

Delirium postoperatorio: valutazione diagnostica e trattamento

Postoperative delirium: diagnostic evaluation and treatment

C. Mussi *

Cattedra di Gerontologia e Geriatria, Università di Modena e Reggio Emilia

KEY WORDS

Postoperative delirium
Elderly
Therapy
Cognitive impairment

Summary **BACKGROUND** Postoperative delirium (POD) is an acute, transient and fluctuating disturbance of consciousness that occurs shortly after surgery. Its clinical importance is high, since it increases mortality, length of stay, institutionalization, and it is related to poor prognosis. **AIM OF THE REVIEW** The aim of this short review is to describe the epidemiology of POD, to assess risk factors of POD, to define the diagnosis and to focus on the possible pharmacologic and non pharmacologic therapies.

Introduzione

Il delirium (D) è una condizione comune e grave nell'anziano, ma frequentemente sottostimata. La sua prevalenza nei soggetti ospedalizzati va dall'11 al 42% [1,2] e si accompagna a un prolungamento del ricovero, a elevata mortalità e a un alto rischio di istituzionalizzazione [3]; nonostante ciò, il suo riconoscimento è raro nelle diagnosi di dimissione. Eden *et al.* [4] hanno identificato due motivi del mancato riconoscimento del D in un'unità di terapia intensiva:

- la non conoscenza da parte del personale infermieristico dei criteri e dei metodi di identificazione del D;
- l'assenza di comunicazione tra i membri dello staff sull'insorgenza di sintomi indicativi di confusione mentale acuta.

Delirium postchirurgico

Il delirium postchirurgico (DPC) ha un'incidenza fra il 10 e il 60% a seconda dei criteri diagnostici utilizzati [5]. La prevalenza è più elevata negli interventi di cardiocirurgia, che possono causare DPC nell'80% dei pazienti, e negli interventi ortopedici (fino al 40%), mentre gli interventi oftalmologici sono considerati a basso rischio [6]. Lo studio di Brauer *et al.* [7] si avvale di una casistica molto nume-

rosa: 54 pazienti su 571 svilupparono D dopo intervento per frattura di femore (9,5%); il 61% di essi presentava più di un fattore di rischio per D [7]. Nella **Tab. 1** sono indicate le cause dell'insorgenza di DPC.

La demenza è uno dei fattori predisponenti più importanti di D, anche postoperatorio: Rockwood *et al.* [8] segnalano che il 45% dei soggetti ospedalizzati con punteggio al *Mini-Mental State Examination* (MMSE) < 24 sviluppa D.

Delirium postchirurgico e disfunzione cognitiva postoperatoria

È nota già da molto tempo una condizione caratteristica del paziente anziano definita come "disfunzione cognitiva postoperatoria" (DCPO), che si distingue dal DPC in quanto quest'ultimo insorge a breve distanza di tempo dall'intervento chirurgico, è fluttuante e transitorio, mentre la DCPO è definita come una modificazione persistente dello stato cognitivo dopo interventi chirurgici di solito maggiori

Tabella 1 Cause di delirium postoperatorio

- Ipossia cerebrale perichirurgica
- Ipotensione
- Aumento di cortisolo da stress chirurgico
- Uso di farmaci narcotici con attività anticolinergica
- Dolore postchirurgico
- Alterazioni idroelettrolitiche

Fonte: Brauer C, et al. Arch Intern Med 2000;160:1856-60.

* Corrispondenza:

Chiara Mussi, Cattedra di Gerontologia e Geriatria,
Nuovo Ospedale Sant'Agostino Estense a Baggiovara,
via Giardini 1355, 41100 Modena, e-mail: cmussi@iol.it

nei quali è stata utilizzata l'anestesia generale, dimostrabile con test neuropsicologici [9]. I dati su questa particolare forma di disfunzione cognitiva non sono ancora conclusivi, in quanto una metanalisi condotta recentemente [10] ha messo in evidenza che gli studi riguardano un numero limitato di pazienti e che la prevalenza dipende da numerose variabili (test neuropsicologici utilizzati, intervallo di tempo fra intervento chirurgico e somministrazione dei test, età media della casistica, tipo di intervento chirurgico e di anestesia, capacità cognitive preintervento ecc.). Nessuno degli studi analizzati in tale metanalisi ha fornito indicazioni definitive sulla patogenesi della DCPO. La base fisiopatologica comune non è ancora stata dimostrata, ma sembra che sia attribuibile sia all'uso degli anestetici generali sia all'ipotensione durante l'intervento chirurgico e alla relativa ipossia del tessuto nervoso centrale.

