



Il delirium: inquadramento clinico diagnostico ed approccio terapeutico



Dr Bruno Pacciardi
U.O. Psichiatria II Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Diagnosi e meccanismi causali

- Definito come un disturbo nel livello di coscienza con ridotta capacità di dirigere, mettere a fuoco, sostenere o spostare l'attenzione
- Associato a deficit di orientamento, a cambiamenti cognitivi, delle abilità esecutive, del linguaggio, apprendimento e memoria
- Associato ad alterazioni delle senso-percezioni e della psicomotricità

(Markowitz JD, Narasimhan M , 2008)

Diagnosi e meccanismi causali

Criteria del DSM-IV per la diagnosi di Delirium

Disturbo della coscienza (ad esempio, riduzione della consapevolezza dell'ambiente circostante) con riduzione dell'attenzione e della concentrazione

Deficit cognitivi (riduzione della memoria, disorientamento, disturbi del linguaggio) o sviluppo di un disturbo percettivo non assimilabile ad una preesistente stato di demenza

Il disturbo si sviluppa in un breve periodo (da ore a giorni) ed ha un andamento fluttuante durante il giorno

Presenza di dati anamnestici, obiettivi o esami di laboratorio comprovanti che il disturbo è una diretta conseguenza di patologie sistemiche, cause tossiche, astinenza da sostanze o cause multiple

modificato da: DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition.

- Il DSM enfatizza gli elementi di decorso

Diagnosi e meccanismi causali

- In reparti di medicina/chirurgia l'aumento dei casi sta diventando il focus principale della psichiatria di consultazione
- Seconda causa di richiesta di consulti psichiatrici, dopo la depressione
- Dal 10 al 15% dei pazienti ospedalizzati per problemi medici sviluppano un delirium e nei geriatri fino al 50%

(Markowitz JD, Narasimhan M , 2008)

Diagnosi e meccanismi causali

- L'eziologia del delirium è normalmente multifattoriale, con uno o più fattori predisponenti e vari fattori precipitanti.
- Le condizioni che possono portare il paziente al delirium spaziano dalle intossicazioni alle infezioni o le sindromi carenziali
- Il delirium spesso non è riconducibile a cause psichiche e non è una condizione di esclusivo interesse psichiatrico

Fattori predisponenti:

Reported Risk Factors for Delirium In Hospitalized Older Persons

Socio-demographic

- Advanced age
- Male sex
- Residence in an institution
- Little contact with relatives

Physical Status

- Fever
- Hypotension
- Vision and/or hearing impairment
- Pre-existing functional impairments/disability
- Limited pre-morbid activity levels

Mental Status

- Cognitive impairment (especially dementia)
- Depression

Laboratory Findings

- High urea/creatinine ratio
- Sodium and/or potassium abnormalities
- Hypoxia

Medical Illness and Medications

- Severe medical illness
- Medication use (e.g., narcotics, psychotropics)
- Fracture on admission

Surgery and Anaesthesia

- Noncardiac thoracic surgery
- Aortic aneurysm repair
- Unplanned (i.e., emergency) surgery
- Immobility after surgery

Other

- Alcohol abuse
- Urgent admission to hospital
- Frequent admissions over the previous two years

**Condizioni comunemente associate a Delirium
(I WATCH DEATH per gli autori anglosassoni)**

Categoria	Condizioni
Infezioni (Infections)	Encefalite, meningite, sifilide, polmonite, infezioni urinarie
Sindrome da astinenza (Withdrawal)	Da alcol o sedativi-ipnotici
Condizioni acute metaboliche (Acute Metabolic)	Acidosi, alcalosi, alterazione elettroliti, insufficienza renale od epatica
Traumi (Trauma)	Politrauma
Patologie del SNC (CNS Pathology)	Ascessi, emorragie, crisi epilettiche, ictus, tumori, vasculiti, idrocefalo normoteso
Ipossia (Hypoxia)	Anemia, avvelenamento da monossido di carbonio, ipotensione, embolia polmonare, insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco
Carenze (Deficiencies)	Di Vitamina B₁₂, Niacina o Tiamina
Endocrinopatie (Endocrinopathies)	Iper- o Ipoglicemia, Iper- o Ipocorticosurrenalismo, Iper- o Ipotiroidismo, Iper- o Ipoparatiroidismo
Eventi Vascolari Acuti (Acute Vascular)	Encefalopatia ipertensiva, ictus, TIA.
Tossiche (Toxins or Drugs)	Farmaci, pesticidi, solventi
Metalli Pesanti (Heavy Metals)	Piombo, manganese, mercurio

