



Investigación original

Evaluación de la evidencia existente sobre la efectividad de la quetiapina para el tratamiento del delirium

Análisis sistemático de Medicina Basada en la Evidencia

Millán González, Ricardo

Médico psiquiatra, especialista en psiquiatría de enlace, profesor de psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica. Unidad de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y Centro Costarricense de Investigaciones Médicas, San José, Costa Rica.

Resumen:

Introducción: El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico compuesto por alteración en el estado de consciencia, del ritmo circadiano del sueño y de las funciones ejecutivas, con un patrón fluctuante y de alta prevalencia en poblaciones de pacientes hospitalizados. Tradicionalmente, el tratamiento empleado ha sido el haloperidol, pero debido a sus efectos secundarios, en tiempos recientes se ha promovido el uso de antipsicóticos atípicos.

Objetivo: Valorar la evidencia existente del empleo de la quetiapina como tratamiento del delirium siguiendo los pasos de análisis sistemático propios de la Medicina Basada en la Evidencia. **Diseño:** Se procede a identificar un problema (dudas respecto a la efectividad de la quetiapina para tratar el delirium), definir una pregunta estructurada (¿Cuál es la evidencia existente de la efectividad de la quetiapina como tratamiento del delirium?), realizar una búsqueda de los estudios existentes, analizar objetivamente su validez y resultados.

Resultados: Siguiendo una búsqueda estructurada en Medline, se detectaron 6 investigaciones que abordan el tema. Todas ellas incluyen muestras pequeñas (grupos de 40, 22, 17, 12, 12 y 11 pacientes), carecen de estructura de estudio randomizado y controlado (ERC), ninguno controla variables capaces de generar delirium, ni diferencian sus variables motoras. En todo momento captaron los pacientes de

referencias de sus médicos tratantes. Siempre se empleó la DRS para medir severidad del cuadro y en la mayoría de los casos los efectos secundarios fueron mínimos y nunca severos.

Conclusiones: La quetiapina cuenta con un nivel 3 de evidencia clínica para su empleo como tratamiento para el delirium, por lo que se requieren ERC y con mejor metodología para evaluar la efectividad de la molécula. Su perfil reportado de efectos secundarios con dosis bajas es favorable. Llama la atención que en general la lectura crítica de estudios es escasa; es por lo tanto necesaria una disciplina científica para asegurar el mejor empleo de estrategias terapéuticas para los pacientes.

Palabras claves: Delirium, quetiapina, medicina basada en la evidencia, antipsicóticos atípicos.

Abstract:

Introduction: Delirium is a neuropsychiatric syndrome characterized by altered state of consciousness, sleep circadian rhythm and executive functions. It has a wax and wane pattern and a high prevalence among hospitalized patients. Traditionally, haloperidol has been the treatment of choice, but owned to its side effects atypical antipsychotics have been used widely in recent years.

Objective: To review the existing evidence of quetiapine as a treatment for delirium following the systematic analysis proposed by Evidence-Based Medicine. *Design:* The next steps were followed: a problem was identified (questions about the evidence of quetiapine as a treatment of delirium), a structured question was defined (which is the evidence concerning quetiapine as a treatment for delirium?), a structured search was performed, and its validity and results were objectively analyzed.

Results: Following a structured search in Medline, 6 studies were identified. All of them included small samples (groups of 40, 22, 17, 12, 12 and 11 patients), no randomized and blind-controlled methodology was used, and none of them controlled motor states or variables with known capacity to induce delirium. All patients were collected from references made by the treating physician. DRS was always used and side effects were minimal and never severe.

Conclusions: Quetiapine has a level 3 of evidence for the treatment of delirium. Randomized, blind-controlled trials with better methodology are needed to evaluate the efficacy of this molecule. It has a good side effect profile when using low doses. Critical lecture is sparse, and more scientific discipline is needed toward the search for better attention of patients.

