alla eziopatogenesi.

Quasi sempre in letteratura, quando si fa riferimento alla fenomenologia del delirium, viene fatto riferimento alle sole alterazioni psicomotorie; in base a questo aspetto si distinguono tre sottotipi di delirium:

- iperattivo,
- ipoattivo,
- misto.^{14, 15}

Nel delirium iperattivo il paziente si presenta irrequieto, agitato, smanioso, si muove senza una finalità, può presentare movimenti ripetuti degli arti, non trova una posizione soddisfacente, tende ad alzarsi, può togliersi i vestiti, può rimuoversi i cateteri vascolari e vescicale, dire cose confuse e avere una percezione distorta della realtà. In questa situazione può essere difficile capire se la persona ha anche obiettivamente dolore fisico.^{10, 12, 38}

Nel delirium ipoattivo il paziente tende all'assopimento, è rallentato nei movimenti e nell'eloquio, schivo, inerme, incapace di mantenere l'attenzione. A domande semplici può rispondere con monosillabi. E' maggiore in questi pazienti la presenza di disturbi della percezione e delirio. Al di là tuttavia di come appare, la persona spesso riferisce senso di inquietudine.^{10, 12, 38, 44}

Quando nel corso della giornata sono evidenziati entrambi i sottotipi, il delirium è misto.^{10, 12, 38}

Studi di confronto tra i vari sottotipi hanno mostrato che il delirium ipoattivo è il più frequente, seguito dal delirium misto. Per le sue caratteristiche il delirium ipoattivo è il più

difficile da riconoscere e per questo molto spesso non viene diagnosticato o è erroneamente scambiato, ad esempio, per depressione o demenza senile. Il delirium ipoattivo si associa ad una più precoce mortalità.^{10, 35, 45, 46} Il delirium iperattivo invece, per le sue caratteristiche, è quello più facilmente riconoscibile.²⁹

Molto poco in letteratura si trova invece sulla fenomenologia del delirium descritta in modo più specifico, ossia distinguendo quelli che sono gli aspetti neurocomportamentali (tra cui l'alterazione della vigilanza, il deficit di attenzione, un disturbo del ciclo sonno-veglia) e gli aspetti cognitivi (come ad esempio, il deficit di memoria, il pensiero disorganizzato, il disorientamento spazio-temporale) di questa sindrome. Tuttavia non vi è concordanza tra i diversi autori, su come debba essere la suddivisione di questi sintomi in queste due categorie.^{40, 41, 42, 43}

1.5 Diagnosi

1.5.1 Diagnosi clinica e strumentale

Il riconoscimento del delirium non è facile, anche da parte di team medici sensibilizzati su questa patologia. Questo rende

ragione dell'eterogenea variabilità di incidenza e prevalenza di questa sindrome nelle diverse casistiche.^{8, 40, 47} Una corretta e precoce diagnosi è importante perchè l'insorgenza di delirium è predittivo di outcome negativo: comporta infatti aumentate complicazioni per la persona, si correla ad una aumentata mortalità e ad una più lunga degenza ospedaliera. Quando invece il delirium viene riconosciuto e trattato precocemente, nel 30-50% dei casi può essere reversibile e, anche quando non è reversibile, è possibile comunque ottenere una riduzione dei sintomi associati ad esso, diminuendo così la sofferenza del paziente, della famiglia e della stessa equipe di cura.^{2, 5, 8, 41, 43, 48, 49, 50}

L'insorgenza del delirium in setting di cure palliative, indipendentemente dalla patologia da cui è affetta la persona, aumenta il rischio di mortalità a breve termine. In questo setting, elementi che possono ulteriormente aggravare la prognosi del paziente sono: stato di malattia molto avanzato, condizioni cliniche scadute, età senile, comorbidità (demenza), aver già presentato episodi di delirium. Se la sindrome è reversibile, la sopravvivenza può essere migliore; tuttavia è da notare che, nei pazienti con patologia oncologica avanzata, nel fine vita è più frequente il riscontro di delirium irreversibile.^{8,}

La diagnosi del delirium è clinica ma, esami strumentali e scale validate per lo screening di questa patologia, possono aiutare il team medico nell'orientamento diagnostico.^{16, 49, 51}

In base alle condizioni cliniche del paziente, alla fase di malattia e al setting di cura, deve essere valutato quanto approfondito debba essere l'iter diagnostico e di conseguenza stabilire, in modo proporzionato, a quali differenti metodiche sottoporre la persona; in particolare è importante considerare se gli eventuali approfondimenti potranno migliorare la qualità di vita della persona.^{16, 35, 39}

Come per tutte le patologie, specialmente nel delirium, sono fondamentali una anamnesi ed un esame obiettivo accurati al fine di orientare al meglio l'iter diagnostico. Importante in questo coinvolgere i familiari e gli operatori sanitari che, nelle ore precedenti l'esordio del delirium, sono stati accanto al paziente. Nell'anamnesi bisogna approfondire quelli che possono essere i fattori precipitanti e i fattori di vulnerabilità, cercando di porre attenzione a tutte quelle che possono essere le cause reversibili di delirium. Per fare questo, prima vanno valutati gli esami di laboratorio (emocromo, esami biochimici, emocolture, esame delle urine, eventuale dosaggi ormonali); a seguire dovranno essere presi in considerazione

eventuali esami radiologici di primo o secondo livello a discrezione del medico.^{10, 23, 46, 52}

Per facilitare una eventuale diagnosi differenziale con alcune patologie neurologiche (come ad esempio lo stato epilettico), può essere utile l'elettroencefalogramma (EEG); tale approfondimento è tuttavia da indirizzare a casi selezionati. Nei pazienti affetti da patologia oncologica avanzata in setting di cure palliative, per esempio, non c'è indicazione.^{10, 16}

Se l'applicazione dei criteri diagnostici del DMS IV e del DSM V può essere semplice per gli specialisti psichiatri, neurologici e geriatri, così non è per gli altri medici ed operatori sanitari, pertanto nel tempo sono state proposte e validate differenti scale per la valutazione del delirium in differenti setting di cura. Tra queste le più importanti e studiate nell'ambito delle cure palliative sono: la Delirium Rating Scale (DRS) e la sua versione revisionata Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98), la Confusion Assesment Scale (CAM) e la Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS).^{24, 26, 41, 43, 49, 50, 53, 54, 55}

La DRS è una scala osservazionale a dieci items, scritta con riferimento ai criteri diagnostici del DSM III, validata per la diagnosi e la severità del delirium, nonché per il monitoraggio del sintomo nel tempo. Disegnata per la diagnosi del delirium in setting di pazienti geriatrici, destinata all'utilizzo

principalmente da parte di medici specialisti in psichiatria, è stata successivamente adottata anche in cure palliative. Attualmente viene utilizzata la sua versione aggiornata, il DRS-R-98, composta da tre items diagnostici e tredici items per il monitoraggio della severità del delirium.^{49, 50, 54, 56, 57, 58}

La scala CAM è lo strumento più usato e studiato per il delirium in tutti i setting di cura. Disegnata sui criteri del DSM III R, è stata successivamente aggiornata secondo i criteri del DSM IV. Validata per la diagnosi di delirium, si compone di un algoritmo osservazionale composto da quattro items:

- acuzie e/o fluttuazione dei sintomi nel tempo,
- disattenzione,
- pensiero disorganizzato,
- alterato livello di coscienza.

Il delirium è presente quando sono presenti i primi due items più uno degli altri due. Rapida da somministrare al letto del paziente, richiede infatti 5 minuti. Quando utilizzata da personale sottoposto ad un adeguato training può avere una sensibilità del 95%, una specificità del 95%, un valore prognostico negativo e un valore prognostico positivo rispettivamente del 97% e del 100%. I limiti di questo strumento sono di avere un risultato dipendente dal training ricevuto dall'operatore sull'uso di questa scala e di essere

stata disegnata per essere somministrata assieme ad un breve test cognitivo come ad esempio il Mini Mental State Examination.^{26, 50, 59, 60, 61, 62, 63}

La memorial delirium assesment scale (MDAS) è una scala di valutazione del delirium composta da 10 item a 4 gradini (con un punteggio da 0 a 3), disegnata per esaminare la severità di delirium, completa ed accurata anche per la diagnosi e per la valutazione della fenomenologia di tale sindrome in pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata.^{8, 40, 49, 51} L'MDAS è lo strumento diagnostico che meglio descrive la fenomenologia del delirium, non solo perché nei diversi item differenzia in modo preciso gli aspetti peculiari di questa sindrome, ma anche perché dando loro un possibile valore numerico, esprime l'intensità di manifestazione di ciascun sintomo.^{43, 51}

In molti studi viene anche esaminato il possibile uso del Mini Mentale State Examination (MMSE), ma è ormai opinione comune che esso sia uno strumento per la sola valutazione delle capacità cognitive della persona anziana. Non tiene conto infatti, di tutti gli altri possibili aspetti del delirium e, anche quando pone diagnosi di deficit cognitivo, non è specifica della presenza del delirium.^{64, 65}

Gaudreau et al. hanno proposto la Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC), una scala per valutare il delirium da parte di

operatori infermieristici in pazienti oncologici ricoverati; si focalizza solo su alcuni sintomi del delirium, è molto rapida da somministrare, ma ha mostrato di avere un basso likelihood ratio.^{49, 66, 67}

La scelta dello strumento migliore per il riconoscimento del delirium non è un processo semplice, va infatti considerato il contesto clinico in cui si deve applicare tale metodica, la preparazione dell'operatore sanitario che la deve somministrare, i tempi a disposizione per applicarla e i dati di validazione che si hanno sullo strumento prescelto.^{26, 50}

In considerazione delle sue capacità psicometriche, sia nella pratica clinica che in ambito di ricerca, la scala che appare attualmente il migliore strumento per la valutazione del delirium in setting di cure palliative è l'MDAS.

1.5.2 Diagnosi differenziale

I segni e i sintomi clinici che la persona può presentare nel delirium si riscontrano anche in altre malattie neurologiche o psichiatriche, ma nella definizione di questa sindrome sono ben precisate quelle che sono le due peculiarità fondamentali: l'insorgenza acuta e il decorso fluttuante.

Le principali malattie con cui entra in diagnosi differenziale il delirium sono la demenza, la depressione e le psicosi.^{10, 16, 39, 42}

Per quanto riguarda la demenza, è una patologia con un esordio insidioso e un graduale peggioramento. La persona non presenta disturbi della vigilanza, che resta integra fino alle fasi finali di malattia. E' maggiormente caratterizzata da progressivi deficit di memoria, soprattutto a breve termine. La persona non ha deficit di attenzione e raramente ha psicosi. Ci possono essere alterazioni all'elettroencefalogramma (EEG), come il rallentamento diffuso, che si possono riscontrare anche nel delirium. E' frequente, tuttavia che il delirium si sovrapponga ad una demenza nota o sottodiagnosticata.^{10, 16, 42, 68}

Nella depressione e nella psicosi invece l'esordio e il decorso di malattia sono variabili in ciascun individuo. La vigilanza non è compromessa, il paziente non ha deficit di memoria, mentre ha deficit di attenzione. Nella depressione le idee psicotiche sono rare, ma quando ci sono, sono complesse e influenzate dallo stato d'animo della persona. Molte volte l'esordio di un delirium ipoattivo può assomigliare ed essere erroneamente diagnosticato come depressione.^{10, 16}

Un paziente che presenti delirium iperattivo, con iperespressione di alterazioni della percezione e delirio, può mimare una patologia psicotica. Nella psicosi però questi

stessi sintomi sono strutturati in modo complesso e il delirio ha caratteristiche paranoide. Non vi sono alterazioni nell'EEG ne' nella sindrome depressiva, ne' nelle psicosi.^{10, 16, 69}

1.6 Terapia

Nonostante la presenza di tanti studi su questa sindrome, i trial specifici in setting di cure palliative sono pochi e con numeri ridotti di pazienti. Questo per precisare come, al di là delle possibili indicazioni cliniche che si possono trovare in letteratura, il trattamento sempre è da valutare considerando la fase di malattia della persona, l'obiettivo della terapia, le risorse disponibili e il setting di cura.³⁵

Nella pratica clinica si possono incontrare dilemmi etici non semplici per un medico ed una equipe di cura. Ad esempio, nel chiedersi quanto sia indicato approfondire la ricerca di eventuali fattori precipitanti per il delirium in un paziente nel fine vita o quali siano le terapie più idonee da somministrare a una persona anziana, affetta da neoplasia maligna avanzata, con un episodio di delirium sovrapposto ad un deterioramento cognitivo. Nell'affrontare tale percorso decisionale, va anche considerata la vulnerabilità maggiore della persona in questa fase di malattia, la presenza di limiti fisici e psicologici correlati

alla malattia oncologica e alle comorbidità, la possibilità che il paziente stia già assumendo neurolettici per il controllo di altri sintomi (nausea, singhiozzo, disordini del tono dell'umore). Questi stessi motivi possono spiegare le difficoltà che si possono incontrare nell'affrontare studi sul delirium in un setting di cure palliative.^{35, 39}

Il management del delirium prevede come primo atto la ricerca delle possibili cause reversibili. Parallelamente o successivamente, a seconda delle situazioni cliniche, vi è l'inizio delle terapie farmacologiche sintomatiche specifiche associate ai trattamenti non farmacologici.^{35, 46} In caso di riscontro di delirium refrattario ai trattamenti specifici, è indicata la valutazione di iniziare una sedazione palliativa continuativa. Proprio il delirium è il sintomo incoercibile più frequentemente riscontrato in pazienti affetti da malattia oncologica avanzata nel fine vita, presente nel 54% dei casi, per il quale è stato necessario iniziare una sedazione palliativa continuativa.^{70, 71}

1.6.1 Identificazione e trattamento delle cause reversibili di delirium

Il delirium può essere reversibile nel 30-50% dei casi.^{5, 8} Tra i fattori precipitanti di questa sindrome, alcuni possono essere

considerati cause reversibili, ossia situazioni cliniche che se identificate precocemente e adeguatamente trattate, possono permettere la risoluzione completa dell'episodio, riducendo così la durata del delirium, le sequele fisiche per il paziente, il distress, il tempo di ospedalizzazione e, quando possibile, il miglioramento della prognosi (*Tabella 3*). La reversibilità del delirium dipende proprio dalla capacità di identificare e trattare i fattori precipitanti.^{5, 8, 35, 38, 46}

Una accurata anamnesi del paziente, coinvolgendo anche i suoi familiari, un approfondito esame obiettivo, così come esami di laboratorio ed eventuali esami diagnostici radiologici, possono aiutare nella ricerca delle possibili cause reversibili.

In particolare non è da trascurare l'eventuale correlazione con l'assunzione di oppioidi e/o di steroidi, la possibile sospensione recente di sostanze (come ad esempio alcool o benzodiazepine), la disidratazione. E' da valutare inoltre la presenza di localizzazioni cerebrali di malattia non ancora note.^{35, 46, 72}

La correzione delle cause reversibili del delirium sarà ovviamente differente a seconda del motivo precipitante. Ad esempio: l'inizio o l'aumento di idratazione del paziente in caso di disidratazione, la riduzione, sospensione o rotazione degli oppioidi qualora siano essi identificati come causa, la riduzione o sospensione di un trattamento steroideo in atto, la

riduzione di una eventuale ipercalcemia con acido zoledronico e l'idratazione.^{38, 46, 72}

1.6.2 Trattamenti farmacologici

1.6.2.1 Antipsicotici

Gli antipsicotici o neurolettici sono la classe di farmaci maggiormente utilizzata per il controllo del delirium in pazienti in setting di cure palliative.

Si distinguono diverse sottoclassi:

1) Antipsicotici di prima generazione o tipici o convenzionali

- Butirrofenoni (Aloperidolo)
- Fenotiazine (Clorpromazina, Levopremazina)

2) Antipsicotici atipici

➔ di seconda generazione o atipici

- Olanzapina
- Quetiapina
- Risperidone

➔ di terza generazione

- Aripiprazole

Gli antipsicotici di prima generazione sono antagonisti del recettore della dopamina (in particolare del recettore D2), il

loro meccanismo d'azione è quello di contrastare gli effetti correlati ad un eccesso di dopamina sulla corteccia prefrontale e sul sistema limbico. La loro azione sulle altre vie di trasmissione, invece, rende ragione dei loro effetti secondari.^{35, 39, 46, 73, 74}

Gli antipsicotici atipici agiscono sia come antagonisti del recettore D2, ma con minore affinità rispetto agli antipsicotici di prima generazione, sia come antagonisti sui recettori serotoninergici e sui recettori muscarinici.^{39, 46, 74}

Gli antipsicotici di terza generazione sono di recente impiego, il loro meccanismo d'azione è di essere agonisti parziali dopaminergici e serotoninergici.^{46,74}

I diversi studi clinici di confronto fra i diversi antipsicotici non hanno dimostrato la superiorità di efficacia di un farmaco rispetto ad un altro.^{39, 73, 75}

Gli effetti collaterali degli antipsicotici sono principalmente la possibilità di: sviluppare sintomi extrapiramidali (EPS), prolungare l'intervallo QT, promuovere l'insorgenza di eventi cerebrovascolari.

La possibilità di sviluppare EPS è presente sia con gli antipsicotici di prima generazione che con gli antipsicotici atipici, con una minore incidenza tuttavia in questo ultimo

gruppo per una loro minore selettività sul recettore D2. Gli EPS sono la distonia acuta, l'acatisia, il parkinsonismo, la discinesia tardiva. La distonia acuta è la presenza di spasmi muscolari e/o la anomala o prolungata rigidità muscolare generalmente più evidente a livello della testa e del collo. Si può presentare precocemente nel corso delle terapie con neurolettici o all'aumento di dosaggio. L'acatisia è una irrequietezza che si associa alla compulsione a muoversi, una incapacità a stare fermi o a rimanere seduti. Il parkinsonismo si presenta con tremori a riposo, rigidità muscolare, rallentamento dei movimenti, difficoltà a mantenere l'equilibrio o a camminare. La discinesia tardiva si caratterizza per movimenti involontari, anomali, ripetitivi, stereotipati, mioclonie, tic, corea e disfonia. Generalmente è a insorgenza più tardiva nel corso del trattamento, a volte è irreversibile. Da notare che mentre nei pazienti psichiatrici la somministrazione degli antipsicotici è prolungata nel corso del tempo (mesi, anni) e il riscontro di EPS è maggiore, nei pazienti oncologici in setting di cure palliative dove le terapie sono solo per un più breve periodo (giorni, settimane), generalmente gli EPS insorgono in modo lieve o subacuto, mentre può essere più frequente il parkinsonismo. Qualora vi sia l'insorgenza di EPS, l'indicazione è di sospendere, ridurre o ruotare il neurolettico e valutare l'eventuale associazione di

farmaci anticolinergici (prociclidina cloridrato: Kemadron; biperidene cloridrato: Akineton).^{35, 39, 74}

Gli antipsicotici, tipici o atipici, non sono raccomandati in pazienti affetti da Morbo di Parkinson o da demenza a corpi di Lewy.^{35, 74}

Il prolungamento del QT e la conseguente torsione di punta, sono tra gli effetti collaterali che più spesso preoccupano il medico nella somministrazione degli antipsicotici. Buona pratica clinica, in realtà, sarebbe quella di valutare, prima dell'inizio del trattamento, se tra i farmaci che il paziente assume, ve ne siano già altri che possono produrre tale effetto, in modo da ridurre il rischio di insorgenza del sintomo, così come sarebbe indicato eseguire degli elettrocardiogrammi nel tempo, rimodulando la terapia in caso di alterazioni cardiologiche. Tale monitoraggio tuttavia va proporzionato al setting di cura, alla fase di malattia del paziente (paziente terminale), non trascurando la qualità di vita della persona; la letteratura ha mostrato che il riscontro di tale sintomo in pazienti in cure palliative è raro (<1%).^{35, 39, 74}

L'uso degli antipsicotici, si associa inoltre ad un aumento degli eventi cerebrovascolari negli anziani; anche per questo effetto collaterale vi è un rischio maggiore nel caso di trattamenti di durata superiore ai due mesi.³⁵

L'aloiperidolo è il farmaco più utilizzato nel trattamento del delirium e il più studiato nei trial clinici randomizzati su questa sindrome. E' possibile la somministrazione per via orale, sottocutanea (sc), endovenosa (ev) o intramuscolare (im). Ha una biodisponibilità orale tra il 44% e il 75%; l'efficacia è doppia per via parenterale rispetto alla via enterale. Mentre con la formulazione orale il picco di concentrazione plasmatica si ha tra le 2 e le 6 ore, con le altre formulazioni il picco si raggiunge dopo 10-15 minuti. La durata d'azione è maggiore alle 24 ore; è metabolizzato da diverse vie, incluso il sistema enzimatico del citocromo P450 e la glucuronidazione. L'emivita plasmatica è tra le 12 e le 35 ore; l'escrezione avviene per via fecale (60%) ed urinaria (40%). Attraversa la barriera ematoencefalica e può così potenziare l'azione di altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Antipsicotico, efficace nel delirium, ma anche come antiemetico o in caso di singhiozzo. I possibili effetti collaterali sono: gli EPS, l'allungamento del QT, l'ipotermia, la sedazione, l'ipotensione arteriosa, la discrasia ematica. Andrebbe iniziato gradualmente (1-2 mg ripetibile ogni 1-2 ore fino alla risoluzione del sintomo), con dosaggi inferiori nei pazienti anziani (0.25- 0.5 mg ripetibile ogni 1-2 ore fino alla risoluzione del sintomo). Il dosaggio medio nel delirium è di 2-10 mg/die, con possibilità di somministrare dosaggi più alti in

caso di delirium iperattivo.^{35, 38, 39, 46, 74} Una volta risoltosi l'episodio di delirium, il dosaggio complessivo giornaliero di farmaco andrebbe ridotto, per contenere gli eventuali effetti collaterali.³⁵ Pur essendo considerato il trattamento d'elezione del delirium, indipendentemente dal tipo fenomenologico, non vi è una specifica indicazione d'uso da parte della Food and Drug Administration.^{35,39}

È importante sottolineare come l'aloiperidolo non sia un farmaco che rende reversibile il delirium, ma è una terapia che aiuta a ridurre la durata dell'episodio e a contenere i sintomi presentati dal paziente.⁷⁶

Spesso il paziente in setting di cure palliative lo sta già assumendo all'insorgenza del delirium, per altri sintomi (più frequentemente nausea e vomito).^{38, 74}

La clorpromazina è un antipsicotico di prima generazione, efficace nella terapia del delirium. Possibile la somministrazione orale, endovenosa, intramuscolare e sottocutanea; tuttavia per la sua consistenza oleosa, non è consigliabile la somministrazione sottocutanea. Il dosaggio iniziale consigliato è di 25 mg/die, un graduale aumento è possibile nel corso dei giorni, con somministrazioni ogni 6-8 ore. La biodisponibilità orale è del 50%. La clorpromazina attraversa la barriera ematoencefalica, raggiungendo

concentrazioni nel tessuto cerebrale superiori a quelle plasmatiche. L'emivita è breve (qualche ora) ma la sua eliminazione è lenta e prolungata (≥ 4 settimane); esistono variazioni individuali molto ampie. Maggiormente sedativa rispetto all'aloiperidolo, è spesso usata come terapia alternativa. Cautela si deve avere nella somministrazione in pazienti già in trattamento con oppioidi per la possibile accentuazione degli effetti collaterali (ipotensione arteriosa, eventi cardiovascolari).^{10, 23, 46, 76}

Levomepromazina (metomepromazina), antipsicotico di prima generazione, ha una biodisponibilità orale del 20-40%, inizio d'azione in 30 minuti, durata d'azione 12-24 ore, emivita 15-30 ore. Con un maggiore effetto sedativo rispetto agli altri antipsicotici, utilizzata nel delirium iperattivo e nella formulazione SC nel delirium refrattario. Non disponibile in alcuni paesi.^{35, 46, 74}

Quando vi sono effetti extrapiramidali marcati o controindicazione all'uso degli antipsicotici di prima generazione, sono somministrati gli antipsicotici atipici. Tra gli antipsicotici di seconda generazione importanti sono l'olanzapina, la quetiapina e il risperidone.^{35, 38, 39, 46, 72, 74}