DELIRIUM:

- Forma Iperattiva
(agitazione, deliri, allucinazioni)
- Forma Ipoattiva
(letargia, inibizione psicomotoria)
- Forma Mista
(atlernanza delle due forme)



Specificatori della diagnosi (DSM–V, 2013)

Specificatori di decorso: **acuto** (se ore o giorni) o **persistente** (se settimane o mesi) e due categorie residue:

diagnosi di “**Delirium Attenuato**” se presente lo stato ma non tutti i criteri sono soddisfatti

diagnosi di “**Delirium Non Specificato**” (si suppone una causa ma vi sono dati insufficienti)

Terapia del delirium:
approccio iniziale,
la ricerca delle cause

Approccio Terapeutico

- Il delirium è frequentemente causato da un'alterazione organica
- Il primo passo dell'approccio terapeutico è l'attenta ricerca delle cause sottostanti.
- Se ci limitiamo valutare e trattare l'emergenza comportamentale, magari con una decisa sedazione, corriamo il rischio di scotomizzare tali cause

Approccio Terapeutico

Alcune CMG, se non riconosciute e trattate, possono mettere a repentaglio la vita del paziente

Condizioni mediche a rischio per il paziente con "delirium"

ipossia

ipoglicemia

ipertensione endocranica/ sistemica

ipertermia

squilibri idro-elettrolitici

avvelenamento

gravi insufficienze d'organo

modificato da: Psychiatry (Edmont). 2008 Oct;5(10):29-36. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. Markowitz JD, Narasimhan M.

Approccio Terapeutico

- Nel corso del processo diagnostico queste condizioni dovrebbero essere considerate ed escluse in via prioritaria in ragione dell'elevato rischio per il paziente
- Sarà inoltre essenziale eseguire una ricerca dei farmaci assunti dal paziente per escludere (sovradosaggio, astinenza, o ruolo concausale di un farmaco nella sindrome comportamentale)

Antiarritmici

- Disopiramide
- Lidocaina
- Mexiletina
- Procainamide
- Propafenone
- Chinidina
- Tocainide

Antibiotici

- Aminoglicosidi
- Amfotericina
- Cefalosporine
- Cloramfenicolo
- Gentamicina
- Isoniazide
- Metronidazolo
- Rifampicina
- Sulfonamidi
- Tetracicline
- Vancomicina

Anticolinergici

- Atropina
- Benzotropina
- Difenidramina
- Scopolamina
- Tioridazina

Antiepilettici

- Fenitoina

Anti ipertensivi

- Captopril
- Clonidina
- Metildopa
- Reserpina

Antivirali

- Aciclovir
- Interferone
- Ganciclovir
- Nevirapina

Barbiturici

Beta Bloccanti

- Propranololo
- Timololo

Ranitidina

Digitale

Disulfiram

Diuretici

- Acetazolamide

Dopamino agonisti

- Amantadina
- Bromocriptina
- Levodopa
- Selegilina

Ergotamina

FANS

- Ibuprofene
- Indometacina
- Naprossene
- Sulindac

GABA Agonisti

- Baclofen
- BDZ
- Zolpidem

MAO

- Fenelzina
- Procarbazina

Immunosoppressori

- Aminoglutetimide
- Azacitidina
- Clorambucile
- Citosina
- Arabinoside
- Dacarbazina
- Tacrolimus
- 5-Fluoruracile
- Esametilmelamina
- Ifosfamide
- Interleuchina 2
- L-Asparaginasi
- Metotressato
- Procarbazina
- Tamossifene
- Vinblastina
- Vincristina

Narcotici Analgesici

- Meperidina
- Pentazocina
- Podofilina

Simpatomimetici

- Aminofillina
- Anfetamina
- Cocaina
- Efedrina
- Fenilefrina
- Fenilpropanolamin
- Teofillina

Steroidi, ACTH

Triciclici

- Amitriptilina
- Clomipramina
- Desipramina
- Imipramina
- Nortriptilina
- Trimipramina

Altre classi

- Clozaril
- Ciclobenzapirina
- Litio
- Ketamina
- Sildenafil
- Trazodone
- Meflochina