Key word: Delirium, quetiapine, evidence-based medicine, atypical antipsychotics.

Recibido: Diciembre 2009. Aceptado: Febrero 2010. Publicado: Marzo 2010.

INTRODUCCION:

El delirium es una condición neuropsiquiátrica aguda o subaguda caracterizada por alteraciones en la consciencia, deterioro cognitivo global, desorientación, trastornos en la percepción, déficits atencionales, aumento o disminución de la actividad psicomotriz y variaciones en el ciclo sueño-vigilia; todo lo anterior se acompaña de un curso fluctuante [1-3].

La prevalencia en poblaciones hospitalizadas es cercana al 15-30%, sin embargo esta puede aumentar progresivamente según se sumen factores como la severidad de la patología de fondo, la edad del paciente y el número de medicamentos que el usuario recibe, hasta casi un 80% en personas en estado terminal. Su presencia se asocia con complicaciones intrahospitalarias, mayor mortalidad y deterioro funcional posterior al egreso, así como con un importante aumento de los costos [4].

Tradicionalmente el delirium ha sido tratado con antipsicóticos típicos, específicamente haloperidol, que es el fármaco que cuenta con mayor experiencia [5], a pesar de que no existen estudios randomizados, doble ciego, controlados contra placebo, que hayan probado su utilidad [6-7]. Recientemente, ha existido un aumento en el uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de este cuadro, incluyendo risperidona, olanzapina y quetiapina [5].

Este último fármaco, debido a su mecanismo de acción y perfil farmacológico, plantea una serie especial de interrogantes. Por lo tanto, siguiendo el formato de análisis de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) [8], se procedió a: identificar un problema (dudas respecto a

la efectividad de la quetiapina para tratar el delirium), definir una pregunta estructurada (¿Cuál es la evidencia existente de la efectividad de la quetiapina como tratamiento del delirium?), realizar una búsqueda de los estudios existentes, analizar objetiva y extensamente su validez y presentar los resultados, para que el lector pueda aplicarlos al tratamiento de sus pacientes. A continuación se detallan los pasos mencionados:

1. Identificación de un problema: surge una duda sobre la evidencia de la efectividad de la quetiapina para tratar el delirium

El mecanismo de acción tradicional de los antipsicóticos para el tratamiento del delirium se ha basado en su capacidad para bloquear los receptores de la dopamina (D), sustancia que se acumula en exceso en el cerebro en condiciones de hipoxia, generando una serie de metabolitos tóxicos (oxiradicales) que contribuyen a la lesión neuronal. Este neurotransmisor además facilita el daño generado por el glutamato a través de la N-metil-D-aspartato (NMDA), es decir, que es necesaria su presencia para potencializar el sufrimiento celular [9].

Precisamente, la disminución en los niveles de D inducida farmacológicamente, ejerce una función de protección de la hipoxia y de la muerte neuronal, restableciendo la función hipocampal de memoria a corto plazo, así como reduciendo los trastornos sensorceptivos y de liberación frontal (perseveración específicamente) [9].

A pesar de que existen distintos reportes que hablan de la efectividad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del delirium y que estas

publicaciones incluyen en ocasiones a la quetiapina [6, 10-13], son bien conocidas las siguientes características de esta molécula: una alta capacidad de unión con receptores α_1 , de histamina y de serotonina; una baja afinidad por los receptores de la D así como una rápida disociación y el hecho de que el bloqueo del 60-80% de estos receptores se logre al alcanzar los 400 mg/día [14-17], una dosis poco común para el tratamiento del delirium [6, 10-13]; más aún, el bloqueo del receptor 5HT_{1A} generado por este fármaco a nivel prefrontal, es capaz de estimular la liberación de D a dosis en que todavía no se ha bloqueado a esta monoamina en otras regiones [16].

Todo lo anterior, al menos teóricamente, serían factores contribuyentes al desarrollo del delirium, que no explican su capacidad terapéutica y por el contrario la ponen en duda.