Lo studio multicentrico ISPOCD 1 (*International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*) [11] ha dimostrato la presenza di DCPO dopo una settimana dall'intervento nel 25,8% dei soggetti esaminati, ma solo nel 9,9% dopo tre settimane; l'età avanzata, la durata dell'anestesia, la bassa scolarità, un secondo intervento, infezioni postchirurgiche e complicazioni respiratorie sono stati identificati come importanti fattori di rischio. In questo studio, l'ipossia e l'ipotensione di per sé non sono risultate essere fattori determinanti [11]. A ogni buon conto, in caso di intervento chirurgico elettivo, la valutazione del paziente dovrebbe avvenire due settimane prima e due settimane dopo l'intervento [12].

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente clinica: il DPC, così come il D, si caratterizza come un disturbo dell'attenzione a insorgenza acuta, con decorso fluttuante e nella maggior parte dei casi di breve durata, di solito ore o giorni [13]; oltre questo periodo si deve escludere il D e pensare a una probabile demenza o a una DCPO [14]. Secondo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition* (DSM-IV), che rimane il *gold standard* diagnostico, vi è evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o da altri accertamenti che il D è conseguenza diretta di

Tabella 2 Diagnosi di delirium secondo il DSM-IV

1. Disturbo dello stato di coscienza (ridotta consapevolezza dell'ambiente) con ridotta capacità di fissare, mantenere e spostare l'attenzione
2. Alterazioni della sfera cognitiva (deficit di memoria, disorientamento temporo-spaziale, disturbi del linguaggio) non giustificabili da una demenza preesistente o in evoluzione
3. Il disturbo si manifesta in un periodo di tempo breve (di solito ore o giorni) e ha un decorso fluttuante nell'arco della giornata
4. Evidenza dalla storia, dall'esame obiettivo o da altri accertamenti che il disturbo è una diretta conseguenza di una patologia medica in corso, di un'intossicazione da farmaci o di una sindrome da astinenza

una o più patologie in atto, di un'intossicazione da farmaci o di una sindrome da astinenza [13] (Tab. 2). Per la diagnosi sono necessari tutti e quattro i criteri riportati nella Tab. 2; la presenza di D è comunque plausibile anche quando non c'è un'evidenza chiara che supporti il criterio 4, ma non esistono altri motivi per spiegare i sintomi manifestati. Non bisogna dimenticare che nell'anziano il D può essere l'unico sintomo di esordio di qualsiasi patologia acuta, sia medica sia chirurgica [15].

Nel D l'alterazione cognitiva è globale. I disturbi fluttuanti del comportamento vanno dall'agitazione psicomotoria al sopore; nell'anziano è frequente il D "ipoattivo" piuttosto che quello iperattivo [16], che va attentamente valutato nel periodo postchirurgico.

Tenuto conto dell'importanza di questa sindrome e del suo frequente non riconoscimento, sono stati proposti numerosi test di screening che permettono l'identificazione del D in modo più rapido: uno di essi è il *Confusion Assessment Method* (CAM) (Tab. 3) [17], che è stato validato in una popolazione ospedalizzata molto ampia e ha sensibilità e specificità assai elevate (dal 94 al 100% e dal 90 al 95%, rispettivamente).

È evidente che la storia recente è fondamentale per risalire all'inizio dei sintomi. Nell'anamnesi bisogna ricercare accuratamente analoghi episodi nel passato e un preesistente deficit cognitivo.

Tabella 3 Algoritmo diagnostico del *Confusion Assessment Method*

1. *Insorgenza acuta e andamento fluttuante.* Dato acquisito di solito da un familiare: c'è stato un cambiamento acuto nello stato mentale del paziente rispetto alla sua situazione di base? Il comportamento anormale varia durante la giornata, per esempio va e viene o si modifica di intensità? 0 = no; 1 = sì
2. *Perdita dell'attenzione.* Il paziente presenta difficoltà nel concentrare la sua attenzione, per esempio è facilmente distraibile, non riesce a mantenere il filo del discorso ecc.? 0 = no; 1 = sì
3. *Disorganizzazione del pensiero.* Il pensiero del paziente è disorganizzato e incoerente, passa da un argomento all'altro senza filo logico, in modo imprevedibile? 0 = no; 1 = sì
4. *Alterato livello di coscienza.* 0 = vigile; 1 = iperallerta, letargia, stupore, coma

La diagnosi di delirium richiede la presenza di 1, 2 e alternativamente 3 o 4.