Approccio Terapeutico

Le eventuali Condizioni mediche generali (CMG) dovranno essere esplorate non appena possibile considerato:

il possibile ruolo eziologico

la possibile influenza sul trattamento psicotropo

DELIRIUM: la diagnosi differenziale

Cause potenziali di Delirium e relativi trattamenti non psicotropi

Condizione	Diagnosi	Terapia
Ipossia Severa	Saturazione	Ossigenoterapia
Ipoglicemia	Valutazione Glicemia	Somministrazione EV di glucosio, destrosio o fruttosio
Encefalopatia ipertensiva	Valutazione pressione arteriosa	Somministrare anti ipertensivi
Ipertermia/Ipotermia	Misurazione temperatura	Interventi mirati a ridurre o ad aumentare la temperatura corporea
Stati infettivi (sepsi, batteremia, endocardite batterica subacuta)	Formula leucocitaria, batteremia, esame urine e ricerca dell'infezione	Antibiotici
Emorragia endocranica	RM o TC cranio	Dipende dal tipo di emorragia
Meningite / Encefalite	RM	Antibiotici
Alterazioni Metaboliche (insuff. renale, insuff. epatica, disfunzioni tiroidee)	Esami di laboratorio	A seconda dell'organo colpito

modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.



DELIRIUM

Terapia del delirium:
Le linee guida, i dati della
letteratura e l'esperienza clinica

Approccio terapeutico e linee guida

Nelle linee guida le conclusioni sono:

poche e non univoche

con evidenza relativamente scarsa

divergenti dai dati della letteratura più recente

Le linee guida non sono univoche neanche su quello che non dovrebbe essere fatto nei pazienti

Le problematiche riscontrate sono simili a quelle descritte per il trattamento acuto dell'agitazione psicomotoria

Approccio terapeutico e linee guida

- Gli antipsicotici, in particolare i tipici, sono i farmaci di scelta nel delirium
- aloperidolo è il più comunemente utilizzato (orale o parenterale) con limitati effetti anticolinergici ed ipotensivi
- Nelle più recenti revisioni della letteratura sull'argomento rimane l'antipsicotico più studiato

Approccio terapeutico e linee guida

2006 Recommendation: 4.4.2 Antipsychotics (page 41-44)

High potency antipsychotic medications are preferred over low potency antipsychotics [B].

Haloperidol is suggested as the antipsychotic of choice based on the best available evidence to date [B].

Atypical antipsychotics may be considered as alternative agents as they have lower rates of extra-pyramidal signs [B].

Modified Recommendations: Antipsychotics

In older persons with a delirium where pharmacotherapy is indicated, low dose, short-term therapy with haloperidol or an atypical antipsychotic (e.g., olanzapine, quetiapine, risperidone) can be considered. Haloperidol is not recommended if there is pre-existing Parkinson disease or Lewy body dementia [B].

(Canadian Coalition for Senior's Mental Health, "The Assessment and Treatment of Delirium", 2014 Guideline Update)



Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety?

Bruno Pacciardi, Mauro Mauri, Claudio Cargioli, Simone Belli, Biagio Cotugno, Luca Di Paolo and Stefano Pini*

Psychiatry Division, Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Pisa, Italy

Edited by:

Carmelo Scarpignato, University of Parma, Italy

Reviewed by:

*Robert L. Barkin, Northshore University Health System, USA
Jason B. Wu, Cedars-Sinai Medical Center, USA*

***Correspondence:**

*Stefano Pini, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia, Biotechnologia, U.O. Psichiatria 2 – edificio 4, Via Roma 67 56126 Pisa, Italy.
e-mail: stefano.pini@med.unipi.it;
<http://www.freevets.com/stefanopini/>*

Agitated behavior constitutes up to 10% of emergency psychiatric interventions. Pharmacological tranquilization is often used as a valid treatment for agitation but a strong evidence base does not underpin it. Available literature shows different recommendations, supported by research data, theoretical considerations, or clinical experience. Rapid tranquilization (RT) is mainly based on parenteral drug treatment and the few existing guidelines on this topic, when suggesting the use of first generation antipsychotics and benzodiazepines, include drugs with questionable tolerability profile such as chlorpromazine, haloperidol, midazolam, and lorazepam. In order to systematically evaluate safety concerns related to the adoption of such guidelines, we reviewed them independently from principal diagnosis while examining tolerability data for suggested treatments. There is a growing evidence about safety profile of second generation antipsychotics for RT but further controlled studies providing definitive data in this area are urgently needed.

