

Consentimientos informados y aprobación por parte de los comités de ética en los estudios de antipsicóticos atípicos para el manejo del delirium

Ricardo Millán-González¹

Resumen

Introducción: El delirium es una alteración aguda de la conciencia y la cognición que ha empezado a manejarse con antipsicóticos atípicos (AA). Debido a que las facultades mentales, por definición, se ven afectadas, los estudios en esta población generan dilemas éticos respecto a la participación voluntaria de los pacientes y su estado de vulnerabilidad. **Objetivo:** Valorar si los estudios realizados con AA para el tratamiento del delirium obtuvieron una aprobación por un comité de ética en investigación en seres humanos (CEISH), si hubo aplicación de un consentimiento informado (CI), si este era verbal o escrito y quién dio la aprobación para la participación en el protocolo. **Diseño:** Revisión sistemática en MedLine de los estudios de delirium que emplearon quetiapina y olanzapina y valoración de la existencia de aprobación por un CEISH y de la aplicación de un CI. **Resultados:** Se detectaron 11 estudios (6 de quetiapina y 5 de olanzapina), de los cuales 5 contaron con la aprobación del protocolo por un CEISH. **Conclusiones:** La mayoría de los estudios para el tratamiento del delirium no fueron sometidos a su aprobación por parte de un CEISH ni obtuvieron (de forma exclusiva) el CI de participación por parte del apoderado legal del paciente. Es fundamental que los futuros estudios de antipsicóticos y otros fármacos cuenten con la aprobación del protocolo por parte de un CEISH y de la firma del CI por parte del representante legal del paciente.

Palabras clave: Delirium, quetiapina, olanzapina, consentimiento informado, comités de ética.

Title: Informed Consent and the Approval by Ethics Committees of Studies Involving the Use of Atypical Antipsychotics in the Management of Delirium

Abstract

Introduction: Delirium is an acute alteration of consciousness and cognition. Atypical antipsychotics (AA) have recently become a main part of its treatment. Studies in this population generate a series of ethical dilemmas concerning the voluntary participation of patients and their state of vulnerability since their mental faculties are, by definition, compromised. **Objective:** To assess whether studies with AA for the treatment of delirium obtained an approval by an ethics committee on human research (ECHR), if an informed consent (IC)

¹ Médico psiquiatra, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. Especialista en Psiquiatría de Enlace, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Médico asistente especialista del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Profesor de la Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

was obtained, whether the IC was verbal or written, and who gave the approval to participate. *Method:* Systematic review of Medline for studies of delirium where quetiapine and olanzapine were the main treatment, assessing the existence of an ECHR approval and implementation of an IC. *Results:* 11 studies were identified (6 of quetiapine and 5 of olanzapine). 5 had an ECHR approval. *Conclusions:* Most studies examining the treatment of delirium with quetiapine or olanzapine were not subject to approval by an ECHR and most of them did not obtain an IC from the patient's legal guardian. It is essential that future studies of antipsychotics and other drugs for the treatment of delirium have the protocol approved by an ECHR and a written IC signed by the patient's legal representative, since by definition delirium is a condition that compromises superior mental processes.

Key words: Delirium, quetiapine, olanzapine, informed consent, ethics committees.

Introducción

El delirium es una emergencia neurológica que consiste en la alteración de la conciencia, deterioro cognitivo global, desorientación, trastornos en la percepción, déficits atencionales, aumento o disminución de la actividad psicomotriz y variaciones en el ciclo sueño-vigilia (1-4), además de una afectación de las funciones ejecutivas (5). Aunque se solía pensar que se trataba de un padecimiento inocuo, incapaz de dejar secuelas, recientemente se ha establecido una asociación entre el hecho de haber sido hospitalizado (sobre todo cuando esto ocurre en una unidad de cuidados intensivos

y, por lo tanto, aumenta la posibilidad de que se presente un cuadro de delirium) y el riesgo de sufrir un deterioro cognitivo posterior (6). Ello podría explicar, al menos en parte, el aumento en la mortalidad y el riesgo de institucionalización y de demencia en los adultos mayores que han presentado el cuadro (7). Se sabe, además, que diversas intervenciones son capaces de aumentar su resolución, disminuir los días de estancia hospitalaria, el número de días con delirium, y hasta los costos de la hospitalización (8).

