

Tratamiento del delirium en pacientes en cuidados intensivos

Treatment of delirium in patients under intensive care

Jhon Alexander Ormaza Shiguango, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-0951-5268>, Mónica Gabriela Pozo Cárdenas, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-9034-2001>, Gabriela Cecilia Arroyo Calvopiña, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-8358-1204>, Ximena Mariuxi Solano Maza, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5437-170X>, Karen Ximena Villacrés Segovia, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-2237-2254>, Lenin Augusto Jaime Reyes, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-9808-3876>, Diego Paul Zambrano Flores, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-6195-9333>, Ginna Paola Hidalgo Montenegro, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0839-7439>, Silvia Dolores Delgado Cedeño, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5526-5768>

¹Médico General. Hospital General Marco Vinicio Iza- Lago Agrio. República del Ecuador.

²Docente de Enfermería. Instituto Tecnológico Superior CRECERMAS. República del Ecuador.

³Médico Residente. Servicio de Cirugía General. Hospital General Marco Vinicio Iza- Lago Agrio. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Jhon Alexander Ormaza Shiguango, Médico General. Hospital General Marco Vinicio Iza-Lago Agrio. República del Ecuador. Teléfono: 0996038319 Correo electrónico: jhon_alexander1992@yahoo.es

Recibido: 12/12/2019

Aceptado: 16/02/2020

Resumen

El delirium es una entidad clínica caracterizada por la presencia de alteraciones del nivel de consciencia, acompañadas por disrupción adicional de otras funciones cognitivas, como la orientación, atención, la memoria, la sensopercepción y otras; que se instala de manera rápida y exhibe un curso clínico fluctuante. La etiología del delirium es igualmente variable, conceptualizada como una desregulación inespecífica del metabolismo cerebral que puede obedecer a un extenso espectro de condiciones médicas generales, al igual que intoxicación o abstinencia por fármacos y sustancias. El basamento fisiopatológico del delirium explica la alta prevalencia de este diagnóstico en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde invariablemente son atendidos pacientes gravemente enfermos. El delirium se asocia con una mortalidad muy elevada, además de numerosos otros resultados adversos, y prolongación de la estancia intrahospitalaria. Ante este panorama epidemiológico, el tratamiento oportuno y certero del delirium se convierte en un punto prioritario en la UCI. La evaluación del delirium como problema clínico es extensa y compleja, desde su diagnóstico hasta su tratamiento y rehabilitación. Un enfoque sistematizado debe guiar la aproximación a estos pacientes, de manera que sean atendidas todas las distintas variables en acción sin omisiones, lo cual ocurre a menudo en estos pacientes. Por lo tanto, en esta revisión se resume el conocimiento actual sobre la fisiopatología del delirium desde una perspectiva neurobiológica y los fundamentos de su tratamiento actual en los pacientes en UCI.

Palabras clave: Delirium, unidad de cuidados intensivos, cuidados críticos, neurobiología.

Introducción

El delirium —también denominado síndrome confusional— es una entidad clínica caracterizada por la presencia de alteraciones del nivel de consciencia acompañadas por disrupción adicional de otras funciones cognitivas, como la orientación,

Abstract

Delirium is a clinical entity characterized by the presence of alterations of consciousness, accompanied by additional disruption of other cognitive functions, such as orientation, attention, memory, perception, and others; with a rapid onset and a fluctuating clinical course. Likewise, the etiology of delirium is variable, conceptualized as an unspecific dysregulation of brain metabolism, which may be due to an extensive spectrum of general medical conditions, as well as intoxication or abstinence of drugs and substances. The pathophysiologic foundation of delirium explains the high prevalence of this diagnosis in intensive care units (ICU), where gravely ill patients are ubiquitous. Delirium is associated with very high mortality, along with numerous adverse outcomes, and longer hospital stays. Upon this epidemiological panorama, opportune and certain treatment of delirium becomes a priority in ICU. A systematized focus should guide the approach to these patients in such a way that all relevant variables are managed without omissions, which occurs often with these patients. Therefore, this review summarizes current knowledge on the pathophysiology of delirium from a neurobiological perspective, and the fundamental points of its current treatments in ICU patients.