L'olanzapina è disponibile in formulazione orale e parenterale, ha una biodisponibilità del 60-80%, inizio di azione dopo

poche ore, emivita di 34 ore, durata d'azione tra le 12 e le 48 ore. Tra gli effetti collaterali: EPS, sonnolenza, vertigini, aumento di peso, riduzione della soglia epilettica. Utilizzato in setting di cure palliative, è un farmaco che si è dimostrato efficace nel controllo del delirium; sono tuttavia apparse delle variabili predittive di scarsa risposta a questo farmaco (età > 70 anni, anamnesi positiva per demenza, ipossia, neoplasia cerebrale, delirium ipoattivo, delirium severo).^{38, 46, 74}

La quetiapina è un farmaco disponibile per la somministrazione orale, ha una biodisponibilità del 75%, inizio d'azione dopo ore o giorni dalla somministrazione, l'emivita è di 7 ore, ha una durata d'azione di 12 ore. Possibili effetti collaterali: sonnolenza, vertigini, xerostomia, stipsi, leucopenia, tachicardia, ipotensione arteriosa, ipertransaminasemia. Efficacia e sicurezza comparabili all'aloiperidolo nel controllo sintomatologico del delirium; in aumento il suo utilizzo ospedaliero.^{46, 74}

Il risperidone è un antipsicotico atipico, disponibile in formulazione orale. Ha una concentrazione plasmatica massima entro 1-2 ore, la sua biodisponibilità orale è del 70%, l'emivita di 3 ore, la durata d'azione di 24 ore. Ha mostrato pari efficacia all'aloiperidolo e all'olanzapina nella terapia del delirium.^{46, 74}

L'aripiprazole, è un antipsicotico di terza generazione, disponibile in formulazione orale e parenterale, la concentrazione plasmatica è raggiunta entro 3-5 ore dopo la somministrazione, ha una biodisponibilità orale dell'87% ed una emivita di 75 ore. Usato con successo soprattutto in pazienti con delirium ipoattivo; è un farmaco con un basso profilo di effetti collaterali.^{46, 74}

1.6.2.2 Altri farmaci

Benzodiazepine

Le benzodiazepine sono farmaci che possono essere tra i fattori precipitanti il delirium, tuttavia, per il loro effetto sedativo, hanno due indicazioni principali: la somministrazione nel delirium causato da astinenza da alcool e nel delirium refrattario. Il midazolam, infatti, in presenza di delirium incoercibile, è il principale farmaco somministrato quando vi sia indicazione ad una sedazione palliativa continuativa.^{35, 46, 70, 72}

Psicostimolanti

Non vi sono studi sistematici o trial randomizzati su questi farmaci, tuttavia alcuni autori hanno proposto l'utilizzo del

metilfenidato nel delirium ipoattivo. In una revisione condotta da Breitbart et al., non viene raccomandata la somministrazione di questi farmaci in pazienti con delirium ipoattivo per il rischio di promuovere l'insorgenza di agitazione e sintomi psicotici. Anche gli inibitori delle colinesterasi sono stati valutati nell'ipotesi che nella via finale del delirium sia implicata la funzione colinergica, ma non sono stati raccomandati da una recente Cochrane. Proposte inoltre la melatonina per la sua azione di regolazione sul ciclo sonno-veglia, l'ondasetron e il trazadone, la dexmedetomidina (potente agonista sui recettori alfa2) e il modafinil, ma non vi sono al momento importanti studi su questi farmaci che ne consiglino l'utilizzo.^{35, 39, 46}

1.6.3 Trattamenti non farmacologici

I trattamenti non farmacologici sono tutte quelle accortezze di carattere ambientale e di miglioramento del comfort della persona che sono indicate nei pazienti con fattori di rischio per delirium e quando il delirium è già insorto: servono a ridurre la possibile insorgenza di fattori precipitanti il delirium ed il rischio di disorientamento o confusione della persona.

Alcuni esempi di trattamenti non farmacologici possono essere,

- promuovere una illuminazione appropriata della stanza, orologi, calendari;
- controllare che il paziente abbia se necessari, gli occhiali e l'apparecchio acustico;
- evitare spostamenti del paziente, cambiamenti dell'ambiente circostante, frequenti avvicendamenti del personale ospedaliero a lui dedicato;
- evitare ambienti rumorosi e caotici;
- promuovere attività cognitive;
- spiegare al paziente dove si trova, facilitare le visite dei familiari;
- promuovere una corretta alimentazione e idratazione;
- promuovere un regolare ciclo sonno-veglia (riducendo per esempio le ore di riposo durante il giorno);
- promuovere la mobilizzazione;
- controllare il dolore;
- diminuire il numero e il dosaggio dei farmaci che possono contribuire al delirium;
- ridurre l'ansia del paziente e dei familiari attorno a lui;
- mantenere un ambiente sicuro attorno alla persona, evitando eventuali mezzi di contenzione.^{10, 23, 35,46, 52}

1.6.4 Prevenzione del delirium

Non ci sono al momento studi sulla prevenzione del delirium con la somministrazione di farmaci in setting oncologici; studi di prevenzione in altri setting clinici tuttavia, hanno mostrato risultati scarsi e pertanto non vi sono raccomandazione in merito.³⁹

La somministrazione di antipsicotici a basse dosi non ha evidenziato una riduzione di incidenza del delirium, anche se ha mostrato una diminuzione nella severità e nella durata degli episodi.³⁹

Sui farmaci non antipsicotici non vi sono indicazioni alla somministrazione in prevenzione.³⁹

La prevenzione del delirium con mezzi non farmacologici, negli studi condotti su pazienti anziani, in setting chirurgici o in reparti di medicina interna, ha mostrato una efficacia e pertanto è raccomandata.³⁹

1.7 Caregiver ed equipe di cura

L'insorgenza del delirium è un momento di importante distress emotivo e fisico non solo per il paziente, ma anche per il caregiver (CG) e la stessa equipe di cura.^{1, 8, 10, 26, 77, 78, 79, 80, 81}

Per il paziente l'episodio di delirium può essere fonte di distress e sofferenza fisica e psicologica, sia nel momento in cui si manifesta, sia successivamente quando può ricordare l'evento e sentirsi umiliato da quanto accaduto.^{26, 79}

Per il CG il delirium è un momento di distress moderato-severo che, alcuni studi sottolineano, può essere maggiore per il familiare che per il paziente stesso.^{1, 26, 78, 80, 81}

Davanti al proprio familiare confuso, disorientato e sofferente, il CG può esprimere un forte disagio nell'accettazione di tale situazione e necessita di un supporto maggiore da parte dell'equipe di cura rispetto ad altri momenti della malattia, specialmente in un setting di cure palliative. Può manifestare, infatti, stato ansioso ed emozioni negative come inquietudine, umiliazione, rabbia, colpa o tristezza correlati alla perdita relazionale con il proprio caro prima della morte, all'esordio improvviso che ha interrotto la relazione in modo traumatico, alla incertezza della reversibilità del delirium in fasi di fine vita, alla incapacità del paziente di riconoscerlo, all'imbarazzo creato dalla sintomatologia che il paziente sta presentando, alla sensazione di impotenza davanti a tutto questo.^{26, 81, 82}

Si possono creare momenti di difficoltà tra CG e paziente, tra CG ed equipe di cura, tra i diversi familiari.⁸¹ Ad esempio davanti ad un lamento espresso dal paziente che appare come dolore fisico, il CG può avere la percezione di una trascuratezza da parte del team medico che non somministra una adeguata terapia. Può trovarsi in difficoltà davanti a manifestazioni di aggressività fisica o verbale del proprio congiunto, così come nel caso in cui la persona sia disorientata e non lo riconosca. Allo stesso modo può esprimere un importante disagio al riscontro di una inaspettata riduzione della vigilanza.

Frequenti passaggi degli operatori sanitari in camera, colloqui di supporto ed esplicativi sulle fasi di malattia della persona sono di aiuto al CG per comprendere quello che sta accadendo, ma anche nella successiva elaborazione del lutto. Da non dimenticare infatti che in setting di cure palliative, molto spesso siamo in situazioni di fine vita e il delirium presentato dalla persona può essere irreversibile.^{26, 81, 82}

Finucane et al. sottolineano come la finalità del supporto al CG sia duplice: aiutare il familiare in un momento di difficoltà e sostenerlo perché riesca a restare accanto al paziente.⁸¹

Bush et al. sottolineano l'importanza non solo di supportare psicologicamente il CG, ma anche di avere l'accortezza di educarlo all'atteggiamento adeguato da mantenere in camera

con il paziente durante gli episodi di delirium, in modo da aiutarlo senza aumentarne la confusione, lo sconforto, la sofferenza, l'agitazione (ad esempio consigliare di mantenere un ambiente tranquillo in camera, di non correggere eventuali narrazioni errate e di non promuovere questo tipo di ragionamenti).³⁵

Nel supporto al caregiver va sottolineato anche il suo importante ruolo accanto al paziente, perché raccontando la sintomatologia manifestatasi, permette un corretto orientamento diagnostico e un precoce inizio della terapia adeguata, un monitoraggio nel tempo della sindrome, una maggiore tranquillità del proprio congiunto, un aiuto nel ritrovare punti di riferimento o nell'esprimere desideri e volontà che non è più in grado di verbalizzare.⁸¹

L'eventuale processo di condivisione dell'indicazione alla sedazione palliativa continuativa può creare in alcuni familiari sentimenti contrastanti: desiderio di aiutare il paziente a non avere sofferenza e, allo stesso tempo, di non voler perdere la relazione con la persona. Morita et al. hanno riportato come il coinvolgimento del CG all'insorgenza del delirium possa ridurre l'impotenza legata all'evento inaspettato, ridando al familiare un ruolo di controllo sugli eventi.⁸³ Tuttavia alcuni studi hanno sottolineato come una maggiore conoscenza del

delirium aiuta il CG nel comprendere la situazione, ma non riduce il distress e la fatica emotiva che prova.⁸²

Da non trascurare infine il distress che il delirium può creare anche negli operatori sanitari, che in tale situazione possono presentare una maggiore vulnerabilità e sviluppare anche un senso di frustrazione nel non riuscire a controllare rapidamente l'evento. E' bene che possano frequentare corsi educativi e di approfondimento, imparando a riconoscere precocemente la sindrome e a sapere gestire questa situazione ad alto carico emotivo, in modo da poter aiutare attivamente paziente e famiglia. In letteratura sono pochi gli studi che analizzano il distress dell'equipe correlato al delirium.^{26, 39, 46, 81}

1.8 Linee guida sul delirium: cosa dicono

Nel febbraio del 2016, abbiamo condotto una ricerca non sistematica della letteratura per valutare tutte le linee guida presenti sul delirium in setting di cure palliative.

Con questo intento abbiamo eseguito una prima ricerca in Pubmed ponendo come parole chiave "delirium", "guidelines", e come limite temporale "last 10 years" e una

seconda ricerca avanzata in Pubmed ponendo come parole chiave “delirium”, “guidelines”, “advanced care or terminal care or palliative care”, con lo stesso limite temporale. A seguire abbiamo eseguito una terza ricerca direttamente sui principali siti scientifici di medicina palliativa e di oncologia.

L’analisi condotta ha evidenziato 17 articoli in Pubmed nella prima ricerca e 23 articoli con la ricerca avanzata; tra questi articoli, solo 4 erano linee guida sul delirium, 2 linee guida invece sono state trovate nei siti specifici (NCCN guidelines, Scottish Palliative Care guidelines). Tra le 6 linee guida analizzate, tre sono risultate specifiche per setting di cure palliative (*Tabella 4*).

Abbiamo analizzato, studiato e valutato le indicazioni principali di tali linee guida e proponiamo qui di seguito le principali raccomandazioni.

1.8.1 Definizione e classificazione

Considerando i criteri diagnostici del DSM IV, le linee guida concordano nella definizione di delirium come “sindrome complessa caratterizzata da insorgenza acuta e decorso

fluttuante di una alterazione cerebrale, che si può manifestare con la presenza di alterazione dello stato della vigilanza, della memoria, del ciclo sonno-veglia, dell'attività psicomotoria, di un disturbo del linguaggio, della percezione, del tono dell'umore".^{11, 12, 13, 36, 84, 85}

Si distingue il delirium in:

- ipoattivo quando la persona si presenta calma, tendente all'assopimento, a volte confusa;
- iperattivo nel caso in cui il paziente presenti segni di agitazione, allucinazioni, a volte aggressività;
- misto quando vi sia una fluttuazione nel tempo dei diversi tipi.^{12, 13, 84, 85}

Raccomandazione

Il delirium per definizione è una "sindrome complessa caratterizzata da insorgenza acuta e decorso fluttuante di una alterazione cerebrale".

Si può presentare con differenti sintomi che possono coinvolgere la vigilanza, la memoria, il ciclo sonno-veglia, l'attività psicomotoria, il linguaggio, la percezione, il tono

dell'umore. In base ai sintomi con cui si manifesta, si distingue in ipoattivo, iperattivo, misto.

1.8.2 Prevenzione, diagnosi e management

Il delirium è una sindrome frequente, difficilmente riconosciuta e per questo, sottodiagnosticata. La sua insorgenza si associa ad una prognosi negativa per il paziente, prolungando il ricovero, aumentando la mortalità della persona, comportando alti costi per la sanità.^{11, 12, 36, 86}

A volte è reversibile ed, in questi casi, la precoce diagnosi e il corretto trattamento possono influenzarne positivamente l'outcome.^{11, 12, 13, 84, 86, 87}

Tutte le linee guida evidenziano come sia buona pratica clinica, all'ingresso del paziente in un reparto ospedaliero e anche durante il periodo di ricovero, la valutazione di fattori di rischio che promuovono l'insorgenza del delirium e la messa in atto di tutti i possibili accorgimenti per la sua prevenzione.^{11, 12, 13, 36, 84, 85, 86, 87}

Viene sottolineato come non vi siano terapie farmacologiche che possano prevenire il delirium, ma efficace sia l'attuazione dei trattamenti non farmacologici, come ad esempio:

- mobilitare precocemente il paziente,
- favorire le attività cognitive,
- controllare che la persona abbia, se lo necessita, apparecchi acustici ed occhiali,
- evitare spostamenti di camera al paziente e modifiche del personale a lui dedicato,
- porre calendari, orologi, oggetti che aiutino il paziente nel mantenere l'orientamento spazio temporale, facilitare le visite dei familiari,
- evitare disidratazione e stipsi, controllare il dolore, ridurre l'incidenza di infezioni, promuovere una corretta nutrizione della persona e un regolare ciclo sonno veglia,
- ridurre o sospendere eventuali farmaci non necessari.^{11, 12, 36,}

86, 87

Per la diagnosi di delirium sono consigliate, principalmente, l'esecuzione di una accurata anamnesi della persona, l'esame obiettivo, l'esecuzione di esami di laboratorio con l'obiettivo principale di riconoscere le possibili cause reversibili (considerare in particolare le alterazioni metaboliche, le alterazioni idroelettrolitiche, il dolore non controllato,

l'insufficienza d'organo, le infezioni, le cause iatrogene, valutando sia i farmaci che il paziente sta assumendo, sia i farmaci che recentemente sono stati sospesi).^{12, 13, 84, 87}

Raccomandato l'utilizzo di strumenti validati e affidabili per la diagnosi di delirium, il monitoraggio della sindrome nel tempo e il documentare in cartella clinica la presenza degli episodi di delirium.^{12, 13, 36, 85, 86, 87}

Raccomandazione

Valutare all'ingresso del paziente in una struttura ospedaliera e durante il ricovero, quelli che possono essere i possibili fattori di rischio di delirium ed attuare tutti gli accorgimenti per prevenire l'insorgenza della sindrome.

Per la diagnosi di delirium sono indicate: anamnesi ed esame obiettivo accurati, esami di laboratorio, precoce ricerca di possibili cause reversibili, utilizzo di strumenti validati che aiutino il clinico nell'orientamento diagnostico.

1.8.3 Trattamenti

1.8.3.1 Trattamenti farmacologici

Per quanto riguarda la terapia farmacologica le linee guida consigliano, in primo luogo, di identificare e trattare quelle che possano essere cause reversibili di delirium, soprattutto ponendo attenzione a ridurre o eliminare quei farmaci che possano promuovere l'insorgenza del delirium (come la terapia steroidea, gli oppioidi, le benzodiazepine) e valutando, se necessaria, la correzione di alterazione idroelettrolitiche.^{13, 36, 84, 85}

Tutte le linee guida sono d'accordo nel raccomandare come farmaco d'elezione nel trattamento del delirium l'aloperidolo. Antipsicotico di prima generazione, è consigliato iniziare con la più bassa dose efficace e aumentarlo gradualmente in base alla sintomatologia; è necessario porre attenzione alla possibile insorgenza di effetti extrapiramidali, più frequenti quando vengono somministrate alte dosi del farmaco.^{12, 13, 36, 84, 85, 86, 87}

La somministrazione di clopromazina è consigliata quando necessario un trattamento maggiormente sedativo; per il suo marcato effetto ipotensivo viene indicata in pazienti allettati.^{13, 84}

Gli antipsicotici atipici (olanzapina, quetiapina, risperidone) sono una possibile alternativa, di efficacia equiparabile

all'aloiperidolo nel controllo del delirium e con medesimi effetti collaterali.^{36, 84, 85}

Tutti gli antipsicotici tipici e atipici vengono sconsigliati in presenza di Morbo di Parkinson o di demenza a corpi di Lewy.^{36, 85, 86, 87}

Qualora la persona abbia un delirium correlata ad astinenza da alcool o da farmaci, presenti un marcato stato ansioso o in caso di delirium refrattario, è indicata la somministrazione di benzodiazepine; i farmaci più frequentemente utilizzati sono il lorazepam, il diazepam ed il midazolam.^{12, 13, 84}

1.8.3.2 Trattamenti non farmacologici

In presenza di episodi di delirium, tutti i trattamenti non farmacologici, validi per la prevenzione della sindrome, sono indicati. Tali accorgimenti servono principalmente a ridurre il disorientamento spazio temporale del paziente, a promuovere l'attività cognitiva, a ridurre le cause reversibili di delirium che possano accentuare o prolungare l'episodio ed a ridurre lo stato ansioso correlata all'evento.^{12, 13, 36, 84, 85, 86}

Infine, bisogna ricordare che il delirium può essere causa di preoccupazione e di stress per il paziente e la famiglia. E'

importante non trascurare quindi di informare il CG su questa sindrome, sulle possibili cause e sulla sua evoluzione, supportandolo quando ve ne fosse la necessità.^{11, 84, 85, 86}

Consigliata anche la attuazione di audit clinici e programmi educazionali per migliorare la conoscenza e il management del delirium da parte degli operatori sanitari.³⁶

Raccomandazione

In caso di insorgenza di delirium è raccomandato in primo luogo il trattamento delle cause reversibili, con particolare attenzione alla riduzione o sospensione dei farmaci che possono promuovere l'insorgenza di tale sindrome.

Per quanto riguarda il trattamento medico sintomatico, l'aloiperidolo è il farmaco d'elezione ed è il primo farmaco da somministrare come raccomandato da tutte le linee guida. La clorpromazina è un farmaco raccomandato, principalmente nei casi in cui sia necessario un effetto maggiormente sedativo. Gli antipsicotici atipici sono ugualmente efficaci rispetto all'aloiperidolo, con gli stessi effetti collaterali; consigliabili come seconda scelta in caso di non risposta o controindicazione agli antipsicotici di prima generazione.

Elemento da valorizzare è il supporto al paziente e alla famiglia quando si presenta il delirium ed educare anche gli operatori sanitari su tale sindrome.

Tabella 1 Criteri diagnostici del delirium al DSM V e al DSM IV

DSM-V	DSM-IV
A. Disturbo dell'attenzione (con ridotta abilità a focalizzare, sostenere o spostare l'attenzione) e della coscienza (ridotta consapevolezza dell'ambiente).	A. Disturbo della coscienza (chiara riduzione della consapevolezza dell'ambiente) con ridotta abilità a focalizzare, sostenere o spostare l'attenzione.
B. Il disturbo si sviluppa in un breve periodo di tempo (generalmente ore o giorni), rappresenta un cambio acuto rispetto alla attenzione e alla vigilanza, e tende a fluttuare nella severità nel corso del giorno.	B. Un cambiamento cognitivo o lo sviluppo di un disturbo di percezione che non è riconducibile ad una pre-esistente, conosciuta o progressiva demenza.
C. Si associa un disturbo cognitivo (deficit di memoria, disorientamento, alterazione del linguaggio, della abilità visuospatiale, della percezione).	C. Il disturbo si sviluppa in un breve periodo di tempo (generalmente ore o giorni) e tende a fluttuare nel corso del giorno.
D. I disturbi nei criteri A e C non sono riconducibile ad un pre-esistente, conosciuta o progressivo disturbo neurocognitivo e non avvengono nel contesto di un severo ridotto livello di vigilanza come il coma.	D. Evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dagli esami di laboratorio che il disturbo è conseguenza fisica diretta di una condizione medica organica generale
E. C'è evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dagli esami di laboratorio che il disturbo è conseguenza fisica diretta di un'altra condizione medica, ad intossicazione o astinenza da farmaci o sostanze, o ad esposizione a tossine, o è dovuta a multiple eziologie.	