Por otro lado, la profesión médica está regida por principios éticos que incluyen la búsqueda permanente del bienestar del paciente y la prevención de los efectos nocivos producto de la toma de decisiones clínicas y de investigación (9). El propósito de la investigación en seres humanos es mejorar la existencia de métodos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos de la enfermedad, así como ampliar el conocimiento científico sobre etiología y fisiopatología. En la actualidad, la mayoría de esas intervenciones implican riesgos para la salud del paciente, por lo que cada investigación deberá siempre estar regida por los principios éticos en ciencias biomédicas (10). Lo anterior implica, entre otras cosas, la aprobación de cada estudio por parte de un comité de ética en investigación en seres humanos (CEISH), así como la cuidadosa aplicación de un consentimiento informado (CI) en aquellos casos en los cuales se

realizan intervenciones que implican posibles riesgos para la salud del participante (11).

Debido al reciente aumento en el uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento del delirium (12) y a las consideraciones éticas propias de la investigación en seres humanos (13,14), se desean valorar, mediante una búsqueda sistemática de la literatura, si en los estudios de dos de estos fármacos (quetiapina y olanzapina) se ha aplicado CI y si ha habido aprobación por parte de un CEISH. Resulta indispensable, debido a diversas características propias de las poblaciones de pacientes con delirium, que la práctica clínica se sustente en investigaciones que cumplen con las doctrinas establecidas (9-11,13-14).

La revisión sistemática de la literatura y el análisis metodológico de los estudios de estos medicamentos para el tratamiento del delirium, siguiendo la propuesta de la medicina basada en la evidencia de Guyatt y cols. (15), ha sido presentada (16,17).

Búsqueda de la información

De acuerdo con la propuesta de valoración de información científica de Guyatt y cols. (15), se formuló una pregunta de primer orden que limita las características de los estudios que fueron buscados. Así, se definió una población —pacientes hospitalizados en centros generales (y, por lo tanto, con alguna patología médico-quirúrgica de fondo)—, una

intervención —tratamiento del delirium con quetiapina u olanzapina sin especificación de dosis en cualquiera de sus variables motoras— y un desenlace —mejoría clínica cuantificada con escalas estandarizadas para su evolución—. Por lo tanto, se buscaron estudios aleatorios y controlados como el parámetro ideal, debido a que la pregunta formulada era de terapia o tratamiento.

De esta manera, se realizaron dos búsquedas avanzadas en Medline: la revisión para estudios de quetiapina (“delirium”[Title/Abstract]) AND (“quetiapine”[Title/Abstract]), sin especificaciones adicionales, detectó 38 artículos sobre el tema. Cuando se utilizaron términos MeSH, se buscó por medio de Clinical Queries o se emplearon las especificaciones de humanos, ambos sexos, inglés y español, y personas de diecinueve años o mayores. No hubo artículos adicionales o no se detectaron resultados.

Basándose en la revisión 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) 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), diez se referían en general al tratamiento del delirium con antipsicóticos atípicos (12,32-40), siete eran reportes de casos de tratamiento de delirium con quetia-

pina (41-47) y solamente seis eran estudios específicos que abordaban la efectividad de la quetiapina como tratamiento del delirium (48-53).

La segunda revisión fue para estudios de olanzapina ("delirium"[Title/Abstract]) AND ("olanzapine"[Title/Abstract]), sin especificaciones adicionales, que detectó 64 artículos sobre el tema. Cuando se utilizaron términos MeSH, se buscó por medio de Clinical Queries o se emplearon las especificaciones de humanos, ambos sexos, inglés y español, y personas de diecinueve años o mayores. No hubo artículos adicionales o no se detectaron resultados.

De nuevo, siguiendo la valoración de los resúmenes de cada una de las publicaciones, se formaron los siguientes conjuntos: seis escritos en idiomas distintos al español e inglés (dos en francés, uno en turco, uno en polaco, uno en italiano y uno en alemán), que fueron excluidos del análisis final (18,19,54-57); ocho no se enfocaban ni en el delirium ni en la olanzapina (22,24,26,27,58-61); diecisiete abordaban algún aspecto de la olanzapina o antipsicóticos, pero sin tener relación con el delirium (23,33,35,62-76); nueve hacían referencia general al tratamiento del delirium con antipsicóticos atípicos (12,32-34,36,37,40,77,78); en dos casos no fue posible tener acceso al documento completo, aunque no se trataba de estudios sobre la efectividad de la olanzapina en el delirium (79,80); dos trataban sobre temas de delirium no relacionados