2. ¿Cuál es la evidencia existente de la efectividad de la quetiapina como tratamiento del delirium (hiperactivo, mixto o hipoactivo) en pacientes hospitalizados según mediciones con escalas estandarizadas?

Se define una pregunta *de primer orden*, por tratarse de una duda terapéutica mayor, frecuente incluso entre los especialistas de psiquiatría de enlace. Los componentes de dicho cuestionamiento son:

- Población: pacientes hospitalizados en centros generales, y por lo tanto con alguna patología médico-quirúrgica de fondo [4].

- Intervención: tratamiento del delirium (hiperactivo, mixto o hipoactivo) con quetiapina sin especificación de dosis.
- Desenlace: mejoría clínica cuantificada con escalas estandarizadas para la evolución del delirium.

El enfoque de la pregunta es por lo tanto de terapia o tratamiento y tendría que centrarse en la búsqueda de estudios randomizados y controlados (ERC) para asegurar la consistencia de la evidencia [8].

3. Búsqueda de la evidencia

Se realizó una búsqueda avanzada en Medline, utilizando el siguiente formato: ("delirium"[Title/Abstract]) AND ("quetiapine"[Title/Abstract]), sin especificaciones adicionales, la cual detectó 38 artículos sobre el tema. Cuando se utilizaron términos MeSH, se hizo la búsqueda por medio de *Clinical Queries* o se emplearon las especificaciones de: humanos, ambos géneros, inglés y español, y personas de 19 años o mayores, no hubo artículos adicionales o no se detectaron resultados.

Basándose en la revisión de los resúmenes de cada una de las publicaciones, se procedió a agruparlos de la siguiente manera:

- Dos escritos en idiomas distintos al español e inglés (francés y turco) que fueron excluidos [18, 19]
- Ocho no se enfocaban ni en el delirium ni en la quetiapina [20-27]
- Cuatro abordaban algún aspecto de la quetiapina no relacionado con el delirium [28-31]
- Once hacían referencia general al tratamiento del delirium con

Tabla 1. Estudios encontrados que han evaluado la efectividad de la quetiapina como tratamiento del delirium.

Autor	Tipo de estudio	Número de pacientes que iniciaron estudio	Número de pacientes que finalizaron estudio	Escala estandarizada de medición	Criterios diagnósticos empleados	Dosis promedio de quetiapina	Medición inicial de escala estandarizada para delirium (DRS)	Medición final de escala estandarizada para delirium (DRS)	Diferencia estadísticamente significativa entre medición inicial y final
Schwartz TL, et al. 2000	Retrospectivo, de revisión de expedientes	11	-----	DRS	No reportado	211.4 mg/día	20.9	2.7	No reportada
Sasaki Y, et al. 2003	Prospectivo, abierto, dosis flexible	12	12	DRS versión japonesa MMSE DISS	DSM-IV	44.9 ± 31.0 mg/día	18.1 ± 4.2	9.3 ± 1.6	No reportada
Kim KY, et al. 2003	Prospectivo, abierto, dosis flexible	12	11	DRS MMSE CDT CGI	DSM-IV	93.75 ± 23.31 mg/día	18.25 ± 6.05	8.00 ± 2.34	p<0.0002
Pae CU, et al. 2004	Prospectivo, abierto, dosis flexible	22	20	DRS-R-98 CGI-S	DSM-IV	127.1 ± 72.2 mg/día	21.8 ± 3.2	9.3 ± 3.8	p<0.0001
Lee KU, et al. 2005	Abierto, comparativo de amisulpride y quetiapina, sin placebo	40	31	DRS-R-98 CGI-S	DSM-IV	113 ± 85.5 mg/día	10.1 ± 4.1	3.5 ± 2.6	p<0.001
Maneeton B, et al. 2007	Prospectivo, abierto, dosis flexible	17	13	CAM DRS CGI-S MSAS	DSM-IV	45.7 (28.7) mg/día	24.5 (3.2)	9.6 (6.0)	p<0.001