Keywords: Delirium, intensive care unit, critical care, neurobiology.

dad de las funciones cognitivas, sino que puede manifestarse en combinaciones heterogéneas de las mismas; además de presentarse en formas hipoactivas, hiperactivas o mixtas². La etiología del delirium es igualmente variable, conceptualizada como una desregulación inespecífica del metabolismo cerebral que puede obedecer a un extenso espectro de condiciones médicas generales, al igual que intoxicación o abstinencia por fármacos y sustancias³.

El basamento fisiopatológico del delirium explica la alta prevalencia de este diagnóstico en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde invariablemente son atendidos pacientes gravemente enfermos. La prevalencia general del delirium en los pacientes en UCI se ha estimado en 32,3%, pero puede ascender marcadamente en unidades especializadas, alcanzando el 77% en pacientes quemados recibiendo ventilación mecánica (VM)⁴. Las presentaciones de delirium más frecuentes son las formas mixtas e hipoactivas, siendo las segundas más prominentes en los pacientes de edad avanzada y aquellos en período postoperatorio⁵. Adicionalmente, la forma hipoactiva se asocia con peor pronóstico, con una mortalidad de 32% proyectada en 6 meses en comparación con 8,7% de las otras presentaciones⁶.

Ante este panorama epidemiológico, el tratamiento oportuno y certero del delirium se convierte en un punto prioritario en la UCI. Desafortunadamente, la efectividad de las medidas terapéuticas no farmacológicas tiende a ser limitada, y la utilidad de los tratamientos farmacológicos es controversial y ha sido cuestionada⁷. Adicionalmente, la elevada complejidad de los casos donde aparece el delirium suelen condicionar un manejo médico aparatoso, por lo cual es esencial aproximarse al paciente con delirium con un abordaje organizado e integral⁸. Por lo tanto, en esta revisión se resume el tratamiento actual del delirium en los pacientes en UCI.

Etiopatogenia del delirium: visión desde una perspectiva neurobiológica

La comprensión de las distintas estrategias de tratamiento del delirium demanda un conocimiento adecuado de su fisiopatología, en particular a nivel neurobiológico. Varias hipótesis se han planteado en este contexto. Se presume que varias de ellas puedan coexistir en un caso determinado ya que ninguna puede explicar todas las características clínicas y biológicas del delirium de manera aislada. Entre estas hipótesis, una de las principales se centra en la hipoactividad de la neurotransmisión colinérgica⁹. Es importante señalar que la acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores excitadores en el sistema nervioso central (SNC), y uno de los principales mediadores de los neurocircuitos relacionados con funciones cognitivas esenciales como la memoria, atención y concentración; por lo tanto, su disrupción en alteraciones de estas funciones¹⁰. Más allá de esto, los neurocircuitos colinérgicos pueden ser regulados a la baja por la inflamación, un elemento común en el delirium independientemente de su etiología¹⁰. Este factor podría estar exacerbado en los pacientes en UCI bajo VM: se ha observado que, independientemente de la severidad de la enfermedad, estos pacientes muestran mayores niveles circulantes de biomarcadores de inflamación, como el receptor soluble 1 de factor

de necrosis tumoral y varias interleukinas proinflamatorias¹¹. Asimismo, las personas con mayor propensión al delirium parecen exhibir concentraciones mayores de microglia, la cual se presupone actúa como magnificadora de los estímulos inflamatorios¹².