con el tratamiento con olanzapina (38,81); tres eran reportes de caso de tratamiento de delirium con olanzapina (82-84); uno se trataba de una carta al editor que comentaba un artículo previamente publicado (85); trece artículos describen casos de delirium inducido por el uso de la olanzapina, tres de los cuales ocurrieron durante intoxicaciones (86-88), nueve con dosis terapéuticas (89-97) y uno en el contexto de un síndrome neuroléptico maligno (98). Finalmente, solo cinco publicaciones eran estudios específicos que abordaban la efectividad de la olanzapina como tratamiento del delirium (99-103).

Resultados

En la tabla 1 se presenta el total de los estudios encontrados y sus respectivas características (tipo de estudio, aprobación por un CEISH y aplicación de un CI, así como si es verbal o escrito y quien lo autoriza). A continuación se resumen, siguiendo un orden cronológico de publicación, los detalles de cada una de esas investigaciones.

Sipahimalani et al. (99) llevaron a cabo un estudio de carácter prospectivo, abierto, no aleatorio, en el que se comparaba la respuesta al tratamiento del delirium con dosis flexibles de olanzapina y haloperidol en dos grupos de once pacientes cada uno, internados en un hospital general. Dicha investigación careció de la aprobación por parte de un

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

Autor	Tipo de estudio	Aprobación por CEISH		Obtención de CI, tipo (verbal o escrito) y quien lo aprueba	
		Sí	No	Sí	No
Sipahimalani et al. (1998) Olan vs. Hal	Prospectivo, abierto, no aleatorio, dosis flexible, comparativo		X		X
Schwartz et al. (2000) Quetiapina	Retrospectivo, abierto, de revisión de expedientes		X		X
Kim et al. (2001) Olan	Prospectivo, no comparado, dosis flexible		X	X Escrito por el representante legal	
Breitbart et al. (2002) Olan	Prospectivo, abierto, dosis flexible		X	X Verbal, por el paciente	
Sasaki et al. (2003) Quet	Prospectivo, abierto, dosis flexible		X	X Escrito, por paciente o representante legal	
Kim et al. (2003) Quet	Prospectivo, abierto, no comparado, dosis flexible	X		X Escrito, por el paciente	
Skrobik et al. (2004) Olan vs. Hal	Prospectivo, aleatorio, controlado	X		X Verbal, por el paciente	

Lee et al. (2005) Quet vs. Amis	Prospectivo, abierto, comparativo, sin placebo	X		X Escrito por el representante legal	
Maneeton et al. (2007) Quet	Prospectivo, abierto, dosis flexible	X		X Escrito por el representante legal	
Kim et al. (2010) Olan vs. Risp	Prospectivo, aleatorio, comparativo	X		X Escrito por paciente o representante legal	
Totales	Un estudio retrospectivo Diez estudios prospectivos Nueve estudios abiertos Dos estudios comparativos y aleatorio	Cinco con aprobación por un CEISH (tres Quet, dos Olan)	Seis sin aprobación por CEISH (tres Quet, tres Olan)	Nueve con obtención de CI: cuatro escritos por el representante legal (tres Quet, uno Olan) Dos verbales por el paciente (dos Olan) Dos escritos por el paciente o el representante legal (uno Quet, uno Olan) Un escrito por el paciente (un Quet)	Dos sin aplicación de CI (uno de ellos retrospectivo de Quet, el otro de Olan)

Olan: olanzapina; Hal: haloperidol; Risp: risperidona; Quet: quetiapina; Amis: amisulpride.

CEISH y de la aplicación de un CI por el apoderado legal, a pesar de que se incluyeron pacientes en estado de vulnerabilidad, debido a una patología psiquiátrica mayor (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno afectivo bipolar, depresión mayor, dependencia al alcohol y trastorno disocial de la personalidad). No se menciona que dichas entidades estuvieran estables, pero por la existencia del delirium es presumible que psicopatológicamente esos pacientes no estaban compensados.

Hubo un solo estudio (48) retrospectivo, de revisión de expedientes, y por lo tanto no requirió la aplicación de un CI; sin embargo, no se menciona que el protocolo de investigación hubiera sido sometido a la aprobación por parte de un CEISH de un ente regulador.