DRS: Delirium rating scale; MMSE: Mini-mental state examination; CDT: Clock Drawing Test; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity scale; CAM: Confusion Assessment Method; MSAS: Modified Simpson and Angus Scale; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition.

antipsicóticos atípicos [5, 6, 10-13, 32-36]

- Siete eran reportes de casos de tratamiento de delirium con quetiapina [37-43]
- Seis eran estudios específicos que abordaban la efectividad de la quetiapina como tratamiento del delirium [7, 44-48]

4. Análisis de la validez de la evidencia

Se procedió a evaluar cada uno de los seis estudios clínicos que abordan la eficacia de la quetiapina como tratamiento del delirium. A continuación se expone cada uno de ellos, en orden de antigüedad (ver tabla 1).

Schwartz et al. [44] realizaron un estudio retrospectivo de revisión de 11 expedientes de pacientes que habían recibido quetiapina para el tratamiento del delirium. Incluyeron un grupo randomizado de comparación de 11 usuarios que había recibido haloperidol, pero no se especifica si este grupo fue retrospectivo o prospectivo. En caso de

que las mediciones del *Delirium Rating Scale* (DRS) no hubiesen sido reportadas, un psiquiatra independiente valoró los expedientes y asignó puntuaciones acorde con su criterio.

Se reportó un descenso en el puntaje del DRS en ambos grupos, sin diferencias entre ellos en duración de tratamiento o tiempo de máxima respuesta, excepto por dos casos de extrapiramidismo con haloperidol y de sedación con quetiapina. Se trata por lo tanto de un estudio que aporta escasa evidencia, dado el pequeño grupo de pacientes, el análisis y asignación de puntajes de modo retrospectivo, la ausencia de randomización y de control de variables capaces de generar delirium. Tampoco se establecen diferencias de la DRS entre el inicio y final del tratamiento.

Sasaki et al. [7] realizaron un estudio prospectivo, abierto, no randomizado ni controlado, con dosis flexibles de quetiapina para el tratamiento del delirium en un grupo de 12 pacientes (mayoría hombres) con distintas patologías médicas y quirúrgicas en Japón. Se efectuaron mediciones diarias con el DRS-J (versión japonesa), así como el *Mini-Mental State Examination en su versión japonesa* (MMSE-J) y la *Drug-Induced Extrapirymidal Symptoms Scale* (DIESS) para estandarizar la presencia de efectos secundarios. Previo al estudio, 8 pacientes recibieron benzodiazepinas o algún antipsicótico con una respuesta fallida (66.67% del total). A 8 participantes se les aplicó la MMSE-J y con 10 del total se empleó la DIESS. Ningún paciente se retiró del estudio.

Se describe un descenso en las mediciones de la DRS-J en siete días de 18.1 ± 4.2 a 9.3 ± 1.6 , sin que se aclare si existió una diferencia estadísticamente significativa entre el rango basal y el final

(no se presenta la p correspondiente). Esta investigación presenta las siguientes dificultades metodológicas que cuestionan los resultados: investigación abierta, sin grupo control, no randomizada, donde se usó benzodiazepinas y antipsicóticos antes de iniciar el estudio (los primeros podrían haberse suspendido como parte del planteamiento del estudio y por lo tanto generar confusión en los resultados) y no se aplicó la MMSE-J y DIESS a todos los usuarios. Tampoco se expone la diferencia entre las mediciones basales y finales de la DRS-J ni se controlaron variables capaces de generar delirium.

En el estudio de Kim et al. [45], se planteó una investigación prospectiva, abierta, no randomizada ni controlada, con dosis flexibles de quetiapina para el tratamiento de delirium en 12 pacientes masculinos en una unidad médica con distintas patologías. Once pacientes finalizaron el estudio (uno falleció por causas no vinculadas con la medicación). Se realizaron mediciones con la DRS, el MMSE y la *Clinical Global Impression* (CGI). Se excluyeron pacientes con trastornos psicóticos o que hubiesen recibido antipsicóticos durante las cuatro semanas previas al cuadro de delirium.