Fonte: Inouye SK, et al. *Ann Intern Med* 1990;113(12):941-8.

Nell'anziano l'esordio del D può essere mascherato: anche solo un rapido cambiamento del comportamento, soprattutto se insorge dopo l'intervento chirurgico, dovrebbe essere considerato DPC fino a prova contraria [18].

Cause di delirium postchirurgico

Spesso si tratta delle stesse cause che determinano il D, che si sommano allo stress chirurgico. L'acronimo VINDICATE è stato creato per meglio ricordare le possibili cause di D (*Vascular, Infections, Nutrition, Drugs, Injury, Cardiac, Autoimmune, Tumors, Endocrine*) [19]; queste possono essere preesistenti alla condizione che ha reso necessario l'intervento chirurgico (per esempio malnutrizione, patologie cardiache) o di nuova insorgenza dopo l'intervento (infezioni). I farmaci, in particolare quelli con attività anticolinergica (compresi gli anestetici utilizzati per l'anestesia generale) sono spesso causa sia di D sia di DPC (Tab. 4) [20,21].

L'intervento chirurgico di per sé è causa di DPC. È stato creato un modello per identificare i fattori di rischio di DPC o, più in generale, di disfunzione cognitiva postchirurgica [22]. In questo modello, l'età è il principale fattore di rischio, in primo luogo per la ridotta capacità cerebrale di adattarsi ad anomalie metaboliche; in aggiunta, il tessuto adiposo è maggiormente rappresentato nell'età avanzata, condizione esacerbata dalla perdita di liquidi causata dall'intervento, che porta a maggior rischio di disidratazione e iponatriemia; infine, l'anziano utilizza un elevato numero di farmaci già a domicilio, prima dell'intervento chirurgico, con elevato rischio di interazioni farmacologiche e reazioni avverse dopo l'anestesia.

Nel suddetto modello sono presi in considerazione:

- la *funzione fisica*, da valutare prima di ogni intervento chirurgico con metodi oggettivi come il Barthel Index, in quanto chi non è in buone condizioni fisiche e/o ha ele-

vata comorbilità è spesso cognitivamente compromesso e viceversa;

- la *funzione cognitiva*, che se ridotta già nel periodo prechirurgico aumenta il rischio di DPC e quindi il numero di prescrizioni di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC);
- la cosiddetta *stabilità fisiologica*, misurata con sei indicatori (sodio, potassio, glucosio, urea, rapporto urea/creatinina e temperatura corporea). Infatti, alterazioni di liquidi ed elettroliti, infezioni, febbre e disidratazione sono importanti fattori di rischio di DPC [22].

Allo stesso livello di importanza gli autori pongono lo "stress chirurgico", in particolare il tipo di anestesia (quella generale aumenta il rischio rispetto a quella locale), il tipo di intervento chirurgico [6], la necessità di trasfusioni dopo l'intervento. Gli anestetici generali aumentano il rischio di DPC sia per azione diretta sul SNC sia per azione indiretta per ipossia indotta da depressione dei centri respiratori. Per ultimo, i farmaci psicotropi, in particolare quelli che alterano il sistema colinergico, aumentano il rischio di DPC [22].

Trattamento

Come per il D, nel DPC gli obiettivi del trattamento sono principalmente quattro:

- trattare la causa;
- fornire la terapia di supporto;
- prevenire gli infortuni del paziente stesso e di chi gli sta vicino;
- evitare complicanze postoperatorie causate dall'agitazione psicomotoria.

Trattamento non farmacologico

Prima di intraprendere il trattamento farmacologico è corretto mettere in atto principi generali validi per tutti i pazienti con D, qualunque sia la causa sottostante:

- fornire adeguata idratazione e regolare apporto nutritivo, anche per via parenterale. Esso deve comprendere, oltre ai liquidi, proteine, sali minerali e vitamine;
- fornire supporto con ossigeno (utile quando il D è associato a broncopneumopatia cronica o enfisema), in quanto l'ipossia indotta dall'intervento chirurgico riduce le prestazioni cerebrali;
- fornire un ambiente adatto (Tab. 5) e un approccio multidisciplinare [23-25];
- staff costante. Favorire le relazioni sociali del paziente con familiari e amici, che vanno costantemente informati sul motivo dell'agitazione, sulle condizioni cliniche del paziente e sulle caratteristiche degli accertamenti a cui è sottoposto;
- correggere i deficit sensoriali con occhiali e protesi acustiche appropriati;
- favorire l'attività fisica, mobilizzando al più presto il paziente dopo l'intervento per evitare la sindrome da allettamento;