Kim et al. (100) realizaron un estudio prospectivo, abierto, no comparado, de olanzapina a dosis flexibles en veinte pacientes provenientes de una unidad de trasplante de médula ósea, de neurología y de neurocirugía. De nuevo, no existió aprobación por parte de un CEISH, aunque en esta ocasión sí hubo un CI que fue firmado por el familiar del paciente.

Por su parte, Breitbart et al. (101) llevaron a cabo un estudio prospectivo, abierto, no comparativo, a dosis flexibles de olanzapina para el manejo del delirium en una población de 79 pacientes con cáncer. En esta ocasión, se adquirió un consentimiento verbal de participación por

parte del paciente y no se presentó la investigación en un CEISH, pues se adujo que los procedimientos requerían “una pequeña desviación de la práctica clínica estándar”.

Sasaki et al. (49) realizaron un estudio prospectivo, abierto, no aleatorio ni controlado, con dosis flexibles de quetiapina para el tratamiento del delirium en un grupo de doce pacientes japoneses. No hubo aprobación por parte de un CEISH, pues de nuevo se alegó que “el estudio se realizó sin desviación de la práctica clínica estandarizada”.

En el estudio de Kim et al. (50) se planteó una investigación prospectiva, abierta, no aleatoria ni controlada, con dosis flexibles de quetiapina para el tratamiento de delirium en doce pacientes masculinos en una unidad médica con distintas patologías. Se obtuvo aprobación por parte de un CEISH y el CI se obtuvo de forma escrita del paciente.

En el estudio llevado a cabo por Skrobik et al. (102) se realizó una evaluación prospectiva, aleatoria, controlada, que comparaba dosis flexibles de haloperidol y olanzapina para el tratamiento de delirium en una población de 73 pacientes predominantemente quirúrgicos, ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El estudio fue aprobado por el CEISH y se obtuvo un CI verbal por parte de los participantes.

Por su parte, Pae et al. (51) plantearon un estudio prospectivo, abierto, no aleatorio ni controlado, con dosis flexibles de quetiapina

para el tratamiento del delirium en unidades de neurocirugía, ortopedia y oncología. No se mencionó que el protocolo obtuviera el visto bueno por parte de un CEISH; sin embargo, sí se obtuvo CI por parte del apoderado legal del paciente.

Lee et al. (52) realizaron un estudio abierto, aleatorio, con dosis flexibles de quetiapina y amisulpride. La investigación fue aprobada por un CEISH y se obtuvo CI escrito por el representante legal del paciente.

Maneeton et al. (53) llevaron a cabo un estudio prospectivo, abierto, ni aleatorio, ni controlado, con dosis flexible de quetiapina para el tratamiento de delirium de diecisiete pacientes con distintas patologías. Nuevamente, este estudio fue aprobado por un CEISH y el representante legal del paciente firmó un CI.

Finalmente, Kim et al. (103) llevaron a cabo recientemente un estudio aleatorio y comparativo clínico entre risperidona y olanzapina, en el cual participaron 32 pacientes con una media de edad de setenta años y un predominio de diagnóstico de cáncer. El estudio fue aprobado por el CEISH y se obtuvo un CI por parte de los pacientes o de los familiares.

De esta manera, se presenta el siguiente desglose de un total de once estudios: uno retrospectivo y diez prospectivos; nueve de ellos abiertos y dos aleatorios comparados contra algún otro fármaco. Cinco contaron con la aprobación del protocolo por parte de un CEISH (tres de quetiapina y dos de olanzapina); mientras que

seis de ellos no fueron sometidos a dicha valoración (tres de quetiapina y tres de olanzapina). Así mismo, en dos casos no se obtuvo un CI (en uno de ellos, de quetiapina, no era posible porque se trató de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes); entre tanto, en nueve oportunidades sí se contó con el CI, de los cuales en cuatro ocasiones (tres de quetiapina y uno de olanzapina) el documento fue firmado por el apoderado legal. En dos estudios de olanzapina se obtuvo aprobación verbal por parte del paciente. En dos ocasiones (uno de quetiapina y uno de olanzapina) consintió de forma escrita, ya fuera el paciente o su apoderado legal, y en una oportunidad se obtuvo el consentimiento escrito por parte del paciente (una investigación de quetiapina).