Se describe un descenso en la DRS desde 18.25 ± 6.05 hasta 8.00 ± 2.34 entre el inicio de la evaluación médica hasta que se logra controlar el cuadro, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambas mediciones ($p < 0.0002$). A pesar de esto, el estudio tiene los siguientes impedimentos metodológicos: abierto, no randomizado, con muestra pequeña, sin comparación, con solo pacientes masculinos y sin control de drogas o de severidad de la patología de fondo.

Por su parte, Pae et al. [46] plantearon un estudio prospectivo,

abierto, no randomizado ni controlado, con dosis flexibles de quetiapina para el tratamiento del delirium en una población relativamente homogénea en comparación a los estudios previos (unidades de neurocirugía, ortopedia y oncología). La investigación la iniciaron 22 pacientes (13 hombres, 9 mujeres), pero terminaron 20 por efectos adversos del fármaco (sedación). No se administraron otros psicofármacos durante el transcurso del estudio. Se empleó tanto la DRS como la CGI-S.

Se reportó una reducción de la DRS desde 21.8 ± 3.2 hasta 9.3 ± 3.8 ($P < 0.0001$). Se postuló además una relación no dosis dependiente entre la dosis y la mejoría del cuadro clínico. Como debilidades de la investigación, se cita el hecho de ser abierto, no randomizado ni controlado y con un escaso número de pacientes.

Lee et al. [47] realizaron un estudio abierto, randomizado, con dosis flexibles de quetiapina y amisulpride, que pretendía comparar la eficacia (medida con la DRS-R-98) y tolerabilidad de ambos fármacos y de forma secundaria valorar su repercusión sobre medidas subjetivas de sueño. De los 40 individuos que iniciaron el estudio, 31 lo finalizaron (77.5%) (15 en grupo de quetiapina y 16 en el de amisulpride), los cuales no mostraron diferencias en parámetros sociodemográficos. Se excluyeron pacientes que recibieron algún otro antipsicótico o benzodiacepinas.

Al final del estudio, hubo un descenso estadísticamente significativo ($p < 0.001$) en las mediciones de DRS-R-98 (de 10.1 ± 4.1 a 3.5 ± 2.6) y de calidad de sueño en ambos grupos por igual, sin que mediaran diferencias entre ellos. No se reportaron efectos secundarios graves. Los hallazgos en todo caso se ven

debilitados por los siguientes factores: ser un estudio abierto, la pérdida en el seguimiento del 22.5% de los pacientes, el bajo número de participantes, las mediciones subjetivas del patrón de sueño y la ausencia de control de variables médicas.

Finalmente, Maneeton et al. [48] llevaron a cabo un estudio prospectivo, abierto, no randomizado ni controlado, con dosis flexible de quetiapina para el tratamiento de delirium de 17 pacientes con distintas patologías, de los cuales 13 finalizaron la investigación (76%); a pesar de ello, los cálculos finales se presentan con base en los 17 sujetos iniciales. Se realizó un tamizaje con la *Confusion Assessment Method* (CAM), para luego aplicar la DRS, la CGI-S y la *Modified Simpson and Angus Scale* (MSAS). Se excluyeron pacientes con trastornos psicóticos y no se permitió la administración de antidepresivos, estabilizadores del humor, ansiolíticos u otros antipsicóticos. Trece pacientes reportaron somnolencia diurna.

