

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

XXXX

(Sezione)

Interventi non farmacologici per trattare il delirium nei pazienti anziani ospedalizzati: revisione sistematica

Non-pharmacological interventions for delirium in hospitalized elderly patients: a systematic review

V. BRESSAN¹, L.M. DITARANTO¹, J. CUTTINI², G. BULFONE³

¹ Infermiere, Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine; ² Infermiere, Residenza per anziani Zaffiro, Tarcento, Udine; ³ Tutor, Corso di Laurea in Infermieristica, Università degli Studi di Udine

Aim. To evaluate, through a literature systematic review, the efficacy of non-pharmacological interventions for the treatment of delirium hospitalized elderly patient. **Method.** For the systematic review have been consulted Cochrane, DARE, MEDLINE, EMBASE and CINAHL databases, including only experimental studies. **Results.** Non-pharmacological strategies determine conflicting results. Only mortality is decreased among patients, but these results should be considered with caution. **Conclusions.** So far there is lack of evidence regarding the effectiveness of non-pharmacological strategies for hospitalized patients with delirium. This demonstrates the need for primary studies and research.

Key words: Delirium, Confusion, Inpatient, RCT

INTRODUZIONE

Il delirium è un disordine cognitivo transitorio a insorgenza acuta, caratterizzato da un disturbo della coscienza, dell'attenzione, dell'orientamento, della memoria e del comportamento, con andamento fluttuante nel tempo¹. La sua prevalenza e incidenza nei pazienti ospedalizzati varia, poiché frequentemente non viene riconosciuto per la sua sovrapposibilità con la demenza e per la mancata valutazione delle funzioni cognitive *baseline* del paziente²⁻⁴. Si stima che più del 30%^{1,5} dei soggetti colpiti da episodi di delirium siano anziani e che da uno a due terzi non vengano diagnosticati⁶. Al momento la diagnosi di delirium è prevalentemente clinica e basata sulla storia, sull'osservazione e sulla corretta percezione dei cambiamenti delle abilità cognitive del paziente⁷. Secondo le linee guida

internazionali del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)⁸, i soggetti anziani ricoverati in strutture per acuti o per cronici dovrebbero essere valutati con strumenti come il *Mini Mental State Examination* (MMSE) per individuare possibili fattori di rischio del delirium e il decadimento delle funzioni cognitive⁹. I pazienti invece che già presentano deficit fisici, percettivi o comportamentali, dovrebbero essere identificati già a rischio e quindi valutati secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR del 2000¹ (APA, 2000) o con la versione "short" del *Confusion Assessment Method* (CAM)¹⁰.

Il delirium è associato a esiti negativi, quali il prolungamento della degenza, il declino cognitivo e funzionale, un aumento delle cadute, delle infezioni, della comorbilità e mortalità; tra gli esiti vengono anche considerati la durata e la severità del delirium^{3,6,11,20}.

Milisen e colleghi ²¹, attraverso una revisione sistematica della letteratura, hanno dimostrato che i trattamenti non farmacologici sono efficaci come strategia preventiva. Questi tuttavia agiscono diversamente sui pazienti che ormai hanno sviluppato il delirium. Essi infatti ne riducono la durata e la severità senza migliorare aspetti quali: la durata della degenza, il declino funzionale e cognitivo, la contenzione, le cadute, le infezioni, le comorbidità e la mortalità ²¹. Partendo dalle considerazioni di Milisen e colleghi ²¹, nelle quali si sottolinea la necessità di implementare le conoscenze attraverso nuove ricerche, è stata condotta una revisione sistematica integrativa.

Scopo del presente studio è valutare l'efficacia degli interventi non farmacologici sul paziente anziano ospedalizzato con delirium su: riduzione dei giorni di degenza, miglioramento dello stato funzionale e cognitivo, diminuzione delle cadute e dell'uso dei mezzi di contenzione, infezioni, comorbidità e mortalità.