Tabella 2 Fattori di rischio predisponenti e precipitanti il delirium

Fattori di rischio predisponenti	Fattori di rischio precipitanti
Età maggiore 65 anni	Causa organica tumore primitivo cerebrale, metastasi cerebrali, metastasi scheletriche
Demenza/deterioramento cognitivo	Insufficienza d'organo (fegato, polmoni, reni, cuore)
Sindrome depressiva in paziente geriatrico	Infezioni
Anamnesi positiva per abuso alcolico	Alterazioni idroelettrolitiche e cause metaboliche (disidratazione, encefalopatia ipossica, uremia, encefalopatia epatica, ipoglicemia, iperglicemia, ipercalcemia, iponatriemia, ipernatriemia)
Malattia organica severa oncologica e non oncologica	Deficit nutrizionali/ Sd anoressia-cachessia
Recente intervento chirurgico	Alterazioni endocrine (ipotiroidismo, ipoglicemia, ipoadrenalismo)
Deficit visivo o uditivo	Sindrome da astinenza da alcool, da oppioidi, da benzodiazepine o da altri farmaci
Recente frattura scheletrica	Malattie ematologiche (anemia, coagulazione intravasale disseminata)
Aver già presentato episodi di delirium	Recente radioterapia encefalica
Anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari	Infezioni sistemiche o localizzate
Polifarmacoterapia	Recente chemioterapia (metotrexate, fluorouracile, ifosfamida, vincristina, vinblastina, bleomicina, carmustina, cisplatino, asparaginasi, procarbazine)
Sindrome delle apnee notturne	Farmaci anticolinergici: antidepressivi triciclici, antiparkinsoniani, antipsicotici, rilassanti muscolari, antiemetici (metoclopramide), antispasmi (buscopan, scopolamina), antistaminici (idrossizina, difenidramina), digossina, teofillina, nifedipina
Vasculiti	Altri farmaci: oppioidi, benzodiazepine, steroidi, alcool, meperidina, cimetidina, ranitidina, FANS, COX-2, antibiotici (aminoglicosidi, chinolonici), anticonvulsivanti (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, clonazepam), aciclovir
Ipertensione arteriosa	Eventi cerebro vascolari
Encefalopatia metabolica da insufficienza epatica, renale, polmonare	Dolore non controllato
Presenza di catetere vescicale e/o vascolari	Sindrome paraneoplastica
	Acidosi metabolica; uremia
	Stipsi e ritenzione urinaria
	Ricovero in ambiente ospedaliero

Tabella 3 Cause reversibili di delirium

Cause reversibili
Cause metaboliche (insufficienza epatica, insufficienza renale)
Cause organiche (tumore cerebrale, metastasi cerebrali)
Disidratazione
Squilibri elettrolitici
Ipossia
Ipercalcemia
Ipoglicemia
Iperglicemia
Dolore non controllato
Anemia
Stipsi, occlusione intestinale
Ritenzione urinaria
Effetto di farmaci
Astinenza da farmaci

Tabella 4 Linee guida sul Delirium analizzate

<p>Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. "Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit." <i>Crit Care Med.</i> 2013 Jan;41(1):263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72. Review. PubMed PMID: 23269131.</p>	Intensive Care Unit
<p>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. <i>Can Geriatr J.</i> 2011 Jun;14(2):40-50. Epub 2011 Jul 7. PubMed PMID: 23251311; PubMed Central PMCID:PMC3516346. (Canadian Coalitaton)</p>	Geriatric Setting
<p>Canadian Coalition for seniors' mental health/Coalition Canadienne pour la santé mentale des personnes agees. The assessment and treatment of delirium 2014 guideline update.</p>	Geriatric Setting
<p>Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, Díaz Cortés JC, Dueñas Castell C, Jimenez EJ, Meza JC, Muñoz Martínez T, Sosa García JO, Pacheco Tovar C, Pálizas F, Pardo Oviedo JM, Pinilla DI, Raffán-Sanabria F, Raimondi N, Righy Shinotsuka C, Suárez M, Ugarte S, Rubiano S; Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. "Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients." <i>Med Intensiva.</i> 2013 Nov;37(8):519-74. doi: 10.1016/j.medin.2013.04.001. Epub 2013 Jun 14. English,Spanish. PubMed PMID: 23773859.</p>	Intensive Care Unit
<p>NCCN guidelines Version 1.2016, "Palliative Care" MS 21-24</p>	Palliative Care
<p>Scottish Palliative Care Guidelines- Delirium; NHS Scotland, 2014</p>	Palliative Care
<p>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." <i>Ann Intern Med.</i> 2011 Jun 7;154(11):746-51. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00006. PubMed PMID: 21646557. (Nice National Institute for Health and Clinical Excellence. Delirium: diagnosis, prevention and management. 2010 www.nice.org.uk/CG103)</p>	Palliative Care
<p>Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R; Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. <i>BMJ.</i> 2010 Jul 28;341:c3704. doi: 10.1136/bmj.c3704. PubMed PMID:20667955. (Nice National Institute for Health and Clinical Excellence. Delirium: diagnosis, prevention and management. 2010 www.nice.org.uk/CG103)</p>	Palliative Care

2. Memorial Assessment Delirium Scale e Richmond Agitation Sedation Scale

Sebbene la diagnosi del delirium sia clinica, ci sono tuttavia numerose scale di valutazione proposte in letteratura che possono aiutare l'operatore sanitario nel corretto riconoscimento di questa sindrome.^{10, 49, 50}

A pari affidabilità di strumenti validati, i criteri che devono guidare nella scelta di una scala sono: la preparazione specifica che ha l'operatore sanitario che deve somministrarla, il tempo a disposizione per l'intervista al paziente ed il setting di cura in cui si deve applicare.⁴⁹

2.1 Memorial Delirium Assessment Scale

L'MDAS è una scala disegnata e validata da Breitbart et al. nel 1997 per valutare la severità del delirium in pazienti affetti da malattia oncologica o da Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (*Figura 1*).⁵¹

E' uno strumento composto da 10 items, ciascuno valutato da un punteggio a 4 gradini (range totale 0-30), che rispecchia in modo dettagliato i criteri diagnostici del DSM IV.⁵¹

Mentre nello studio di validazione dello strumento Breitbart et al. avevano posto un cut off score ≥ 13 all'MDAS per ottenere un buon valore predittivo di delirium in una popolazione eterogenea di pazienti (oncologici e affetti da AIDS), uno studio successivo condotto da Lawlor et al. ha invece dimostrato che il cut off score di ≥ 7 è il valore soglia migliore per la diagnosi di delirium nei pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata. Ad esso si correlano una eccellente sensibilità (98%) e specificità (96%), risultato che non si ottiene invece con gli altri strumenti più frequentemente utilizzati per il delirium, come evidenziato da una revisione sistematica della letteratura condotta da De et al., che ha confrontato ventuno differenti scale.^{40, 50, 51}

Strumento affidabile (ossia riproducibile nelle diverse condizioni), validato per quantificare la severità del delirium, l'MDAS è tuttavia applicabile anche per indirizzare la diagnosi di questa sindrome.^{26, 55} Uno studio di confronto condotto da Wong et al. ha dimostrato infatti come l'MDAS, il CAM e il DRS-R-98 sono strumenti validati con una likelihood ratio (LRs)

maggiore a 5.0, ossia che quando applicati hanno la medesima probabilità di portare alla diagnosi di delirium.⁴⁹

Negli ultimi venti anni l'MDAS è stata oggetto di studio e di validazione in differenti setting di cura, in diverse lingue e in molti paesi. In Italia nel 2001 uno studio condotto da Grassi et al. ha portato alla validazione dello strumento in pazienti ricoverati in reparti di oncologia e in setting di cure palliative; in questo stesso ambito clinico, il risultato è stato confermato successivamente in Spagna da Noguera et al. nel 2014. In Giappone uno studio ha portato alla validazione dell'MDAS in persone anziane affette da patologia psichiatrica, in Polonia in pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia, in India in persone ricoverate in setting di terapia intensiva medica e cardiologica. Recentemente in Cina è stato pubblicato uno studio pilota in setting ortopedico.^{43, 48, 53, 88, 89, 90}

L'MDAS è molto semplice da utilizzare, richiede poco tempo per essere somministrata al letto del paziente, e per questo è facilmente ripetibile nel corso del ricovero.^{50, 51}

Caratteristica peculiare dell'MDAS è quella di studiare la fenomenologia del delirium nel tempo in risposta ai trattamenti, non solo perché nei diversi item differenzia in modo preciso gli aspetti di questa sindrome, ma anche perché

dando loro un possibile valore numerico, evidenzia l'intensità di espressione di ciascun sintomo.^{7, 8, 40, 51}

Dal punto di vista strutturale, infatti, riesce ad indagare sia le manifestazioni neurocomportamentali, con gli items 1 (alterazione della vigilanza), 5 (deficit dell'attenzione), 7 (disturbi della percezione), 8 (delirio), 9 (alterazione dell'attività psicomotoria), 10 (alterazione del ciclo sonno-veglia), che gli aspetti cognitivi della persona, con gli items 2 (disorientamento spazio-temporale), 3 (deficit della memoria a breve termine), 4 (alterazione della capacità numerica), 6 (disorganizzazione del pensiero).⁴³ Permette inoltre di cogliere eventuali cambiamenti nel tempo del paziente ("responsivness"): non esamina solo il momento della visita al paziente, ma in particolare con gli item 6, 7, 8, 10 analizza anche il periodo (ore, giorni) antecedente l'intervista, riuscendo così ad intercettare le eventuali fluttuazioni del delirium. L'approccio più corretto nella pratica clinica infatti è compilare l'MDAS non limitandosi a valutare le condizioni del paziente al momento dell'intervista, ma confrontandosi anche con i familiari e le altre figure professionali dell'equipe di cura che hanno assistito la persona nelle ultime ore, per capire l'andamento nel tempo della sintomatologia.^{7, 8, 40, 41, 43}

Per la sua semplicità, rapida somministrazione, ripetibilità nel tempo è uno strumento idoneo in setting di cure palliative nella pratica clinica, ma anche nella ricerca. E' stata adottata infatti in diversi trials clinici per la sua capacità di valutare l'incidenza, la prevalenza, l'outcome del delirium e il possibile miglioramento clinico dopo i trattamenti.^{8, 50, 51, 75, 91}

In setting di cure palliative in ambito clinico e di ricerca gli strumenti maggiormente utilizzati oltre all'MDAS, sono la scala DRS-R- 98 e la scala CAM (*Tabella 5*).^{26, 41, 43, 49, 50, 53, 54, 55, 92}

In uno studio di O'Sullivan et al. sul confronto tra le due scale MDAS e DRS-R-98, quando applicate in setting di cure palliative, i due strumenti sono apparsi sovrapponibili nella capacità di valutare la diagnosi e la severità della sindrome. Per quanto molto simili nella struttura circa la valutazione della fenomenologia, il DRS-R-98 non approfondisce però l'analisi dei sottotipi motori del delirium. Quest'ultima scala è stata validata ed è più propriamente indicata per pazienti in setting geriatrico o psicogeriatrico e per l'utilizzo da parte di operatori sanitari con un background in questo ambito.^{50, 54, 55, 58, 92}

Confrontando le scale MDAS e CAM, ci sono diverse considerazioni da sottolineare. La scala CAM ha una maggiore sensibilità diagnostica rispetto all'MDAS, ma non è capace di

valutare la severità del delirium e la sua evoluzione nel tempo. Nell'MDAS il periodo di tempo preso in esame è più ampio del solo momento dell'intervista alla persona (come invece accade somministrando l'algoritmo della scala CAM). L'MDAS è completa dal punto di vista strutturale (valuta sia gli aspetti neurocomportamentali del delirium che i disturbi cognitivi), la scala CAM invece è stata disegnata per essere associata ad un test di valutazione dei disturbi cognitivi (come ad esempio l'MMSE). Mentre la scala CAM per la sua rapidità e accuratezza diagnostica può trovare indicazione d'uso in ambito di terapia intensiva, meno adeguata appare invece per un setting di cure palliative. La scala CAM così come la scala DRS-R-98, è dipendente nel suo risultato dal training che ha ricevuto l'operatore sanitario che la utilizza.^{26, 49, 50, 55, 62}

La MMSE e Nu-DESC infine sono scale con un likelihood ratio molto basso e non complete dal punto di vista strutturale nella valutazione del delirium, pertanto la loro somministrazione non è consigliata.⁴⁹

Attualmente l'MDAS per le sue capacità psicometriche, sia nella pratica clinica che in ambito di ricerca, è il migliore strumento per la valutazione del delirium in setting di cure palliative.

2.2 Richmond Agitation Sedation Scale

Nel paziente nel fine vita, in condizioni cliniche gravi o critiche, che presenti sintomi come astenia marcata o un delirium con importante deficit dell'interazione, l'utilizzo di scale di valutazioni che richiedano una intervista alla persona può non essere possibile. Attualmente uno strumento validato e affidabile, che possa aiutare il clinico nella valutazione della sindrome delirium in queste situazioni, è la scala RASS (*Figura 2*).^{26, 93,94, 95}

La scala RASS è una scala numerica, disegnata per valutare lo stato di agitazione/sedazione del paziente ricoverato in una unità di terapia intensiva; validata per pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata. E' composta da una scala numerica in positivo e negativo che distingue quando la persona presenta uno stato di ansia e agitazione (da +1 a +4), quando è cosciente e in stato di calma (0), o quando invece presenta uno stato di vigilanza compromesso in modo meno e più profondo con una progressiva diminuzione della risposta agli stimoli esterni verbale e doloroso (da -1 a -5). Uno studio condotto da Arevallo et al, che ha confronto quattro diverse scale usate nella pratica clinica, ha mostrato che la RASS è lo strumento validato più affidabile, più rapido nel monitorare lo

stato di coscienza della persona, semplice e facile da utilizzare per tutti gli operatori sanitari.^{71, 93, 95,96, 97, 98}

Questo strumento non è specifico per il delirium, non si basa sui criteri diagnostici del DSM e non è completo dal punto di vista strutturale per valutare la diagnosi, la severità e la fenomenologia della sindrome. Può tuttavia indirizzare l'operatore sanitario verso la diagnosi clinica di delirium anche quando il paziente non è in grado di interagire con l'ambiente esterno, in particolare nella distinzione dei diversi sottotipi di delirium (da +1 a +4 delirium iperattivo; da 0 a -3 delirium ipoattivo; delirium misto se presente la fluttuazione dei diversi punteggi).^{26, 54, 96}

Nella maggior parte dei trials clinici, la scala RASS è lo strumento maggiormente consigliato ed utilizzato nel monitoraggio della persona durante la sedazione palliativa continuativa. E proprio il delirium terminale refrattario è uno dei sintomi incoercibili che più frequentemente richiedono l'inizio di questo trattamento.^{70, 97, 99, 100, 101}

Chester et al. hanno costruito una scala RASS modificata (m-RASS) per lo screening del delirium in setting geriatrico, dimostratasi sensibile e specifica nel misurare l'incidenza di tale sindrome. Bush et al. hanno proposto l'introduzione di una scala RASS modificata, specifica per l'utilizzo in setting di

cure palliative (RASS-PAL), che tuttavia in uno studio pilota che ha coinvolto 10 pazienti è apparsa utile per il monitoraggio della sedazione, ma non per la valutazione del delirium iperattivo. Studi con maggiore casistica sono indicati per confermare questi possibili strumenti.^{102, 103}

Figura 1 Memorial Delirium Assessment Scale

MEMORIAL DELIRIUM ASSESSMENT SCALE (MDAS)
--

Soggetto: _____ Data _____ Ora _____
Punteggio Totale _____

ISTRUZIONI: Quantificare la severita' dei seguenti sintomi del delirium basandosi sulla attuale interazione col paziente o la valutazione del suo comportamento o delle sue esperienze nelle ultime ore (come indicato in ogni item).

ITEM 1: RIDOTTO LIVELLO DI COSCIENZA (VIGILANZA). Quantificare la vigilanza del paziente e l'interazione con l'ambiente (intervistatore, altre perosne o oggetti nella stanza, ad es. chiedere al paziente di descrivere cio' che lo circonda)

0 nessuno	(spontanea completa consapevolezza dell'ambiente e interazione appropriata)
1: lieve	inconsapevole di alcuni elementi dell'ambiente o non in grado di interagire appropriatamente con l'intervistatore in maniera spontanea. Diviene completamente consapevole e appropriatamente interattivo se minimamente stimolato)
2: moderato	inconsapevole di alcuni o tutti gli elementi dell'ambiente o non in grado di interagire appropriatamente con l'intervistatore in maniera spontanea. Diviene incompletamente consapevole e inappropriatamente interattivo se fortemente stimolato. L'intervista è prolungata ma non marcatamente disordinata)
3: grave	(inconsapevole di tutti gli elementi dell'ambiente, senza alcuna interazione o consapevolezza dell'intervistatore, al punto che l'intervista e' impossibile nonostante una stimolazione massima)

ITEM 2: DISORIENTAMENTO. Quantificare la condizione attuale sottoponendo il paziente ai 10 seguenti items: data, mese, giorno, stagione, piano, nome dell'ospedale, indirizzo, citta', stato.

0: nessuno	(il paziente risponde a 9-10 items)
1: lieve	(il paziente risponde a 7-8 items)
2: moderato	(il paziente risponde a 5-6 items)
3: grave	(il paziente risponde a non piu' di 4 items)

ITEM 3: INDEBOLIMENTO DELLA MEMORIA A BREVE TERMINE

Quantificare la condizione attuale facendo ripetere al paziente e ricordare 3 parole (il paziente deve ripetere immediatamente e ricordare dopo 5' con un compito intermedio. Usare set di parole diverse per successive ripetizioni, ad es. mela, tavola, domani: cielo, sigaro, giustizia)

0: nessuno	(tutte e 3 le parole ripetute e ricordate)
1: lieve	(tutte e 3 le parole ripetute, 1 scordata)
2: moderato	(tutte e 3 le parole ripetute, 2-3 scordate)
3: grave	(il paziente non riesce a ripetere 1 o piu' parole)

ITEM 4: INDEBOLIMENTO DELLA SERIE NUMERICA. Quantificare l'abilita' attuale facendo ripetere al paziente prima 3, 4 poi 5 numeri in avanti, quindi 3 e 4 all'indietro. Passare alla serie successiva solo se il paziente riesce nella precedente)

0: nessuno	(il paziente riesce in almeno 5 numeri in avanti e 4 all'indietro)
1: lieve	(il paziente riesce in almeno 5 numeri in avanti e 3 all'indietro)
2: moderato	(il paziente riesce in 4-5 numeri in avanti e nessuno all'indietro)
3: grave	(il paziente riesce in non piu' di 3 numeri in avanti)

ITEM 5: RIDOTTA ABILITA' A MANTENERE E A SPOSTARE L'ATTENZIONE. Come indicato durante l'intervista attraverso domande che devono essere riformulate o ripetute: poiche' l'attenzione vaga, il paziente perde il filo, e' distratto da stimoli esterni o diviene oltremodo assorbito dal compito.

0: nessuno	(nessuno dei problemi suddetti, mantiene e sposta l'attenzione)
1: lieve	(i problemi dell'attenzione occorrono 1 o 2 volte senza prolungare l'intervista)
2: moderato	(i problemi dell'attenzione occorrono spesso, prolungando l'intervista ma senza interromperla)
3: grave	(i problemi dell'attenzione occorrono costantemente, interrompendo l'intervista e rendendola difficile o impossibile)

ITEM 6: DISORGANIZZAZIONE DEL PENSIERO. Come indicato nel corso dell'intervista da un eloquio sconnesso, irrilevante o incoerente, o da un ragionamento tangenziale, circostanziato e difettoso. Formulare al paziente una domanda complessa, come: "puo' descrivermi la sua attuale situazione medica?".

0: nessuno	(il discorso e' coerente e mirato)
1: lieve	(eloquio lievemente difficile da seguire, il paziente risponde alle domande non perfettamente a tono ma senza che questo prolunghi l'intervista)
2: moderato	(un pensiero e un eloquio disorganizzato sono chiaramente presenti tanto da prolungare l'intervista senza interromperla)
3: grave	(l'esame e' molto difficile o impossibile a causa di un pensiero e di un eloquio disorganizzata)

ITEM 7: DISTURBI DELLA PERCEZIONE.. Dispercezioni, illusioni o allucinazioni, evidenziabili sia attraverso il comportamento inappropriato del soggetto durante l'intervista, attraverso ammissione del soggetto o attraverso segnalazione da parte del personale infermieristico o dei familiari o dalla cartella clinica nelle ultime ore o nel periodo trascorso dall'ultimo esame.

0: nessuno	(nessuna dispercezione, illusione o allucinazione)
1: lieve	(dispercezioni o illusioni correlate al sonno, allucinazioni fugaci in 1-2 occasioni in assenza comportamenti inappropriati)
2: moderato	(allucinazioni o frequenti illusioni in diverse occasioni associati a un comportamento minimamente inappropriato che pero' non interrompe l'intervista)
3: grave	(frequenti o intense illusioni o allucinazioni associate a un persistente comportamento inappropriato che interrompe l'intervista o interferisce con le cure mediche)

ITEM 8: DELIRI . Valutare la presenza di deliri estrapolandoli dal comportamento inappropriato del paziente durante l'intervista, per sua ammissione o da quanto riportato dal personale infermieristico, dalla famiglia o dalla cartella clinica nelle ultime ore o nel periodo trascorso dall'ultimo esame.

0: nessuno	(nessuna evidenza di interpretazioni distorte o delirio)
1: lieve	(interpretazioni distorte o sospettosità in assenza di idee deliranti o di comportamento inappropriato)
2: moderato	(delirio ammesso dal paziente o evidenziato dal suo comportamento che non interferisce per nulla o minimamente con la conduzione dell'intervista o con l'assistenza medica)
3: grave	(persistente o intenso delirio risultante in un comportamento inappropriato che interferisce seriamente con la conduzione dell'intervista o con l'assistenza medica)

ITEM 9. AUMENTATA O DIMINUITA ATTIVITA' PSICOMOTORIA. Valutare l'attività sia nelle ore passate che durante l'intervista. Indicare se è presente rallentamento (a), agitazione (b) o entrambi gli aspetti presenti (c)

0: nessuno	(attività psicomotoria nella norma)
1: lieve a b c	(<i>ipoattività</i> ' appena evidenziabile, espressa come lieve rallentamento dei movimenti; <i>iperattività</i> ' appena evidenziabile o espressa come difficoltà a star fermo)
2: moderato a b c	(<i>ipoattività</i> ' evidente con marcata riduzione del numero e della velocità dei movimenti; il soggetto raramente si muove o parla spontaneamente <i>iperattività</i> ' evidente, il soggetto si muove quasi sempre. Entrambi i casi comportano un allungamento dell'esame)
3: grave a b c	(<i>ipoattività</i> ' severa, il paziente non si muove né parla se non stimolato, o è catatonico. <i>iperattività</i> ' severa, il soggetto si muove costantemente, reagisce in maniera eccessiva agli stimoli, richiede sorveglianza o allettamento forzato. La prosecuzione dell'esame è difficile o impossibile)

ITEM 10. DISTURBO DEL CICLO SONNO-VEGLIA (DISTURBO DELL'AROUSAL).

Valutare la capacita' del paziente sia a dormire che a stare sveglio in maniera appropriata rispetto alle ore del giorno e della notte. Impiegare l'osservazione diretta durante l'intervista o il resoconto del personale infermieristico, fei familiari o del paziente o la cartella clinica. Valutare il livello del ritmo sonno-veglia nelle ultime ore o rispetto all'ultima intervista. Per la prima valutazione utilizzare le ultime ore o la notte precedente.

0: nessuno	(riposa durante la notte e non ha problemi a star sveglio di giorno)
1: lieve	(lieve deviazione del ritmo sonno-veglia; durante la notte difficolta' di addormentamento o transitori risvegli notturni, il paziente necessita di farmaci per il sonno. Durante il giorno vengono riportati periodi di sonnolenza o, durante l'intervista, il paziente è assonnato ma puo' facilmente e completamente risvegliarsi)
2: moderato	(moderata deviazione del ritmo sonno-veglia; durante la notte ripetuti e prolungati risvegli, Durante il giorno vengono riportati frequenti periodi di sonno o, durante l'intervista, il paziente puo' essere risvegliato solo con forti stimolazioni)
3: grave	(severa deviazione del ritmo sonno-veglia; durante la notte il paziente è insonne e durante il giorno trascorre la maggior parte del tempo dormendo o, durante l'intervista, non può essere risvegliato completamente in nessun modo)

Breitbart W, The Memorial Delirium Assessment Scale. J Pain Symptom Manage. 1997

Tabella 5 Scale di valutazione per il delirium in Cure Palliative

	MDAS Memorial Delirium Assessment Scale	DRS-R-98 Delirium Rating Scale	CAM Confusion Assessment Method	MMSE Mini Mental	Nu-DESC Nursing Delirium Screening Scale
DIAGNOSI <ul style="list-style-type: none"> • Likelihood ratio (*) • Sensibilità • Specificità • Valutazione della severità • Follow up 	12 97% 96% Sì Sì	8 93% 95% Sì Sì	13 95% 95% No No	1,6 82% 75% Sì Sì	3,1 96% 69% Sì Sì
FENOMENOLOGIA	- Alterazioni neurocomportamentali - Deficit Cognitivo - Sottotipi motori	- Alterazioni neurocomportamentali - Deficit cognitivo	No	No	No
SETTING	- Cure palliative - Chirurgia	- Psichiatria	- Cure palliative - Terapia intensiva	- Cure palliative	- Oncologia

(*) Quante volte, utilizzando questo strumento, viene aumentata la capacità diagnostica dell'operatore sanitario nella diagnosi di Delirium.

Figura 2 Scala RASS

The Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Punteggio	Definizione	Descrizione	Cosa fare
4	Combattivo	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per se stesso o per lo staff	OSSERVAZIONE DEL PAZIENTE
3	Molto agitato	Aggressivo, rischio evidente di rimozione cateteri o tubi	
2	Agitato	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica	
1	Irrequieto	Ansioso ma senza movimenti aggressivi e vigorosi	
0	Sveglio e tranquillo	Comprende i periodi di sonno fisiologico	
-1	Soporoso	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo > 10 secondi	STIMOLAZIONE VERBALE
-2	Lievemente sedato	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo < 10 secondi	
-3	Moderatamente sedato	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)	
-4	Sedazione profonda	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura occhi alla stimolazione fisica	STIMOLAZIONE FISICA (TATTILE e/o DOLORIFICA)
-5	Non risvegliabile	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa	

Valutazione punteggio RASS

A. Osserva il paziente:

- Paziente **sveglio e tranquillo, irrequieto, agitato, molto agitato o combattivo.**

0

1

2

3

4

B. Se non è sveglio, chiama il paziente per nome e chiedigli di aprire gli occhi e di guardare il suo interlocutore:

- 1 • **Soporoso** = Paziente risvegliabile, mantiene aperti gli occhi e il contatto visivo.