Discusión

Tal y como se mencionó al inicio del presente documento, el delirium es un estado de fluctuación de la conciencia que se acompaña de alteraciones cognitivas que no son parte del índice basal del paciente (1-4). Dicha condición afecta incluso las funciones ejecutivas (5). Por tal motivo, por definición, existe una afectación de la capacidad de juicio de todo aquel que lo presente y, en consecuencia, esa persona estaría en incapacidad legal para comprender e integrar información compleja y para asentir una acción muy elaborada y brindar una firma con repercusiones legales (como puede ser el caso de un

CI o de un testamento). Lo anterior habla de un importante estado de vulnerabilidad física y mental.

El principio básico número 2 de la Declaración de Helsinki (13) menciona que “el diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental que debe enviarse a un comité independiente debidamente designado para su consideración, observaciones y consejos”. Lo anterior contrasta con que la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha para el uso de quetiapina y olanzapina como tratamiento del delirium no fueron sometidos a la aprobación por parte de un CEISH, lo que representa una falta grave a la investigación en seres humanos.

Esto ocurrió en seis estudios (48,49,51,99-101), uno de los cuales (99), además, incluyó pacientes con patología psiquiátrica mayor. En dos ocasiones se dieron justificaciones muy similares para su ausencia: la “pequeña desviación de la práctica clínica estándar” (101) y el hecho de “que el estudio se realizó sin desviaciones de la práctica clínica estandarizada” (49). Dichos argumentos son completamente incongruentes, debido a la escasa y débil información científica existente a la fecha para el uso de estos fármacos en el tratamiento del delirium (16-17); además, si el estudio tan solo repite una práctica clínica que tiene un adecuado sustento médico, su realización no estaría justificada,

puesto que no ofrecería beneficio alguno para los pacientes o la ciencia (11,13).

El principio básico número 9 de la Declaración de Helsinki (13) menciona que los participantes deben tener “suficiente información sobre los objetivos, métodos, beneficios previstos y posibles peligros del estudio y las molestias que puede acarrear” y sobre su libre voluntad de participación y revocación del estudio. El principio básico número 10 (13) se refiere a la no coacción hacia el paciente mientras que el número 11 (13) explica que “en caso de incapacidad legal, el CI debe obtenerse del tutor legal [...] Cuando la incapacidad física o mental hacen imposible obtener un CI, o cuando el participante es menor de edad, un permiso otorgado por un pariente responsable reemplaza al del participante de conformidad con la legislación nacional”.

Por su parte, el principio 1 del Código de Nüremberg refuerza la esencialidad de la voluntad a la hora de consentir la participación en el estudio y el requerimiento de capacidad legal para emitir dicho criterio. De esta manera, a pesar de que en nueve investigaciones sí se obtuvo un CI, tan solo cuatro de ellas (51-53,100) lo hicieron de la forma ideal: mediante un documento escrito firmado por el apoderado legal del paciente, debido a que, como se mencionó, la capacidad de juicio del usuario se encuentra afectada.

En dos casos, la aprobación se logró mediante el consentimiento verbal del paciente (101,102); en otros dos estudios (49,103), mediante el consentimiento escrito, ya fuera del paciente o del apoderado, y en una ocasión (50), a través de la firma del paciente. Debido a la incompetencia legal del usuario, su CI no tiene validez y, por lo tanto, se incurre en un importante error metodológico y ético que riñe directamente con los principios 9, 10 y 11 de la Declaración de Helsinki y con el número 1 del Código de Nüremberg.

En dos ocasiones no se aplicó un CI, lo cual se faculta en un estudio retrospectivo (48), debido a que esa investigación acarrea riesgos mínimos (únicamente de confidencialidad en este caso). Sin embargo, la autoridad para dictar dicho proceder le corresponde únicamente al CEISH y, de igual manera, el protocolo de ese estudio debió haber sido presentado ante esa instancia. En el caso de otro estudio prospectivo (99), que no aplicó ni CI ni presentó el protocolo ante un CEISH, existen faltas más graves a estos principios, lo que cuestiona incluso su aprobación para obtener una publicación indexada por parte de la revista médica, debido a que el comité editorial debe considerar estas variables (104).

Existe, así mismo, una contradicción cuando sí hay CI; pero no aprobación por parte de un CEISH, tal y como ocurre en cuatro investigaciones (49,51,100,101). Los principios básicos de investigación

clínica de la Declaración de Helsinki estipulan la valoración del CI por parte del CEISH, lo cual resulta imposible si no se sometió el protocolo de investigación a dicha evaluación. Por lo tanto, se pone en duda la calidad de dicho documento.