También se han identificado varios mecanismos relacionados con la neurobiología de las monoaminas —dopamina, norepinefrina y serotonina— en la etiopatogenia del delirium. En lo concerniente a la primera, se ha señalado la hiperfunción de los circuitos dopaminérgicos. El incremento de la neurotransmisión por dopamina en la vía mesolímbica constituye el fundamento fisiopatológico de manifestaciones como las alucinaciones y delirios, al igual que representa el blanco farmacológico de los antipsicóticos¹³. Asimismo, se ha demostrado que genes mutantes para el receptor de dopamina 2 y del transportador de dopamina asociados a hipofunción de este sistema se relacionan con menor susceptibilidad al desarrollo de delirium¹⁴. Por otro lado, el incremento de la neurotransmisión por norepinefrina podría ser especialmente importante en los casos con agitación psicomotriz¹⁵. Finalmente, el estado de la neurotransmisión serotoninérgica parece ser variable en el delirium. En los pacientes con síndrome serotoninérgico, típicamente ocasionado por el uso de fármacos que potencian esta neurotransmisión, la hiperfunción serotoninérgica resulta en un delirium con hipertermia, rigidez muscular y varias otras manifestaciones sistémicas¹⁶. Por otro lado, los niveles bajos de serotonina también se han descrito en otros casos de delirium, al igual que niveles elevados y disminuidos de su precursor, el triptófano, especialmente en pacientes internados en UCI¹⁷. Debe destacarse además que las alteraciones del metabolismo de la serotonina pueden modificar significativamente las concentraciones de metabolitos clave en esta vía como la kinurenina, que facilita la instalación de fenómenos de neurotoxicidad y excitotoxicidad¹⁸.

En este sentido, también es un eslabón importante la hiperfunción glutamatérgica, especialmente la activación de los receptores NMDA, quienes se han identificado como los jugadores centrales en el desencadenamiento de las cascadas de excitotoxicidad¹⁹. En algunos casos de delirium, en contraste, parece estar incrementada la conversión de glutamato en GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio, el cual puede conseguirse en concentraciones elevadas, especialmente en pacientes críticamente enfermos²⁰. El rol de la histamina es complejo: se ha observado que los antagonistas de receptores H₁ y H₂ que penetran el SNC tienden a promover el delirium, mientras que los antagonistas de receptores H₃ parecen mostrar el efecto opuesto. Finalmente, los receptores H₄ podrían participar en la señalización inflamatoria en las células neurogliales, por ende interviniendo en la patogenia del delirium²¹.

Enfoque integral para el manejo del delirium en las unidades de cuidados intensivos

Un abordaje clínico organizado integrando al personal médico, enfermeros, otros cuidadores e incluso los miembros de la familia del paciente puede contribuir activamente a la prevención de las complicaciones y resultados desfavorables

vistos frecuentemente en el delirium, especialmente a través del aporte de información desde diversas fuentes²². Los distintos actores pueden además participar en la preservación de las condiciones ambientales óptimas para la prevención y manejo del delirium. Las habitaciones deben estar bien iluminadas durante el día, y oscuras y silenciosas durante la noche. Algunas intervenciones que favorecen la orientación y reducen la privación sensorial contemplan la inclusión de relojes y calendarios visibles, y el cuidado de las deficiencias sensoriales con el uso de anteojos o dispositivos auditivos si es pertinente. También se recomienda la interacción regular con los familiares para ofrecer reorientación y tranquilización²³.

La revisión exhaustiva de la medicación es clave, procurando suspender todos los tratamientos no esenciales y reducir las dosis a la mínima cantidad efectiva para la medicación indispensable²⁴. Algunos fármacos son más deletéreos que otros en este escenario. Por ejemplo, las benzodiazepinas pueden ser potentes inductoras de delirium y debe buscarse la reducción de las dosis, evitando la discontinuación abrupta²⁵. Los fármacos hipnóticos no benzodiazepinas, como el zolpidem o zaleplon, y los antagonistas histamínicos, especialmente los de primera generación, también favorecen la instalación del delirium por sus efectos sedantes²⁶. Los opioides favorecen la instalación de delirium mediante la promoción de la sedación, efectos anticolinérgicos y ralentización del tránsito gastrointestinal. Deben preferirse las medidas analgésicas locales o el uso de analgésicos no psicoactivos, como el paracetamol y los anti-inflamatorios no esteroideos, reservando los opioides sólo para las exacerbaciones cuando sea posible²⁷. Varios otros grupos de fármacos también suelen causar toxicidad anticolinérgica, siendo notorios en este aspecto los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, y anticolinérgicos propiamente como la oxibutinina y benzotropina, si bien éstos raramente son tóxicos en dosis bajas²⁸.