METODO

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura con la consultazione delle seguenti banche dati: Cochrane, DARE, MEDLINE, EMBASE e CINAHL. Il limite temporale imposto per la ricerca è stato gennaio 2004 - novembre 2014, considerando che la revisione sistematica di Milisen e colleghi ²¹ raccoglie studi pubblicati dal 1996 al 2003. Per interrogare le banche dati è stato formulato un quesito clinico secondo l'acronimo PICO (*patient, intervention, comparison, outcomes*) ²², selezionando articoli in lingua inglese e italiana con abstract disponibile (Tab. I), e con l'aiuto dei seguenti Mesh: delirium, confusion, inpatients, therapy, mortality, length to stay, comorbidity, cognition

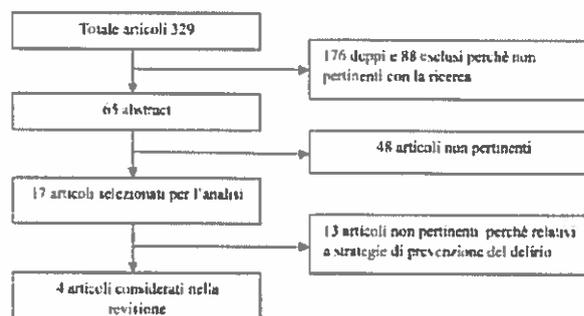


Fig. 1. Processo di selezione degli articoli.

disorder(s), psychomotor functions, accidental fall(s), restrain, physical, infection.

Dei 329 studi inizialmente identificati, alla fine del processo di selezione e analisi schematizzato in Figura 1, ne sono stati considerati pertinenti 4: 2 studi randomizzati controllati (Lundström et al. ²³, Mador ²⁶) e 2 trial clinici (Mudge et al. ²³, Vidán et al. ²¹). Gli articoli sono stati letti in maniera indipendente dai ricercatori per evidenziarne le caratteristiche; questi ultimi hanno poi confrontato e sintetizzato insieme i risultati dell'analisi. Si precisa che per gli studi di Mudge et al. ²³, di Vidán et al. ²¹ e di Lundström et al. ²⁵ sono stati considerati solo i dati del paziente con delirium già in corso.

RISULTATI

QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI

Nel 50% ³⁴ il campione è stato selezionato attraverso la randomizzazione semplice, mentre in tutti il delirium è stato diagnosticato in modo analogo utilizzando il CAM o il DSM-IV. Va inoltre precisato che nel trial di Mador e colleghi ²⁶ si è tenuto conto anche dei dati dei pazienti deceduti durante lo studio. La qualità metodologica degli studi inclusi è descritta in Tabella II.

P	patient (paziente)	Pazienti anziani ospedalizzati con età superiore ai 65 anni con un delirio già in atto. Sono esclusi gli anziani in situazione clinica critica e sottoposto a cure palliative. (con criteri diagnostici DSM-IV-TR del 2000 <i>Confusion Assessment Method</i>)
I	intervention (intervento)	Qualsiasi strategia assistenziale infermieristica di tipo non farmacologico; sono esclusi gli interventi di tipo farmacologico e preventivo.
C	comparison (controllo)	Cure standard. Secondo la definizione del MeSh ci si riferisce a cure di base.
O	outcomes (risultati)	Gravità e durata del delirio, declino cognitivo, prolungamento della degenza, declino funzionale, mortalità, cadute, contenzione, infezioni.
Metodo di studio		Studi sperimentali

Tab. I. Criteri PICO e strategia di ricerca.

		Randomizzazione	power analysis	Effect- size
1	Mudge et al., 2012	-	-	+
2	Vidán et al., 2009	-	-	+
3	Lundström et al., 2005	+	-	+
4	Mador et al., 2004	+	+	+

Tab. II. Qualità metodologica degli studi inclusi.

"+": criterio presente nello studio; "-": criterio assente / non considerato

LE CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Le dimensioni dei campioni variano da un minimo di 71 a un massimo di 542 soggetti per un totale di 612 (496 per il gruppo controllo, 288 per il gruppo sperimentale).