Tabella 4 Farmaci con azione anticolinergica

- Antipsicotici triciclici (fenotiazine)
- Antidepressivi triciclici (nortriptilina)
- Barbiturici
- Benzodiazepine
- Antistaminici
- Spasmolitici
- Antiparkinsoniani (difenidramina)
- Antidiarroici (difenossilato)
- Miorilassanti
- Prodotti da banco per il trattamento sintomatico della tosse (codeina)
- Digitale
- Narcotici (meperidina, morfina)
- Prednisolone
- Cefalosporine di terza generazione

Fonti: Tune L, et al. Am J Psychiatry 1992;149(10):1393-4;
Mussi C, et al. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999;12(2):82-6.

Tabella 5 Caratteristiche ambientali

L'ambiente deve:

- essere calmo e tranquillo, con buona illuminazione non eccessiva che eviti possibilmente le ombre (causano illusioni); deve tendere a conservare il ritmo giorno-notte
- evitare la deprivazione sensoriale, ma eliminare i rumori improvvisi e fastidiosi
- favorire l'orientamento (grandi orologi, calendari ben leggibili, colori)
- avere il campanello di chiamata facilmente accessibile
- essere provvisto di oggetti familiari (fotografie, oggetti conosciuti)
- evitare la presenza di due pazienti agitati nella stessa stanza
- evitare il più possibile i trasferimenti e i cambiamenti

Fonti: Williams MA, et al. Res Nurs Health 1985;8(4):329-37; Landefeld CS, et al. N Engl J Med 1995;332(20):1338-44.

- trattare il dolore e regolarizzare la funzione urinaria e quella intestinale. Il dolore e le alterazioni della minzione e della defecazione possono essere di per sé causa di DPC.

Trattamento farmacologico

Si parla di "contenzione farmacologica", in quanto il farmaco non tratta la causa del D, ma piuttosto tende a sedare le manifestazioni disturbanti. I farmaci devono essere usati solo qualora non siano serviti i mezzi non farmacologici, in particolare:

- quando l'agitazione causa uno sforzo eccessivo dell'apparato cardiorespiratorio del paziente (per esempio negli scompensati cardiaci cronici);
- quando diventa impossibile somministrare la terapia farmacologica prescritta per altre patologie in atto;
- quando il paziente è pericoloso per sé e per gli altri;
- quando l'agitazione psicomotoria compromette il risultato dell'intervento chirurgico (si pensi, per esempio, al fenomeno del *wandering* nel paziente operato per frattura di femore).

Il tipo e il dosaggio dei farmaci utilizzabili in caso di DPC sono descritti nella **Tab. 6** [26].

Tabella 6 Farmaci utilizzabili nel delirium postchirurgico

Aloperidolo (prima scelta)	0,5-1 mg 2 volte/die per os, eventuali dosi addizionali ogni 4 ore 0,5-1 mg intramuscolo, attendere 30-60 min, ripetibile
Risperidone	0,5 mg 2 volte/die
Olanzapina	2,5-5 mg 1 volta/die
Quetiapina	25 mg 2 volte/die
Lorazepam	0,5-1 mg per os, eventuali dosi addizionali ogni 4 ore
Trazodone	25-150 mg prima di coricarsi

Fonte: Inouye SK. N Engl J Med 2006;354(11):1157-65.

È importante ricordare che ogni agente psicoattivo può peggiorare la confusione mentale, soprattutto se ha effetti anticolinergici. Non esiste il farmaco ideale: quando sono prescritti composti sedativi si deve utilizzare il dosaggio minimo efficace, per il più breve tempo possibile: ciò richiede un monitoraggio attento e frequente dello stato clinico (è importante disporre di uno strumento standard di valutazione) e della terapia. Quando il paziente è stazionario per 36 ore è bene sospendere il farmaco.