- 2 • **Lievemente sedato** = Paziente risvegliabile, apre gli occhi e riesce a instaurare un contatto visivo, ma non riesce a mantenerlo più di 10 secondi.

- 3 • **Moderatamente sedato** = Paziente che si muove o apre gli occhi in risposta allo stimolo verbale, ma non riesce ad instaurare un contatto visivo.

C. Quando non si ottiene una risposta alla stimolazione verbale, stimolare fisicamente il paziente scuotendogli la spalla o premendo sullo sterno.

- 4 • **Sedazione profonda** = Il paziente presenta alcuni movimenti alla stimolazione fisica.

- 5 • **Non risvegliabile** = Il paziente non presenta alcuna risposta alla stimolazione dolorosa.

Traito da: Sessler CN, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale validity and reliability in adult Intensive Care Unit Patients. AJRCCM 2002, 166: 1338-1344
Tradotto in Italiano da G. Mistraletti e M. Taverna

3. “Studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e il trattamento del delirium in due setting differenti di cure palliative”

3.1 Razionale dello studio

Il delirium è una delle sindromi che più frequentemente insorge nel paziente con neoplasia maligna avanzata e nel fine vita. E' causa di sofferenza e di stress per il paziente, per la sua famiglia e per gli stessi operatori sanitari.^{1, 2, 4, 5, 77, 78, 79, 80, 81}

Anche se frequente, spesso non viene riconosciuto ed è sotto diagnosticato. Una non corretta interpretazione dei segni clinici di questa sindrome, porta ad un sovratrattamento o ad un trattamento errato del paziente.^{11, 36, 40, 87, 104, 105}

L'insorgenza di delirium è predittiva di un outcome negativo per il paziente (aumentata mortalità, lunghi ricoveri, sviluppo di deficit cognitivi) e conseguenti alti costi per il sistema sanitario.^{11, 12, 49, 85, 86, 87, 104, 105}

Una sua diagnosi precoce permette in un terzo dei casi di controllare completamente l'episodio di delirium (delirium reversibile), può ridurre l'insorgenza di delirium terminale e, anche quando si fosse in presenza di un delirium irreversibile, è possibile ottenere un controllo migliore dei sintomi ad esso associato.^{8, 11, 36}

La Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) è uno strumento validato per quantificare la severità del delirium, di comprovata affidabilità anche per la diagnosi di questa sindrome, permette di valutarne la fenomenologia. Sempre più frequentemente utilizzata in setting di cure palliative, sia nella pratica clinica che in ambito di ricerca scientifica.^{7, 8, 40, 41, 49, 50, 51, 75, 91}

In letteratura viene sottolineata l'importanza di trial sul delirium che aumentino le evidenze scientifiche e migliorino la pratica clinica. Ad oggi sono pochi gli studi disponibili sulla diagnosi, sulla frequenza e sul decorso clinico del delirium in pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata; la maggior parte di questi studi sono retrospettivi.^{8, 106, 107, 108, 109}

Per l'importante rilevanza che ha il delirium nei pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata, abbiamo proposto uno studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e la gestione di questa sindrome in due differenti setting di cure palliative:

l'Hospice di Bentivoglio della Fondazione Hospice MT Chiantore Seràgnoli Onlus (Bentivoglio, Bologna, Italia) e il Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra della Università di Navarra (Pamplona, Spagna), in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Palliativa della stessa Università.

3.2 Obiettivi dello studio

3.2.1 Obiettivi primari:

- Rilevare e confrontare il numero di pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata che presentino delirium all'ingresso (prevalenza) ed il numero di pazienti che presentino delirium durante il ricovero (incidenza) nell'Hospice Bentivoglio della Fondazione Hospice MT Chiantore Seràgnoli Onlus (Bentivoglio, Bologna, Italia) e nel Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra (Pamplona, Spagna).

3.2.2 Obiettivi secondari:

- Descrivere il numero di casi di delirium risolti e non risolti alla dimissione e/o decesso (delirium reversibile, delirium irreversibile).
- Descrivere le possibili cause di delirium nei pazienti che presentino tale sindrome.
- Descrivere i trattamenti specifici medici somministrati ai pazienti che presentino delirium.
- Descrivere la fenomenologia del delirium e la sua evoluzione attraverso l'MDAS (score e i differenti item) in pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata che presentino tale sindrome.
- Confrontare l'MDAS (score e i differenti item) all'ingresso nei pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata con delirium e senza delirium.

3.3 Pazienti e metodi

3.3.1 Pazienti

Sono stati sottoposti a screening tutti i pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata (definita come cancro localmente avanzato e/o con metastasi) ricoverati presso l'Hospice

Bentivoglio della Fondazione Hospice MT Chiantore Seràgnoli Onlus (Bentivoglio, Bologna, Italia) e presi in carico dal Team di Cure Palliative presso il reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra (Pamplona, Spagna) nel periodo dicembre 2016 - settembre 2017.

3.3.2 Criteri di inclusione

- Età \geq 18 anni.
- Pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata (definita come cancro localmente avanzato e/o con metastasi).
- Paziente con Karnofsky Performance Status \geq 30.
- Consenso informato scritto o orale (registrato in cartella clinica) del paziente quando e se le condizioni cliniche lo permettano, informando il familiare fino a quando non sia possibile informare il paziente.

3.3.3 Criteri di esclusione

- Età \leq 18 anni.
- Paziente affetto da malattia maligna ematologica.
- Paziente non affetto da malattia oncologica.
- Paziente con anamnesi positiva per malattia psicotica.
- Paziente con anamnesi positiva per demenza.

- Paziente con Karnofsky Performance Status <30.

3.3.4 Metodi

3.3.4.1. Disegno dello studio

Abbiamo proposto uno studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e sulla gestione del delirium (*Figura 3*).

3.3.4.2 Procedura di valutazione

Entro le prime 24-48 ore del ricovero al paziente è stata somministrata la scala di valutazione del delirium: Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) e compilata la scheda raccolta dati dell'arruolamento (*Figura 4*).

Successivamente l'MDAS è stata ripetuta una volta ogni 7 giorni durante il ricovero, fino alla dimissione o al decesso del paziente.

E' stata inoltre lasciata la possibilità di ripetere la valutazione con l'MDAS al medico ogniqualvolta vi fosse il sospetto clinico di delirium.

Quando il paziente ha presentato un score del MDAS superiore al cut-off ≥ 7 (diagnosi di delirium), sono state compilate la check list delle cause reversibili di delirium (*Figura 5*) e la check list dei trattamenti (*Figura 6*).

Quando le condizioni cliniche del paziente arruolato si sono aggravate nel corso dello studio e la persona è diventata agonica, è stata proseguita la valutazione somministrando la Richmond Agitation Sedation Scale e non più l'MDAS (*Figura 7*).

3.3.4.3 Schede di valutazione

Il paziente arruolato nello studio è stato valutato con il Karnofsky Performance Status (KPS), la Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS), la scheda raccolta dati all'arruolamento, la check list delle cause reversibili, la check list dei trattamenti (*Figure 4, 5, 6*) e, quando la persona è stata in condizioni agoniche, con la scala RASS.

3.3.4.4 Analisi statistica

Lo studio era multicentrico, pertanto l'analisi dei dati è stata condotta considerando sia la popolazione arruolata complessivamente, sia il centro (FHS, CUN).

Sono state eseguite analisi descrittive delle caratteristiche socio demografiche e cliniche della popolazione arruolata nello studio.

Sono stati utilizzati il Test Chi-quadrato di Pearson e, in alcune categorie con pochi casi, il Test esatto di Fisher per identificare la omogeneità tra i due centri nelle diverse variabili demografiche.

Nell'analisi della fenomenologia del delirium (ossia MDAS score e ciascun item) è stato eseguito un Anova per misure ripetute, per calcolare la possibile influenza delle diverse cause di delirium sullo sviluppo nel tempo dell'MDAS (delirium reversibile, delirium irreversibile) e, dato che erano pochi i casi a disposizione, è stato utilizzato il Test di Wilcoxon per misure ripetute per valutare la frequenza del valore di ciascun item separando i casi di delirium che si sono risolti (delirium reversibile, MDAS score <7) da quelli che non si sono risolti (delirium irreversibile, MDAS score ≥ 7).

Per gli obiettivi primari:

1. E' stata misurato il numero dei pazienti che hanno presentato delirium all'ingresso (prevalenza) ossia un MDAS score ≥ 7 .
2. E' stata misurato il numero di pazienti con delirium durante l'ospedalizzazione (incidenza), ossia un MDAS score ≥ 7 , escludendo il momento dell'ingresso.

Inoltre,

1. E' stata misurato il numero di pazienti con delirium alla dimissione o al decesso.
2. Sia per gli episodi di delirium all'ingresso che per gli episodi di delirium durante il ricovero, è stata eseguita una analisi descrittiva del tipo di delirium, delle possibili cause e dei trattamenti medici impostati.
3. E' stata valutata la possibile correlazione tra le diverse caratteristiche delle popolazioni nei due centri e la successiva evoluzione nel tempo del delirium (reversibile, irreversibile).
4. E' stata studiata la fenomenologia del delirium analizzando in pazienti con delirium in due valutazioni MDAS consecutive: la frequenza di valore di ogni item alla prima (MDAS score ≥ 7) e alla successiva rilevazione, e la percentuale di riscontro; distinguendo il gruppo dei pazienti con delirium reversibile (secondo MDAS score < 7) dai pazienti con delirium irreversibile (secondo MDAS score ≥ 7).

5. E' stata eseguita una analisi sulla possibile correlazione tra numero di cause e successiva evoluzione del delirium; a seguire è stato eseguito lo stesso tipo di analisi valutando ciascuna causa specificatamente.
6. E' stato studiato lo score MDAS e ciascun item del MDAS nella prima rilevazione di tutti i pazienti arruolati, confrontando il risultato tra i due gruppi: persone che hanno presentato delirium all'ingresso e quelle che non lo hanno presentato.

La dimensione del campione è stato calcolata per individuare differenze significative tra propozioni che fossero di 0.3 per i pazienti in CUN e 0.5 per i pazienti in FSH. Dato che era previsto un numero di arruolamento di pazienti maggiore in FSH, la dimensione del campione di ciascun centro è stato calcolato con una proporzione di 1/3. Pertanto la dimensione del campione prevista per il CUN è stata di 50 pazienti e per la FHS è stata di 150 persone. Come di norma, la p-value ≤ 0.05 è stata considerata significativa.

3.3.4.5 Consenso informato

Al primo ingresso presso l'Hospice Bentivoglio della Fondazione Hospice MT Chiantore Seràgnoli Onlus

(Bentivoglio, Bologna, Italia) o alla presa in carico da parte del Team di Cure Palliative nel Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra (Pamplona, Spagna), a ciascun paziente eleggibile è stato chiesto il consenso informato, scritto od orale (registrato in cartella dal team medico), per la partecipazione a questo studio, quando le condizioni cliniche lo hanno consentito. Qualora le condizioni cliniche non lo abbiano permesso per la presenza di delirium in atto, il consenso non è stato richiesto e il paziente è stato informato successivamente, eccetto nei casi di delirium irreversibile terminale.

L'eccezione ottenuta dal comitato etico circa la possibilità di personalizzare in base alle condizioni cliniche del paziente le modalità di raccolta del consenso informato, è arrivata in considerazione del tipo di studio proposto: un studio osservazionale prospettico che non prevedeva l'utilizzo di trattamenti medici sperimentali o di diagnostica invasiva. Lo studio infatti si proponeva di analizzare la prevalenza e l'incidenza del delirium, utilizzando uno strumento di valutazione, che aiutasse a migliorare il riscontro clinico della possibile presenza della sindrome delirium nella persona. Non richiedeva un importante impegno da parte del paziente, consistendo in una breve serie di domande dello strumento MDAS volte ad indagare la sindrome in esame, nella raccolta di

dati ottenuti dall'anamnesi recente della persona, in una valutazione delle possibili cause di questa sindrome e in una scheda di valutazione dei trattamenti medici impiegati nella pratica clinica nei due setting di studio.

I pazienti che necessitano di Cure Palliative per infermità oncologiche avanzate, ricoverati in Hospice e in reparti di Oncologia, possono avere condizioni cliniche inficiate da una marcata astenia, tale da non permettere loro di apporre una firma su un foglio. Ciò non toglie la loro capacità di intendere e volere e la loro possibilità di poter esprimere un consenso verbale alla partecipazione di uno studio clinico, raccolto dal medico stesso che propone lo studio.

La capacità di intendere e volere, in un paziente affetto da delirium reversibile, è temporanea. E quindi se al momento dell'ingresso il paziente non fosse stato in grado di fornire un consenso informato è stata chiesta la possibilità di non raccogliarlo, assicurando che nel momento in cui la persona avesse avuto condizioni cliniche tali da poter avere capacità di esprimere un consenso informato, il medico responsabile dello studio avrebbe avuto la premura di chiederglielo.

Un paziente affetto da delirium irreversibile è un paziente in condizioni cliniche gravi, che potrebbe ricevere una migliore assistenza clinica e terapeutica anche tramite strumenti di

valutazione come l'MDAS. Per lo stato di malattia potrebbe rapidamente presentare una prognosi infausta a breve termine. In tale situazione eccezionale, è stata ottenuta la possibilità di poter arruolare il paziente nel tentativo di migliorare l'assistenza clinica alla persona nel rispetto delle fasi ultime della vita.

Tutte le informazioni raccolte sono state trattate come dati confidenziali e anonimi. Solamente i medici investigatori di questo studio hanno avuto accesso a tali dati. In nessun momento vi è stato accesso pubblico ai dati ottenuti dall'anamnesi clinica del paziente.

Il paziente è sempre stato libero di partecipare o non partecipare allo studio. Il paziente entrato nello studio ha ricevuto il medesimo trattamento per il sintomo delirium rispetto a quello delle persone ricoverate che non vi hanno partecipato.

L'arruolamento nello studio non ha influenzato la cura che il paziente ha ricevuto dall'equipe. In qualsiasi momento la persona ha potuto decidere di interrompere la partecipazione allo studio senza nessuna conseguenza e senza dover dare spiegazioni.

Con la partecipazione allo studio, i medici investigatori non hanno ottenuto nessun beneficio diretto.

Questo studio è stato sviluppato per migliorare la pratica clinica della gestione del sintomo delirium nell'ambito di setting di cure palliative. Chi ha partecipato allo studio ha potuto contribuire allo sviluppo della conoscenza e questo ha aiutato la persona stessa e potrà dare, nel futuro, beneficio ad altri pazienti. Nostra premura sarà di mantenere sempre anonima l'identità dei pazienti arruolati in questo studio, sia che i dati vengano pubblicati o meno.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola (Italia), il 21 Ottobre del 2016, e dal Comitè de Etica de la Investigaciòn della Universidad de Navarra (Pamplona, Spagna), il 2 marzo 2017. Il ritardo nell'approvazione da parte del comitato etico spagnolo è stato causato da motivi di tipo burocratico. Questo ha comportato un inizio dello studio in tempi differenti, nei due centri (1 dicembre 2016 in FSH, 30 marzo 2017 in CUN).

Figura 3 Schema dello studio

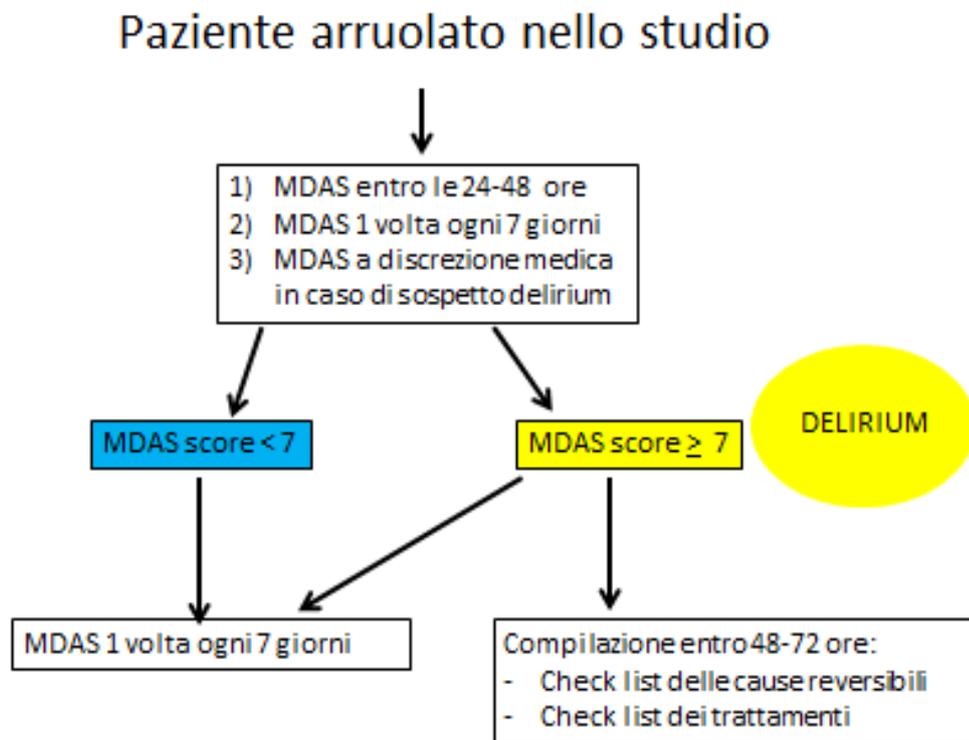


Figura 4 Scheda raccolta dati all'arruolamento

Setting:

Fondazione Hospice Seràgnoli: _____

Clinica Universidad de Navarra: _____

Medico (nome, cognome): _____

Arruolamento:

Paziente

Numero: _____

Prima lettera del nome: ____ Prima lettera del cognome: ____

Data di nascita (giorno/mese/anno): ____/____/____

Sesso: Maschio ____ Femmina ____

Diagnosi:

Diagnosi principale: _____

Sedi di metastasi: _____

Consenso Informato acquisito:

SI/NO

Ricovero:

Data di ingresso (giorno/mese/anno): ____/____/____

Data di dimissione (giorno/mese/anno): ____/____/____

Data di decesso (giorno/mese/anno): ____/____/____

Figure 5 Check list cause reversibili di delirium

Cause Reversibili:

Negli ultimi due giorni il paziente ha presentato:

- Segni di insufficienza d'organo (insufficienza epatica, insufficienza renale)
- Alterazioni metaboliche
- Disidratazione o alterazioni elettrolitiche
- Dolore incontrollato
- Infezione
- Ipossia
- Ipercalcemia
- Stipsi o occlusione intestinale
- Ritenzione urinaria
- Effetti iatrogeni
- Segni di astinenza da farmaci
- Cause organiche
- Altro:

Figura 6 Chek list dei trattamenti

Trattamenti

Trattamenti medici per cause reversibili di delirium:

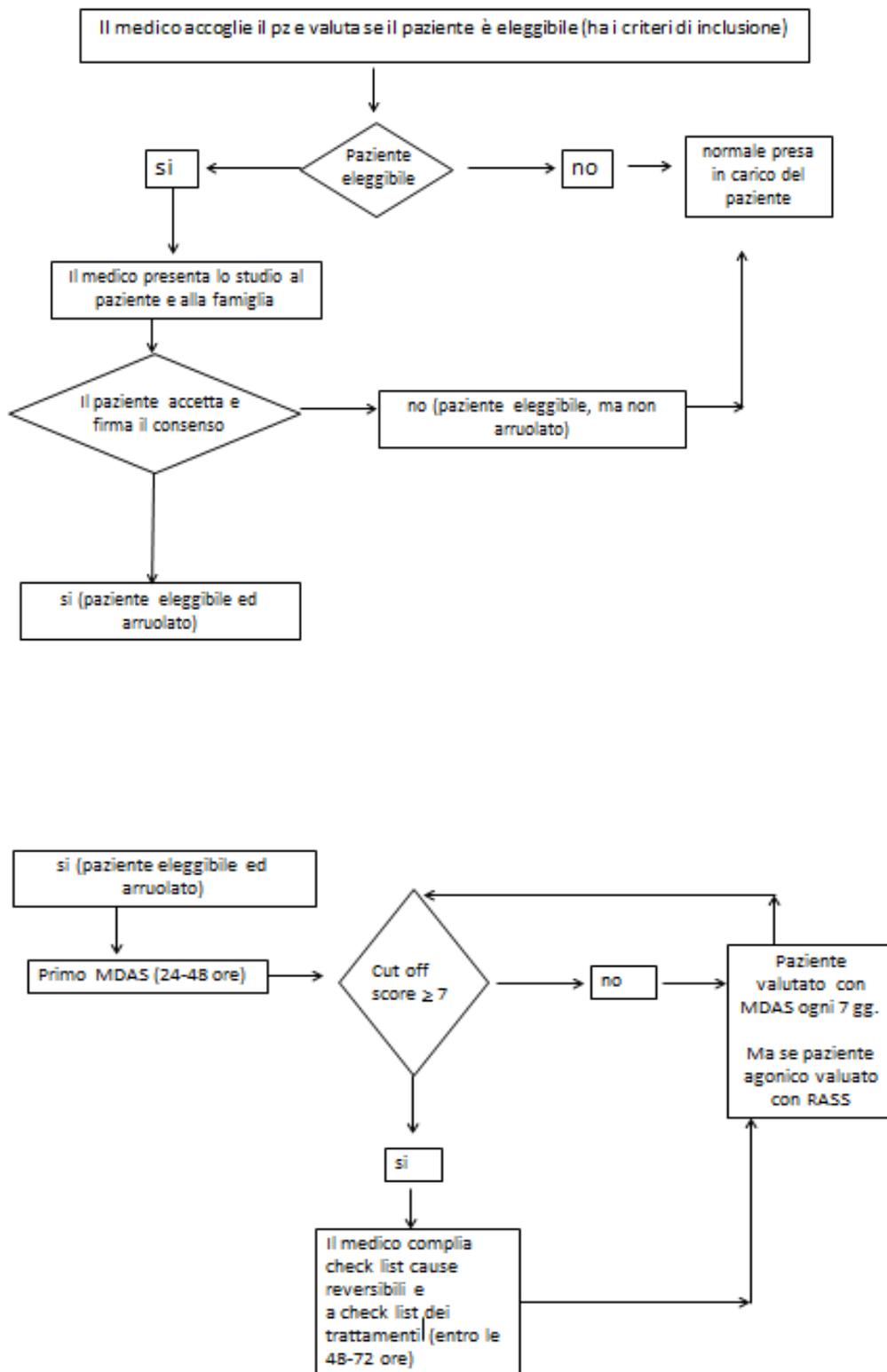
- Riduzione/interruzione/rotazione degli oppioidi
- Riduzione/interruzione delle benzodiazepine
- Riduzione/interruzione delle terapie steroidee
- Idratazione
- Antibiotico terapia
- Trattamento dell'ipercalcemia
- Altro: _____

Trattamenti medici del delirium:

- Antipsicotici: (nome farmaco) _____
 - Se sì, se già presente prima della comparsa del delirium: SI/No
 - E' stato cambiato il farmaco antipsicotico: SI/NO
 - Se sì, nome del farmaco: _____
- Benzodiazepine: (Nome farmaco) _____

(per ulteriori informazioni, fare riferimento alla cartella clinica)

Figura 7 Flow chart studio



4. Risultati

4.1 Studio Pilota

Dopo aver completato la stesura del protocollo dello “Studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e il trattamento del delirium in due setting differenti di cure palliative”, nell’autunno del 2016, per una settimana in ciascuna delle due sedi, l’Hospice Bentivoglio della Fondazione MT Chiantore Seràgnoli Onlus (FSH) e il Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra (CUN), abbiamo arruolato 15 pazienti affetti da patologia oncologica avanzata, per verificare la fattibilità dello studio ed appurare l’accuratezza delle schede raccolta dati.

4.2 Arruolamento

Lo “Studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e il trattamento del delirium in due setting differenti di cure palliative” è stato condotto dai due Team di Cure palliative, precisamente dal 1 dicembre 2016 al 30 settembre 2017 (10 mesi) nell’Hospice Bentivoglio, Fondazione MT Chiantore

Seràgnoli Onlus (FSH) Bentivoglio, Bologna, Italia, e dal 30 marzo 2017 al 30 settembre 2017 (6 mesi) presso il Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra (CUN), Pamplona, Spagna.