Se describe un descenso en la DRS desde $24.5 (3.2)$ hasta $9.6 (6.0)$, entre el inicio de la evaluación médica hasta que se logra controlar el cuadro, lo que generó una diferencia estadísticamente significativa entre ambas mediciones ($p < 0.001$). Esto llama la atención porque además se empleó una dosis relativamente pequeña de quetiapina (45.7 mg/día), lo que en conjunto con el cálculo estadístico, apoyaría la no relación dosis-efectividad del fármaco. Sin embargo, se señalan los siguientes cuestionamientos: es abierto, no randomizado, con muestra pequeña, sin comparación, con una pérdida del 26% de la muestra una vez iniciada la investigación (a pesar de que los resultados se presentan con el total

inicial) y sin control de drogas o de severidad de la patología de fondo.

5. Resultados

Al analizar la información disponible, llama la atención varios factores en común de los estudios existentes:

- Hay una ausencia tanto de ERC como de comparaciones con el *estándar de oro*, que en este caso sería el haloperidol. Tal y como comentan todos los autores al inicio de cada uno de sus artículos, el tratamiento del delirium incluye el manejo de la patología médico-quirúrgica que existe de fondo. Al conocerse el diagnóstico de delirium en un determinado paciente (momento de inicio de cada una de las investigaciones), es posible que el equipo tratante haga un intento consciente (como sería éticamente esperable) o inconsciente de mejorar todos los parámetros médicos que desencadenen el cuadro (por ejemplo, suspender medicación anticolinérgica, mejorar parámetros de oxigenación, del ambiente físico, patrón de sueño, parámetros hidroelectrolíticos, etc.); tampoco se contempla el carácter autolimitado de algunos tipos de delirium. Para descartar la interferencia de este elemento se debe usar una comparación contra placebo y de este modo evitar un Error Tipo I donde la mejoría del cuadro esté generada por circunstancias externas y se asuma que es por el tratamiento evaluado.
- Se presenta una carencia de control por variables médicas, por lo que no se hace distinción entre el grado de severidad de una patología, la cantidad y tipo de medicamentos que se está recibiendo y salvo en un estudio que lo hace parcialmente [46], no se agrupan los pacientes por especialidades.
- Las muestras presentadas están en el rango de 11-40 pacientes que iniciaron estudios (total de 114) y entre 11-31 que los terminaron (total de 87), divididos en 6 investigaciones, lo que habla de poblaciones muy pequeñas, sin una verdadera potencia estadística.
- A pesar del cuestionamiento actual de su validez [49], no se diferenciaron las variables motoras del delirium. Dadas las características sedantes de la quetiapina, este elemento eventualmente podría ser de utilidad clínica.
- Todos los estudios, salvo uno que empleó revisión de expedientes [44], incluyó pacientes que fueron referidos para interconsultas psiquiátricas. Es bien conocida la tendencia a que estados de delirium hipoactivo pasen desapercibidos [4] y por lo tanto que generen menos referencias a médicos especializados en el tema, por lo que podría existir una menor representación de esta variante del cuadro.
- Los seis estudios revisados emplearon la DRS o la DRS-R98, lo que habla de la difusión de dicha escala como parámetro objetivo de medición de la severidad y por lo tanto de la evolución del delirium.
- Salvo un estudio que reportó importante sedación en 13 pacientes [48], la mayoría describe escasos efectos secundarios y ausencia de extrapiramidalismo.
- Llama la atención que el promedio inicial de la DRS en el estudio de Lee es sustancialmente menor (10.1 ± 4.1) en

comparación con las otras investigaciones. Incluso, algunas de ellas declararon la mejoría con rangos clínicos muy cercanos a este valor. Esto habla de una baja severidad de los pacientes incluidos en este estudio, lo que podría de alguna manera justificar su mejoría clínica y el DRS final tan bajo (3.5 ± 2.6).

Siguiendo el nivel jerárquico que defiende la MBE, una determinada práctica puede tener un respaldo sustentado en varios ERC que se han replicado (nivel 1 de evidencia), un solo ERC sin replicación o comparación activa pero conservando el doble ciego (nivel 2 de evidencia), estudios pequeños prospectivos no controlados con más de 10 sujetos (nivel 3 de evidencia) o reportes anecdóticos o de casos clínicos (nivel 4 de evidencia).