I criteri di inclusione sono diversi. L'età dei soggetti considerati è ≥ 60 per Mador et al.²⁶, ≥ 65 anni per Mudge et al.²³, ≥ 70 anni per Lundstrom et al.²⁵ e Vidán et al.²⁴. Per quanto riguarda l'età media dei pazienti, nello studio di Mador et al.²⁶ è di 82,1 anni (80,0-84,3) (gruppo esposti) e 82,9 (81,4-84,4) (gruppo non esposti); $85,9 \pm 6$ (gruppo esposti) e $82,1 \pm 6$ (gruppo non esposti) in quello di Vidán et al.²⁴; $81,6 \pm 6,0$ (gruppo esposti) e $81,9 \pm 6,6$ (gruppo non esposti) in Lundstrom et al.²⁵ e $79,6 \pm 8,2$ (gruppo esposti) e $82,3 \pm 7,7$ (gruppo non esposti) per Mudge et al.²³. In riferimento ai tempi di ospedalizzazione, nell'ultimo studio appena citato, sono stati considerati i pazienti con una degenza superiore ai 3 giorni, ed esclusi coloro che presentavano una situazione clinica critica, in cure palliative, incoscienti, dementi (MMSE ≤ 10), con disabilità intellettive e psichiatriche, disfagici, con una bassa comprensione della lingua inglese e incapaci di dare il proprio consenso. Mador et al.²⁶ invece, includono soggetti confusi a causa sia del delirium sia della demenza e con disturbi del comportamento; escludono invece coloro che hanno patologie psichiatriche o per i quali viene negato il consenso da parte dei familiari. Infine, nello studio di Vidán et al.²⁴ sono stati considerati i pazienti che non avevano ancora manifestato il delirium, ma che presentavano almeno un fattore di rischio tra decadimento cognitivo, severità clinica, disidratazione e deficit visivi. Lundstrom et al.²⁵ indicano solo i criteri di esclusione: età < 70 anni e che si sono rifiutati di partecipare.

I metodi utilizzati per la diagnosi di delirium sono stati il CAM^{23 24 26} e i criteri diagnostici del DSM-IV del 2000²⁵. La distinzione negli interventi è sempre tra "intervento sperimentale" e "cure standard". Queste ultime sono state definite solo da Vidán et al.²⁴ e Mador et al.²⁶. I primi le hanno genericamente identificate come interventi internistici, infermieristici e a opera di altri professionisti quali i fisioterapisti e i nutrizionisti, senza definirle nel dettaglio. I secondi invece hanno considerato cure standard la consulenza geriatrica al paziente.

GLI INTERVENTI SPERIMENTALI

Nello studio di Mudge et al.²³ viene messo in atto un intervento sperimentale comprendente lo screening sui fattori di rischio nei pazienti con età ≥ 65 anni e una degenza di almeno 48 ore. Lo screening veniva effettuato usando l'MMSE ($< 24/30$) o l'AMT ($< 8/10$), associati a una valutazione dei deficit sensoriali, della disidratazione e iponatremia. Gli stessi ricercatori hanno anche messo in atto: percorsi di formazione e informazione per gli operatori e i familiari, strategie di intensificazione del monitoraggio dei pazienti a rischio, interventi di orientamento nello spazio e nel tempo, di rilassamento attraverso la musica e il massaggio manuale e attività cognitive come la lettura del giornale. Vengono, inoltre, compresi anche interventi per il supporto nutrizionale e l'idratazione, per contenere l'agitazione e incoraggiare l'autonomia funzionale del paziente. Nello studio di Vidán et al.²⁴, in aggiunta a quanto è stato messo in atto da Mudge et al.²³, viene posta attenzione anche all'ambiente cercando di diminuire i rumori, stimolando il paziente a usare occhiali e protesi acustiche, a mantenere i ritmi circadiani. Altri interventi sperimentati sono stati la limitazione, per quanto possibile, della terapia infusiva, dell'utilizzo di devices invasivi (es. catetere vescicale) e della contenzione fisica e farmacologica.

Lundstrom et al.²⁵ prevedono oltre alla formazione, anche strategie di interazione con il paziente delirante e demente e la riorganizzazione dell'assistenza secondo un approccio personalizzato. Infine, Mador et al.²⁶ prendono in considerazione il coinvolgimento di un infermiera specializzata che pianifica e condivide con il team infermieristico il piano di cure dei soggetti con delirium. In questo studio le strategie assistenziali sono orientate alla sicurezza del paziente (monitoraggio, limitazione delle contenzioni, riduzione del rischio di caduta), alla