Conclusiones

La mayoría de los protocolos de los estudios que analizan el empleo de quetiapina u olanzapina para el tratamiento del delirium no fueron sometidos a su aprobación por parte de un CEISH, lo que resulta esencial en un estudio intervencionista de fármacos sin una robusta evidencia científica de su efectividad.

La mayoría de los estudios no obtuvieron (de forma exclusiva) el CI de participación por parte del apoderado legal del paciente con delirium, lo que representa una falta grave a los principios éticos en investigación.

Resulta fundamental que los futuros estudios de antipsicóticos y otros fármacos para el tratamiento del delirium cuenten con la aprobación del protocolo por parte de un CEISH y de la firma del CI por parte del representante legal del paciente, debido a que, por definición, se trata de una condición que afecta la capacidad de juicio del individuo.

Referencias

1. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diag-

- nosis 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 (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4th ed. Washington: APA Press; 2000.
4. Douglas VC, Josephson SA. Delirium. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2010;16:120-34.
5. Trzepacz P. Advanced management of delirium. Documento presentado en: American Psychosomatic Medicine Annual Meeting 2009. 16-20 de noviembre. Hotel Río; Las Vegas, Nevada, Estados Unidos.
6. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA.* 2010;303:763-70.
7. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:443-51.
8. Maldonado JR, Dhami N. Recognition and management of delirium in the medical and surgical intensive care wards. *J Psychosom Res.* 2003;55:150.
9. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Ginebra. Ginebra: AMM; 1948.
10. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética. Universidad de Chile. Pautas éticas internacionales [internet]. 2000. [citado: 20 de abril del 2011]. Disponible en: <http://www.bioetica.uchile.cl/pautas/pautas.htm>.
11. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS-OMS; 1993.
12. Lonergan E, Britton AM, Luxemburg J. Antipsychotics for Delirium (Review). *Cochrane Database.* 2009;1:1-18.
13. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Helsinki: AMM; 1964.
14. Código de Nüremberg. Tribunal Internacional de Nüremberg. 1946.
15. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, et al. *JAMA evidence: Users' guidelines to the medical literature.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
16. Millán-González R. Evaluación de la evidencia existente sobre la efectividad de la quetiapina para el tratamiento del delirium: Análisis sistemático de medicina basada en la evidencia. *Revista Médica Universidad de Costa Rica.* 2010;4:23-33.
17. Millán-González R. Evaluación de la evidencia existente sobre la efectividad de la olanzapina para el tratamiento del delirium: Análisis sistemático de medicina basada en la evidencia. *Revista Médica Universidad Costa Rica* 2011. En prensa.
18. Pelland C, Trudel JF. Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2009;7:109-19.
19. Onur E, Cimilli C. A new approach to the treatment of delirium: atypical antipsychotics. *Turk Psikiyatri Derg.* 2005;16:216-24.
20. Cannas A, Solla P, Floris G, et al. Othello syndrome in Parkinson disease without dementia. *Neurologist.* 2009;15:34-6.
21. Karmacharya R, England ML, Ongür D. Delirious mania: clinical features and treatment response. *J Affect Disord.* 2008;109:312-6.
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;28:230-3.
23. Duggal MK, Singh A, Arunabh, et al. Olanzapine-induced vasculitis. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3:21-4.
24. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2004;27:801-25.
25. Perroud N, Huguelet P. A possible effect of amisulpiride on a prolactinoma growth in a woman with borderline