El empleo de quetiapina para el tratamiento de delirium en este momento cuenta tan solo con un nivel 3 de evidencia clínica: 5 estudios prospectivos no controlados con más de 10 sujetos [7, 45-48], uno retrospectivo [44] y algunos reportes de casos [37-43].

Es posible que la quetiapina, en caso de ejercer algún rol en el tratamiento del delirium, lo haga mediante vías no tradicionales (bloqueo de D). Una posibilidad es que al mejorar la alteración del ritmo circadiano (uno de los ejes cardinales del delirium) a través del bloqueo de histamina y del receptor del 5HT₂ (que aumenta el sueño de ondas lentas) [7], se obtenga la mejoría clínica. Otra posibilidad es que *in vivo* sí exista un bloqueo de D a dosis menores de 400 mg/día [49], dado que ese rango fue establecido *in vitro*, lo cual es consistente con la falta de relación entre dosis empleada y respuesta clínica en tres de los estudios [7, 46, 48], pero que tampoco

descartaría la hipótesis anterior. Una ventaja adicional sería la escasa afinidad por receptores muscarínicos [46], lo cual restaría potencial deliriogénico.

Conclusiones

1. En el momento actual, la quetiapina cuenta con un nivel 3 de evidencia clínica para su empleo como tratamiento para el delirium.
2. Se requieren ERC con quetiapina para el tratamiento de delirium, que empleen mayores poblaciones y que además controlen variables médicas, farmacológicas y de ambiente, antes de afirmar su efectividad para esta condición.
3. La DRS es una escala difundida para valorar la severidad y evolución de los pacientes con delirium.
4. La lectura crítica de estudios es escasa. Es necesaria la disciplina científica en este sentido para asegurar el mejor empleo de estrategias terapéuticas para los pacientes, basadas en un mejor conocimiento de las vías comunes de acción de distintos medicamentos y sus receptores, así como de su efectividad.

Bibliografía

1. Maldonado JR. Delirium in the Acute Care Setting: Characteristics, Diagnosis and Treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 657-722.
2. Maldonado JR. Pathoetiological Model of Delirium: a Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 789-856.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, Fourth Edition (Text Revision). IV ed.: American Psychiatric Press; 2000.
4. Liptzin B. Clinical Diagnosis and Management of Delirium. In: Stoudemire A, Fogel BS,

- Greenberg D, editors. *Psychiatric Care of Medical Patients*. Second Ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc.; 2000. p. 581-596.
5. Lonergan E, Britton AM, Luxemburg J. Antipsychotics for Delirium (Review). *The Cochrane Collaboration* 2009; 1: 1-18.
 6. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the Treatment of Delirium: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:11-21.
 7. Sasaki Y, et al. A Prospective, Open-Label, Flexible-Dose Study of Quetiapine in the Treatment of Delirium. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1316-1321.
 8. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *JAMA evidence: Users' guidelines to the medical literature*. Second Ed. New York, New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
 9. Brown TM. Basic Mechanisms in the Pathogenesis of Delirium. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg D, editors. *Psychiatric Care of the Medical Patient*. Second Ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc.; 2000. p. 571-580.
 10. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (11): 1966-1973.
 11. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care* 2005; 3 (3): 227-237.
 12. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients: Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 2): 5-99.
 13. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its treatment. *CNS Drugs* 2008; 22 (8): 631-644.
 14. Seeman P. Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 27-38.
 15. Lieberman JA. Quetiapina. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Tratado de Psicofarmacología*. Tercera edición del inglés, versión en español. Barcelona, España: Masson S.A. Editorial; 2006. p. 517-532.
 16. Yatham LN et al. Atypical Antipsychotics in Bipolar Depression: Potential Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 5): 40-48.
 17. Horacek J. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20 (5): 389-409.
 18. Pelland C, Trudel JF. Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2009; 7 (2): 109-119.
 19. Onur E, Cimilli C. A new approach to the treatment of delirium: atypical antipsychotics. *Turk Psikiyatri Derg* 2005; 16 (3): 216-224.
 20. Cannas A, Solla P, Floris G, Tacconi P, Marrosu F, Marrosu MG. Othello syndrome in Parkinson disease without dementia. *Neurologist* 2009; 15 (1): 34-36.
 21. Karmacharya R, England ML, Ongür D. Delirious mania: clinical features and treatment response. *J Affect Disord* 2008; 109 (3): 312-316.
 22. Foley KF, Kast RE. Review of evidence that posttransplantation psychiatric treatment commonly affects prolactin levels and thereby influences graft fate. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28 (3): 230-233.
 23. Duggal MK, Singh A, Arunabh, Lolis JD, Guzik HJ. Olanzapine-induced vasculitis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3 (1): 21-24.
 24. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27 (4): 801-825. Review.
 25. Perroud N, Huguélet P. A possible effect of amisulpiride on a prolactinoma growth in a woman with borderline personality disorder. *Pharmacol Res* 2004; 50 (3): 377-379.
 26. Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003; 26 (9): 643-659.
 27. Wolters EC, Berendse HW. Management of psychosis in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001; 14 (4): 499-504.

