

# Il delirium nel paziente covid-19 “giovane” (<65 anni): indicazioni cliniche preliminari

## *Delirium in the “young” covid-19 patient (<65 years): preliminary clinical indications*

ESTER DI GIACOMO<sup>1,2</sup>, FABRIZIA COLMEGNA<sup>2</sup>, MARIO SANTORELLI<sup>1</sup>, RODOLFO PESSINA<sup>1</sup>, EMILIANO D’AMICO<sup>1</sup>, MATTEO MARCATILI<sup>2</sup>, ANTONIOS DAKANALIS<sup>1</sup>, FABRIZIO PAVONE<sup>3</sup>, ANDREA FAGIOLINI<sup>4</sup>, MASSIMO CLERICI<sup>\*1,2</sup>

\*E-mail: massimo.clerici@unimib.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca

<sup>2</sup>Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze, ASST Monza

<sup>3</sup>Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze, ASST Pavia

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

**RIASSUNTO.** Il delirium è una condizione clinica classificata, nel DSM-5, tra i disturbi neurocognitivi. L’eziologia è molteplice e spesso a esito fatale. Il presente contributo si pone come obiettivo l’analisi delle caratteristiche cliniche e delle possibilità diagnostiche in corso di delirium nelle popolazioni affette da infezione covid-19. Inoltre, vengono fornite indicazioni preliminari sull’impiego di psicofarmaci per la terapia di tale disturbo e sulle interazioni tra le principali terapie al momento utilizzate per trattare l’infezione da covid-19, con particolare attenzione alle comorbidità nei pazienti immunocompromessi, cardiologici, diabetici, oncologici, in gravidanza o tossicodipendenti.

**PAROLE CHIAVE:** delirium, covid-19, gravidanza, immunocompromissione, cardiopatia, diabete, tumori, tossicodipendenza.

**SUMMARY.** Delirium is a phenomenon classified within neuro-cognitive disorders in the DSM-5. It has several etiologies and it is often lethal. This contribute aims at analyzing clinical characteristics and diagnostic possibilities of delirium in patients affected by covid-19. Furthermore, some preliminary recommendations on the use of psychopharmacological treatment of delirium and their interactions with main drugs used to treat covid-19 are given, with a special attention to comorbidities like in immunocompromised patients, in those affected by diabetes and cancer, in pregnant women or in addicted clients.

**KEY WORDS:** delirium, covid-19, pregnancy, immunocompromission, heart disease, diabetes, cancer, addiction.

## INTRODUZIONE

Il delirium – nell’ambito della classificazione DSM-5<sup>1</sup> dei disturbi neuro-cognitivi (DNC) – si pone all’interno di un ampio capitolo composto da uno spettro di manifestazioni psicopatologiche polimorfo e caratterizzato da molteplici sottotipi eziologici diversi: disturbi in cui il deficit clinico primario è nella funzione cognitiva e le cui caratteristiche sono l’essere patologie acquisite piuttosto che evolutive presentandosi, comunque, per un declino rispetto a un livello di funzionamento precedentemente raggiunto. I DNC, per lo psichiatra, «costituiscono l’unica categoria di disturbi del DSM-5 in cui la patologia sottostante, e spesso anche l’eziologia, possono potenzialmente essere determinate» (DSM-5)<sup>1</sup>. Peraltro, i criteri per i vari DNC sono formulati quasi esclusivamente a partire da aree cognitive definite utili per costituire la base su cui possono essere diagnosticati i DNC, i loro livelli e i loro sottotipi.

## SINTOMATOLOGIA E IPOTESI DIAGNOSTICHE NEL DELIRIUM DA COVID-19

Non esistono studi specifici sul delirium da covid-19. Dal punto di vista diagnostico, quindi, la recente pandemia da covid-19 pone in essere molti dubbi sulla possibilità di categorizzare adeguatamente quanto si osserva a livello clinico tra le diverse forme di delirium classificate oggi e permette soltanto di ipotizzare alcuni corrispettivi diagnostici congruenti alle aree del:

- “delirium dovuto a un’altra condizione medica” (293.0/F05)<sup>1,2</sup>: evidentemente la covid-19, o il
- “delirium dovuto a eziologie molteplici” (293.0/F05)<sup>1,2</sup>: in corso di multi-patologia organica.