Sono stati sottoposti a screening nei due centri complessivamente 582 persone (494 in FSH, 88 in CUN) consecutivamente ricoverate in Hospice Bentivoglio (FSH) o prese in carico dal Team di Cure Palliative nel Reparto di Oncologia in CUN (*Figura 8*).

Di queste, sono state 227 le persone che, eleggibili, sono state arruolate nello studio (176 in FSH, 51 in CUN).

355 pazienti non sono stati arruolati: 250 perché non presentavano i criteri di inclusione, 36 erano eleggibili secondo i criteri di inclusione, ma all'arruolamento avevano un quadro clinico tale da non permettere il loro inserimento in uno studio (come ad esempio per la presenza di afasia, dispnea o astenia marcata), o non era possibile condividere con loro la partecipazione alla ricerca per una problematica linguistica. 14 pazienti hanno rifiutato di entrare nello studio, 30 persone sono state perse.

Il protocollo prevedeva l'arruolamento di pazienti consecutivamente entrati in FSH o in CUN, anche se la stessa persona fosse stata ricoverata più volte nel periodo dello studio, tuttavia, al momento dell'analisi dei dati, abbiamo

preferito escludere i ricoveri eseguiti dallo stesso paziente, ma successivi al primo, per poter avere un campione indipendente e dati statistici puri. Per tale ragione quindi, abbiamo deciso di escludere dall'analisi i 25 ricoveri delle persone già arruolate al primo ingresso.

Ogni analisi che abbiamo eseguito è stata condotta sia considerando la popolazione complessiva, sia separata per centro (FSH, CUN).

Sono state complessivamente eseguite 657 valutazioni totali, esattamente 571 MDAS (467 in FSH, 104 in CUN) e 86 RASS (84 in FSH, 2 in CUN) (*Figura 9*).

4.3 Popolazione arruolata

Abbiamo eseguito una analisi descrittiva sulla popolazione arruolata (*Tabella 6*) e per le analisi su tutti gli altri dati, sono stati utilizzati il Test Chi-quadrato di Pearson e, in alcune categorie con pochi casi, il Test esatto di Fisher.

Sono stati complessivamente arruolati 227 pazienti affetti da neoplasia avanzata e con anamnesi negativa per deterioramento cognitivo e/o patologia psichiatrica, di cui 176 pazienti in FSH, 51 in CUN.

L'età media della popolazione è stata di 73 anni: 75 in FSH, 64 in CUN; su questo aspetto è risultata una differenza statisticamente significativa tra i due centri ($p \leq 0.001$).

Nei due centri e nella popolazione totale erano 49% donne, 51% uomini; differenza non statisticamente significativa (Test Chi-quadrato di Pearson).

In entrambe le popolazioni, le patologie più frequentemente riscontrate sono state:

- le neoplasie maligne gastrointestinali, di cui erano affetti 80/176 (45.4%) persone in FSH, 19/51 (37%) in CUN, ossia complessivamente 99/227 (44%) pazienti,
- il tumore maligno polmonare, di cui erano affetti 39/176 (22%) persone in FSH, 14/51 (27.5%) in CUN, ossia complessivamente 53/227 (23.3%) pazienti,
- le neoplasie maligne ad origine genitourinaria, di cui erano affetti 31/176 (18%) persone in FSH, 8/51 (15.7%) in CUN, ossia complessivamente 39/227 (17%) pazienti.

E' stato inferiore al 6% in FSH, all'8% in CUN, ossia all'8% nella popolazione complessiva, il riscontro di neoplasia maligna dell'encefalo, della mammella, di testa-collo, a sede ignota o di altri tumori maligni. Non è risultata statisticamente significativa la differenza nella frequenza di riscontro delle

diverse patologie oncologiche presentate dalle popolazioni in FSH e CUN (Test Chi-quadrato di Pearson).

Anche la quantità di sedi metastatiche è stata uguale nelle due popolazioni e non statisticamente significativa (Test Chi-quadrato di Pearson). Esattamente il riscontro:

- di una localizzazione metastatica è stata in 83/176 (47%) pazienti in FSH, 24/51 (47%) in CUN, ossia in 107/227 (47%) casi totali;
- di due localizzazioni metastatiche in 56/176 persone in FSH (32%), 16/51 (32%) in CUN, ossia in 72/227 (32%) casi totali;
- di uguale o maggiore a tre sedi metastatiche in 37/176 (21%) pazienti in FSH, 11/51 (21%) in CUN, ossia in 48/227 (21%) casi totali.

Per quanto riguarda le condizioni generali dei pazienti, valutate con il Karnofsky Performance Status (KPS):

- in FSH 155/176 (88%) persone presentavano un KPS uguale a 30-40 e 21/176 (12%) un KPS \geq 50;
- in CUN 19/51(37%) persone presentavano un KPS uguale a 30-40 e in 32/51 (63%) un KPS \geq 50;
- nella popolazione complessiva quindi si ebbe un KPS 30-40 in 174/227 (77%) pazienti e un KPS \geq 50 in 53/227 (23%) persone.

La differenza in KPS è risultata statisticamente significativa (Test Chi-quadrato di Pearson).

Confrontando le caratteristiche principali delle due popolazioni non vi è differenza statisticamente significativa per quanto riguarda sesso, patologia oncologica principale e numero di metastasi, questo è stato un risultato molto importante per poter affermare che nei due centri FSH e CUN le due popolazioni studiate erano omogenee, indipendenti e quindi equiparabili anche per confrontare altri aspetti, come ad esempio il delirium.

L'unica caratteristica su cui erano differenti i pazienti arruolati in FSH e CUN era il KPS, maggiore infatti è stato il numero dei pazienti con KPS 30-40 in FSH, viceversa in CUN prevaleva il numero di persone con KPS ≥ 50 .

La durata media del ricovero è stata di 20 giorni in FSH (da 0 a 73 giorni), 11 giorni in CUN (da 1 a 39), con una media complessiva di 18 giorni ed una deviazione standard di 13.4 giorni.

Hanno chiesto di uscire dal protocollo in anticipo 7/176 persone in FSH (4%), 2/51 in CUN (4%), per un totale di 9/227 persone (4%). Risultato non statisticamente significativo al Test Chi-quadrato di Pearson ($p \leq 0.986$), ossia non è stato

rilevante il numero di pazienti che hanno chiesto di poter interrompere lo studio durante il ricovero.

In FSH delle 176 persone arruolate, ne sono state dimesse 39 (22%) e ne sono decedute 137 (78%); in CUN sono stati dimessi 47/51 pazienti (92%) e sono deceduti in 4/51 (8%). Complessivamente, sono state pertanto dimesse 86/227 (38%) persone e 141/227 (62%) sono invece decedute; risultato statisticamente significativo al Test Chi-quadrato di Pearson ($p \leq 0.001$). Anche questo dato conferma la fase di malattia oncologica differente dei pazienti ricoverati nelle due strutture: avanzata in FSH, precoce in CUN.

4.4 Delirium all'ingresso

4.4.1 Prevalenza del delirium all'ingresso

Abbiamo definito "delirium all'ingresso" (prevalenza) ogni episodio in cui i pazienti arruolati, hanno presentato delirium all'ingresso in Hospice Bentivoglio in FHS o alla presa in carico dal Team di cure palliative nel Reparto di Oncologia in CUN, ossia la valutazione MDAS ha mostrato un score ≥ 7 .

Delirium all'ingresso è stato riscontrato in 46/176 (26%) pazienti in FSH, 11/51 (22%) persone in CUN, per un totale di 57/227 (25%). Risultato non statisticamente significativo al Test esatto di Fisher (*Tabella 7*): la prevalenza di delirium all'ingresso, nelle due popolazioni FSH e CUN, è risultata la stessa, nonostante il differente performance status, anche se non statisticamente significativa.

Nella maggior parte dei casi i pazienti hanno presentato delirium ipoattivo o delirium misto sia in FSH che in CUN (*Tabella 8*). Esattamente: delirium ipoattivo in 19/46 (41%) pazienti in FSH, in 6/11 (54.5%) in CUN, ossia 25/57 (44%) persone complessivamente. Delirium misto è stato segnalato in 17/46 (37%) persone in FSH, in 5/11 (45.5%) in CUN, ossia 22/57 (39%). Mentre vi sono stati unicamente 10/46 (22%) casi di delirium iperattivo, tutti in FSH.

4.4.2 Cause principali nel delirium all'ingresso

Abbiamo valutato quali potessero essere le cause scatenanti di delirium, considerando che ogni paziente poteva presentare più fattori contemporaneamente. In FSH, 16/46 (34%) pazienti hanno presentato una sola causa scatenante il delirium, 10/46 (22%) persone due cause, 10/46 (22%) tre cause, 10/46 (22%)

quattro. In CUN su 11 pazienti, tre cause scatenanti il delirium erano presenti in 6 (55%) persone, una in 4 (36%), due in 1 (9%) sola persona.

Le cause di delirium all'ingresso maggiormente riscontrate sia in FSH che in CUN (*Tabella 9*) sono state:

- causa organica ossia la progressione di malattia,
- disidratazione e le alterazioni elettrolitiche,
- dolore non controllato,
- trattamenti medici (steroidi, benzodiazepine, oppioidi).

4.4.3 Terapie nel delirium all'ingresso

Per quanto riguarda le terapie somministrate ai pazienti con delirium, abbiamo eseguito una analisi descrittiva, valutando sia le terapie somministrate con l'intento di trattare le eventuali cause reversibili presenti, sia i trattamenti specifici per il delirium. Nell'analisi complessivamente è risultato che 41/57 (72%) pazienti hanno ricevuto almeno una terapia per una causa scatenante il delirium, associata anche ad un trattamento specifico (neurolettico).

Ogni paziente con diagnosi di delirium è stato valutato singolarmente e sottoposto ad uno o più trattamenti per

cause reversibili a discrezione medica; in 10/46 (22%) casi in FSH non è stato ritenuto indicato l'inizio di una terapia a questo scopo. L'inizio della idratazione, la riduzione o sospensione degli oppioidi, la riduzione o sospensione degli steroidi sono stati tra i trattamenti medici più frequentemente adottati per agire sulle possibili cause reversibili del delirium, così come la rotazione degli oppioidi, la riduzione dei trattamenti diuretici o l'inizio o la modifica delle terapie lassative (*Tabella 10*).

Per quanto riguarda i trattamenti specifici per il delirium, farmaci d'elezione sono stati i neurolettici, somministrati in 42/46 (91%) pazienti in FSH, in 9/11 (82%) persone in CUN; complessivamente in 51/57 (89%) casi. Nei restanti 6/57 (11%) pazienti non è stato ritenuto indicato iniziare un trattamento di questo tipo. L'aloiperidolo è stato il neurolettico maggiormente somministrato in 44/57 (77%) dei casi, esattamente in 39/46 (85%) casi in FSH, 5/11 (45%) in CUN (*Tabella 11*). Solo in 9/57 (16%) casi, un neurolettico era già presente nella terapia quotidiana del paziente prima dell'ingresso o presa in carico, e solo in 2/57 (3%) casi è stato ritenuto indicato cambiare il farmaco in favore di un differente antipsicotico.

Dopo la prima settimana di trattamento, per la presenza di delirium refrattario, è stata iniziata una sedazione palliativa

continuativa in 2/57 (3%) pazienti. Erano entrambi casi di delirium misto: in un caso è stata iniziata terapia con midazolam, in un altro paziente, con effetti paradossi alle benzodiazepine, la sedazione è stata impostata con clorpromazina ad alto dosaggio.

4.5 Delirium durante il ricovero

4.5.1 Incidenza del delirium durante il ricovero

Abbiamo valutato gli episodi di delirium che i pazienti arruolati hanno sviluppato “durante il ricovero” (incidenza), escludendo il momento dell’ingresso in Hospice Bentivoglio in FHS o della presa in carico da parte del Team di cure palliative nel Reparto di Oncologia in CUN. Episodi che sono stati definiti dal riscontro alla somministrazione del MDAS di uno score ≥ 7 .

Durante il ricovero nei due centri, in 32/227 (14%) pazienti è stato diagnosticato un episodio di delirium: 28/176 (16%) in FSH, 4/51 (8%) in CUN; in FSH, inoltre, su 176 pazienti, 3 (2%) persone hanno presentato anche due episodi successivi di

delirium durante il ricovero, ossia considerando il campione totale 3/227 (1%). La differenza di incidenza in FSH e in CUN è risultata non statisticamente significativa al Test Chi-quadrato di Pearson (*Tabella 12*). Da precisare quindi che, mentre i pazienti a cui è stato diagnosticato almeno un episodio di delirium durante il ricovero sono stati 35/227(15%): 31/176 (18%) in FSH e 4/51 (8%) in CUN, gli episodi totali di delirium durante il ricovero sono stati complessivamente 38 (34 in FSH, 4 in CUN) e sono proprio i singoli episodi di delirium quelli che abbiamo poi analizzato nel dettaglio.

Solo 3 dei pazienti in FSH e 1 persona in CUN, tra quelli che avevano presentato già delirium all'ingresso, hanno avuto anche un successivo episodio durante il ricovero.

Dei 38 episodi di delirium "incidente" la maggior parte erano ipoattivi, esattamente 21 (55%), di cui 19/34 (56%) in FSH, 2/4 (50%) in CUN; misti 10 (26%), di cui 9/34 (26%) in FSH e 1/4 (25%) in CUN. I restanti 7/38 (19%) si presentarono come delirium iperattivo: 6/34 (18%) in FSH, 1/4 (25%) in CUN (*Tabella 13*), confermando lo stesso andamento del tipo di delirium presentatosi all'ingresso.

4.5.2 Cause principali nel delirium durante il ricovero

Come per il delirium all'ingresso, abbiamo valutato anche quante e quali sono state le cause scatenanti il delirium durante il ricovero. Su 38 episodi di delirium, in 21 (55%) è stata ipotizzata una sola causa scatenante (tutti e 21 i casi erano in FSH), in 12 (32%) casi due cause, in 4 (10%) tre, e in 1 sola persona (3%) quattro.

Le cause scatenanti principalmente segnalate (*Tabella 14*) sono state:

- Causa organica (ossia la progressione di malattia),
- Trattamenti medici (steroidi, benzodiazepine, oppioidi),
- Disidratazione ed alterazioni elettrolitiche,
- Infezioni.

4.5.3 Terapie nel delirium durante il ricovero

Per quanto riguarda le terapie somministrate sono stati valutati per ogni episodio di delirium durante il ricovero i trattamenti prescritti allo scopo di correggere eventuali fattori scatenanti reversibili e quelli invece specifici (neurolettici). Nel tentativo di trattare al meglio il delirium, in 18/38 (47%) episodi sono state prontamente impostate sia terapie per cause reversibili che neurolettici. Tuttavia, in 16/38 (42%) casi

non è stato ritenuto indicato iniziare alcun trattamento per le possibili cause reversibili.

L'inizio della idratazione, la riduzione o sospensione degli oppioidi sono stati i trattamenti medici per cause reversibili più frequentemente prescritti (*Tabella 15*).

In 30/38 (79%) episodi di delirium, di cui 27/34 (79%) in FSH e 3/4 (75%) in CUN, i pazienti sono stati trattati con neurolettici; l'aloiperidolo è stato, anche in questo caso, il farmaco d'elezione (*Tabella 16*). Da precisare che in 14/38 (37%) eventi di delirium, i pazienti erano già in terapia con un neurolettico all'insorgere della sindrome: in 11/38 (29%) è stato deciso di aumentare il dosaggio dello stesso farmaco, in 3/38 (8%) invece, è stato ritenuto necessario cambiare il tipo di neurolettico. In un solo paziente (3%) con delirium misto, la sindrome, dopo i primi giorni di trattamento, è apparsa come incoercibile ed è stata iniziata una sedazione palliativa continuativa con midazolam.

4.6 Delirium alla dimissione

Dopo aver valutato il numero di pazienti con episodi di delirium all'ingresso e durante il ricovero, abbiamo anche

analizzato quante di queste persone, presentavano ancora la sindrome nel momento della dimissione o al decesso, ossia se il delirium era stato irreversibile (*Tabella 17*).

In FSH sono stati arruolati 176 pazienti, 46 (26%) all'ingresso avevano presentato delirium (prevalenza), 31 (18%) avevano presentato almeno un episodio di delirium durante il ricovero (incidenza). Da precisare che dei 31 pazienti con delirium "incidente", 3 ebbero due episodi differenti durante il periodo trascorso in Hospice, e altre 3 persone hanno presentato sia delirium all'ingresso che un nuovo episodio durante il ricovero. Quindi su 176 pazienti, complessivamente in 74 pazienti è stato diagnosticato almeno un episodio di delirium all'ingresso o durante il ricovero (46 con diagnosi di delirium all'ingresso, 28 persone che per la prima volta hanno presentato un episodio durante il ricovero); e quindi 80 sono stati gli episodi totali di delirium in FSH (46 all'ingresso e 34 durante il ricovero). Alla dimissione o al decesso in FSH il delirium era presente in 65/176 (37%) pazienti.

In CUN all'ingresso 11/51 (21.6%) pazienti arruolati nello studio avevano diagnosi di delirium, 4/51 (8%) persone hanno presentato delirium durante il ricovero. Uno solo degli 11 pazienti con delirium all'ingresso ha avuto anche un episodio successivo di delirium durante il ricovero. Quindi su 51 persone arruolate nello studio, in 14 pazienti è stato

diagnosticato almeno un episodio di delirium all'ingresso o durante il ricovero, mentre 15 sono stati gli episodi totali presentati. Alla dimissione dal Reparto di Oncologia o al decesso in CUN, avevano ancora delirium solo 3/51 (6%) pazienti.

Considerando quindi la popolazione totale, su 227 pazienti arruolati, 57 (25%) hanno presentato delirium all'ingresso, 35 (15.4%) durante il ricovero e alla dimissione dalla struttura o al decesso 68 (30%) avevano ancora tale sindrome.

L'analisi statistica ha mostrato che la differenza tra la presenza o assenza di delirium alla dimissione o al decesso nei due centri è risultata statisticamente significativa (Test esatto di Fischer) e questo è un dato molto importante perché se all'ingresso e nel ricovero il numero di eventi delirium per centro è stato pressochè sovrapponibile, lo sviluppo nel tempo di quegli stessi episodi cambia a seconda del centro: in FSH è maggiore il numero di delirium irreversibili, in CUN prevalgono invece gli episodi di delirium reversibili.

A seguire abbiamo anche valutato se vi fosse una correlazione tra il presentare delirium all'ingresso e svilupparlo durante il ricovero, ossia se il primo predisponesse ad un evento successivo, ma l'analisi condotta in entrambi i gruppi FSH e CUN è risultata non statisticamente significativa al Test Chi-quadrato di Pearson. Tuttavia in FSH si è ottenuto un risultato

al limite della significatività ($p \leq 0.066$), mentre in CUN il campione era molto piccolo per poter essere dirimente (*Tabella 18 e 19*).

E' stata poi eseguita una analisi tra le diverse caratteristiche delle popolazioni nei due centri, per capire cosa potesse maggiormente influenzare la successiva evoluzione nel tempo del delirium (delirium reversibile o irreversibile). Da questa analisi è risultata sia una correlazione statisticamente significativa tra il KPS e la evoluzione del delirium con il Test esatto di Fisher ($p \leq 0.015$), che una correlazione tra il centro di appartenenza del paziente e l'evoluzione del delirium; quest'ultima molto più rilevante (Test esatto di Fisher; $p \leq 0.001$) (*Tabella 20 e 21*). Non è risultata invece nessuna correlazione tra età media dei pazienti nei due setting e la successiva evoluzione del delirium.

4.7 Fenomenologia del delirium

Per valutare la fenomenologia del delirium abbiamo condotto una analisi attraverso le valutazioni MDAS eseguite, esaminando sia il valore dello score totale che i differenti

item, in tutti i pazienti arruolati nello studio ed in particolare nei pazienti con delirium.

4.7.1 MDAS nei pazienti con delirium

Nei pazienti arruolati nello studio che hanno presentato delirium, abbiamo selezionato quelli che avevano presentato un episodio e avevano anche una successiva valutazione MDAS. Per avere una analisi con dati indipendenti abbiamo deciso di valutare, nel caso di più eventi, solo il primo episodio di delirium presentato dal paziente. Con queste caratteristiche abbiamo quindi ottenuto un campione di 32 pazienti: 22 con delirium reversibile (ossia che al primo MDAS lo score risultava ≥ 7 e al successivo MDAS era < 7) e 10 con delirium irreversibile (ossia che al primo e al successivo MDAS avevano uno score ≥ 7).

Confrontando con il Test di Anova nei 32 pazienti il primo MDAS (all'episodio di delirium) e il successivo MDAS, abbiamo valutato se vi fosse un numero di cause o una causa specifica scatenante il delirium in particolare, che si correlasse con un possibile risultato al secondo MDAS (ossia lo score < 7 o lo score ≥ 7). Tale analisi ha mostrato che nella nostra popolazione il numero di cause presentate dal paziente non

influisce sul possibile andamento della sindrome, così come non vi era nessuna causa che più delle altre influenzasse il possibile corso del delirium (reversibile, irreversibile). Considerando nei 32 casi il primo MDAS, abbiamo eseguito una analisi descrittiva della frequenza del valore riscontrato in ogni item (ossia quante volte tale valore appariva per ciascun item nei 32 pazienti) e in quale percentuale.

Definendo come valori di ogni item:

- 0 nessuna alterazione,
- 1 alterazione lieve,
- 2 alterazione moderata,
- 3 alterazione severa,

abbiamo visto che:

- nell'alterazione della vigilanza (item 1): la frequenza maggiore riscontrata è stata del valore 0 (15/32 pazienti, ossia il 47% dei casi) e a seguire del valore 1 (con 11/32 pazienti, ossia il 34% dei casi);
- nel disorientamento spazio-temporale (item 2): la frequenza maggiore riscontrata è stata del valore 1 (12/32 pazienti, ossia il 38% dei casi) e a seguire del valore 2 (con 10/32 pazienti, ossia il 31% dei casi);
- nel deficit di memoria a breve termine (item 3): la frequenza maggiore riscontrata è stata del valore 2 (11/32 pazienti, ossia

- il 34% dei casi) e a seguire del valore 1 (9/32 pazienti, ossia il 28% dei casi);
- nell'alterazione della capacità numerica (item 4): la frequenza maggiore riscontrata è stata uguale per il valore 2 e il valore 3 (9/32 pazienti, ossia il 28% dei casi);
 - nel deficit dell'attenzione (item 5): la frequenza maggiore riscontrata è stata del valore 1 (15/32 pazienti, ossia il 47% dei casi) e a seguire del valore 2 (8/32 pazienti, ossia il 25% dei casi);
 - nella disorganizzazione del pensiero (item 6): la frequenza maggiore riscontrata è stata del valore 1 (18/32 pazienti, ossia il 56% dei casi) e a seguire del valore 0 (10/32 pazienti, ossia il 31% dei casi);
 - nei disturbi della percezione (item 7): la frequenza principalmente riscontrata è stata del valore 0 (19/32 pazienti, ossia il 59% dei casi);
 - nel delirio (item 8): la frequenza principalmente riscontrata è stata del valore 0 (23/32 pazienti, ossia il 72% dei casi);
 - nell'alterazione della attività psicomotoria (item 9): la frequenza maggiore riscontrata è stata del valore 2 (13/32 pazienti, ossia il 41% dei casi) e a seguire del valore 1 (12/32 pazienti, ossia il 38% dei casi);

- nell'alterazione del ciclo sonno-veglia (item 10): la frequenza principalmente riscontrata è stata del valore 1 (19/32 pazienti, ossia il 59% dei casi).

Abbiamo quindi usato il Test di Wilcoxon per confrontare i due MDAS successivi (quello all'episodio delirium e quello dopo) nei due gruppi di pazienti, con delirium irreversibile (secondo MDAS score ≥ 7) e con delirium reversibile (secondo MDAS score <7), valutando ciascun item.

Dei 32 episodi di delirium considerati abbiamo quindi distinto i 10 casi con delirium irreversibile (secondo MDAS score ≥ 7) e i 22 casi con delirium reversibile (secondo MDAS score <7) (*Tabella 22 e 23*).