Con los antidepresivos y antipsicóticos es importante evaluar el impacto añadido de la toxicidad añadida por incremento de la neurotransmisión serotoninérgica, o bloqueo de la neurotransmisión dopaminérgica, respectivamente²⁹. Estas características condicionan que las intervenciones predilectas para el tratamiento de la agitación en el paciente con delirium sean no farmacológicas, específicamente a través de desescalamiento³⁰. En caso de ser apropiado el tratamiento farmacológico se prefieren los antipsicóticos de alta potencia con menores efectos anticolinérgicos, como el haloperidol. No obstante, esta conducta es controversial y no parece asociarse con mejoría significativa del delirium, o acortar la estancia intrahospitalaria³¹. Por otro lado, el uso de agonistas dopaminérgicos, típicamente utilizados como fármacos antiparkinsonianos, puede contribuir al desarrollo de delirium, especialmente con síntomas psicóticos³². Finalmente, algunos anticonvulsivos, especialmente los barbitúricos y la fenitoína, pueden ser sedantes y promover el delirium, además de incrementar el riesgo de interacciones farmacológicas, debido a sus rasgos farmacocinéticos complejos³³.

Otros problemas que deben ser investigados y corregidos incluyen la presencia de trastornos hidroelectrolíticos, la

presencia de infecciones típicamente respiratorias, urinarias y de partes blandas, y el desarrollo de impactación fecal o retención urinaria³⁴. En caso de uso de sondas urinarias, nasogástricas u orogástricas y cualquier otro tipo de dispositivo invasivo, deben reforzarse estrictamente las medidas de prevención de las infecciones³⁵. Esto es especialmente importante para los pacientes bajo VM, en quienes la limpieza oral frecuente clorhexidina parece ser una medida invaluable³⁴. Además de la evaluación respiratoria y los posibles trastornos del equilibrio ácido-base y otras alteraciones metabólicas, debe vigilarse la presencia de isquemia o insuficiencia cardíaca, arritmia, hipotensión y anemia severa³⁶. La movilización de los pacientes también es importante, con reposicionamiento frecuente y atención a los puntos de presión para la prevención de úlceras por presión³⁷. A la inversa, en los pacientes agitados, la atención al riesgo de caídas es primordial. En esta situación la vigilancia por el personal asistencial debe ser mucho más estricta. La contención mecánica sólo debe implementarse en casos de difícil manejo³⁸. Debe monitorizarse la ingesta dietética y atender las posibles dificultades durante la alimentación, en particular con atención a las precauciones para el riesgo de aspiración³⁹.

A medida que mejora el delirium, deben introducirse intervenciones orientadas a la restauración de la funcionalidad. Esto puede incluir la terapia ocupacional, que favorece el reacondicionamiento cognitivo, al igual que la terapia física, promoviendo la movilidad⁴⁰. Al contemplar el alta médica deben planificarse maneras en las cuales el paciente pueda reinsertarse de manera activa en la rutina cotidiana en su domicilio, en la medida que lo permita el estado mental y de salud general⁴¹. Es indispensable la educación a los familiares cuidadores, instruyendo sobre las características clínicas del delirium, sus factores de riesgo, las maneras más adecuadas de interacción con el paciente, y cómo pueden participar en la prevención y tratamiento del delirium⁴².