Entrambe le condizioni sono assimilabili, ovviamente, al delirium in senso stretto, quale quello da intossicazione/asti-

Di Giacomo E et al.

nenza da sostanze/farmaci. Parimenti ad altri disturbi mentali, tale categorizzazione può arricchirsi di alternative quali “delirium con altra specificazione” (780.09/R41.0)<sup>1,2</sup> o “delirium senza specificazione” (780.09/R41.0)<sup>1,2</sup> qualora i sintomi predominino ma non soddisfino pienamente i criteri per il delirium o per uno qualsiasi dei disturbi della classe diagnostica dei DNC. Nel primo caso il clinico sceglie di comunicare la ragione specifica per cui la manifestazione non soddisfa i criteri (per es., sindrome di delirium attenuato in cui la gravità della compromissione è inferiore a quella richiesta per la diagnosi o in cui alcuni, ma non tutti, i criteri diagnostici sono soddisfatti); nel secondo, sceglie di non specificare la ragione. Tali nicchie diagnostiche sono assolutamente sovrapponibili ai DNC “maggiori”, o “lievi” nei loro diversi sottotipi.

Dal punto di vista sintomatologico, il delirium è definito (DSM-5)<sup>1</sup>

dai seguenti criteri diagnostici:

- A. un’alterazione dell’attenzione (cioè ridotta capacità di dirigere, focalizzare, mantenere e spostare l’attenzione) e della consapevolezza (ridotta capacità di orientamento nell’ambiente);
- B. l’alterazione si sviluppa in un periodo di tempo breve (generalmente da ore ad alcuni giorni), rappresenta un cambiamento rispetto al livello base dell’attenzione e della consapevolezza e tende a presentare fluttuazioni della gravità nel corso della giornata;
- C. un’ulteriore modificazione cognitiva (per es., deficit di memoria, disorientamento, linguaggio, capacità visuo-spaziale o percezione);
- D. le alterazioni dei criteri A e C non sono meglio spiegate da un altro disturbo neuro-cognitivo. Vi sono evidenze, fondate sull’anamnesi, sull’esame fisico o sugli esami di laboratorio, che l’alterazione è la conseguenza fisiologica diretta di un’altra condizione medica, di intossicazione/astinenza da sostanze (cioè dovuta a sostanze da abuso o a farmaci) o di esposizione a una tossina, oppure è dovuta a eziologie molteplici;

dalle seguenti specificazioni:

- delirium da intossicazione da sostanze;
- delirium da astinenza da sostanze;
- delirium indotto da farmaci;
- delirium dovuto a eziologie molteplici: ci sono evidenze, fondate sull’anamnesi, sull’esame fisico o sugli esami di laboratorio che l’alterazione ha più di un’eziologia (per es., più di una condizione medica e intossicazione da sostanze o reazioni avverse ai farmaci);
- delirium dovuto a un’altra condizione medica: ci sono evidenze, fondate sull’anamnesi, sull’esame fisico o sugli esami di laboratorio che l’alterazione è attribuibile alle conseguenze fisiologiche di un’altra condizione medica. Si indica di includere il nome dell’altra condizione medica nel nome del delirium (per esempio, in questo caso, delirium dovuto a covid-19);

dalle seguenti condizioni cliniche:

- *acuto*: della durata di poche ore o giorni;
- *persistente*: della durata di settimane o mesi;
- *con livello di attività iperattivo*: l’individuo ha un livello

iperattivo di attività psicomotoria che può essere accompagnato da labilità dell’umore, agitazione e/o rifiuto di collaborare con le cure mediche;

- *con livello di attività ipoattivo*: l’individuo ha un livello ipoattivo di attività psicomotoria che può essere accompagnato da lentezza e letargia che si avvicina al torpore;
- *con livello di attività misto*: l’individuo ha un normale livello di attività psicomotoria, anche se l’attenzione e la consapevolezza sono disturbate. Comprende anche le persone il cui livello di attività oscilla rapidamente.

Il delirium, infine, può progredire fino a stupor, coma, crisi epilettiche o morte, in particolare se la causa sottostante rimane non trattata.

### CARATTERISTICHE CLINICHE ASSOCIATE AL DELIRIUM DA COVID-19 A SUPPORTO DELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In genere il delirium è spesso associato con un’alterazione del ritmo sonno-veglia (sonnolenza diurna, agitazione notturna, difficoltà di addormentamento, inversione totale del ritmo giorno-notte) e turbe emotive quali paura, ansia, depressione, irritabilità, rabbia, euforia e apatia con rapidi e imprevedibili passaggi da uno stato all’altro. Lo stato emotivo disturbato può manifestarsi in comportamenti imprevedibili caratterizzati da richieste di aiuto ad alta voce, grida, imprecazioni, borbottii, gemiti o emissione di altri suoni: ciò soprattutto di notte e in condizioni in cui non ci sono stimolazione e indizi ambientali (DSM-5)<sup>1</sup>. Il paziente covid-19 non è da meno in relazione a questi aspetti, cui si associa ansia diffusa e gravi difficoltà di comunicazione conseguenti alla “distanza” dall’interlocutore sanitario (protetto da DPI che lo rendono quasi inaccessibile) e all’interferenza che, soprattutto nelle situazioni più gravi, gli ausili terapeutici determinano nella relazione.

La diagnosi differenziale si caratterizza, almeno in senso lato, rispetto alle seguenti categorie diagnostiche (DSM-5)<sup>1</sup>:

- disturbi psicotici e disturbi bipolari e depressivi con caratteristiche psicotiche;
- disturbo da stress acuto;
- simulazione e disturbo fittizio;
- altri disturbi cognitivi.

### LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL DELIRIUM

Il documento intersocietario italiano di consensus per il trattamento del delirium nell’anziano prevede l’applicazione, *in primis*, di un protocollo non farmacologico<sup>3</sup>. Il trattamento farmacologico, non specifico per il trattamento delle cause sottese ma per il management del delirium, dovrebbe essere intrapreso esclusivamente in presenza di sintomi importanti o se il paziente risulta pericoloso per se stesso. Farmaco di scelta risulta aloperidolo o, in alternativa, altro antipsicotico di seconda generazione. Le linee guida NICE concordano nell’applicazione di psicofarmacoterapia basata su antipsicotici, con l’esclusione di pazienti affetti da malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy<sup>4</sup>.

*Il delirium nel paziente covid-19 “giovane” (<65 anni): indicazioni cliniche preliminari*

**ALCUNI CENNI DI TERAPIA PSICOFARMACOLOGICA<sup>5-8</sup>**

Al momento di questa revisione (maggio 2020) – scritta in emergenza e suscettibile di integrazioni o correzioni a mano a mano che si accumulano dati e contributi basati sulle evidenze – esistono pochi studi specifici<sup>9-11</sup> sul trattamento psicofarmacologico del delirium da covid-19, ma nessuna revisione sistematica o trial clinico randomizzato. Pertanto, in questa sede, vengono fornite solo alcune informazioni/indicazioni preliminari, che non hanno quindi valore di linea-guida. Le scelte terapeutiche devono essere fatte, in piena autonomia, da chi valuta il paziente e in base alle condizioni cliniche attuali, al trattamento concomitante e a tutti quegli elementi caratteristici individuali che solo il curante può adeguatamente indagare e ponderare. Alcuni farmaci indicati a seguire sono off-label. Le Tabelle 1-4 descrivono le principali interazioni tra i farmaci impiegati nel trattamento del delirium, delle principali comorbidità e dei più attuali “percorsi” terapeutici per la covid-19.

**Nuovi schemi di terapia attualmente in uso che prevedono l'utilizzo di cloroquina/idrossicloroquina, remdesivir e tocilizumab, oltre alle terapie antibiotiche**

Lo schema di terapia con lopinavir/ritonavir è, in larga parte, sostituito dalla terapia con remdesivir, per le cui inte-

razioni con psicofarmaci si rimanda alle indicazioni del Liverpool Drug Interactions Group<sup>12</sup>. Per quanto riguarda invece il tocilizumab, dalla pratica clinica non sembrano risultare interazioni significative con psicofarmaci. Le molecole di seguito riportate risultano off-label nel trattamento del delirium, ma sono farmaci di uso consolidato come da documento AIFA<sup>13</sup>.

1. *Utilizzare benzodiazepine con cautela, se non si sospetta Delirium Tremens concomitante*<sup>14</sup>: l'uso di benzodiazepine nel trattamento del delirium è stato a lungo sconsigliato sulla base di evidenze cliniche obiettivamente un maggior rischio di sviluppo di delirium nei pazienti che assumono benzodiazepine precedentemente all'esordio del delirium stesso. Nessuno degli studi da cui deriverebbero tali evidenze consiste in un trial controllato o randomizzato. Per contro, i pochi clinical trial randomizzati che attestano l'efficacia come agente di cura del delirium stesso indicano, specialmente nel delirium ipercinetico, una maggiore efficacia nell'associazione tra aloperidolo e benzodiazepine, in particolare midazolam e lorazepam.

2. *Tiapride*<sup>15</sup>: utile se il paziente è agitato (delirium ipercinetico) e in terapia con lopinavir/ritonavir [Lo/Ri]; la posologia si colloca nel range 50-300 mg sull'arco delle 24 ore. Può essere somministrato per os, i.m. (se non problemi di coagulazione) e anche e.v. (utile in casi di malassorbimento).

Tabella 1. Principali interazioni tra farmaci impiegati nel trattamento del Delirium vs attuali protocolli di trattamento per covid-19.

	OS	IM	EV	Tocilizumab*	Enoxaparina**	Pantoprazolo***	Omeprazolo***	Insulina
Aloperidolo	✓	✓		↓ livelli sierici aloperidolo		↓ metabolismo	↓ metabolismo	
Tiapride	✓	✓	✓					
Promazina	✓	✓	✓	↓ livelli sierici promazina		↓ metabolismo	↓ metabolismo	
Olanzapina	✓	✓		↓ livelli sierici olanzapina				Efficacia tp insulina può ↓
Clotiapina	✓	✓		NP	NP	NP	NP	NP
Aripiprazolo	✓	✓		↓ livelli sierici aripiprazolo		↓ metabolismo	↓ livelli sierici	Efficacia tp insulina può ↓
Ziprasidone	✓	✓		↓ livelli sierici ziprasidone		↓ metabolismo	↓ metabolismo	Efficacia tp insulina può ↓
Clorpromazina	✓	✓		↓ livelli sierici clorpromazina		↓ metabolismo	↓ metabolismo	
Quetiapina	✓			↓ livelli sierici quetiapina		↓ metabolismo	↓ metabolismo	Efficacia tp insulina può ↓
Risperidone	✓			↓ livelli sierici risperidone				Efficacia tp insulina può ↓
Lorazepam*	✓	✓	✓					
Diazepam*	✓	✓	✓	↓ livelli sierici diazepam		↓ metabolismo	↓ metabolismo	
Midazolam*	✓	✓	✓	↓ livelli sierici midazolam				

\**Tocilizumab*: l'interleuchina 6 causa una riduzione dell'espressione degli enzimi epatici CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. L'assunzione di anti-interleuchina 6 determina una normalizzazione dei livelli epatici di tali enzimi; pertanto, quando si inizia o interrompe trattamento con tocilizumab il dosaggio di farmaci modulati da tali enzimi va adattato ed eventualmente incrementato.

\*\**Enoxaparina*: non presenta studi con alterazioni dei principali farmaci utilizzati nel delirium.

\*\*\*Le alterazioni di pantoprazolo\*\* e omeprazolo\*\*\* sono invece connesse ad alterazioni dell'acidità gastrica che potrebbe alterare l'assorbimento della somministrazione orale.

<i>Livello di interazione:</i>	Maggiore	Moderato	Minore	Nessuno
--------------------------------	----------	----------	--------	---------

Di Giacomo E et al.

Tabella 2. Principali interazioni tra farmaci impiegati nel trattamento del Delirium vs attuali protocolli di trattamento per covid-19.

	OS	IM	EV	Clorochina	Idrossiclorochina	Lopinavir	Ritonavir
Aloperidolo	✓	✓		<b>Monitorare QTc</b>	<b>Monitorare QTc</b>	<b>Monitorare QTc</b>	↑ Concentrazione Plasmatica
Tiapride	✓	✓	✓	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Promazina	✓	✓	✓	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	↑ Concentrazione Plasmatica
Olanzapina	✓	✓		Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	↓ Concentrazione Plasmatica
Clotiapina	✓	✓		<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	↑ Concentrazione Plasmatica
Aripiprazolo	✓	✓		Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	↑ Concentrazione Plasmatica
Ziprasidone	✓	✓		<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	↑ Concentrazione Plasmatica
Clorpromazina	✓	✓		Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	↑ Concentrazione Plasmatica
Quetiapina	✓			Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	↑ Concentrazione Plasmatica
Risperidone	✓			Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	↑ Concentrazione Plasmatica
Lorazepam*	✓	✓	✓				
Diazepam*	✓	✓	✓				↑ Concentrazione Plasmatica
Midazolam*	✓	✓	✓				<b>Controindicato (↑↑↑ Conc. Plasmatica)</b>
<i>Livello di interazione:</i>				Maggiore	Moderato	Minore	Nessuno

Tabella 3. Principali interazioni tra farmaci impiegati nel trattamento del delirium vs attuali protocolli di trattamento per covid-19.

	OS	IM	EV	Levofloxacina*	Ciprofloxacina*	Claritromicina*	Azitromicina*	Vancomicina
Aloperidolo	✓	✓		<b>Monitorare QTc</b>	<b>Monitorare QTc</b>	<b>Monitorare QTc</b>	<b>Monitorare QTc</b>	
Tiapride	✓	✓	✓	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Promazina	✓	✓	✓	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Olanzapina	✓	✓		Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Clotiapina	✓	✓		<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	
Aripiprazolo	✓	✓		Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Ziprasidone	✓	✓		<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	<b>Controindicato (QTc)</b>	
Clorpromazina	✓	✓		Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Quetiapina	✓			Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Risperidone	✓			Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	Monitorare QTc	
Lorazepam*	✓	✓	✓					
Diazepam*	✓	✓	✓					
Midazolam*	✓	✓	✓					
<i>Livello di interazione:</i>				Maggiore	Moderato	Minore	Nessuno	

*Il delirium nel paziente covid-19 “giovane” (<65 anni): indicazioni cliniche preliminari*

Tabella 4. Principali interazioni tra farmaci impiegati nel trattamento del delirium vs antibiotici più comunemente usati nelle sovrainfezioni ospedaliere in corso di covid-19.

	OS	IM	EV	Piperacillina/tazobactam	Doxiciclina	Ceftriaxone	Amoxicillina/ clavulanato	Metronidazolo
Aloperidolo	✓	✓						<b>Monitorare QTc</b>
Tiapride	✓	✓	✓					Monitorare QTc
Promazina	✓	✓	✓					Monitorare QTc
Olanzapina	✓	✓						Monitorare QTc
Clotiapina	✓	✓						<b>Controindicato (QTc)</b>
Aripiprazolo	✓	✓						Monitorare QTc
Ziprasidone	✓	✓						<b>Controindicato (QTc)</b>
Clorpromazina	✓	✓						Monitorare QTc
Quetiapina	✓							Monitorare QTc
Risperidone	✓							Monitorare QTc
Lorazepam*	✓	✓	✓					
Diazepam*	✓	✓	✓					
Midazolam*	✓	✓	✓					
<b>Fluorochinolonici e macrolidi sono stati associati all'insorgenza di delirium</b>								
<i>Livello di interazione:</i>				Maggiore	Moderato	Minore	Nessuno	

Tiapride è metabolizzato a livello renale e, quindi, non interferisce con i CYP implicati nel metabolismo di Lo/Ri e degli antibiotici di più comune utilizzo.

La strategia operativa prevede, in caso di delirium ipercinetico, di iniziare con tiapride 100 mg i.m., ripetibile fino a 3 volte nelle 24 ore: appena possibile il farmaco va somministrato per os (concentrazione della posologia nelle ore serali per favorire il ritmo sonno-veglia: per esempio, 50 mg/ore 8, 50 mg/ore 16, 100 mg/ore 22).

È necessario valutare sempre il possibile allungamento QTc, rischio da ponderare sul breve termine rispetto al vantaggio dell'efficacia sedativa del farmaco: il rischio di aritmie, soprattutto in associazione con lopinavir, è presente, ma rimane relativamente basso. Maggiore attenzione è richiesta per pazienti con ipopotassiemia e ipomagnesiemia (per es., da vomito e diarrea).

Va sempre monitorata la SatO2 per il rischio di depressione respiratoria.

3. *Promazina*<sup>16</sup>: in acuto (24-48 ore) – soprattutto in caso di scarsa risposta a tiapride – può essere usato per via i.m. (se non controindicato per problemi di coagulazione) con una posologia variabile da 50 mg a max 300 mg nelle 24 ore.

Promazina è un farmaco particolarmente anti-istaminico, poco anti alpha-adrenergico e poco anticolinergico. Il rischio cardiovascolare (incluso quello ipotensivo) è più basso di molti altri antipsicotici tipici. Essendo sedativo, si deve prestare attenzione al rischio di depressione respiratoria.

Le interazioni con promazina (metabolismo epatico: CYP 1A2, 2C19 e 3A4) possono essere presenti (Lo/Ri su CYP 3A), ma sono minime se ponderate per un utilizzo a breve termine (3-4 giorni), anche in ragione di una emivita molto breve (6 ore).

Ritonavir inibisce CYP 3A4 e può aumentare la concentrazione di promazina.

Con gli antibiotici di più frequente utilizzo non vi sono interazioni significative, anche grazie a un metabolismo prevalentemente renale per tazobactam, piperacillina e doxiciclina (quest'ultima al 50% sul metabolismo epatico).

Per idrossiclorochina (metabolismo epatico CYP 2D6, 2C8, 3A4, 3A5) l'interazione con promazina non è tale da configurare controindicazione netta, sempre nel breve termine.

Come per tiapride, è sempre necessario valutare il possibile allungamento QTc (per es., in associazione a lopinavir). Il rischio di aritmie – in associazione con lopinavir – rimane relativamente basso. Maggiore attenzione è richiesta per pazienti con ipopotassiemia e ipomagnesiemia (per es., da vomito e diarrea).

Va sempre monitorata la SatO2 per il rischio di depressione respiratoria (rischio relativo in caso di somministrazione a breve termine).

4. *Aloperidolo*<sup>17,18</sup>: farmaco molto utilizzato nel delirium e con basso rischio di depressione respiratoria. Non anti-istaminico. Non anticolinergico. Dose iniziale 0,5 mg i.m o per os fino a un massimo di 2 mg/die.

Di Giacomo E et al.

Presenta però rischi elevati di aritmia da prolungamento dell'intervallo di ripolarizzazione QTc e di crisi distoniche/neurodislettiche. È metabolizzato da CYP 3A4 o CYP 2D6.

È necessario valutare il rischio di crisi epilettiche da abbassamento della soglia epilettogena.

5. *Aripiprazolo*<sup>18,19</sup>: farmaco utile nel delirium ipocinetico; in quello ipercinetico vantaggioso, prevalentemente, nella formulazione intramuscolare a rilascio immediato (9,75 mg/fiala IM).

Non ha attività anticolinergica e bassa attività anti-istaminergica. Molto basso anche il rischio di aritmie.

Basso rischio di interazioni (aumenta di concentrazione con inibitori CYP 2D6 e 3A4): non va somministrato a dosaggio elevato (posologia massima, in assenza di inibitori CYP, di 3 fiale al giorno, a intervalli di minimo 2 ore).

Basso rischio di depressione respiratoria.

6. *Paliperidone*<sup>20,21</sup>: utile nei pazienti con delirium caratterizzato soprattutto da quadro persistente di deliri o allucinazioni, purché non molto agitati.

Scarso/nulla metabolismo epatico. Il paliperidone non inibisce in modo sostanziale l'attività dei principali isoenzimi del citocromo P450, includendo 1A2, 2A6, 2C8/9/10, 2D6, 2E1, 3A4 e 3A5. Inoltre il paliperidone non è un induttore dell'attività della maggior parte di questi isoenzimi (2D6 non è apparentemente inducibile).

7. *Per pazienti in terapia intensiva*

7a. *Dexmedetomidina*<sup>22-24</sup>: alpha 2 agonista, sedativo-ansiolitico-analgescico che non determina depressione respiratoria.

Effetti collaterali più frequenti: ipotensione, ipertensione e bradicardia (prestare attenzione alle interazioni con beta bloccanti) che si verificano, rispettivamente, in circa il 25%, 15% e 13% dei casi.

Utilizzabile anche in caso di insufficienza renale, va impiegato con cautela nell'insufficienza epatica.

Metabolizzato per via ossidativa da CYP450 2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19. Inibitore di CYP2B6. Possibile induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 (studi soprattutto in vitro).

Attenzione, nella pratica clinica, perché molti degli antivirali sono eliminati per via ossidativa, soprattutto da CYP 3A4 e 2D6: riduce potenzialmente, quindi, le concentrazioni degli antivirali. Se usato per breve tempo, l'effetto non dovrebbe essere particolarmente pronunciato.

7b. *Clonidina*<sup>25</sup>: alpha 2 agonista parziale e selettivo, antiipertensivo con proprietà sedativo-ansiolitico-analgesciche, anch'esso caratterizzato da basso rischio di depressione respiratoria e di allucinazioni.

Effetti collaterali più comuni (>10% dei casi): vertigine, ipotensione, ipotensione ortostatica, sonnolenza (effetto dose-dipendente), xerostomia, cefalea (dose-dipendente), reazioni cutanee (per le somministrazioni transcutanee), fatica. Meno comuni (1-10% dei casi) sono ansia, stipsi, nausea ed emesi, alterazioni nella funzionalità epatica, dolore sub-auricolare e parotideo, disfunzione erettile. Date le numerose controindicazioni, la valutazione dei rischi/benefici sul singolo caso è lasciata a cura dei colleghi di Terapia Intensiva.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale e coronarica di grado severo, per i quali la risposta individuale è soggetta a enorme variabilità, è indicato il continuo monitoraggio per l'eventuale ricalibrazione del piano terapeutico. Utilizzabile

anche in insufficienza epatica, dato lo scarso metabolismo (circa il 40-60% della dose viene escreta come immo modificata nelle urine).

## SPECIFICITÀ CLINICHE DELLE POPOLAZIONI SPECIALI IN RELAZIONE ALLA PANDEMIA DA COVID-19

*Pazienti immunocompromessi*: i coronavirus, a tutt'oggi, non sono stati associati a quadri clinici di delirium peggiori nei pazienti immunodepressi; per questa famiglia di virus, infatti, la risposta dell'immunità innata dell'ospite appare lo stimolo principale al danno ai tessuti polmonari durante l'infezione<sup>26</sup>.

*Donne in gravidanza*: non sono riportate particolari complicanze legate allo stato gravidico. Sebbene la variazione immunologica di dominanza delle cellule T-helper 2 (Th2), necessaria per la protezione del feto, lasci la madre più vulnerabile alle infezioni, non sono segnalati incremento dei contagi in questa categoria di soggetti o prognosi più infau- sta. Particolari protocolli per la gestione del travaglio ed espletamento del parto vengono suggeriti onde evitare la diffusione del contagio. Unica sorveglianza suggerita in gravidanza riguarda il monitoraggio del corretto accrescimento fetale e del volume del liquido amniotico<sup>27</sup>.

*Pazienti diabetici*: non è stato osservato un incremento di episodi di delirium in comorbilità. Viene segnalato, invece, un incremento del rischio di decesso in comorbilità, quantificato nel 7,3-7,8%<sup>28,29</sup>. Interazioni con insulina riportate in Tabella 1.

*Pazienti cardiopatici*: l'American College of Cardiology (ACC) ha prodotto – nel febbraio 2020 – un documento clinico che sottolinea le implicazioni precoci di covid-19 rispetto alla funzionalità cardiaca; tra queste sono incluse aritmia e danno cardiaco acuto. Le condizioni segnalate come precipitanti le complicanze cardiache includono: scompenso cardiaco acuto, infarto miocardico, miocarditi e arresto cardiaco come ogni patologia che comporti un incremento della domanda cardiometabolica. Il rischio di decesso in comorbilità con disturbi cardiovascolari è più elevato, attestandosi al 10,5%<sup>30</sup>.

*Pazienti oncologici*: maggior rischio di infezione, non osservato incremento di episodi di delirium in comorbilità. Viene segnalato incremento del rischio di decesso in comorbilità, quantificato nel 5,6%<sup>31-34</sup>.

*Pazienti alcolisti*: non viene identificata, in letteratura, segnalazione di maggiore suscettibilità o peggiore decorso in pazienti affetti da dipendenza da alcol. Per contro, la maggiore preoccupazione, per i pazienti con disturbo da uso di alcool, consiste nell'ipotesi di un incremento di consumo in risposta allo stress generato dalla pandemia<sup>35,36</sup>.

*Pazienti tossicodipendenti*: una funzione polmonare compromessa da infezione da covid-19 pone a rischio i soggetti tossicodipendenti senza segnalazione di incremento del rischio legato a sostanze d'abuso<sup>37</sup>.

*Pazienti fumatori*: i soggetti fumatori risultano maggiormente compromessi nella risposta all'infezione covid-19, sia per il fumo di tabacco che per sigarette elettroniche. Queste ultime, infatti, risultano danneggianti il tessuto polmonare, causa di infiammazione e diminuirebbero la capacità polmonare di rispondere alle infezioni<sup>31</sup>.

## Il delirium nel paziente covid-19 "giovane" (<65 anni): indicazioni cliniche preliminari

Nell'attualità le grandi società scientifiche nazionali e internazionali stanno provvedendo all'informazione dei propri professionisti mediante documenti in continuo aggiornamento<sup>38</sup>.

### CONCLUSIONI

L'emergenza da pandemia dovuta a covid-19 ha comportato nuove sfide mediche e di ricerca. Per far fronte alle urgenze, si è spesso assistito a un'importante e necessaria collaborazione e integrazione tra differenti discipline allo scopo di offrire il miglior trattamento ai pazienti colpiti da tale infezione. Tra le possibili complicanze, il delirium rappresenta un'eventualità sfavorevole *quod vitam*. Gli specialisti psichiatri spesso sono chiamati a cogestire tale comorbilità per la presenza di sintomatologia, caratteristica del delirium stesso, per il cui trattamento sono indicati, da linee guida nazionali e internazionali, farmaci di competenza psichiatrica. Gli antipsicotici di prima e seconda generazione, *in primis* aloperidolo, risultano i farmaci di elezione, la cui scelta va valutata nel caso specifico per eventuali complicanze o interazioni in verosimile polifarmacoterapia.

Il presente manoscritto ha lo scopo di fornire, allo stato dell'arte (maggio 2020) una panoramica rispetto alle interazioni, rischi e benefici dei farmaci maggiormente utilizzati nella gestione del delirium e quelli attualmente impiegati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.

Inoltre, si è cercato di riportare quanto noto rispetto a un incremento di rischio nelle popolazioni speciali, che, nell'attualità, non paiono interessate da un aumento di infezione e/o di complicanze.

Preme sottolineare che le conoscenze e i dati in merito sono in continuo aggiornamento ed evoluzione e, di conseguenza, il presente lavoro non ha l'ambizione di essere definitivo o esaustivo, ma una base da cui poter partire.