Analizzando quindi le 2 valutazioni MDAS consecutive dei 10 episodi di delirium irreversibile, abbiamo visto che pur rimanendo il delirium (score ≥ 7), non vi erano grandi differenze nella frequenza riscontrata dei valori dei diversi item. Per ciascun item il risultato tuttavia non è stato statisticamente significativo, verosimilmente a causa del campione molto piccolo. Lo score medio del primo MDAS era di 11.2, nel secondo di 13.5; risultato non statisticamente significativo (Test Wilcoxon: $p \leq 1.000$). Da tali risultati su ciascun item e sullo score totale possiamo ipotizzare che nei pazienti con delirium irreversibile la fenomenologia della sindrome non è

migliorata, ma è comunque rimasta contenuta grazie ai trattamenti medici e non medici prontamente attuati.

Nei 22 episodi dove il delirium era reversibile (secondo MDAS score < 7), nella seconda valutazione MDAS (controllo), gli item singoli miglioravano tutti nella frequenza del valore presentato, aumentando in percentuale il riscontro di valori 0 e 1 per ciascun item. Risultato statisticamente significativo al Test di Wilcoxon per ciascun item, tranne per l'item 8 e 10 che sono apparsi non statisticamente significativi. Per quanto riguarda lo score medio al primo MDAS è risultato di 10.8, al secondo MDAS di 3.6; risultato statisticamente significativo (Test Wilcoxon: $p \leq 0.001$). Questi dati ci permettono di dire che quando il delirium era reversibile nel nostro campione, la fenomenologia della sindrome è migliorata, verosimilmente per una precoce diagnosi e un adeguato trattamento.

4.7.2 Popolazione arruolata nello studio

Infine, abbiamo eseguito una analisi descrittiva del primo MDAS all'ingresso di tutti i pazienti, valutando la frequenza di valore di ciascun item e separando la popolazione tra le

persone che non avevano presentato delirium all'ingresso e i pazienti ai quali invece era stato diagnosticato (*Tabella 24*).

I pazienti con delirium all'ingresso erano 57, mentre 170 non lo presentavano.

Lo scopo di questa analisi era quella di poter valutare se i pazienti affetti da neoplasia maligna avanzata, con anamnesi negativa per deterioramento cognitivo e patologia psichiatrica, avessero particolari caratteristiche alla somministrazione dell'MDAS.

Questa analisi ha evidenziato che nei 170/227 (75%) pazienti arruolati nello studio, che non presentavano delirium all'ingresso, avevano frequentemente una lieve alterazione (valore 1) del deficit della memoria a breve termine (item 3) e dell'alterazione del ciclo sonno-veglia (item 10), esattamente del 44% e del 53% rispettivamente. Era inoltre possibile, con lo stesso valore (1), il riscontro di disorientamento spazio temporale (item 2) (20.5% dei casi), di alterazione della capacità numerica (item 4) (19% dei casi), di alterazione dell'attività psicomotoria (item 9) (28% dei casi).

Nei pazienti con delirium all'ingresso è stato trovato nel 45 e nel 50% dei casi il riscontro di alterazione severa (valore 3) del disorientamento spazio temporale (item 2), dell'alterazione

della memoria a breve termine (item 3) e dell'alterazione della capacità numerica (item 4); nel 47% dei casi la presenza di alterazione moderata (valore 2) dell'alterazione psicomotoria (item 9); tra il 40 e il 50% dei casi una alterazione lieve (valore 1) del deficit dell'attenzione (item 5), del deficit del pensiero (item 6) e del disturbo del ciclo sonno-veglia (item 10).

La media dello score totale MDAS all'ingresso è stata di 2.7 con una deviazione standard di 1.7 nei pazienti senza sindrome e di 14 con una deviazione standard di 6, nei pazienti che la presentavano. Questo ci fa riflettere sulla possibilità che i pazienti affetti da patologia oncologica avanzata, con anamnesi negativa per deterioramento cognitivo e patologia psichiatrica, possano presentare al baseline una alterazione lieve (valore 1) degli item 3 e 10 più frequentemente, ma anche possibile degli item 2, 4, 9, e avere quindi già uno score MDAS di 3, ancora prima di sviluppare un delirium; questi aspetti possano quindi aiutarci a spiegare meglio la fragilità maggiore del paziente oncologico verso questa sindrome.

Figura 8 Popolazione complessiva sottoposta a screening nei due centri

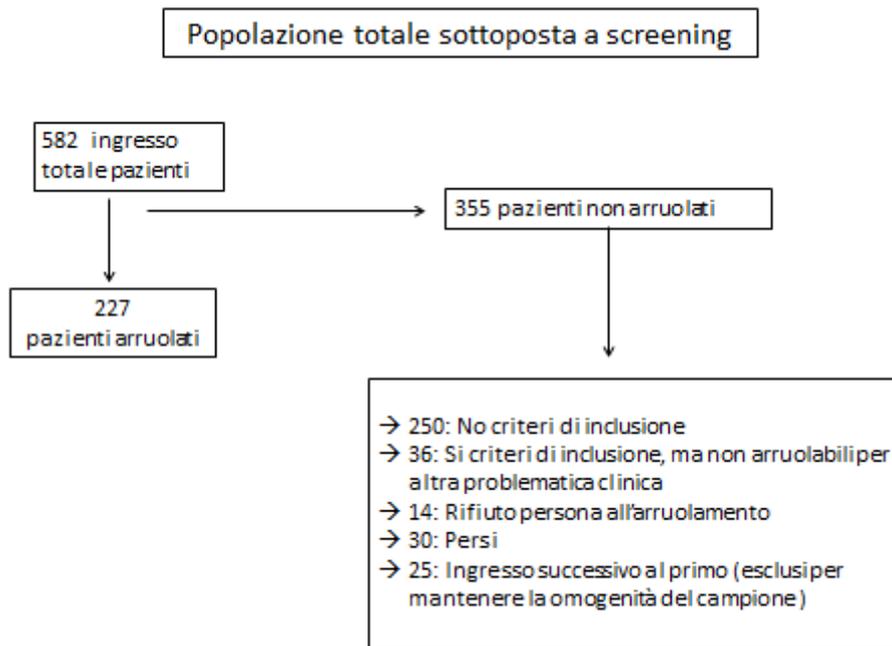


Figura 9 Valutazioni MDAS e RASS eseguite nei due centri

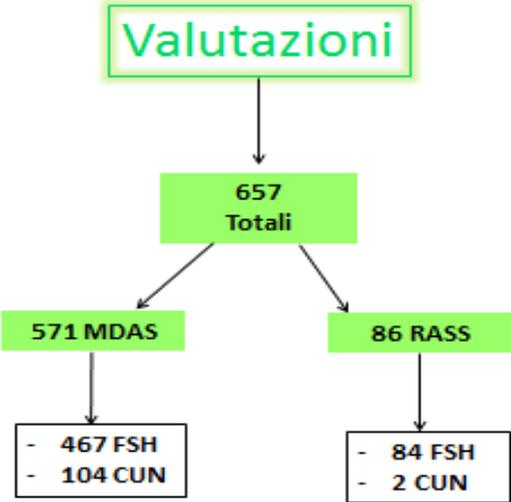


Tabella 6 Caratteristiche della popolazione arruolata

	FSH (176 pazienti)	CUN (51 pazienti)	Totali (227 pazienti)	Test Chi-quadrato di Pearson
Età media	75 anni	64 anni	73 anni	$P \leq 0.001$
Donne	87 pz (49%)	25 pz(49%)	112 pz (49%)	$p \leq 0.959$
Uomini	89 pz (51%)	26 pz(51%)	115 pz (51%)	
Neoplasie maligne:				$p \leq 0.324$
- Ca gastrointestinale	80 (45.4%)	19 (37%)	99 (44%)	
- Ca polmonare	39 (22%)	14 (27.5%)	53 (23.3%)	
- Ca genitourinario	31 (18%)	8 (15.7%)	39 (17%)	
- Ca encefalo	9 (5%)	0 (0%)	9 (4 %)	
- Ca mammella	8 (4.5%)	4(7.8%)	12(5.3 %)	
- Ca testa collo	3 (1.7%)	2 (4%)	5 (2%)	
- Ca a sede ignota	3 (1.7%)	1 (2%)	4 (1.8%)	
- Altri	3 (1.7%)	3 (6%)	6 (2.6%)	
Metastasi				$p \leq 0.996$
- 1 localizzazione	83 (47%)	24 (47%)	107 (47%)	
- 2 localizzazioni	56 (32%)	16 (32%)	72 (32%)	
- > 2 localizzazioni	37(21%)	11 (21%)	48 (21%)	
Karnofski Performace Status				$p \leq 0.001$
- 30-40	155 (88%)	19 (37%)	174 (77%)	
- ≥ 50	21 (12%)	32 (63%)	53 (23%)	

Tabella 7 Prevalenza delirium all'ingresso

	FSH (176 pazienti)	CUN (51 pazienti)	Totali (227 pazienti)
No delirium all'ingresso	130 (74%)	40 (78%)	170 (75%)
Si delirium all'ingresso	46 (26%)	11 (22%)	57 (25%)

Prevalenza di delirium all'ingresso nella popolazione arruolata. Al Test esatto di Fisher: $p \leq 0.585$. Gli episodi di delirium coincidono con il numero di pazienti che li hanno presentati.

Tabella 8 Tipo di delirium all'ingresso

	FHS (46 episodi)	CUN (11 episodi)	Totali (57 episodi)
Tipo 1 (Ipoattivo)	19 (41%)	6 (54.5%)	25 (44%)
Tipo 2 (Iperattivo)	10 (22%)	0 (0%)	10 (17%)
Tipo 3 (Misto)	17 (37%)	5 (45.5%)	22 (39%)

Tabella 9 Cause di delirium all'ingresso

	FSH (46 episodi)	CUN (11 episodi)	Totale (57 episodi)
Alterazioni metaboliche	14	1	15
Disidratazione, alterazione elettrolitiche	26	3	29
Dolore non controllato	15	3	18
Infezioni	1	4	5
Ipossia	5	1	6
Ipercalcemia	0	2	2
Stipsi, occlusione intestinale	2	2	4
Ritenzione urinaria	1	0	1
Trattamenti medici	14	4	18
Astinenza da farmaci	1	0	1
Causa organica	27	4	31

Tabella 10 Trattamenti per cause reversibili nel delirium all'ingresso

	FSH (46 episodi)	CUN (11 episodi)	TOTALE (57 episodi)
Nessun trattamento cause reversibili	10	0	10
Riduzione/sospensione oppioidi	10	3	13
Riduzione/sospensione benzodiazepine	3	0	3
Riduzione/sospensione steroidi	11	0	11
Idratazione	28	4	32
Antibioticoterapia	0	3	3
Tp ipercalcemia	0	2	2
Altro*	12	4	16

*Come ad esempio: inizio o modificazione di terapia lassativa, riduzione terapia diuretica, rotazione degli oppioidi

Tabella 11 Neurolettici nel delirium all'ingresso

	FSH (46 episodi)	CUN (11 episodi)	Totali (57 episodi)
Nessuno	4 (9%)	3 (27%)	7 (12%)
Aloperidolo	39 (85%)	5 (46%)	44 (77%)
Olanzapina	2 (4%)	0	2 (4%)
Quetiapina	0	3 (27%)	3 (5%)
Aloperidolo+ clorpromazina	1 (2%)	0	1 (2%)

Tabella 12 Episodi di delirium durante il ricovero (incidenza)

	FSH (176 pazienti)	CUN (51 pazienti)	Totali (227 pazienti)
Nessuno	145 (82%)	47 (92%)	192 (85%)
1 episodio di delirium	28 (16%)	4 (8%)	32 (14%)
2 episodi di delirium	3* (2 %)	0 (0%)	3 (1%)

Incidenza di delirium durante il ricovero: risultato non statisticamente significativo al Test Chi quadrato di Pearson ($p \leq 0.208$). Gli episodi di delirium non coincidono con i pazienti, infatti in FSH 3 persone (*) hanno presentato due eventi successivi durante il ricovero.

Tabella 13 Tipo di delirium durante il ricovero

	FHS (34 episodi)	CUN (4 episodi)	Totale (38 episodi)
Tipo 1 (Ipoattivo)	19 (56%)	2 (50%)	21 (55%)
Tipo 2 (Iperattivo)	6 (18%)	1 (25%)	7 (19%)
Tipo 3 (Misto)	9 (26%)	1 (25%)	10 (26%)

Tabella 14 Cause di delirium durante il ricovero

Possibili cause di delirium	FSH (34 episodi)	CUN (4 episodi)	Totale (38 episodi)
Alterazioni metaboliche	3	2	5
Disidratazione, alterazione elettrolitiche	10	0	10
Dolore non controllato	6	0	6
Infezioni	5	2	7
Ipossia	0	0	0
Ipercalcemia	0	0	0
Stipsi, occlusione intestinale	0	0	0
Ritenzione urinaria	0	0	0
Trattamenti medici	6	3	9
Astinenza da farmaci	0	0	0
Causa organica	19	3	22
Altro	2	0	0

Tabella 15 Trattamenti per cause reversibili nel delirium durante il ricovero

	FSH (34 episodi)	CUN (4 episodi)	TOTALE (38 episodi)
Nessun trattamento cause reversibili	14	2	16
Riduzione/sospensione oppioidi	4	1	5
Riduzione/sospensione benzodiazepine	3	0	3
Riduzione/sospensione steroidi	8	0	0
Idratazione	12	0	12
Antibiotico	1	2	3
Altro	5	0	0

Tabella 16 Neurolettici nel delirium durante il ricovero

	FSH (34 episodi)	CUN (4 episodi)	Totali (38 episodi)
Nessuno	6	1	7
Aloperidolo	21	2	23
Olanzapina	1	1	2
Quetiapina	0	0	0
Aloperidolo+ altro neurolettico	3	0	3
Clorpromazina	2	0	2
Clotiapina	1	0	1

Tabella 17 Delirium all'ingresso, durante il ricovero e alla dimissione

	FSH	CUN	Totale	Analisi statistica
Pazienti con delirium all'ingresso	46/176 (26%)	11/51 (22%)	57/227 (25%)	Test esatto di Fisher ($p \leq 0.585$)
Pazienti con delirium durante il ricovero	31/176 * (18%)	4/51 (8%)	35/227 (15%)	Test Chi quadrato di Pearson ($p \leq 0.208$)
Pazienti con delirium alla dimissione o al decesso	65/176 (37%)	3/51 (6%)	68/227 (30%)	Test esatto di Fisher ($p \leq 0.001$)

*Eventi delirium complessivi 34 (3 pazienti presenteranno 2 episodi di delirium durante il ricovero)

Tabella 18 In FSH rischio di avere un episodio di delirium durante il ricovero dopo averlo già presentato all'ingresso

	Nessun episodio di delirium durante il ricovero (pazienti)	1 episodio di delirium durante il ricovero (pazienti)	2 episodi di delirium durante il ricovero (pazienti)	Totale pazienti
No delirium all'ingresso	102 (78.5%)	25 (19.2%)	3 (2.3%)	130 (100%)
Si delirium all'ingresso	43 (93.5%)	3 (6.5%)	0 (0%)	46 (100%)
Totale pazienti	145 (82.3%)	28 (16%)	3 (1.7%)	176 (100%)

In FSH, Test Chi quadrato di Pearson; $p \leq 0.066$

Tabella 19 In CUN rischio di avere un episodio di delirium durante il ricovero dopo averlo già presentato all'ingresso

	Nessun episodio di delirium durante il ricovero (pazienti)	1 episodio di delirium durante il ricovero (pazienti)	2 episodi di delirium durante il ricovero (pazienti)	Totale pazienti
No delirium all'ingresso	37 (92.5%)	3 (7.5%)	0 (0%)	40 (100%)
Si delirium all'ingresso	10 (91%)	1 (9%)	0 (0%)	11 (100%)
Totale pazienti	47 (92.2%)	4 (7.8%)	0 (0%)	51 (100%)

Test Chi quadrato di Pearson; $p \leq 0.862$

Tabella 20 Rischio di avere delirium reversibile o irreversibile a seconda del KPS

KPS	Pazienti dimessi/deceduti con delirium reversibile	Pazienti dimessi/deceduti con delirium irreversibile	Totale pazienti con almeno un episodio di delirium (ingresso o ricovero)
30-40	14 (18%)	63 (82%)	77 (100%)
<u>≥50</u>	6 (55%)	5 (45%)	11 (100%)

Test esatto di Fisher; $p \leq 0.015$

Tabella 21 Rischio di sviluppare delirium reversibile o irreversibile a seconda del centro (FSH, CUN)

Centro	Pazienti dimessi/deceduti con delirium reversibile	Pazienti dimessi/deceduti con delirium irreversibile	Totale pazienti con almeno un episodio di delirium (ingresso o ricovero)
FSH	9 (12%)	65 (88%)	74 (100%)
CUN	11 (79%)	3 (21%)	14 (100%)

Test esatto di Fisher; $p \leq 0.001$

TABELLA 22 Frequenza di valore in ciascun item del MDAS al delirium e di quello successivo nei 10 pazienti con delirium irreversibile

	Frequenza MDAS uno (delirium)	Frequenza MDAS due (controllo)	Test di Wilcoxon
ITEM 1 Alterazione della vigilanza			
0 (nessuno)	7 (70%)	3 (30%)	p≤0.375
1 (lieve)	1 (10%)	5 (50%)	
2 (moderato)	2 (20%)	2 (20%)	
3 (severo)	0	0	
ITEM 2 Disorientamento spazio-temporale			
0 (nessuno)	0	0	p<0.687
1 (lieve)	2 (20%)	2 (20%)	
2 (moderato)	4 (40%)	2 (20%)	
3 (severo)	4 (40%)	6 (60%)	
ITEM 3 Deficit memoria a breve termine			
0 (nessuno)	0	0	p≤1.000
1 (lieve)	2 (20%)	4 (40%)	
2 (moderato)	4 (40%)	2 (20%)	
3 (severo)	4 (40%)	4 (40%)	
ITEM 4 Alterazione della capacità numerica			
0 (nessuno)	2 (20%)	2 (20%)	p<0.726
1 (lieve)	2 (20%)	0	
2 (moderato)	1 (10%)	3 (30%)	
3 (severo)	5 (50%)	5 (50%)	
ITEM 5 Deficit dell'attenzione			
0 (nessuno)	4 (40%)	3 (30%)	p≤1.000
1 (lieve)	1 (10%)	3 (30%)	
2 (moderato)	4 (40%)	2 (20%)	
3 (severo)	1 (10%)	2 (20%)	
ITEM 6 Disorganizzazione del pensiero			
0 (nessuno)	3 (30%)	3 (30%)	p<0.687
1 (lieve)	6 (60%)	3 (30%)	
2 (moderato)	1 (10%)	3 (30%)	
3 (severo)	0	1 (10%)	
ITEM 7 Disturbi della percezione			
0 (nessuno)	7 (70%)	5 (50%)	p<0.687
1 (lieve)	2 (20%)	3 (30%)	
2 (moderato)	1 (10%)	2 (20%)	
3 (severo)	0	0	
ITEM 8 Delirio			
0 (nessuno)	8 (80%)	8 (80%)	p≤1.000
1 (lieve)	2 (20%)	0	
2 (moderato)	0	2 (20%)	
3 (severo)	0	0	
ITEM 9 Alterazione della attività psicomotoria			
0 (nessuno)	3 (30%)	1 (10%)	p<0.687
1 (lieve)	6 (60%)	5 (50%)	
2 (moderato)	1 (10%)	3 (30%)	
3 (severo)	0	1 (10%)	
ITEM 10 Alterazione del ciclo sonno-veglia			
0 (nessuno)	2 (20%)	2 (20%)	p≤1.000
1 (lieve)	6 (60%)	6 (60%)	
2 (moderato)	2 (20%)	0	
3 (severo)	0	2 (20%)	

Tabella 23 Frequenza di valore in ciascun item del MDAS al delirium e di quello successivo nei 22 pazienti con delirium reversibile

	Frequenza MDAS uno (delirium)	Frequenza MDAS due (controllo)	Test di Wilcoxon
ITEM 1 Alterazione della vigilanza			
0 (nessuno)	8 (36%)	20 (91%)	$p \leq 0.001$
1 (lieve)	10 (46%)	2 (9%)	
2 (moderato)	4 (18%)	0	
3 (severo)	0	0	
ITEM 2 Disorientamento spazio-temporale			
0 (nessuno)	4 (18%)	11 (50%)	$p \leq 0.001$
1 (lieve)	10 (46%)	10 (45%)	
2 (moderato)	6 (27%)	1 (4.5%)	
3 (severo)	2 (9%)	0	
ITEM 3 Deficit memoria a breve termine			
0 (nessuno)	5 (23%)	10 (45.5%)	$p \leq 0.012$
1 (lieve)	7 (32%)	10 (45.5%)	
2 (moderato)	7 (32%)	2 (9%)	
3 (severo)	3 (13%)	0	
ITEM 4 Alterazione della capacità numerica			
0 (nessuno)	6 (27%)	15 (68%)	$p \leq 0.007$
1 (lieve)	4 (18%)	4 (18%)	
2 (moderato)	8 (37%)	3 (14%)	
3 (severo)	4 (18%)	0	
ITEM 5 Deficit dell'attenzione			
0 (nessuno)	3 (14%)	16 (73%)	$p \leq 0.001$
1 (lieve)	14 (64%)	6 (27%)	
2 (moderato)	4 (18%)	0	
3 (severo)	1 (4%)	0	
ITEM 6 Disorganizzazione del pensiero			
0 (nessuno)	7 (32%)	20 (91%)	$p \leq 0.001$
1 (lieve)	12 (54%)	2 (9%)	
2 (moderato)	3 (14%)	0	
3 (severo)	0	0	
ITEM 7 Disturbi della percezione			
0 (nessuno)	12 (54%)	20 (91%)	$p \leq 0.011$
1 (lieve)	5 (23%)	2 (9%)	
2 (moderato)	5 (23%)	0	
3 (severo)	0	0	
ITEM 8 Delirio			
0 (nessuno)	15 (68%)	21 (95.5%)	$p \leq 0.313$
1 (lieve)	2 (9%)	1 (4.5%)	
2 (moderato)	3 (14%)	0	
3 (severo)	2 (9%)	0	
ITEM 9 Alterazione della attività psicomotoria			
0 (nessuno)	3 (14%)	9 (41%)	$p \leq 0.001$
1 (lieve)	6 (27%)	12 (54.5%)	
2 (moderato)	12 (55%)	1 (4.5%)	
3 (severo)	1 (4%)	0	
ITEM 10 Alterazione del ciclo sonno-veglia			
0 (nessuno)	3 (14%)	5 (23%)	$P \leq 0.070$
1 (lieve)	13 (59%)	17 (77%)	
2 (moderato)	5 (23%)	0	
3 (severo)	1 (4%)	0	

Tabella 24 Frequenza dei valori di ogni item dell'MDAS nei pazienti con delirium (57 persone) e senza delirium all'ingresso (170)

	Pazienti con delirium all'ingresso frequenza item MDAS	Pazienti senza delirium all'ingresso frequenza item MDAS
ITEM 1 Alterazione della vigilanza		
0 (nessuna)	20 (35%)	164 (96%)
1 (lieve)	18 (32%)	6 (4%)
2 (moderato)	9 (16%)	0
3 (severo)	10 (17%)	0
ITEM 2 Disorientamento spazio-temporale		
0 (nessuna)	5 (9%)	112 (66%)
1 (lieve)	13 (23%)	35 (20.5%)
2 (moderato)	10 (17%)	18 (10.5%)
3 (severo)	29 (51%)	5 (3%)
ITEM 3 Deficit memoria a breve termine		
0 (nessuna)	6 (10%)	55 (32.5%)
1 (lieve)	12 (21%)	75 (44%)
2 (moderato)	13 (23%)	38 (23%)
3 (severo)	26 (46%)	1 (0.5%)
ITEM 4 Alterazione della capacità numerica		
0 (nessuna)	10 (17.5%)	132 (78%)
1 (lieve)	8 (14%)	33 (19%)
2 (moderato)	10 (17.5%)	5 (3%)
3 (severo)	29 (51%)	0
ITEM 5 Deficit dell'attenzione		
0 (nessuna)	9 (16%)	156 (92%)
1 (lieve)	23 (40%)	14 (8%)
2 (moderato)	10 (18%)	0
3 (severo)	15 (26%)	0
ITEM 6 Disorganizzazione del pensiero		
0 (nessuna)	13 (23%)	161 (95%)
1 (lieve)	23 (40%)	9 (5%)
2 (moderato)	9 (16%)	0
3 (severo)	12 (21%)	0
ITEM 7 Disturbi della percezione		
0 (nessuna)	33 (57%)	152 (89.5%)
1 (lieve)	14 (25%)	17 (10%)
2 (moderato)	9 (16%)	1 (0.5%)
3 (severo)	1 (2%)	0
ITEM 8 Delirio		
0 (nessuna)	36 (63%)	170 (100%)
1 (lieve)	13 (23%)	0
2 (moderato)	4 (7%)	0
3 (severo)	4 (7%)	0
ITEM 9 Alterazione della attività psicomotoria		
0 (nessuna)	5 (9%)	120 (71%)
1 (lieve)	21 (37%)	48 (28%)
2 (moderato)	27 (47%)	2 (1%)
3 (severo)	4 (7%)	0
ITEM 10 Alterazione del ciclo sonno-veglia		
0 (nessuna)	10 (18%)	77 (46%)
1 (lieve)	29 (51%)	90 (53%)
2 (moderato)	11 (19%)	1 (0.5)
3 (severo)	7 (12%)	1 (0.5)

5. Discussione

Nel progetto di dottorato svolto, dopo una prima analisi della letteratura corrente con una particolare attenzione alle linee guida sul delirium, abbiamo proposto e condotto una ricerca clinica dal titolo “Studio prospettico, osservazionale sulla diagnosi e il trattamento del delirium in due setting differenti di cure palliative”. Obiettivi dello studio sono stati quelli di identificare il numero di casi di delirium all’ingresso (prevalenza), durante il ricovero (incidenza) ed alla dimissione o al decesso, in due centri diversi di cure palliative.