Conclusiones

La evaluación del delirium como problema clínico es extensa y compleja, desde su diagnóstico hasta su tratamiento y rehabilitación, especialmente en lo concerniente a las numerosas complicaciones que se asocia, al igual que la mortalidad elevada. Un enfoque sistematizado debe guiar la aproximación a estos pacientes de manera que sean atendidas todas las distintas variables en acción sin omisiones, lo cual ocurre a menudo en estos pacientes. En este escenario, el rol del médico brilla como líder del equipo de trabajo, gestionando las intervenciones integradas del resto del personal de salud y la familia de los pacientes, en virtud de su mejoría expedita.

Referencias

1. Lawlor PG, Bush SH. Delirium diagnosis, screening and management: Curr Opin Support Palliat Care. septiembre de 2014;8(3):286-95.
2. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 26 de septiembre de 2017;318(12):1161-74.

3. Martins S, Fernandes L. Delirium in Elderly People: A Review. *Front Neurol.* 2012;3:101.
4. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, et al. Prevalence and Risk Factors for Development of Delirium in Burn Intensive Care Unit Patients: *J Burn Care Res.* septiembre de 2010;31(5):706-15.
5. Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology.* diciembre de 2016;125(6):1229-41.
6. Robinson TN, Raeburn C, Tran Z, Brenner L, Moss M. Motor Subtypes of Postoperative Delirium in Older Adults. *Arch Surg.* 1 de marzo de 2011;146(3):295-300.
7. Peritogiannis V, Bolosi M, Lixouriotis C, Rizos DV. Recent Insights on Prevalence and Correlations of Hypoactive Delirium. *Behav Neurol.* 2015;2015:416792.
8. Rosen T, Connors S, Clark S, Halpern A, Stern ME, DeWald J, et al. Assessment and Management of Delirium in Older Adults in the Emergency Department: Literature Review to Inform Development of a Novel Clinical Protocol. *Adv Emerg Nurs J.* 2015;37(3):183-96.
9. Ali S, Patel M, Jabeen S, Bailey RK, Patel T, Shahid M, et al. Insight into delirium. *Innov Clin Neurosci.* octubre de 2011;8(10):25-34.
10. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The Cholinergic System and Inflammation: Common Pathways in Delirium Pathophysiology. *J Am Geriatr Soc.* abril de 2012;60(4):669-75.
11. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med.* diciembre de 2012;38(12):1965-73.
12. Hoogland ICM, Houbolt C, van Westerloo DJ, van Gool WA, van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *J Neuroinflammation.* diciembre de 2015;12(1):114.
13. Schott BH, Voss M, Wagner B, WÅ¼stenberg T, DÅ¼zel E, Behr J. Frontal-limbic novelty processing in acute psychosis: disrupted relationship with memory performance and potential implications for delusions. *Front Behav Neurosci.* 1 de junio de 2015;9:144.
14. van Munster BC, de Rooij SEJA, Yazdanpanah M, Tienari PJ, Pitkälä KH, Osse RJ, et al. The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 5 de marzo de 2010;153B(2):648-55.
15. Maldonado JR. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* diciembre de 2013;21(12):1190-222.
16. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 9 de mayo de 2019;20(9):2288.
17. van Ewijk CE, Jacobs GE, Girbes ARJ. Unsuspected serotonin toxicity in the ICU. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2016;6(1):85.
18. Barone P. The 'Yin' and the 'Yang' of the kynurenine pathway: excitotoxicity and neuroprotection imbalance in stress-induced disorders. *Behav Pharmacol.* abril de 2019;30(2 and 3-Spec Issue):163-86.
19. Zhou X, Hollern D, Liao J, Andrechek E, Wang H. NMDA receptor-mediated excitotoxicity depends on the coactivation of synaptic and extrasynaptic receptors. *Cell Death Dis.* marzo de 2013;4(3):e560-e560.
20. Yoshitaka S, Egi M, Kanazawa T, Toda Y, Morita K. The association of plasma gamma-aminobutyric acid concentration with postoperative delirium in critically ill patients. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med.* diciembre de 2014;16(4):269-73.
21. Chazot PL, Johnston L, Mcauley E, Bonner S. Histamine and Delirium: Current Opinion. *Front Pharmacol.* 2019;10:299.
22. Godfrey M, Smith J, Green J, Cheater F, Inouye SK, Young JB. Developing and implementing an integrated delirium prevention system of care: a theory driven, participatory research study. *BMC Health Serv Res.* diciembre de 2013;13(1):341.
23. Bauernfreund Y, Butler M, Ragavan S, Sampson EL. TIME to think about delirium: improving detection and management on the acute medical unit. *BMJ Open Qual.* agosto de 2018;7(3):e000200.
24. van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Pijpers E, van de Ven LI, Ambergen T, Mulder WJ, et al. Effects of a Medication Review on Delirium in Older Hospitalised Patients: A Comparative Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging.* febrero de 2018;35(2):153-61.
25. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PMC, van der Kooi AW, Ong DSY, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* diciembre de 2015;41(12):2130-7.
26. Owens RL. Better Sleep in the Intensive Care Unit: Blue Pill or Red Pill... or No Pill? *Anesthesiology.* noviembre de 2016;125(5):835-7.
27. Skrobik Y, Chanques G. The pain, agitation, and delirium practice guidelines for adult critically ill patients: a post-publication perspective. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):9.
28. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing.* 2011;40(1):23-9.
29. Kateon H. Differentiating serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Ment Health Clin.* septiembre de 2013;3(3):129-33.
30. Reddy S, Ircal J, Srinivasamurthy A. Postoperative delirium in elderly citizens and current practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(3):291-9.
31. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Banifadel M, Haykal T, Chahine A, et al. Haloperidol for the management of delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* abril de 2019;50:280-6.
32. Manappallil RG. Delirium in Parkinson's Disease: A Cocktail Diagnosis. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(12):OD15-6.
33. Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic Drugs for the Treatment of Agitation and Aggression in Dementia: Do They Have a Place in Therapy? *Drugs.* octubre de 2014;74(15):1747-55.
34. Gower L, Gatewood M, Kang C. Emergency Department Management of Delirium in the Elderly. *West J Emerg Med.* 1 de mayo de 2012;13(2):194-201.
35. Nikoie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 1 de octubre de 2019;171(7):485-95.
36. Jayaswal A, Sampath H, Soohinda G, Dutta S. Delirium in medical intensive care units: Incidence, subtypes, risk factors, and outcome. *Indian J Psychiatry.* 2019;61(4):352-8.
37. Hodgson CL, Capell E, Tipping CJ. Early Mobilization of Patients in Intensive Care: Organization, Communication and Safety Factors that Influence Translation into Clinical Practice. *Crit Care.* diciembre de 2018;22(1):77.
38. The effectiveness of physical restraints in reducing falls among adults in acute care hospitals and nursing homes: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev.* 2010;8(Supplement):1-26.
39. Murray A, Mulkerrin S, O'Keeffe ST. The perils of 'risk feeding'. *Age Ageing.* 1 de julio de 2019;48(4):478-81.
40. Rains J, Chee N. The role of occupational and physiotherapy in multimodal approach to tackling delirium in the intensive care. *J Intensive Care Soc.* noviembre de 2017;18(4):318-22.
41. Mas MÀ, Inzitari M, Sabaté S, Santaugènia SJ, Miralles R. Hospital-at-home Integrated Care Programme for the management of disabling health crises in older patients: comparison with bed-based Intermediate Care. *Age Ageing.* 1 de noviembre de 2017;46(6):925-31.
42. Carbone MK, Gugliucci MR. Delirium and the Family Caregiver: The Need for Evidence-based Education Interventions. *The Gerontologist.* junio de 2015;55(3):345-52.