Tra i *neurolettici*, l'aloiperidolo ha un'efficacia che raggiunge un ottimo grado di evidenza [9]; agisce rapidamente, ha meno effetti collaterali anticolinergici, pochi metaboliti attivi e bassa probabilità di causare sedazione e ipotensione [27]. Si somministra per via orale, per via intramuscolare (si ricordi che nelle due forme i dosaggi non sono equivalenti) e per via endovenosa. Non bisogna dimenticare che l'aloiperidolo allunga l'intervallo QT e può indurre torsione di punta. Se QT supera 450 millisecondi o il 25% della durata del QT basale è indicata la sospensione del farmaco [27]. Quando si utilizzano i neurolettici si può incorrere in numerosi effetti collaterali (sindrome maligna da neurolettici, acatisia ecc.) [27].

Gli *antipsicotici atipici* (risperidone, olanzapina e quetiapina) sono molto efficaci nel trattamento del D e hanno meno effetti collaterali di tipo extrapiramidale. Le benzodiazepine a emivita breve e intermedia sono state spesso impiegate nel trattamento del D. La loro attività è solo sedativa, non modificano il corso della confusione mentale. Hanno una azione rapida, ma possono causare disinibizione. Non vanno mai utilizzate in presenza di depressione respiratoria [26].

Conclusioni

Il DPC dovrebbe essere sempre considerato dal medico un evento prevedibile e trattabile. È dimostrato che la creazione di un team multidisciplinare consente la riduzione della prevalenza e dell'incidenza del D in pazienti anziani ospedalizzati, grazie all'identificazione e/o al trattamento dei fattori di rischio. Ciò prova che la strategia di trattamento più efficace sia nel D sia nel DPC è la prevenzione primaria [25]. Spesso l'insorgenza di DPC durante la degenza è da ascrivere a complicanze insorte durante il ricovero e all'inadeguatezza delle prestazioni fornite dagli staff ospedalieri non adeguatamente preparati [28]. L'approccio multidisciplinare nei reparti di chirurgia, che comprenda la consulenza di un medico specialista internista o geriatra e la presenza di personale paramedico istruito sul problema e motivato, è un metodo vincente non solo per curare il DPC dopo che è insorto, ma anche per pianificare opportune strategie atte a prevenirne l'insorgenza.

Bibliografia

- [1] Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. JAMA 1992;267(6):827-31.

- [2] Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996;275(11):852-7.
- [3] Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993;119(6):474-81.
- [4] Eden BM, Foreman MD. Problems associated with under-recognition of delirium in critical care: a case study. *Heart Lung* 1996;25(5):388-400.
- [5] Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995;80(6):1223-32.
- [6] Ritchie K, Polge C, de Roquefeuil G, Djakovic M, Ledesert B. Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly. *Int Psychogeriatr* 1997;9(3):309-26.
- [7] Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB, et al. The cause of delirium in patients with hip fracture. *Arch Intern Med* 2000;160:1856-60.
- [8] Rockwood K. The occurrence and duration of symptoms in elderly patients with delirium. *J Gerontol* 1993;48(4):M162-6.
- [9] Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006;102(4):1255-66.
- [10] Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007;106(3):572-90.
- [11] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351(9106):857-61.
- [12] Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005;95(1):82-7.
- [13] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [14] World Health Organization. The ICD 10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: World Health Organization, 1992.
- [15] Jahnigen DW. Delirium in the elderly hospitalized patient. *Hosp Pract* 1990;25(8):135-87.
- [16] Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(8):809-15.
- [17] Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113(12):941-8.
- [18] Paist SS^{3rd}, Martin JR. Brain failure in older patients. Uncovering treatable causes of a diminished ability to think. *Postgrad Med* 1996;99(5):125-34.
- [19] McCabe M. From disease to delirium: managing the declining elderly patient. *Geriatrics* 1990;45(12):28-31.
- [20] Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149(10):1393-4.
- [21] Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12(2):82-6.
- [22] Lou MF, Yu PJ, Huang GS, Dai YT. Predicting post-surgical cognitive disturbance in older Taiwanese patients. *Int J Nurs Stud* 2004;41(1):29-41.
- [23] Williams MA, Campbell EB, Raynor WJ, Mlynarczyk SM, Ward SE. Reducing acute confusional states in elderly patients with hip fractures. *Res Nurs Health* 1985;8(4):329-37.
- [24] Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM, Fortinsky RH, Kowal J. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med* 1995;332(20):1338-44.
- [25] Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multi-component intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340(9):669-76.
- [26] Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354(11):1157-65.
- [27] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. http://www.psych.org/clin_res/pg_delirium.html
- [28] Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med* 1999;106(5):565-73.