Autore/anno	Realità clinica	Campione	Diagnosi di delirio	Intervento sperimentale	Intervento standard	Esiti	Durata delirio	Intensità delirio (CAM)	Cadute n (%)	Contenzioni n (%)	Declino funzionale (n. ADL dipendenti) n (%)	Durata della degenza	Dimissione a domicilio n (%)	Persistenza del delirio alla dimissione n (%)	Mortalità n (%)
Mudge et al., 2012	Medicina	46 (C = 27, I = 19)	CAM	Screening per i fattori di rischio, formazione/informazione ed educazione di operatori e caregiver, modifiche all'ambiente, intensificazione del monitoraggio	Non dichiarato	Durata delirio Mediana gg IQR I [16 (12-20)] C [18 (4-20)] p < 0.01	I [2 (10.5)] C [6 (22.2)] p 0.16	I [9/16 (56.3)] C [15/24 (68.2)] p 0.45	Mediana gg IQR I [16 (13-26)] C [10 (4-24)] p 0.11	I [11/16 (68.8)] C [12/20 (60.0)] p 0.59	I [6/19 (31.6)] C [17/24 (70.8)] p 0.59	I [0 (0)] C [5 (18.5)] p 0.07	I [10 (69)] C [27 (20)] p 0.60	I [12 (3.2)] C [9 (14.5)] p < 0.03	
Vdan et al., 2009	Unità geriatriche per acuti e Medicina interna	542 (C = 372, I = 170)	CAM	Screening per i fattori di rischio, formazione/informazione ed educazione di operatori e caregiver, modifiche all'ambiente, utilizzo protesi acustiche e visive, mantenimento ritmi circadiani, limitazione devices, contenzione, terapia infusiva e contenzione.	Interventi infermieristici e di altri operatori	Media ± SD I [31.1 ± 43.0] C [33.6 ± 22.0] p 0.73	Media ± DS (range 0-7) I [4.9 ± 0.4] C [5.3 ± 1.0] p 0.08	I [37 (71.2)] C [9 (60.0)] p 0.41	I [10.8 ± 8.3] C [20.5 ± 17.2] p < 0.01	I [36/46 (78.3)] C [30/50 (60)] p < 0.05	I [16/19 (84.2)] C [27/24 (112.5)] p < 0.05	I [2 (3.2)] C [9 (14.5)] p < 0.03	I [10 (69)] C [27 (20)] p 0.60	I [12 (3.2)] C [9 (14.5)] p < 0.03	
Lundstrom et al., 2005	Medicina	126 (C = 62, I = 63)	DSM-IV	Formazione anche su strategie di interazione con paziente delirante e demente, assistenza personalizzata	Non dichiarato										
Mador et al., 2004	Medicina e chirurgia	71 (C = 35, I = 36)	DSM-IV e CAM	Consulenza da parte di un infermiere specializzata e condivisione del piano di cure; strategie assistenziali improntate alla sicurezza, comunicazione, cure di base e comportamentali-educative.	Consulenza geriatrica				I [10 (28)] C [4 (11)] p 0.08	(OR 0.42-IC 0.07-2.51) p 0.3		Mediana I [17.5 (14.6-26.3)] C [17.0 (13-25.3)] p 0.5	I [8 (22)] C [9 (26)] p 0.5		

Tab. III. Sintesi dei risultati degli interventi.

I = Intervento; C = controllo; IQR range interquartile; CAM Confusion Assessment Method

comunicazione (riorientamento, comunicazione con frasi semplici), a cure infermieristiche di base (gestione dell'incontinenza, idratazione e alimentazione) e a strategie comportamentali-educative (musica, bambole, famigliari, abiti personali, rinforzo dei comportamenti desiderati). In Tabella III viene riportata una sintesi degli studi.

DISCUSSIONE

Secondo Milisen et al.²¹ gli interventi non farmacologici modificano, sul paziente ormai delirante, la durata e la severità del delirium, senza tuttavia migliorarne lo stato funzionale, ridurre i giorni di degenza e la mortalità²¹. Gli studi selezionati in questa revisione sistematica riportano diverse strategie assistenziali mirate alla riduzione del delirium in atto e dei rischi d'insorgenza. Pochi sono gli esiti che possono essere considerati significativi e che quindi ne giustificano l'utilizzo. Se si considerano gli interventi attuati esistono delle similitudini tra i vari studi, molti di essi infatti utilizzano sessioni formative ed educative per gli operatori sanitari, pazienti e familiari²³⁻²⁵. Altri interventi in comune riguardano l'attenzione all'ambiente per orientare il paziente usando, ad esempio, calendari e orologi^{23, 21, 26}, la riduzione di device invasivi, farmaci e contenzione^{23, 21, 26}. Infine, in due studi viene data importanza anche allo stato d'idratazione e nutrizione del paziente^{23, 26} e in uno al mantenimento dell'autonomia funzionale⁽²³⁾. Secondo Lundström et al.⁽²⁵⁾ è importante coinvolgere sia il personale medico sia infermieristico nella gestione del paziente, insieme a una maggiore interazione tra operatori e pazienti. Secondo gli stessi autori è possibile ottenere risultati positivi individuando e controllando precocemente i fattori di rischio del delirium, oltre che valutando lo stato cognitivo del soggetto, sia col MMSE sia interagendo direttamente col paziente.