28. Alexander J. Delirium as a symptom of quetiapina poisoning. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43 (8): 781.
29. Bhanji NH, Margolese HC. Extrapyramidal symptoms related to adjunctive nizatidine therapy in an adolescent receiving quetiapine and paroxetine. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (7): 923-925.
30. Jabeen S, Polli SI, Gerber DR. Acute respiratory failure with a single dose of quetiapine fumarate. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (3): 559-562.
31. Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Quetiapine poisoning: a case series. *Ann Emerg Med* 2003; 42 (6): 751-758.
32. Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9 (1): 18-28.
33. Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, Masaki H, Yukizane T, Atsuta H, et al. Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61 (1): 67-70.
34. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (11): 1966-1973.
35. Adityanjee, Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 13): 32-38.
36. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4 (3): 209-212.
37. Khouzam HR. Quetiapine in the treatment of postoperative delirium. A report of three cases. *Compr Ther* 2008; 34 (3-4): 207-217.
38. Miodownik C, Alkatnany A, Frolova K, Lerner V. Delirium associated with lithium-quetiapine combination. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31 (3): 176-179.
39. Seemüller F, Volkmer E, Vogel T, Hummel T, Krauseneck T, Riedel M, Padberg F. Quetiapine as treatment for delirium during weaning from ventilation: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (5): 526-528.
40. Gareri P, De Fazio P, Cotroneo A, Lacava R, Gallelli L, De Fazio S, De Sarro G. Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44 (Suppl 1): 199-206.
41. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, et al. Delirium Resolving Upon Switching From Risperidone to Quetiapine: Implication of CYP2D6 Genotype. *Psychosomatics* 2005; 46(4): 374-375.
42. Al-Samarrai S, Dunn J, Newmark T, Gupta S. Letters to the Editor: Quetiapine for Treatment-Resistant Delirium. *Psychosomatics* 2003; 44(4): 350-351.
43. Torres R, Mittal D, Kennedy R. Use of Quetiapine in Delirium: Case Reports. *Psychosomatics* 2001; 42(4): 347-349.
44. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of Delirium with Quetiapine. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2: 10-12.
45. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16 (1): 29-31.
46. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH. A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 125-127.
47. Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 311-314.
48. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M. An Open-Label Study of Quetiapine for Delirium. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (10): 2158-2163.
49. Trzepacz P. Presentación: "Advanced Management of Delirium". American Psychosomatic Medicine Annual Meeting 2009. Hotel Río; Las Vegas, Nevada, Estados Unidos.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Millán González
drmillan@hotmail.com, 2579-2050,
San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica.