Encare clínico ARAÚJO L. ROSANO S. FIERRO A Encare clínico

Sindrome Confusional Agudo

- Delirium en el adulto mayor -

Dra. Lucía Araújo*, Dr. Sebastián Rosano**, Dr. Aldo Fierro***

- Residente de Clínica Médica B.
- Asistente G II de Clínica Médica B
- *** Especialista en Medicina Interna. Especialista en Geriatría. Prof. Agregado. G IV de Clínica Médica B. Ex Prof. Adjunto. Grado III Depto. de Geriatría.

Hospital de Clínicas "Dr Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.



Resumen: El delirium es una entidad clínica frecuente en los adultos mayores. Representa una forma de presentación de enfermedades que deben ser detectadas y tratadas en forma inmediata.

Determina un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y condiciona deterioro funcional y necesidad de institucionalización.

La prevención mediante medidas no farmacológicas, la detección precoz y el adecuado tratamiento pueden evitar las graves consecuencias que determina.

Abstract: Delirium is a common clinical entity in older adults. It represents a form of presentation of diseases that must be detected and treated.

Determines an increase in intrahospital mortality. functional impairment and institutionalization needed.

Prevention through non-pharmacological measures. early detection and proper treatment can prevent serious consequences.

Palabras clave: delirium, adulto mayor, prevención, tratamiento farmacológico. Key words: delirium, older adult, prevention, drug treatment.

Definición y morbi-mortalidad

El **Delirium o Síndrome Confusional Agudo** es una entidad clínica que se caracteriza por alteraciones fluctuantes de la atención, conciencia y cognición que se manifiesta preferentemente en individuos de edad avanzada.

En este grupo de población el delirium tiene una elevada prevalencia en todos los niveles asistenciales:

- En los servicios de emergencia 14-24%,
- durante la hospitalización en servicios de medicina hasta 50%,
- en postoperatorios 15-53%,
- en CTI 70-87% y
- en residencias de ancianos sobrepasa el 60%⁽¹⁾.

A pesar de la alta prevalencia todas las series revelan un elevado subdiagnóstico: 30 a 50% de los delirium en los adultos mayores no se diagnostican.

Tiene elevada mortalidad intrahospitalaria que varía en diferentes series entre 22 a 76% y es un marcador independiente de mortalidad al año en la población de más de 65 años.

E-mail: fierroaldo@adinet.com.uy

De acuerdo a datos de S. Inouye⁽¹⁾ la mortalidad al año del paciente que cursa un delirium es entre 30 a 40%.

En definitiva, los pacientes con delirium no solo se mueren más durante el curso del episodio agudo, sino que además se mueren antes⁽²⁾.

Tiene además una importante repercusión funcional, provocando dependencia –tanto para los pacientes con demencia como sin demencia- y aumenta la necesidad de cuidadores y de institucionalización al alta sanatorial.

Diagnóstico

El DSM 5⁽³⁾ clasifica el delirium dentro de la categoría de los "desórdenes neurocognitivos" (Ver Tabla 1), referidos como aquellos trastornos adquiridos de una o más de las funciones cognoscitivas.

Aunque en mayor o menor grado los trastornos cognitivos están presentes en otras patologías mentales (p.e. esquizofrenia, trastornos bipolares), esta clasificación se refiere a las patologías cuyo eje central está en la alteración cognitiva.

Criterios diagnósticos de delirium según DSM 5(3)

- Trastorno atencional (pérdida de la capacidad de dirigir, mantener, enfocar o cambiar la atención) y de la conciencia (disminución de la orientación al entorno o a uno mismo).
- Desarrollado en un período de tiempo corto (horas o días) v con severidad fluctuante en el curso del día. Representa un cambio claro del estado atencional y de conciencia previo
- Otro trastorno cognitivo adicional-mnésico, orientación, lenguaje, gnosias, percepción (con alucinaciones, ilusiones, etc.).
- Los trastornos cognitivos no se explican por un trastorno neurocognitivo pre-existente establecido o en desarrollo (p.e. demencia) y no ocurre en el contexto de una depresión de conciencia severa como el coma.
- Existe evidencia clínica y/o paraclínica que el trastorno se vincula a una condición médica. una intoxicación medicamentosa, un síndrome de abstinencia a tóxicos o fármacos, a la exposición a fármacos o a múltiples etiologías concomitantes.

Tabla 1

Si bien este cuadro clínico no es exclusivo se instala con más frecuencia en los adultos mayores⁽⁴⁾. Esto se explica porque su instalación requiere la presencia de factores predisponentes y facilitantes que son más frecuentes en este grupo etario⁽⁵⁾.

Factores predisponentes

Los más importantes son la edad avanzada, tener una encefalopatía previa, el antecedente de alcoholismo y haber tenido previamente un delirium.

Factores facilitantes

Por sí solos no explican el episodio, pero su presencia favorece su instalación, lo prolongan e incrementan la gravedad v son fundamentalmente el dolor, la pérdida de la visión, audición y movilidad.

Factores precipitantes

Son las causas que desencadenan el delirium. La mayoría de los pacientes no tiene una única causa desencadenante, sino que se asocian, por lo tanto, se trata de un cuadro multifactorial. De las causas desencadenantes son más frecuentes las extraneurológicas que las neurológicas.

- Factores desencadenantes extraneurológicos:
 - Infecciones: urinaria, respiratoria, de partes blandas, digestivas.
- Metabólicas e hidroelectrolíticas: hipoglicemia, hiperglicemia, hiponatremia, hipernatremia, hipocalcemia, hipercalcemia.
- Intoxicación o abstinencia de alcohol.
- · Acción o supresión de fármacos con efectos en el sistema nervioso: benzodiacepinas, antisicóticos, anticolinérgicos.
- · Factores desencadenantes neurológicos:
 - Vasculares: hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular.
 - Infecciones: meningoencefalitis, absceso cerebral.
 - Tumorales: PEI primitivo o secundario. HSDC

En aproximadamente 20% de los casos no se reconoce una causa desencadenante.

Diagnóstico por **Confusional Assesment Method**

Para hacer el diagnóstico en la práctica clínica utilizamos el CAM (Confusional Assesment Method) que explora cuatro aspectos: inicio, trastorno atencional, desorganización del pensamiento y nivel de conciencia. El método tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 100%⁽⁶⁾.

Inicio agudo y curso fluctuante:

¿Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental en relación con el estado basal del paciente? ¿El comportamiento es fluctuante a lo largo del día?

Los síntomas se instalan en horas o días y la variedad e intensidad se modifican en el transcurso del día u horas. Es muy frecuente que la sintomatología empeore en el atardecer o durante la noche.

Trastorno atencional ¿El paciente tiene dificultades para focalizar la atención?

La atención es la capacidad que tiene un individuo de dirigir y mantener focalizada la actividad mental y no distraerse frente a los estímulos externos e internos. Implica también la modificación del foco de atención de acuerdo a las necesidades.

El paciente que cursa un delirium no es capaz de mantener la actividad mental en un foco específico.

Pensamiento desorganizado

¿El paciente utiliza un lenguaje incoherente o su conversación carece de sentido o tiene ideas ilógicas?

El pensamiento se encuentra totalmente desorganizado e incoherente.

Delirium Araújo L, Rosano S, Fierro A Encare clínico

El paciente es incapaz de razonar, casi siempre está desorientado en tiempo y espacio y tiene trastornos de la memoria reciente.

Alteración del nivel de conciencia ¿Está normal, hiperalerta, somnoliento, estuporoso?

El nivel de conciencia normal es el estado de alerta, si está alterado puede manifestarse como una disminución o exacerbación.

Para hacer el diagnóstico deben estar presentes los criterios 1 y 2 más el criterio 3 y/o 4.

Otros síntomas

El delirium cursa con otras manifestaciones que en oportunidades requieren tratamiento farmacológico por el riesgo que implican para el paciente o su entorno.

- **Trastornos cognitivos:** además de la desorientación témporo-espacial y los trastornos de memoria reciente se pueden asociar trastornos del *lenguaje*, parafasias, neologismos y alteraciones en la prosodia.
- Alteraciones de la percepción: son frecuentes las alucinaciones que están presentes entre el 15 y 60% de los casos. Generalmente son alucinaciones visuales, a diferencia de las psicosis que cursan con alucinaciones auditivas. Las ilusiones que son percepciones alteradas de las formas reales de los objetos también son frecuentes. Tanto las alucinaciones como las ilusiones se perciben como ame-

Tendencias

- *nazantes* y generan ideas persecutorias con delirios mal organizados.
- Alteración del ciclo sueño-vigilia: es una de las primeras manifestaciones, los pacientes muchas veces duermen durante el día y están despiertos durante la noche.
- **Delirium subsindrómico:** algunos pacientes antes del inicio presentan algunos síntomas relacionados (irritabilidad, trastornos del sueño, cambios en la actividad habitual).

Una vez tratadas y corregidas las causas desencadenantes, puede persistir sintomatología hasta 3 o 6 meses de iniciado el cuadro agudo.

Subtipos y formas de presentación

Se reconocen tres formas clínicas de presentación de acuerdo a la actividad psicomotriz.

Hiperactivo - Se caracteriza por agitación, alucinaciones, ideación delirante.

Es la forma de presentación en el 10 a 15% de los casos y seguramente la presentación clínica más fácil de reconocer por lo florido de la sintomatología.

2. Hipoactivo - Se caracteriza por enlentecimiento psicomotor, apatía, bradipsiquia y enlentecimiento del lenguaje.

Es la forma de presentación en 20-25% de los adultos mayores; es la presentación más difícil de diagnosticar y pasa más frecuentemente desapercibido, lo que agrava el pronóstico.

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- •Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- •Escrita por destacados profesionales

Secciones

- -Puestas al día
- -Opinión de experto
- -Estudios clínicos
- -Encares terapéuticos
- -Actualizaciones diagnósticas
- -Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com tendencias@farmanuario.com

3. Mixto - Se presenta en el 35-50% de los casos.
Se caracteriza por la alternancia de períodos de hiperactividad con hipoactividad.

Diagnóstico diferencial

Una característica de este grupo de población es la denominada presentación atípica de la enfermedad. Es frecuente que las manifestaciones más relevantes de una enfermedad no sean síntomas directamente referidos al aparato o sistema donde asienta la enfermedad, sino que puede ser más relevante el impacto de la enfermedad en un sistema previamente debilitado. Es por eso que una enfermedad infecciosa o un trastorno metabólico puede manifestarse como un delirium en un paciente con deterioro cognitivo previo.

Significa por tanto que cuando nos enfrentamos a un paciente en que hacemos diagnóstico de delirium, debemos considerarlo como un síndrome con una o varias causas desencadenantes que debemos identificar y tratar.

El delirium en el adulto mayor puede ser una forma de presentación de otra enfermedad.

Relación entre delirium y demencia

El delirium y la demencia son dos formas de deterioro cognitivo que comparten síntomas, pero tienen formas de presentación y sintomatología no compartida que permiten hacer el diagnóstico diferencial.

El delirium es un cuadro de presentación aguda que se asocia a un déficit grave de atención y tiene un curso fluctuante. Las demencias en cambio tienen un inicio insidioso, el déficit atencional es parcial y tienen un curso estable. (*Ver Tabla 2*)

Si bien se trata de dos cuadros clínicos diferentes, existe una estrecha relación entre ellos debido a que uno de

Diagnóstico diferencial Demencia **Delirium** Inicio Insidioso Agudo Curso Estable Fluctuante Conciencia Vigil Alterada Orientación Alterada Alterada Memoria Deterioro Deterioro Atención Déficit parcial Déficit grave Alucinaciones Baja frecuencia Frecuentes

Tabla 2

los factores predisponentes más importante para instalar un delirium es tener una demencia.

Por definición no se puede diagnosticar una demencia (que no estaba previamente diagnosticada) en curso del delirium, sino hasta pasados 3 a 6 meses del cuadro agudo.

No es infrecuente que el delirium sea el primer indicador de una demencia no diagnosticada. El 55% de los adultos mayores que cursan un delirium en el futuro desarrollan una demencia. Esto significa que todo paciente que ha cursado un delirium requiere en el futuro un seguimiento que incluya una valoración cognitiva.

Relación entre delirium y depresión

La depresión afecta aproximadamente entre el 2 y 10% de los adultos mayores que viven en la comunidad, entre el 11 y el 45% de los hospitalizados y entre el 30 y 75% de los institucionalizados

Es un claro ejemplo de presentación inespecífica y atípica en la población de adultos mayores y genera más dificultades diagnósticas que en el adulto joven.

Un diagnóstico diferencial de gran importancia es el delirium hipoactivo. A pesar de la elevada prevalencia del trastorno del estado de ánimo en los ancianos hospitalizados hay series que demuestran que 42% de los pacientes en los que se plantea que cursan una depresión tienen un delirium hipoactivo⁽⁷⁾.

Valoración Clínica

Solo nos limitaremos a resaltar algunos hechos de importancia práctica en la valoración clínica

- El interrogatorio debe ser realizado o confirmado con un informante válido.
- En el paciente hospitalizado la revisión de los registros de enfermería tiene gran importancia. Se trata de un cuadro que fluctúa y por lo tanto puede pasar desapercibido.

Entre 30 a 50% de los delirium en el anciano no se diagnostican, las licenciadas en enfermería reconocen menos del 50% de los casos y los médicos menos del 20%.

Interrogatorio

Se deben interrogar síntomas orientadores de *infección*, hacer una exhaustiva encuesta farmacológica y detectar el antecedente de consumo de alcohol o drogas.

Hay que interrogar a un informante para detectar un deterioro cognitivo previo y el estado funcional antes de la instalación del episodio actual.

En la exploración física deben valorarse las funciones mentales, orientación, memoria, nivel y contenido de la conciencia.

Detectar trastornos de conducta y comportamiento, ciclo sueño-vigilia y actividad psicomotriz que permita clasificar el delirium.

Delirium Araújo L, Rosano S, Fierro A Encare clínico

Examen físico

Como en el interrogatorio se detectarán factores precipitantes extraneurológicos y neurológicos.

Exámenes complementarios

Deben solicitarse orientados por la historia clínica y el examen físico, comenzando por pruebas complementarias básicas: hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático, glicemia, ionograma con calcemia, examende orina, Rx de tórax, cultivos, determinación de niveles de fármacos.

Si no hay una orientación clínica la Tomografía Computada de Cráneo *no debe ser el primer examen* solicitado. Está indicada ante el antecedente de traumatismo encefalocraneano, signos focales y etiología no aclarada.

El EEG muestra enlentecimiento difuso de la actividad de base (con excepción de la deprivación alcohólica o intoxicación con hipnóticos sedantes). Se puede realizar para diferenciar causas focales o globales de delirium, descartar crisis ocultas no convulsivas, en la encefalopatía hepática, en las infecciones del SNC y en el diagnóstico diferencial del delirium con la enfermedad psiguiátrica funcional.

La punción lumbar como estudio de rutina no ha demostrado tener utilidad en el anciano hospitalizado con delirium, curse con o sin fiebre. Solo se debe utilizar cuando los signos y síntomas orienten al diagnóstico de neuroinfección.

Prevención

El delirium, además de ser un episodio potencialmente reversible, es prevenible⁽⁸⁾.

Aunque no existen intervenciones puntuales que prevengan eficazmente el delirium, la evidencia es concluyente a favor de las medidas *no farmacológicas*. Por otro lado, han sido propuestos varios tratamientos farmacológicos para prevenir el delirium, aunque actualmente la evidencia disponible no apoya la utilización de ningún fármaco^(9,10).

Entre 30-40% de los casos pueden ser prevenidos mediante la implementación de medidas no farmacológicas⁽⁸⁾. Estas medidas se deben implementar en todos los adultos mayores que requieren ingreso hospitalario y tengan factores predisponentes. Las mismas están dirigidas al paciente, a realizar modificaciones ambientales y a los cuidadores sanitarios y familiares⁽⁹⁾.

En el grupo de intervenciones *no farmacológicas* se describen^(8,11):

- · protocolos de orientación,
- estimulación cognitiva,
- · facilitación del sueño fisiológico,
- movilización temprana y evitar medidas físicas de contención,
- ayudas para mejorar la visión y audición en pacientes que lo necesiten,

- evitar o monitorizar medicaciones problemáticas,
- evitar y tratar complicaciones médicas y
- el correcto manejo del dolor.

En el grupo de los **tratamientos farmacológicos** se han propuesto:

- inhibidores de la colinesterasa como rivastigmina y donepecilo y
- agentes antipsicóticos como haloperidol y los de segunda generación como quetiapina, risperidona y olanzapina.

De la evidencia disponible⁽¹²⁾ sobre estos fármacos ninguna concluye a favor de su utilización, e incluso existe evidencia de una mayor cantidad de efectos adversos en el caso de donepecilo⁽¹³⁾ o resultados desfavorables en el caso de los antipsicóticos sin disminución en la incidencia de delirium.

Por otro lado, fármacos relacionados al control del dolor como *gabapentina* ha demostrado beneficios en estudios piloto al reducir el dolor y el uso de opioides. Con la administración de *melatonina* (hormona que se plantea como importante en la regulación del sueño y el despertar) existen resultados prometedores, como es el caso de un estudio doble ciego, controlado que mostró que la administración de melatonina a bajas dosis en la noche disminuía el riesgo de delirium, además de ser un fármaco seguro⁽¹⁴⁾.

De todas formas la última revisión Cochrane insiste en la falta de evidencia que apoye la utilización de medidas farmacológicas e insiste en la solidez de la evidencia a favor de las medidas no farmacológicas⁽¹⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento del delirium se basa en dos pilares:

- tratamiento específico para la patología médica subyacente,
- tratamiento médico de sostén que incluya manejo de la hipoxia, hidratación y nutrición, minimizando el tiempo en cama y favoreciendo la movilización, en forma similar a la prevención de esta patología y el manejo de la alteración comportamental⁽¹⁶⁾.

Múltiples patologías son responsables de provocar delirium, entre las más destacadas se encuentran las encefalopatías metabólicas (incluidas las disionías, las infecciones, la falla en la función renal o hepática, la hipoxia y la hipoglicemia), la toxicidad por fármacos y la abstinencia de alcohol y sedantes como benzodiacepinas⁽¹⁶⁾.

Un axioma que siempre debe ser tenido en cuenta es que cualquier delirium desarrollado en el contexto del inicio de un fármaco es secundario a dicho fármaco hasta que se demuestre lo contrario. La sola presencia de síntomas de delirium no implica necesariamente el uso de fármacos, sino que se justifica cuando estos síntomas son de riesgo para el paciente o el entorno.

Sobre el tratamiento farmacológico de la agitación en el delirium, la evidencia es clara en recomendar *haloperidol* en bajas dosis y de acuerdo a la última revisión Cochrane no existen diferencias entre las bajas dosis de haloperidol y el tratamiento con *antisicóticos atípicos*, aunque estudios más grandes son necesarios⁽¹⁷⁾.

En oportunidades se necesita un fármaco de acción rápida administrado por vía parenteral. El haloperidol sigue siendo la medicación de elección. Las dosis utilizadas deben ser capaces de bloquear el 60% de los receptores D2 con los que se logra el efecto antisicótico deseado. El bloqueo de 80% de los receptores D2 no tiene beneficio clínico y aumenta el riesgo de efectos adversos extrapiramidales.

La dosis recomendada de haloperidol es 1 mg por vía I/M con revaloración a los 30 minutos, en que si es necesario la dosis puede ser repetida.

La utilización de haloperidol por vía I/V aumenta el riesgo de arritmia ventricular grave condicionada por alargamiento del intervalo Q –T, por lo cual su uso no se recomienda.

Los antisicóticos atípicos recomendados son:

- risperidona 0,25-1mg V/O cada 12 h.
- quetiapina 25-50 mg V/O cada 12 h.
- olanzapina 2,2 5 mg V /O cada 12 h.

Cualquier antisicótico utilizado se debe iniciar a la menor dosis efectiva posible y continuar por el menor tiempo posible.

En pacientes con parkinsonismo el fármaco sugerido es la quetiapina debido a su menor asociación con extrapiramidalismo. Por otro lado, otra revisión Cochrane centrada en el uso de inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento del delirium mostró que no hay evidencia que apoye este uso⁽¹⁸⁾.

Las benzodiacepinas deben evitarse dado que pueden deprimir el SNC y aumentar la sintomatología psicótica. Son de primera elección en los casos de abstinencia alcohólica, privación de benzodiacepinas y convulsiones.

Conclusiones

El *Delirium o Síndrome Confusional Agudo* es una entidad clínica frecuente a la que nos enfrentamos todos los que asistimos adultos mayores.

La valoración geriátrica integral que permite detectar factores predisponentes y facilitantes logra en muchas situaciones evitar la precipitación del cuadro.

La detección precoz del delirium y sus causas desencadenantes, permite el apropiado manejo mediante intervenciones no farmacológicas y farmacológicas que logran disminuir la dependencia funcional y la mortalidad asociada al mismo.

> **Recibido:** 30/03/2016 **Aprobado:** 06/05/2016

Bibliografía

- 1. Inouye S. XI N. England J. Med 2006. 354 1157 – 1165
- Premature Death Associated With Delirium at 1-Year Follow-u Linda S. Leo-Summers, MPH; Sharon K. Inouye, MD, MPH. Arch Intern Med. 2005;165:1657-1662.
- 3. American Psychiatric Association, Diagnostic and Stadistical Manual, 5 (DSM 5), Ed Arlingtong, VA, APA PressWashington DC 2013.
- 4. González M. Delirium la confusión de los clínicos. Rev. Médica de Chile 2003; vol. 131 (Nº 9).
- 5. Inouye SK et al Precipitating factors for SCA in hospitalized elderly persons -Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability JAMA 1996; 275:852 7.
- Inouye SK, Van Dyck CH. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A New Method for Detection of Delirium. Ann Intern. Med. 1990;113:941 - 8.
- Farrell KR, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. Arch Intern Med. 1995;155(22):2459-2464.doi:10.1001/archinte.1995.00430220119013.

- InouyeSKetal A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized older Patients. N. Engl. J. Med. 1999;340 N 9:669.
- Mac Cusker J. et al Environmental risk factors for delirium in hospitalized older people J Am Geriatrics Soc. 2001; 49: 327 - 34.
- Inouye SK. Viscolich CM. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. An Intern. Med. 1993;119:474 - 81.
- 11. Ford AH, Almeida OP. Pharmacological interventions for preventing delirium in the elderly. *Maturitas*. 2015;81(2):287-292. doi:10.1016/j.maturitas.2015.03.024.
- 12. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(1):23-29. doi:10.1093/ageing/afq140.
- 13. Marcantonio E.Palihich Kerry. Pilot Randomized Trial of Donepezil for Delirium After Hip Fracture J.M Geriatric Soc. 2011;59 (Suppl 2):282 288.
- 14. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Mela-

- tonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):687-694. doi:10.1002/gps.2582.
- 15. Siddiqi N, Holt R, Am B, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients (Review). *CochraneRev*. 2009; (2):2007-2009. doi:10.1002/14651858.CD005563. pub2.Copyright.
- 16. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. BMJ.2007;334(7598):842-846.doi:10.1136/ bmj.39169.706574.AD.
- 17. Lonergan E, Am B, Luxenberg J, Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium (Review) Antipsychotics for delirium. *Library (Lond)*. 2009;(1):1-3. doi:10.1002/14651858.CD005594.pub2. Copyright.
- 18. Overshott R, Karim S, Burns a. Cholinesterase inhibitors for delirium (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):2008-2010. doi:10.1002/14651858.CD005317.pub2. Copyright.