Due sono state le motivazioni principali che ci hanno portato a svolgere questa ricerca. La prima è che ad oggi in letteratura non vi è chiarezza sulla prevalenza all’ingresso e sull’incidenza durante il ricovero del delirium in setting di cure palliative, variando dal 28 al 42% il numero di casi di delirium all’ingresso e dal 15 al 50% gli episodi durante il ricovero.^{2, 5, 6, 7, 8, 9, 27, 28}

Questo a causa di differenti ragioni: la non univocità nella terminologia, la presenza di studi eseguiti in contesti diversi (domicilio, hospice, unità di cure palliative per acuti, reparti specialistici), la difficoltà nel poter avere campioni numerosi, il possibile utilizzo di differenti strumenti validati per la diagnosi

e per la valutazione di questa patologia nei diversi centri, la non somministrazione di queste scale di routine nella pratica clinica e anche le stesse caratteristiche di presentazione del delirium, che non ne permettono un facile riconoscimento.^{7, 8, 38, 109}

L'altra motivazione è stata quella di aver incontrato solo pochi studi rigorosi eseguiti in setting di cure palliative sul delirium, anche se è condivisa l'importanza e la necessità di approfondire questa tematica per migliorare la pratica assistenziale e quindi la qualità di vita dei pazienti oncologici in fase avanzata di malattia. Le linee guida sul delirium, per quanto importanti come strumento per supportare il medico nei processi decisionali, sono difficili da trovare, mancano di alti livelli di evidenza, si avvalgono spesso di raccomandazioni derivate da opinioni di esperti sull'argomento e raramente sono specifiche per il setting di cure palliative, come evidenziato da una revisione della letteratura condotta da Bush et al.^{7, 8, 38, 108, 109}

La prima considerazione sullo studio svolto è che era uno studio prospettico e pochi sono gli studi sul delirium in setting di cure palliative di questo tipo.^{9, 30, 110, 111}

E' importante considerare i due setting di cure palliative in cui abbiamo condotto la ricerca: erano due centri differenti (Hospice, Reparto di Oncologia) che proponevano al paziente

interventi diagnostici e terapeutici simili dal punto di vista della medicina palliativa. Entrambe infatti erano strutture sanitarie di degenza, non per trattare problematiche acute, dove lavorano team specialistici multidisciplinari di cure palliative. Negli studi presenti in letteratura invece spesso sono arruolati pazienti in contesti differenti di cura (hospice, reparti di cure palliative per acuti, domicilio, unità di cure palliative) dove possono non essere uguali le disponibilità di interventi diagnostici e terapeutici attuabili somministrati alla persona.^{7, 49, 111}

Abbiamo sottoposto a screening 582 pazienti consecutivi ricoverati nell'Hospice Bentivoglio della Fondazione Hospice MT Chiantore Seràgnoli per 10 mesi e presi in carico dal Team di Cure Palliative nel Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra per 6 mesi. Volendo valutare la prevalenza del delirium all'ingresso e l'incidenza durante il ricovero esclusivamente nei pazienti affetti da patologia oncologica avanzata, con anamnesi negativa per deterioramento cognitivo e/o sindrome depressiva, sono state 227 le persone che, eleggibili, sono state arruolate nello studio. Per focalizzare infatti lo studio specificatamente sul delirium nelle persone affette da patologia oncologica avanzata, abbiamo precisato nei criteri di esclusione che non sarebbero stati arruolati né i pazienti con anamnesi positiva

per deterioramento cognitivo né quelli con patologia psichiatrica. E' stato così ridotto il rischio di possibili errori diagnostici mantenendo alla somministrazione dell'MDAS il cut off score di 7, Matsuoka et al., infatti, validando in pazienti psicogeriatrici tale strumento hanno consigliato di usare in questa tipologia di pazienti uno score >10.⁸⁸ Abbiamo inoltre escluso i pazienti affetti da patologia ematologica perché generalmente non ricoverati nel Reparto di Oncologia della Clinica Universidad de Navarra. Solo 14 pazienti hanno chiesto di non essere arruolati, segno che il coinvolgimento delle persone e delle famiglie nella ricerca clinica è possibile anche in setting di cure palliative. Anche se non precisato nei criteri di esclusione dello studio, nella pratica clinica ci è sembrato eticamente corretto escludere dall'arruolamento 36 pazienti che, non affetti da delirium, presentavano all'ingresso condizioni cliniche tali da non permettere la partecipazione ad una ricerca (ad esempio con dispnea marcata o afasia) o che non comprendevano la lingua italiana.

Le analisi condotte sulle caratteristiche dei pazienti arruolati in FSH e CUN, hanno evidenziato quanto fossero simili per sesso, patologia neoplastica e diffusione di malattia (metastasi); questa somiglianza tra le popolazioni ha sicuramente dato maggiore risalto ai dati ottenuti, perché derivati dal confronto tra due campioni omogenei.

E' da notare che le percentuali riscontrate di patologie oncologiche nella popolazione complessiva arruolata sono state rappresentative anche dell'incidenza delle neoplasie nella popolazione generale, come evidenziato anche in altri studi.^{110, 111}

Abbiamo deciso di utilizzare per la diagnosi del delirium, in entrambi i centri, la stessa scala: l'MDAS, strumento validato, specifico, sensibile, affidabile sia per la diagnosi che per la severità del delirium, accurato anche nel valutare questa sindrome in tutti gli aspetti della fenomenologia, analizzando sia le possibili alterazioni neurocomportamentali che quelle cognitive.^{8, 26, 40, 43, 49, 50, 51, 111} Un'altra importante caratteristica è anche quella che l'MDAS è una scala validata sia in Italia che in Spagna per il setting di cure palliative nel paziente affetto da patologia oncologica avanzata (cut off score ≥ 7) e questo ha facilitato la raccolta dati nei due centri, mantenendo alto il livello di affidabilità dello strumento.^{43, 53}

L'aver focalizzato lo studio su una ben definita parte della popolazione seguita in cure palliative, l'aver svolto lo studio in setting differenti, ma simili, l'aver utilizzato lo stesso strumento di valutazione e tempistiche uguali di somministrazione dell'MDAS nei due centri, hanno aumentato anche la affidabilità dei risultati ottenuti.

Come sottolineato da Bush et al. e anche da Hosie et al., il paziente che presenta delirium è una persona vulnerabile, con limitazioni fisiche e psichiche durante l'evento e a volte nel periodo successivo, che dovrà assumere farmaci psicotropi (a volte li sta già assumendo per il controllo di sintomi come la nausea e il singhiozzo). Per questo vi sono sia problemi etici che si possono riscontrare nel chiedergli un consenso informato, sia problemi correlati ad eseguire uno studio rigoroso su questo tema.^{7, 35} Alla luce di questa considerazione, è stata molto importante l'eccezione concessa, sia dal comitato etico italiano che da quello spagnolo, di poter permettere di chiedere alla persona, a discrezione del medico, il consenso scritto nel caso in cui il paziente riuscisse a firmare, il consenso verbale nel caso in cui il paziente fosse in grado di partecipare allo studio, ma non avesse la possibilità di firmare (come ad esempio in presenza di astenia marcata) o di non richiedere il consenso in caso di delirium in atto, comprendendo la qualità e l'eticità del protocollo proposto. Questo è un elemento interessante che potrebbe, anche nel futuro, favorire la possibilità di condurre studi di ricerca nell'ambito della pratica clinica in cure palliative.

L'ipotesi iniziale di questo studio era l'idea che la prevalenza all'ingresso e l'incidenza durante il ricovero del delirium

dovessero essere differenti tra i due centri, considerando che in un Reparto di Oncologia i pazienti presi in carico da un team di cure palliative possono essere in una fase più precoce di malattia, mentre in un Hospice le persone ricoverate sono invece in una fase avanzata. E' stato infatti evidenziato da uno studio di de la Cruz et al., condotto su 556 pazienti affetti da patologia oncologica, che le persone con performance status minore hanno più frequentemente episodi di delirium; si tratta in genere di eventi irreversibili e con una più alta frequenza di mortalità.⁸ Così invece non è stato nel confronto tra le popolazioni ricoverate in FSH e in CUN. Come ci si aspettava, nei due centri si è riscontrata una differenza statisticamente significativa del performance status tra i pazienti ricoverati (KPS 30-40 in FSH nell'88% delle persone; $KPS \geq 50$ in CUN nel 66% dei pazienti; $p \leq 0.001$), ma in realtà la prevalenza e l'incidenza del delirium sono risultate le stesse nei due setting. Nello specifico: la prevalenza di delirium all'ingresso è stata del 26% in FSH e del 22% in CUN e l'incidenza durante il ricovero è stata del 18% in FSH e dell'8% in CUN, differenze in entrambi i casi, risultate non statisticamente significative (per la prevalenza all'ingresso al Test esatto di Fisher $p \leq 0.585$, per l'incidenza durante il ricovero $p \leq 0.208$ al Test del Chi quadrato di Pearson).

Da notare che, per quanto riguarda il dato della prevalenza del delirium all'ingresso riscontrato nella nostra popolazione complessiva arruolata (25%), questo conferma quanto già evidenziato dalla letteratura, come ad esempio nella revisione sistematica condotta da Hosie et al. su otto differenti studi in setting di cure palliative dove era risultato un valore tra il 13,3% e il 42,3%, e in uno studio prospettico condotto da Senel et al. in pazienti affetti da patologia oncologica dove è risultato del 32%.^{7,9}

L'incidenza durante il ricovero nelle due strutture è risultata all'incirca la stessa nei due centri, ossia inferiore al 20% (18% in FSH, 8% in CUN, 14% nel campione totale arruolato), coincidendo, anche in questo caso, con quanto descritto in letteratura in diversi studi prospettici e retrospettivi: ad esempio nello studio prospettico di Senel et al. (17%), nello studio retrospettivo di de la Cruz et al. (16, 9%) e nello studio prospettico di Uchida et al. condotto su pazienti oncologici con più di 65 anni (20%).^{8,9,30}

Nei due centri, sia all'ingresso che durante il ricovero, è stata riscontrata una maggior frequenza di delirium ipoattivo (44% all'ingresso; 55% durante il ricovero) e misto (39% all'ingresso; 26% durante il ricovero), minore invece quello iperattivo (17% all'ingresso; 19% durante il ricovero); anche questo risultato conferma quanto evidenziato in letteratura.^{7,9,15,35}

Abbiamo valutato la possibile correlazione tra delirium all'ingresso e il suo successivo sviluppo durante il ricovero. La correlazione tra il delirium all'ingresso e lo sviluppo di delirium durante il ricovero non è risultata, nella nostra casistica, statisticamente significativa ($p \leq 0.066$ al Test Chi quadrato di Pearson); verosimilmente la ridotta dimensione del campione di pazienti che hanno presentato delirium all'ingresso, ha influito su questo risultato. È noto infatti che avere già avuto un episodio di delirium è tra i fattori predisponenti l'insorgenza di eventi successivi.^{5, 8, 10, 26}

Alla dimissione e al decesso, il riscontro della presenza di delirium (ossia non aver risolto l'evento di delirium presentato all'ingresso o durante il ricovero e avere pertanto un delirium irreversibile) è stato quello da noi atteso, ossia la presenza di una percentuale di casi maggiore di delirium irreversibile in FSH (37%) e minore in CUN (6%), dove invece ha prevalso una reversibilità di tale sindrome; risultato statisticamente significativo ($p \leq 0.001$ al Test esatto di Fisher). Questa constatazione la avevamo ipotizzata sulla base dell'esperienza clinica, ma non è supportata da dati di letteratura perché non vi sono studi che approfondiscano e misurino questo aspetto. Per quanto riguarda i trattamenti, abbiamo deciso di descrivere solo quelli medici, ma va precisato come di norma nella pratica clinica, sia in FSH che in CUN, a questi sono stati

associati i trattamenti non medici ed è stata prestata particolare attenzione nello spiegare ai familiari dei pazienti il delirium e nel consigliare loro quelle accortezze utili ad aiutare il paziente in questi momenti (ambiente tranquillo in camera, portare foto di famiglia, oggetti di casa, orologi e calendari per promuovere l'orientamento spazio-temporale, non contraddire la persona in caso di idee deliranti e agitazione, non promuovere ragionamenti erronei), riducendo così anche il distress dello stesso caregiver.^{1, 35, 39, 81, 112, 113}

Le terapie mediche per cause reversibili e le terapie mediche specifiche (i neurolettici) sono le possibili opzioni di cura del delirium. Nel nostro studio, i trattamenti medici per il controllo delle cause reversibili più frequenti sono stati l'idratazione, la riduzione o la sospensione di farmaci (in particolare di oppioidi e di steroidi). Questi trattamenti sono stati molto spesso associati all'uso di neurolettici. Il neurolettico più utilizzato in entrambe le realtà (FSH, CUN) e le situazioni (ingresso, ricovero) è stato l'aloiperidolo. Al momento è il farmaco d'elezione per il delirium in setting di cure palliative in tutte le linee guida e nella letteratura, anche se non ci sono indicazioni specifiche per la sua somministrazione in questa sindrome da parte della Food and drug administration e la sua efficacia è limitata: funziona

infatti nel controllo dei sintomi solo in alcuni pazienti.^{35, 38, 39, 46, 72, 114}

E' stata eseguita una analisi tra le diverse caratteristiche delle popolazioni nei due centri, per capire cosa potesse maggiormente influenzare la successiva evoluzione nel tempo del delirium (delirium reversibile o irreversibile).

Abbiamo valutato pertanto la differenza nell'età media dei pazienti tra i due centri, ma non vi è stata correlazione tra questa e la successiva evoluzione del delirium. Abbiamo analizzato il KPS e, nel nostro studio, abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra il KPS (30-40 o ≥ 50) e la evoluzione del delirium (Test esatto di Fisher; $p \leq 0.05$), come già evidenziato in precedenti studi. Uno condotto da de la Cruz et al. in pazienti affetti da malattia oncologica avanzata o ematologica in un reparto di cure palliative per acuti; altri due più recenti condotti da Mercadante et al.: uno in persone affette da malattia oncologica ricoverate in un reparto di cure palliative per acuti, un altro in pazienti affetti da patologia oncologica avanzata in sette differenti setting di cure palliative tra cui Hospice e domicilio.^{8, 110, 111} Infine abbiamo valutato il centro in cui era ricoverato il paziente (FSH e CUN) e la evoluzione del delirium. Abbiamo evidenziato in questo aspetto una correlazione statisticamente significativa ancora più rilevante rispetto a

quella del KPS (Test esatto di Fisher; $p \leq 0.001$). Un approfondimento ulteriore tra le due strutture, Hospice Bentivoglio in FSH e il Reparto di Oncologia in CUN, sarà auspicabile per poter spiegare questo risultato. Possiamo però ipotizzare che, là dove la diagnosi del delirium è stata precoce e le condizioni cliniche dei pazienti con neoplasia maligna avanzata si sono presentate migliori, vi è stata una maggiore possibilità di influire positivamente sulla evoluzione di questa sindrome, alleviando persona, famiglia ed equipe di cura dalla sofferenza che essa comporta. L'integrazione inoltre di cure palliative precoci in un ambito oncologico è stata probabilmente la strategia che ha permesso di arrivare a questo risultato.

Peculiarità del nostro studio è stata quella di valutare in modo approfondito la fenomenologia del delirium attraverso l'MDAS, ossia analizzare tutti quegli aspetti descritti dal DSM IV che lo definiscono.²¹

L'analisi sulla fenomenologia è stata condotta su un gruppo di 32 pazienti che avevano presentato un episodio di delirium e avevano anche una successiva valutazione MDAS; sono stati esclusi eventuali episodi di delirium successivi al primo dello stesso paziente per poter avere dati puri all'analisi statistica.

Da precisare che, rispetto a tutti i pazienti che hanno presentato delirium all'ingresso e/o durante il ricovero, molti

hanno avuto una degenza troppo breve per poter avere una successiva valutazione MDAS; in particolare è da sottolineare questo per molti dei casi di delirium irreversibile dove i pazienti sono deceduti dopo pochi giorni. Pertanto il campione che abbiamo avuto a disposizione per la analisi della fenomenologia è ridotto (32 pazienti) e il numero di persone con delirium reversibile (22) è stato maggiore di quelli con sindrome irreversibile (10). Comunque, per quanto riguarda il campione analizzato, possiamo dire che nei pazienti affetti da patologia oncologica avanzata, in presenza di delirium, gli item che con maggiore frequenza hanno presentato valori alti sono stati:

- il deficit di memoria a breve termine (item 3) con maggiore frequenza del valore 2 (alterazione moderata) o 1 (alterazione lieve),
- l'alterazione della capacità numerica (item 4) con maggiore frequenza del valore 2 (alterazione moderata) o 3 (alterazione severa),
- l'alterazione della attività psicomotoria (item 9) con maggiore frequenza del valore 2 (alterazione moderata) o del valore 1 (alterazione lieve).

Nel nostro campione né il numero di cause di delirium presentato dalla persone, né una causa specifica in particolare, hanno influito sul possibile sviluppo successivo

della sindrome (delirium reversibile, delirium irreversibile). Sicuramente il campione era ridotto e non tale da poter ottenere risultati significativi per questo tipo di analisi; tuttavia, se questo dato fosse confermato, rafforzerebbe quanto noto sulla eziologia multifattoriale alla base di questa patologia, dove concomitano diversi fattori predisponenti e precipitanti, possibili cause reversibili e non reversibili.^{5, 10, 16, 26, 33, 34}

Non è stata eseguita una analisi sulla possibile influenza dei trattamenti sullo sviluppo nel tempo dell'episodio delirium, perché ogni volta che vi è stata una causa reversibile è stata impostata la relativa terapia (e le cause abbiamo visto che nel nostro campione non avevano un ruolo sotto questo aspetto) e perché, come noto dalla letteratura, i neurolettici sono terapie sintomatiche e quindi non agiscono sulle cause che lo provocano, ossia non possono ridurre l'incidenza del delirium, ma possono diminuire la severità e la durata dell'episodio.^{35, 39, 76}

Successivamente abbiamo eseguito una sottoanalisi confrontando separatamente gli MDAS dei pazienti con delirium reversibile (al primo MDAS score ≥ 7 e al secondo score < 7) e irreversibile (primo e secondo MDAS score ≥ 7).

Nei 22 pazienti con delirium reversibile, confrontando la frequenza del valore di ciascun item al primo e al secondo

MDAS, abbiamo visto che in ciascun item migliorava l'andamento del valore presentato, ossia vi era un minore numero di alterazioni severe (3) e moderate (2) a favore di quelle lievi (1) o assenti (1); risultato statisticamente significativo per tutti gli items al Test Wilcoxon, tranne che per il sintomo delirio (item 8) e l'alterazione del ciclo sonno-veglia (item 10). Questo a conferma che una diagnosi precoce e l'inizio dei trattamenti relativi possono ridurre la sintomatologia del delirium, fino anche a controllare l'evento. Una considerazione ulteriore è da fare rispetto ai due aspetti del delirium reversibile che non sono apparsi statisticamente significativi. Il sintomo delirio (item 8) nella nostra casistica è apparso un sintomo non frequentemente manifestato dalla persona (65% valore 0 al primo MDAS) e quindi al secondo MDAS non era possibile riscontrare un ulteriore miglioramento. Inoltre nel paziente affetto da patologia oncologica avanzata è frequente il riscontro nella pratica clinica di una alterazione lieve (valore 1) del ciclo sonno-veglia (item 10) correlabile non solo ad alcuni trattamenti (ad esempio le terapie steroidee), ma anche allo stato di sofferenza emotiva che la patologia comporta; su questo probabilmente solo un intervento complesso, multidisciplinare, che esula dalla specifico management del

delirium, può a volte permettere di ottenere un migliore controllo del sintomo (riduzione del valore).

Per quanto riguarda la valutazione dei pazienti che hanno presentato delirium irreversibile (MDAS score ≥ 7 al primo e al secondo MDAS), non è stata riscontrata una differenza nella frequenza dei valori degli item nei due MDAS consecutivi; tale risultato non è stato statisticamente significativo al Test di Wilcoxon. E' da notare però che il campione in questo caso era davvero molto piccolo (10 pazienti) ed è difficile quindi poter fare ipotesi su questo risultato. Si può comunque evidenziare che vi è stato un riscontro molto basso di delirium refrattario in questi mesi di studio nelle due strutture: FSH (2 casi) e CUN (1 caso). In un altro studio condotto nel 2013 sulla sedazione palliativa continuativa nell'Hospice Bentivoglio, della durata di un anno, il delirium refrattario era stato segnalato in 33/91 pazienti sottoposti a sedazione palliativa continuativa, ossia nel 36% dei casi. I criteri di inclusioni e i tempi di arruolamento di questo studio erano diversi da quelli del protocollo sul delirium, ma considerando tutti questi aspetti, è ipotizzabile che là dove vi sia una attenzione dell'equipe molto alta su questa sindrome, con conseguente diagnosi precoce e inizio di un trattamento specifico adeguato, la sintomatologia del delirium possa essere maggiormente contenuta, anche quando è irreversibile, riducendo la possibilità di un non

controllo del sintomo. Tale ipotesi dovrebbe tuttavia essere confermata da altri studi con ampie casistiche.

Guardando infine la popolazione arruolata che non presentava delirium all'ingresso (170 pazienti), lo studio dell'MDAS ha evidenziato come frequentemente vi sia il riscontro di una alterazione lieve (valore 1) del deficit di memoria (item 3), del ciclo sonno veglia (item 10), così come, in minore misura, è possibile trovare un'alterazione dell'orientamento spazio-temporale (item 2), della capacità numerica (item 4), dell'attività psico motoria (item 9), con uno score medio di 2.7 e una deviazione standard di 1.7. Questo evidenzia come nella persona affetto da patologia oncologica avanzata vi sia una fragilità maggiore verso il delirium. Ulteriori studi sarebbero necessari per confermare questo dato.