L'unico studio in cui si parla di un ruolo centrale e diretto dell'infermiere nella gestione del delirium è quello di Mador et al.²⁶. Qui, infatti, gli autori prendono in considerazione il coinvolgimento di un'infermiera specializzata che pianifica e condivide con il team infermieristico il piano di cure dei soggetti con delirium.

Analizzando i risultati delle strategie non farmacologiche sulla *durata del delirium*, essi risultano essere controversi. Nello studio di Vidan²¹ et al., gli interventi messi in atto attenuano lo stato

di delirium nei pazienti trattati senza portare a risultati statisticamente significativi. In quello di Mudge²⁵ et al. invece, i benefici sono rilevabili nel gruppo di controllo e non in quello di intervento ($< 0,001$). La medesima situazione si verifica anche per le *cadute* che diminuiscono nel gruppo degli esposti per Mudge et al.²⁴, mentre aumentano in quello di Mador et al.²⁶. Per quanto riguarda l'*autonomia funzionale* nel gruppo dei pazienti trattati con intervento sperimentale di Mudge et al.²³ si è rilevato un miglioramento dei soggetti, mentre risultati opposti sono stati riportati da Vidan²¹ et al. Anche sulla *durata della degenza* e il *rientro a domicilio* i risultati non sono uniformi. Mudge et al.²³, e Lundström et al.²⁵ riportano entrambi i risultati positivi nel gruppo dei trattati ($< 0,05$); nello studio di Mador et al.²⁶ invece i risultati sono a svantaggio degli esposti. Negli studi analizzati si possono rilevare ulteriori elementi che ne limitano l'attendibilità come nel caso dello studio di Mudge et al.²³, dove un'alta percentuale di pazienti viene dimessa, a domicilio, con delirium ancora in atto. Problemi metodologici si possono riscontrare anche nell'unico studio che riporta dati statisticamente significativi²⁵. Qui, nonostante il campione arruolato risulti essere randomizzato, i soggetti appartenevano a due unità operative diverse, gli interventi non erano in cieco e i pazienti non venivano valutati quotidianamente, bensì il 1°, il 3° e il 7° giorno dal ricovero.

Infine per quanto riguarda la mortalità, diminuisce tra i pazienti trattati in tre studi²³⁻²⁵, ma solo per uno²⁵ di essi i risultati sono statisticamente significativi ($< 0,03$).

Risulta quindi difficile definire con certezza la reale efficacia dei trattamenti non farmacologici sui pazienti deliranti. In disaccordo con quanto rilevato da Milisen et al., alcuni studi hanno evidenziato che aspetti come la mortalità²⁴⁻²⁵ e i tempi di degenza diminuiscono^{24, 25}. Molto poco è invece emerso per quanto riguarda l'efficacia sulla durata del delirium e nulla in relazione alla severità degli episodi. Il ruolo dell'infermiere non è ben definito e solo in uno studio viene considerata la possibilità di coinvolgerne uno specializzato²⁶. In tutti gli esiti sono presenti risultati controversi e quelli statisticamente rilevanti sono troppo scarsi e al limite della significatività. Tali diversità e contraddizioni rendono difficile identificare dei trattamenti uniformi ed efficaci, suggerendo l'esigenza di ulteriori ricerche e approfondimenti.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