Keywords: psychomotor agitation, rapid tranquilization, treatment guidelines, safety, tolerability, parenteral treatment, torsade de pointe, respiratory depression

Im drug	Main risks	Reference	Compulsory safety procedure	Useful safety procedures
Haloperidol	Torsade de pointe	Meyer Massetti et al. (2010) Tisdale et al. (2001) Hassabella and Balk (2003) Hassabella and Balk (2003) Jackson et al. (1997)	Pre-treatment ECG required No antipsychotic combination No familiar, preceding or ongoing cardiovascular disorder No concomitant drug affecting QTc No concomitant General Medical Condition affecting QTc	Post-treatment ECG Electrolyte balance assessment Tox-screen Neurological assessment
Chlorpromazine	Severe hypotension	Ahmed et al. (2010) Muench and Hamer (2010)	Pressure monitoring	Test dose before full dose Pre-treatment ECG useful Electrolyte balance assessment
Lorazepam	Respiratory depression (lower) Propylene glycol toxicity	Gillies et al. (2005) Riker and Fraser (2009) Cawley (2001) Wilson et al. (2000) Zar et al. (2007) Arcangeli et al. (2006)	No drugs or GMC affecting respiratory function Flumazenil available	Blood test Check for acidosis / anion gap Check for alcohol intoxication
Diazepam	Respiratory depression Propylene glycol toxicity	Danaut et al. (1974/1975) Boomsma et al. (2006) Arcangeli et al. (2005) Briec et al. (2003) Peppers (1996) Zar et al. (2007)	No drugs or General Medical Condition affecting respiratory function Flumazenil available	Blood test useful Check for acidosis / anion gap Check for alcohol intoxication
Midazolam	Respiratory depression (high)	Nordt and Clark (1997) Boomsma et al. (2006) Huf et al. (2005) Spain et al. (2008)	No drugs or general medical condition affecting respiratory function Flumazenil available	Informed consent (off label) Blood test useful Check for alcohol intoxication
Olanzapine	Cardiorespiratory depression in combination with BDZs	Wilson et al. (2012a) Wilson et al. (2012b)	Avoid BDZs combination	None
Ziprasidone	QTc prolongation (controversial)	None	None	Pre-treatment ECG
Aripiprazole	None	None	None	None

Approccio terapeutico e linee guida

- Data la frequente necessità di procedere per via intramuscolare è opportuno ricordare le limitazioni legali al riguardo presenti nel nostro paese ed i rischi a livello cardiovascolare connessi con tale uso del farmaco
- Si deve anche ricordare la limitazione prescrittiva relativa ai pazienti con diagnosi di demenza a causa dell'aumentato rischio di mortalità e nell'insufficienza epatica

Approccio terapeutico e linee guida

- Altri antipsicotici tipici possono essere efficacemente utilizzati nel trattamento del delirium: perfenazina, zuclopentixolo promazina e clorpromazina
- Promazina e clorpromazina sono somministrabili per via parenterale con buon effetto sedativo senza le limitazioni prescrittive legate all'uso di aloperidolo, ma con maggiore rischio di ipotensione ed effetti anticolinergici

Approccio terapeutico e linee guida

- Negli ultimi anni è aumentato l'utilizzo di antipsicotici di seconda generazione ed in particolare in letteratura sono presenti diversi studi suggestivi dell'efficacia di risperidone
- Gli antipsicotici atipici più frequentemente utilizzati per il trattamento del delirium sono quetiapina, olanzapina e risperidone.

Approccio terapeutico e linee guida

- Il risperidone è risultato essere il più efficace, la quetiapina sembra causare minori effetti collaterali, mentre l'olanzapina ha il miglior profilo di sicurezza
- Iniziano ad esservi i primi report riguardo all'efficacia di aripiprazolo nel delirium, che tuttavia necessitano di essere replicati in casistiche più ampie

Approccio terapeutico e linee guida

- Le benzodiazepine non sono considerati farmaci di prima scelta nel delirium ed i dati disponibili convergono nell'indicare un rischio di aggravamento dei sintomi con l'uso di questi farmaci
- Si dovrebbe inoltre tenere presente il rischio di depressione respiratoria, soprattutto in caso di somministrazione parenterale.

Take home messages:

Il delirium è una condizione

- estremamente diffusa e rischiosa
- rende necessaria accurata diagnosi e D.D.
- rende necessario trattamento in urgenza
- trattata con farmaci che presentano importanti problemi di sicurezza e notevoli limitazioni prescrittivi
- potenzialmente trattabile con farmaci differenti con miglior profilo di efficacia/ sicurezza

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Bruno Pacciardi, Biagio Cotugno, Cecilia Mainardi



Centro Studi Farfalle di Luce

Slides disponibili sul sito internet

www.neurofarmacologia.net



Dr Bruno Pacciardi
Università di Pisa