Un effetto positivo inaspettato, riscontrato durante il corso di questo studio, è stato quello di essere stata una "buona scusa" per dedicare ulteriore tempo al paziente, ascoltandolo, permettendo a volte di conoscere meglio i suoi interessi e desideri, potendo così aiutare l'equipe a personalizzare ancora di più la cura e l'assistenza. Al contempo ha permesso ad alcuni pazienti di sentirsi coinvolti nel nostro lavoro per loro e di sentirsi partecipi in uno studio utile a sè, ma anche ad altre persone nel futuro. In un caso specifico ha permesso ad una signora di sentirsi capita e in empatia con il medico, tanto da

poter esprimere, nel fine vita, il desiderio di donare il suo corpo post-mortem alla ricerca e di permetterci di esaudire tale richiesta. La possibilità che il coinvolgimento in uno studio clinico possa dare al paziente l'occasione di sentirsi utile ancora una volta, in una fase della vita in cui può essere difficile sentirsi tali, è uno degli aspetti positivi sottolineati in letteratura.¹¹⁵

Un limite dello studio che abbiamo presentato è stato quello che, volendo arruolare solo pazienti con neoplasia maligna avanzata e senza deterioramento cognitivo e/o malattia psichiatrica e avendo avuto un periodo di arruolamento non lungo (10 mesi FSH, 6 mesi in CUN), il campione arruolato è stato grande (227 persone), ma non abbastanza per avere un numero di episodi di delirium così elevato da poter ottenere sempre risultati significativi (95 complessivamente tra FSH e CUN all'ingresso e durante il ricovero).

Abbiamo focalizzato la ricerca solo sul delirium in pazienti affetti da patologia oncologia avanzata, escludendo persone con alto rischio di sviluppare questa sindrome per la presenza di fattore predisponenti come la demenza o la sindrome depressiva.^{5, 10, 16, 26, 33, 34} Se da un lato è stata così aumentata la precisione delle analisi fatte alla popolazione in studio, sicuramente sono stati persi possibili eventi di delirium in una percentuale di persone che frequentemente sono ricoverate

in setting di cure palliative, specialmente in Hospice. In questo setting per poter fare uno studio sul delirium specifico su una popolazione, bisogna avere un campione molto ampio di pazienti e sono necessari studi multicentrici che permettano casistiche tali da potere realizzare questo tipo di ricerca.

Dato da non trascurare infine il fatto che aver avuto un alto numero complessivo di episodi di delirium irreversibile all'ingresso e durante il ricovero con aggravamento delle condizioni cliniche in pochi giorni, ha comportato l'impossibilità, in molti casi, di somministrare due volte consecutive l'MDAS e di conseguenza numericamente contenute sono risultate le valutazioni disponibili per l'analisi della fenomenologia.

Altro limite dello studio è stato quello di essere stato eseguito solo nel tempo in cui il paziente è stato ricoverato, perdendo quindi la possibilità di avere un follow up della persona una volta dimessa e quindi non aver potuto registrare gli eventuali successivi episodi di delirium. In particolare, questo avrebbe potuto incidere sull'analisi fatta nei ricoveri di breve durata (<7 giorni), dove è stato possibile somministrare mediamente solo un MDAS.

Ulteriori studi multicentrici sul delirium in setting simili di cure palliative, integrando anche la esperienza di equipe di medicina palliativa in reparti specialistici e con l'utilizzo degli

stessi strumenti diagnostici, sono auspicabili per capire meglio questa sindrome; per poter approfondire lo studio sulla fenomenologia e per valutare su quali aspetti maggiormente si possa intervenire migliorando sempre di più l'assistenza dei pazienti affetti da patologia oncologica avanzata in tutte le fasi di malattia.

6. Conclusioni

Il delirium è una sindrome di frequente riscontro nei pazienti affetti da patologia oncologica avanzata in setting di cure palliative.^{2,8} Data la maggiore predisposizione e vulnerabilità verso questa sindrome da parte della popolazione oncologica nelle fasi avanzate di malattia, sarebbero efficaci ed importanti nella pratica clinica percorsi che prevedano lo screening periodico delle persone ricoverate e un'attenzione costante sul delirium.⁸

L'utilizzo di strumenti validati per la diagnosi e la severità sarebbero di supporto all'equipe di cura nel riconoscere precocemente e trattare adeguatamente questa sindrome e, soprattutto, nel migliorare la qualità di vita della persona, indipendentemente dalla possibile reversibilità dell'evento.⁷

Nello studio condotto abbiamo valutato in Hospice Bentivoglio (FSH) per 10 mesi e nel Reparto di Oncologia (CUN) per 6 mesi, il numero di pazienti affetti da patologia oncologica avanzata seguiti da equipe multidisciplinari di cure palliative. Abbiamo valutato il numero di pazienti con delirium all'ingresso (prevalenza), con delirium durante il ricovero (incidenza), il numero di persone che sono stati dimesse o sono decedute con delirium, avvalendoci della somministrazione della scala

MDAS. Rispetto all'ipotesi iniziale in cui ci aspettavamo un risultato differente tra i due centri in tutti e tre le rilevazioni considerate, nelle due popolazioni in esame non abbiamo riscontrato differenza tra la prevalenza all'ingresso e l'incidenza durante il ricovero. Questo risultato forse in parte si può spiegare con il fatto di aver escluso i pazienti con deterioramento cognitivo, quota importante della popolazione ricoverata generalmente in Hospice.

Come previsto, è risultata statisticamente significativa la differenza nel numero di pazienti in delirium alla dimissione o al decesso. Tuttavia se il performance status influisce su come il delirium si potrà sviluppare nel tempo (reversibile, irreversibile), meno chiaro invece è come il centro di appartenenza (FSH, CUN) possa influire su questo aspetto; pur essendoci una differenza statisticamente significativa nell'età media tra le due popolazioni, questa non ha influito sul successivo sviluppo del delirium. L'integrazione tra oncologia e cure palliative precoci è possibile e potrebbe permetterci di capire come influire positivamente sullo sviluppo degli episodi di delirium, aumentando gli eventi reversibili e migliorando la prognosi. Ulteriori approfondimenti che confrontino i due setting di cure palliative (FSH e CUN) per comprendere quali differenza contribuiscono allo sviluppo di eventi reversibili o

irreversibili saranno auspicabili e di aiuto ai pazienti affetti da patologia oncologica avanzata.

La fenomenologia del delirium è un aspetto trascurato in letteratura, ma molto importante proprio per permetterci di agire su tutti quei sintomi che colpiscono la persona causandole sofferenza. Dalla nostra analisi abbiamo visto che gli item riscontrati con valori alti nel paziente affetto da patologia oncologica in delirium, sono: il deficit di memoria a breve termine (item 3), l'alterazione della capacità numerica (item 4) e l'alterazione della attività psicomotoria (item 9). Il confronto dei singoli item dell'MDAS all'evento delirium e alla successiva somministrazione della scala, anche se non statisticamente significativo, ha comunque evidenziato come una diagnosi precoce con l'inizio di un trattamento adeguato, possa ridurre il valore dei singoli item nel paziente con delirium reversibile, ossia migliorare la sintomatologia. Nelle persone con delirium irreversibile può contenere l'espressione di tale sindrome, senza ridurre, né aumentare il valore degli item. Molto interessante sarà nel tempo sviluppare uno studio con una casistica più ampia per confermare questa ipotesi.

Da notare infine che la valutazione della popolazione senza delirium all'arruolamento ha mostrato la presenza di un'alterazione di alcuni item, ancora prima di sviluppare tale sindrome, conferma del fatto che le persone affette da

patologia oncologica avanzata presentano una fragilità maggiore e una predisposizione al delirium. In particolare gli aspetti più frequentemente alterati sono stati il deficit di memoria (item 3), il ciclo sonno veglia (item 10), l'alterazione dell'orientamento spazio-temporale (item 2), della capacità numerica (item 4) e dell'attività psico motoria (item 9).

Questo progetto di ricerca è stato un esempio della possibilità che studi multicentrici sul delirium in setting di cure palliative, focalizzati al paziente affetto da patologia oncologica avanzata, sono possibili.

Bibliografia

1. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*. 2002 May-Jun;43(3):183-94.
2. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med*. 2004 Apr;18(3):184-94.
3. Mercadante S., Ripamonti C. "Medicina e cure palliative in oncologia. Aspetti clinici, assistenziali e organizzativi" cap 34 pag 336-356. Ed Masson 2004.
4. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry*. 1983 Aug;140(8):1048-50.
5. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, 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.
6. 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.
7. Hosie A, Davidson PM, Agar M, et al. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med*. 2013 Jun;27(6):486-98. doi:10.1177/0269216312457214.
8. de la Cruz M, Ransing V, Yennu S, et al. The Frequency, Characteristics, and Outcomes Among Cancer Patients With Delirium Admitted to an Acute Palliative Care Unit. *Oncologist*. 2015 Dec;20(12):1425-31. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0115.

9. Şenel G, Uysal N, Oguz G, et al. Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017 Apr;34(3):282-286. doi: 10.1177/1049909115624703.
10. Centeno Cortés C, Gómez Sancho M, Nabal Vicuna M, et al. "Manual de Medicina Paliativa" EUNSA 2009, Cap 14, pag 143-153.
11. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, et al. "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. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00006.
12. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. "Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit." *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
13. Scottish Palliative Care Guidelines- Delirium; NHS Scotland, 2014.
14. Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patient. *N Engl J Med*. 1989 Mar 2;320(9):578-82.
15. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992 Dec;161:843-5.
16. Caraceni A. et Grassi L. "Delirium –acute confusional states in palliative medicine" Oxford University Press Edition 2011.
17. Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad Med J*. 2009 Aug;85(1006):405-13. doi: 10.1136/pgmj.2008.072025.
18. European Delirium Association.; American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*. 2014 Oct 8;12:141. doi: 10.1186/s12916-014-0141-2.

19. Cassano BG "Manuale di psichiatria" Edizione UTET 1994 cap 4 pag 65-69.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition. Washington, DC: 1980.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: 1994.
22. World Health Organization(WHO). Mental disorders: glossary and guide to their classification in accordance with the tenth revision of the international classification of diseases. Geneva: WHO 1992. Retrieved from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/62413#sthash.7TYLs50Y.dpuf>.
23. Bruera E, Dalal S. "The MD Anderson Supportive and Palliative Care Handbook" The university of Texas MD Anderson Cancer Center Fifth Edition-2015, Chapter 9, pag 70-77.
24. Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. BMC Med. 2014 Sep 30;12:164. doi: 10.1186/s12916-014-0164-8.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington, VA: 2013.
26. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):77-92. doi:10.1038/nrclinonc.2014.147.
27. de Stoutz ND, Tapper M, Fainsinger RL. Reversible delirium in terminally ill patients. J Pain Symptom Manage. 1995 Apr;10(3):249-53.
28. Leonard M, Raju B, Conroy M, et al. Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. Palliat Med. 2008 Oct;22(7):848-54. doi: 10.1177/0269216308094520.

29. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 2015 Aug;23(8):2427-33. doi:10.1007/s00520-015-2610-3.
30. Uchida M, Okuyama T, Ito Y, et al. Prevalence, course and factors associated with delirium in elderly patients with advanced cancer: a longitudinal observational study. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Oct;45(10):934-40. doi:10.1093/jjco/hyv100.
31. Carlson B. Delirium in patients with advanced cancer. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):e379. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30380-1.
32. Wada T, Wada M, Wada M, et al. Characteristics, interventions, and outcomes of misdiagnosed delirium in cancer patients. *Palliat Support Care*. 2010 Jun;8(2):125-31. doi: 10.1017/S1478951509990861.
33. Oxford testbook of palliative medicine Fourth Edition University Press 2011 pag 1042-1046.
34. 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.
35. Bush SH, Kanji S, Pereira JL, et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):231-48. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.07.018.
36. Young J, Murthy L, Westby M, et al. Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010 Jul 28;341:c3704. doi: 10.1136/bmj.c3704.
37. Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ*. 2001 Jan 20;322(7279):144-9.
38. Oxford testbook of palliative medicine Fourth Edition University Press 2011 pag 1468-1477 Palliative Care Formulary Fifth Edition 2015 pag 168-189.

39. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 10;30(11):1206-14. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8784.
40. Lawlor PG, Nekolaichuk C, Gagnon B, et al. Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer: Assessing delirium in advanced cancer. *Cancer.* 2000 Jun 15;88(12):2859-67.
41. Fadul N, Kaur G, Zhang T, et al. Evaluation of the memorial delirium assessment scale (MDAS) for the screening of delirium by means of simulated cases by palliative care health professionals. *Support Care Cancer.* 2007 Nov;15(11):1271-6.
42. Gupta N, de Jonghe J, Schieveld J, et al. Delirium phenomenology: what can we learn from the symptoms of delirium? *J Psychosom Res.* 2008 Sep;65(3):215-22. Doi10.1016/j.jpsychores.2008.05.020.
43. Noguera A, Carvajal A, Alonso-Babarro A, et al. First Spanish version of the Memorial Delirium Assessment Scale: psychometric properties, responsiveness, and factor loadings. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Jan;47(1):189-97. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.020.
44. Boettger S, Breitbart W. Phenomenology of the subtypes of delirium: phenomenological differences between hyperactive and hypoactive delirium. *Palliat Support Care.* 2011 Jun;9(2):129-35. doi: 10.1017/S1478951510000672.
45. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, et al. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res.* 2011 Dec;71(6):395-403. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.06.001.
46. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Mar;17(3):550. doi: 10.1007/s11920-015-0550-8.

47. Swigart SE, Kishi Y, Thurber S, et al. Misdiagnosed delirium in patient referrals to a university-based hospital psychiatry department. *Psychosomatics*. 2008 Mar-Apr;49(2):104-8. doi: 10.1176/appi.psy.49.2.104.
48. Shyamsundar G, Raghuthaman G, Rajkumar AP, Jacob KS. Validation of memorial delirium assessment scale. *J Crit Care*. 2009 Dec;24(4):530-4. doi:10.1016/j.jcrc.2008.12.016.
49. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, et al. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA*. 2010 Aug 18;304(7):779-86. doi:10.1001/jama.2010.1182.
50. De J, Wand AP. Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist*. 2015 Dec;55(6):1079-99. doi:10.1093/geront/gnv100. Erratum in: *Gerontologist*. 2016 Aug 2.
51. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Mar;13(3):128-37.
52. Costantini M, Borreani C, Grubich S. "Migliorare la qualità delle cure di fine vita" Ed Erickson 2011, Cap 10, pag 155-162.
53. Grassi L, Caraceni A, Beltrami E, et al. Assessing delirium in cancer patients: the Italian versions of the Delirium Rating Scale and the Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Jan;21(1):59-68.
54. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatry*. 2012 Aug 22;2(4):58-70. doi: 10.5498/wjp.v2.i4.58.
55. Leonard MM, Nikolaichuk C, Meagher DJ, et al. Practical assessment of delirium in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):176-90. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.10.024.
56. Wada Y, Yamaguchi N. Delirium in the elderly: relationship of clinical symptoms to outcome. *Dementia*. 1993 Mar-Apr;4(2):113-6.

57. Rosen J, Sweet RA, Mulsant BH, et al. The Delirium Rating Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Winter;6(1):30-5.
58. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. 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. Erratum in: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Summer;13(3):433.
59. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):941-8.
60. Zou Y, Cole MG, Primeau FJ, et al. Detection and diagnosis of delirium in the elderly: psychiatrist diagnosis, confusion assessment method, or consensus diagnosis? *Int Psychogeriatr*. 1998 Sep;10(3):303-8.
61. González M, de Pablo J, Fuente E, et al. Instrument for detection of delirium in general hospitals: adaptation of the confusion assessment method. *Psychosomatics*. 2004 Sep-Oct;45(5):426-31.
62. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, et al. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008 May;56(5):823-30. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x.
63. Barnes J, Kite S, Kumar M. The recognition and documentation of delirium in hospital palliative care inpatients. *Palliat Support Care*. 2010 Jun;8(2):133-6. doi: 10.1017/S1478951509990873.
64. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
65. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jun

- 5;112(20):767-74. Spanish. Erratum in: *Med Clin (Barc)* 1999 Jul 10;113(5):197.
- 66.Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, et al. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Apr;29(4):368-75.
- 67.Leung JI, Leung Vc, Leung CM, et al. Clinical utility and validation of two instruments (the Confusion Assessment Method Algorithm and the Chinese version of Nursing Delirium Screening Scale) to detect delirium in geriatric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Mar-Apr;30(2):171-6. doi:10.1016/j.genhosppsy.2007.12.007.
- 68.Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Oct;50(10):1723-32.
- 69.Leonard M, Spiller J, Keen J, et al. Symptoms of depression and delirium assessed serially in palliative-care inpatients. *Psychosomatics*. 2009 Sep-Oct;50(5):506-14. doi: 10.1176/appi.psy.50.5.506.
- 70.Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1378-83. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3795. Epub 2012 Mar 12. Review. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3429.
- 71.de Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med*. 2007 Feb;10(1):67-85.
- 72.Prommer EE. Palliative Pharmacotherapy: State-of-the-Art Management of Symptoms in Patients With Cancer. *Cancer Control*. 2015 Oct;22(4):403-11.
- 73.Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, et al. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005594.
- 74.Palliative Care Formulary Fifth Edition 2015 pag 168-189.

- 75.Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. 2015 Aug;13(4):1079-85. doi:10.1017/S1478951514001059.
- 76.Shin SH, Hui D, Chisholm G, et al. Frequency and Outcome of Neuroleptic Rotation in the Management of Delirium in Patients with Advanced Cancer. *Cancer Res Treat*. 2015 Jul;47(3):399-405. doi:10.4143/crt.2013.229.
- 77.Gagnon P, Charbonneau C, Allard P, et al. Delirium in advanced cancer: a psychoeducational intervention for family caregivers. *J Palliat Care*. 2002 Winter;18(4):253-61.
- 78.Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, et al. Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. *Psychosomatics*.2004 Mar-Apr;45(2):107-13.
- 79.O'Malley G, Leonard M, Meagher D, et al. The delirium experience: a review. *J Psychosom Res*. 2008 Sep;65(3):223-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.017.
- 80.Bruera E, Bush SH, Willey J, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer*. 2009 May 1;115(9):2004-12. doi: 10.1002/cncr.24215.
- 81.Finucane AM, Lugton J, Kennedy C, et al. The experiences of caregivers of patients with delirium, and their role in its management in palliative care settings: an integrative literature review. *Psychooncology*. 2017 Mar;26(3):291-300. doi: 10.1002/pon.4140.
- 82.Otani H, Morita T, Uno S, et al. Effect of leaflet-based intervention on family members of terminally ill patients with cancer having delirium: historical control study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014 May;31(3):322-6. doi: 10.1177/1049909113486171.

83. Morita T, Akechi T, Ikenaga M, et al. Terminal delirium: recommendations from bereaved families' experiences. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Dec;34(6):579-89.
84. NCCN guidelines Version 1.2016, "Palliative Care" MS 21-24.
85. National Guideline Clearinghouse. "Delirium: diagnosis, prevention and management". NICE; 2010 (n 103).
86. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2013 Nov;37(8):519-74. doi: 10.1016/j.medin.2013.04.001.
87. Canadian Coalition for seniors' mental health/Coalition Canadienne pour la santé mentale des personnes âgées. The assessment and treatment of delirium 2014 guideline update.
88. Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, et al. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001 Jan-Feb;23(1):36-40.
89. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, et al. Clinical utility and use of DSM-IV and ICD-10 Criteria and The Memorial Delirium Assessment Scale in establishing a diagnosis of delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2008 Jan-Feb;49(1):73-6. doi:10.1176/appi.psy.49.1.73.
90. Shi Z, Wu Y, Li C, et al. Using the Chinese version of Memorial Delirium Assessment Scale to describe postoperative delirium after hip surgery. *Front Aging Neurosci*. 2014 Nov 5;6:297. doi: 10.3389/fnagi.2014.00297.
91. Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, et al. Novel Therapeutic Strategies for Delirium in Patients With Cancer: A Preliminary Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016 Jun;33(5):456-62. doi:10.1177/1049909114565019.

92. O'Sullivan R, Meagher D, Leonard M, et al. A comparison of the revised Delirium Rating Scale (DRS-R98) and the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) in a palliative care cohort with DSM-IV delirium. *Palliat Support Care*. 2015 Aug;13(4):937-44. doi:10.1017/S1478951514000613.
93. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1338-44.
94. Khan BA, Guzman O, Campbell NL, et al. Comparison and agreement between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in evaluating patients' eligibility for delirium assessment in the ICU. *Chest*. 2012 Jul;142(1):48-54. doi: 10.1378/chest.11-2100.
95. Han JH, Vasilevskis EE, Schnelle JF, et al. The Diagnostic Performance of the Richmond Agitation Sedation Scale for Detecting Delirium in Older Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med*. 2015 Jul;22(7):878-82. doi: 10.1111/acem.12706.
96. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Mar;54(3):479-84.
97. Arevalo JJ, Brinkkemper T, van der Heide A, et al. Palliative sedation: reliability and validity of sedation scales. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Nov;44(5):704-14. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.11.010.
98. Benítez-Rosario MA, Castillo-Padrós M, Garrido-Bernet B, et al. Appropriateness and reliability testing of the modified Richmond Agitation-Sedation Scale in Spanish patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jun;45(6):1112-9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.05.015.
99. Cherny NI, Radbruch L; Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*. 2009 Oct;23(7):581-93. doi:10.1177/0269216309107024.

100. Maltoni M, Scarpi E, Nanni O. Palliative sedation in end-of-life care. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jul;25(4):360-7. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283622c47.
101. Brinkkemper T, van Norel AM, Szadek KM, et al. The use of observational scales to monitor symptom control and depth of sedation in patients requiring palliative sedation: a systematic review. *Palliat Med*. 2013 Jan;27(1):54-67. doi: 10.1177/0269216311425421.
102. Chester JG, Beth Harrington M, Rudolph JL; et al. Serial administration of a modified Richmond Agitation and Sedation Scale for delirium screening. *J Hosp Med*. 2012 May-Jun;7(5):450-3. doi: 10.1002/jhm.1003.
103. Bush SH, Grassau PA, Yarmo MN, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale modified for palliative care inpatients (RASS-PAL): a pilot study exploring validity and feasibility in clinical practice. *BMC Palliat Care*. 2014 Mar 31;13(1):17. doi: 10.1186/1472-684X-13-17.
104. Kang JH, Shin SH, Bruera E. Comprehensive approaches to managing delirium in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Feb;39(1):105-12. doi:10.1016/j.ctrv.2012.08.001.
105. Mercadante S. "Cure palliative e di supporto in oncologia" Edizione Minerva Medica 2016, Cap 10, pagina 241-246.
106. Gagnon P, Allard P, Mâsse B, et al. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jun;19(6):412-26.
107. Brajtman S, Wright D, Hogan DB, et al. Developing guidelines on the assessment and treatment of delirium in older adults at the end of life. *Can Geriatr J*. 2011Jun;14(2):40-50.
108. Bush SH, Bruera E, Lawlor PG, et al. Clinical practice guidelines for delirium management: potential application in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):249-58. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.09.023.

109. Bush SH, Marchington KL, Agar M, et al. Quality of clinical practice guidelines in delirium: a systematic appraisal. *BMJ Open*. 2017 Mar 10;7(3):e013809. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013809.
110. Mercadante S, Adile C, Ferrera P, et al. Delirium assessed by Memorial Delirium Assessment Scale in advanced cancer patients admitted to an acute palliative/supportive care unit. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jul;33(7):1303-1308. doi: 10.1080/03007995.2017.1315332.
111. Mercadante S, Masedu F, Balzani I, et al. Prevalence of delirium in advanced cancer patients in home care and hospice and outcomes after 1 week of palliative care. *Support Care Cancer*. 2017 Oct 5. doi: 10.1007/s00520-017-3910-6.[Epub ahead of print]
112. Namba M, Morita T, Imura C, et al. Terminal delirium: families' experience. *Palliat Med*. 2007 Oct;21(7):587-94.
113. Cohen MZ, Pace EA, Kaur G, et al. Delirium in advanced cancer leading to distress in patients and family caregivers. *J Palliat Care*. 2009 Autumn;25(3):164-71.
114. Crawford GB, Agar M M, Quinn SJ, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of haloperidol for delirium. *J Palliat Med*. 2013 Nov;16(11):1335-41. doi:10.1089/jpm.2013.0230.
115. Addington-Hall JH, Bruera E, Higginson IJ "Research methods in palliative care" Oxford University Press 2009.