Nella pratica clinica quotidiana esistono differenti approcci al paziente delirante. L'approccio preventivo (attenzione al dolore, alla diminuzione dei device, alle alterazioni elettrolitiche ecc.) è una pratica assistenziale di base nota e messa in atto negli ospedali; tuttavia sul paziente che ha già sviluppato un delirium spesso viene impostato un trattamento farmacologico e si pone principalmente attenzione alla sua sicurezza^{28,29}. È necessario andare oltre un approccio "di protezione". Dovrebbe essere implementata l'attenzione ai fattori di rischio e delle funzioni cognitive *baseline* del paziente^{2,10}. Sarebbe auspicabile che tutti i pazienti anziani, ricoverati in ospedali per acuti o in strutture per cronici, venissero valutati, con strumenti come il *Mini Mental State Examination* (MMSE). Questo permetterebbe l'individuazione di possibili fattori di rischio per lo sviluppo del delirium e il decadimento delle funzioni cognitive⁹. Un ruolo importante è rappresentato dalla formazione, essa dovrebbe rendere gli operatori capaci di riconoscere i soggetti a rischio o che hanno in corso il delirium. L'approccio al paziente nelle realtà cliniche deve essere improntato alla prevenzione e non solamente alla gestione del contingente. Deve prendere in considerazione strategie relazionali che coinvolgano anche i familiari e caregivers preparandoli ad accogliere il paziente a domicilio.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Milisen⁽²¹⁾ et al. avevano concluso che le strategie non farmacologiche non sono efficaci su pazienti che ormai hanno sviluppato il delirium. Anche questa revisione giunge a una conclusione simile. Le popolazioni analizzate dai vari autori^{24,25} sono sovrapponibili; si discosta parzialmente solamente il campione reclutato da Mador et al.²⁶ con pazienti chirurgici, deliranti e/o dementi. Questa può essere stata una ragione

della non significatività o contraddittorietà di alcuni risultati. Anche i tempi di valutazione dei pazienti erano differenti; nello studio di Lundström et al.²⁵ essi venivano valutati il 1°, il 3° e il 7°, in quello di Mador et al.²⁶ ogni 72 ore, mentre negli altri vi era una valutazione quotidiana^{24,21}. Inoltre in nessun caso gli interventi erano in cieco. Rispetto alla selezione del campione l'indicazione potrebbe essere quella di considerare un approccio "pragmatico"²⁷ includendo pazienti con differenti caratteristiche cliniche e mantenendo come criterio di selezione la degenza in strutture per acuti. Per futuri studi sarebbe inoltre necessario calcolare preventivamente la potenza del campione per ottenere dei dati statisticamente significativi, mentre gli interventi e la valutazione del paziente dovrebbe essere fatta in cieco. Nella pianificazione degli interventi dovrebbe essere chiaro cosa costituisce un intervento standard rispetto a quello sperimentale. Infine deve esserci una standardizzazione degli esiti e della loro valutazione.

CONCLUSIONI

Al momento non è possibile generalizzare i risultati, in quanto sono estremamente contrastanti. Gli studi presi in considerazione provengono da realtà assistenziali diverse da quella italiana rendendone difficile la comparazione. In tutti in modo più o meno diretto viene posto l'accento sull'importanza d'interagire direttamente col paziente e garantirgli un'assistenza personalizzata. A tal proposito la presa in carico infermieristica del paziente delirante è poco evidente nonostante, nelle realtà cliniche, questi sia direttamente responsabile. Infine, congruentemente a quanto affermano Milisen et al.²¹, c'è la necessità di valutare il contributo indipendente di ogni strategia di intervento, riguardo alla sua fattibilità, alla percentuale di successo, all'aderenza e al costo-efficacia, per costruire un protocollo multiintervento ideale.

Obiettivi. Identificare e valutare l'efficacia degli interventi non farmacologici per il trattamento del paziente anziano ospedalizzato affetto da delirium. **Metodi.** Per la revisione sistematica sono state consultate le seguenti banche dati: Cochrane, DARE, MEDLINE, EMBASE e CINAHL. Sono stati inclusi solo gli studi sperimentali o quasi sperimentali, ossia con un campione non randomizzato. **Risultati.** Le strategie non farmacologiche determinano risultati contrastanti. Solamente la mortalità risulta diminuita tra i pazienti trattati, ma tali risultati devono essere considerati con prudenza. **Conclusioni.** Allo stato attuale mancano evidenze rispetto all'efficacia delle strategie non farmacologiche per pazienti affetti da delirium. Questo dimostra la necessità di nuovi studi e ricerche.