*Conflitto di interessi:* A.F. è /è stato consulente e/o speaker e/o ha ricevuto grant di ricerca da Angelini, Apsen, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Doc Generici, Glaxo Smith Kline, Italfarmaco, Lundbeck, Janssen, Mylan, Neuraxpharm, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sanofi Aventis, Sunovion, Vifor. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, DC: APA Press, 2013.
2. WHO. International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. 1990.
3. Bellelli G, Morandi A, Trabucchi M, et al. Italian intersociety consensus on prevention, diagnosis, and treatment of delirium in hospitalized older persons. *Intern Emerg Med* 2018; 13: 113-21.
4. National Institute for Health CE. Delirium: diagnosis, prevention and management. NICE clinical guideline 103 2010. Disponibile su: <https://bit.ly/2PngBkx> [ultimo accesso 23 marzo 2021].
5. IBM. Micromedex®.
6. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponibile su: <https://bit.ly/3vU7ysc> [ultimo accesso 23 marzo 2021].
7. Cochrane. Special Collection: Coronavirus (2019-nCoV): evidence relevant to critical care. Disponibile su: <https://bit.ly/3sayvWm> [ultimo accesso 23 marzo 2021].
8. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00399-20.
9. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020; 24: 176.
10. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, et al. COVID-19: what do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52: 132-8.
11. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, et al. Neurocovid: pharmacological recommendations for delirium associated with COVID-19. *Psychosomatics* 2020; 61: 585-96.
12. Group LDI. COVID-19 Drug Interactions. Disponibile su: <https://bit.ly/3IHveLO> [ultimo accesso 23 marzo 2021].
13. AIFA. Farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione adulta. 2018. Disponibile su: <https://bit.ly/3IFbZn> [ultimo accesso 23 marzo 2021].
14. Hui D. Benzodiazepines for agitation in patients with delirium: selecting the right patient, right time, and right indication. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018; 12: 489-94.
15. Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs* 1994; 47: 1010-32.
16. Wójcikowski J, Pichard-Garcia L, Maurel P, Daniel WA. Contribution of human cytochrome p-450 isoforms to the metabolism of the simplest phenothiazine neuroleptic promazine. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1465-74.
17. Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, Ji FH. Effects of haloperidol on delirium in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract* 2018; 27: 250-9.
18. 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; 13: 1079-85.
19. Prommer E. Aripiprazole. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34: 180-5.
20. Rivière J, van der Mast RC, Vandenberghe J, Van Den Eede F. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review of the literature. *Psychosomatics* 2019; 60: 18-26.
21. Mirza H, Harding D, Al-Balushi N. Paliperidone palmitate-induced delirium in an adolescent with schizophrenia: case report. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018; 18: e208-e10.
22. Park JH, Derry KL, Owens RL. Dexmedetomidine as add-on sedation to reduce continuous infusion sedative in mechanically ventilated patients. *Am J Health Syst Pharm* 2021; 78 (Suppl 1): S1-S9.
23. Manning AN, Bezzo LK, Hobson JK, Zoeller JE, Brown CA, Henderson KJ. Dexmedetomidine dosing to prevent pediatric emergence delirium. *AANA J* 2020; 88: 359-64.
24. Sharma S, Hashmi MF, Valentino ID. Sedation vacation in the ICU. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
25. Hov KR, Neerland BE, Andersen AM, et al. The use of clonidine in elderly patients with delirium: pharmacokinetics and hemodynamic responses. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19: 29.
26. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020; 26: 832-4.
27. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 521-31.
28. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 303-10.
29. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1068-77.e3.

*Di Giacomo E et al.*

30. American College of Cardiology. Guidance on Cardiac Implications of COVID-19. 2020.
31. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: e180.
32. Falandry C, Filteau C, Ravot C, Le Saux O. Challenges with the management of older patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *J Geriatr Oncol* 2020; 11: 747-9.
33. Government Western Australia. WA Cancer and palliative care network essential palliative care medication lists for community pharmacists and general practitioners. 2011.
34. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: e181.
35. Rehm J, Kilian C, Ferreira-Borges C, et al. Alcohol use in times of the COVID 19: implications for monitoring and policy. *Drug Alcohol Rev* 2020; 39: 301-4.
36. Ramalho R. Alcohol consumption and alcohol-related problems during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Australas Psychiatry* 2020; 28: 524-6.
37. Volkow ND. Collision of the COVID-19 and addiction epidemics. *Ann Intern Med* 2020; 173: 61-2.
38. Psychiatry ISo. Recommendations for mental health departments regarding activities and measures of contrast and containment of the SARS-COV-19 virus. 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/318aPWX> [ultimo accesso 23 marzo 2021].