Key words: Delirium, Confusione, Paziente ricoverato, RCT

BIBLIOGRAFIA

- ¹ APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)*. Washington DC: American Psychiatric Association 2000.
- ² Fong TG, Jones RN, Shi P, et al. *Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease*. *Neurology* 2009;72:1570-5.
- ³ Cole MG, Ciampi A, Belzile E, et al. *Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis*. *Age Ageing* 2009;38:19-26.
- ⁴ CCSMH. *National Guidelines for Seniors Mental Health – The Assessment and Treatment of Delirium*. Toronto: Canadian Coalition for Seniors Mental Health 2006.
- ⁵ Saxena S, Lawley D. *Delirium in the elderly: a clinical review*. *Postgrad Med J* 2009;85:405-13.
- ⁶ Siddiqi N, House AO, Holmes JD. *Occurrence and outcome of delirium in medical inpatients: a systematic literature review*. *Age Ageing* 2006;35:350-64.
- ⁷ Fearing MA, Inouye SK. *Delirium*. *Focus* 2009;7:53-63.
- ⁸ NICE (2010). *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management*. (Clinical Guideline 103). National Institute for Health and Clinical Excellence. Consultato il 25 settembre 2013, disponibile all'indirizzo: www.nice.org.uk/CG103
- ⁹ Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. *Mini-mental state*. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- ¹⁰ 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;113:941-8.
- ¹¹ Shi Q, Warren L, Saposnik G, et al. *Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis*. *Stroke* 2012;43:645-9.
- ¹² van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, et al. *Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study*. *Int J Nurs Stud* 2011;49:775-83.
- ¹³ Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. *Delirium in elderly patient and the risk of post discharge mortality institutionalization and dementia: a meta-analysis*. *JAMA* 2010;304:443-51.
- ¹⁴ Cole MG, You Y, McCusker J, et al. *The 6 and 12 month outcomes of older medical inpatients who recover from delirium*. *International J Geriatr Psychiatry* 2008;23:301-7.
- ¹⁵ Ganai S, Lee KF, Merrill A, et al. *Adverse Outcomes of Geriatric Patients Undergoing Abdominal Surgery Who Are at High Risk for Delirium*. *Arch Surg* 2007;142:1072-8.
- ¹⁶ Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, et al. *The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature*. *Neuropsychol Rev* 2004;14:87-98.
- ¹⁷ McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, et al. *Does delirium increase hospital stay?* *J Am Geriatric Soc* 2003;51:1539-46.
- ¹⁸ Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. *Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors*. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
- ¹⁹ Koster S, Hensens AG, Schuurmans M, et al. *Consequences of delirium after cardiac operations*. *Ann Thorac Surg* 2012;93:705-11.
- ²⁰ Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, et al. *Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture*. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:618-24.
- ²¹ Milisen K, Lemiengre J, Braes T, et al. *Multicomponent intervention strategies for managing delirium in hospitalized older people: systematic review*. *J Adv Nurs* 2005;52:79-90.
- ²² Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, et al. *The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions*. *ACP J Club* 1995;123:A12-A13.
- ²³ Mudge AM, Maussen C, Duncan J, et al. *Improving quality of delirium care in a general medical service with established interdisciplinary care: a controlled trial*. *Intern Med J* 2012;43:270-7.
- ²⁴ Vidán MT, Sánchez E, Alonso M, et al. *An Intervention into Daily Clinical Practice Reduces the Incidence of Delirium During Hospitalization in Elderly Patients*. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2029-36.
- ²⁵ Lundström M, Edlund A, Karlsson S, et al. *A Multifactorial Intervention Program Reduces the Duration of Delirium, Length of Hospitalization, and Mortality in Delirious Patients*. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:622-8.
- ²⁶ Mador JE, Giles L, Whitehead C, et al. *A randomized controlled trial of a behavioral advisory service for hospitalized older patients with confusion*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:858-63.
- ²⁷ Palese A, Bevilacqua G, Achil I, et al. *Leggere, applicare o progettare trial pragmatici ed esplicativi: breve guida per gli infermieri*. *Scenario* 2012;3:39-43.
- ²⁸ Bullone G. *Valutazione e trattamento del delirium post-operatorio: revisione della letteratura*. *Nursing Oggi* 2006;11:38-43.
- ²⁹ Kerckhoffs MC, van der Sluijs AF, Binnekade JM, et al. *Improving patient safety in the ICU by prospective identification of missing safety barriers using the how-tie prospective risk analysis model*. *J Patient Saf* 2013;9:154-9.