- personality disorder. *Pharmacol Res.* 2004;50:377-9.
26. Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf.* 2003;26:643-59.
27. Wolters EC, Berendse HW. Management of psychosis in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:499-504.
28. Alexander J. Delirium as a symptom of quetiapine poisoning. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43:781.
29. Bhanji NH, Margolese HC. Extrapyramidal symptoms related to adjunctive nizatidine therapy in an adolescent receiving quetiapine and paroxetine. *Pharmacotherapy.* 2004;24:923-5.
30. Jabeen S, Polli SI, Gerber DR. Acute respiratory failure with a single dose of quetiapine fumarate. *Ann Pharmacother.* 2006;40:559-62.
31. Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, et al. Quetiapine poisoning: a case series. *Ann Emerg Med.* 2003;42:751-8.
32. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:11-21.
33. 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;40:1966-73.
34. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care.* 2005;3:227-37.
35. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, et al. 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.
36. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its treatment. *CNS Drugs.* 2008;22:631-44.
37. Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:18-28.
38. Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, et al. Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61:67-70.
39. Adityanjee Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(Suppl 13):32-8.
40. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4:209-12.
41. Khouzam HR. Quetiapine in the treatment of postoperative delirium. A report of three cases. *Compr Ther.* 2008;34:207-17.
42. Miodownik C, Alkatnany A, Frolova K, et al. Delirium associated with lithium-quetiapine combination. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:176-9.
43. Seemüller F, Volkmer E, Vogel T, et al. Quetiapine as treatment for delirium during weaning from ventilation: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:526-8.
44. Gareri P, De Fazio P, Cotroneo A, et al. Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(Suppl 1):199-206.
45. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, et al. Delirium resolving upon switching from risperidone to quetiapine: implication of CYP2D6 genotype. *Psychosomatics.* 2005;46:374-5.
46. Al-Samarrai S, Dunn J, Newmark T, et al. Letters to the editor: quetiapine for treatment-resistant delirium. *Psychosomatics.* 2003;44:350-1.
47. Torres R, Mittal D, Kennedy R. Use of quetiapine in delirium: case reports. *Psychosomatics.* 2001;42:347-9.
48. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. primary care companion. *J Clin Psychiatry.* 2000;2:10-2.
49. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1316-21.
50. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16:29-31.
51. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, et al. A pilot trial of quetiapine for the treatment

- of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2004;19:125-7.
52. Lee KU, Won WY, Lee HK, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:311-4.
53. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M. An open-label study of quetiapine for delirium. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:2158-63.
54. Patry L, Guillem E, Pontonnier F, et al. Catatonia de novo, report on a case: immediate vital prognosis and psychiatric prognosis in longer term. *Encephale*. 2003;29:72-9.
55. Magdalan J, Wasyko-Smolarek M, Antonczyk A, et al. Intoxications with atypical antipsychotic drugs-data of the Acute Intoxication Unit in Wrocław. *Przegl Lek*. 2004;61:392-6. [Artículo en Polaco].
56. Riva E, Nobili A, Trecate F. "Judicious" use of neuroleptic drugs in the treatment of behavioral symptoms in the course of Alzheimer disease. *Recenti Prog Med*. 1998;89:598-603.
57. Steil B. A case of delirium after olanzapine intoxication. *Nervenarzt*. 2003;74:1009-11.
58. Gulsun M, Pinar M, Sabanci U. Psychotic disorder induced by oxybutynin: presentation of two cases. *Clin Drug Investig*. 2006;26:603-6.
59. Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol*. 2001;248(Suppl 3):28-31.
60. Melamed E, Friedberg G, Zoldan J. Psychosis: impact on the patient and family. *Neurology*. 1999;52(Suppl 3):S14-6.
61. Zannino G, Gargiulo A, Lamenza F, et al. The management of psychogeriatric patient. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;(Suppl):465-70.
62. Citrome L. Olanzapine pamoate: a stick in time? A review of the efficacy and safety profile of a new depot formulation of a second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63:140-50.
63. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010;167:181-9.
64. Citrome L. Patient perspectives in the development and use of long-acting antipsychotics in schizophrenia: focus on olanzapine long-acting injection. *Patient Prefer Adherence*. 2009;29:345-55.
65. Owen RT. Olanzapine: a review of rapid and long-acting parenteral formulations. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46:173-81.
66. Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2009;(Suppl):S29-36.
67. Lindenmayer J. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;24:261-7.
68. Cañas F, Möller HJ. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:683-97.
69. Perlis RH, Baker RW, Zárata CA Jr, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1747-53.
70. Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:238-40.
71. Davis MP, Khawam E, Pozuelo L, et al. Management of symptoms associated with advanced cancer: olanzapine and mirtazapine. A World Health Organization project. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002;2:365-76.
72. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:346-50.
73. Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, et al. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;(Suppl 1):S24-32.
74. Winans EA, Janicak PG. IM olanzapine in the treatment of agitation and

- aggression. *Expert Rev Neurother.* 2001;1:28-32.
75. Davis MP, Dickerson ED. Olanzapine: another psychotropic? *Am J Hosp Palliat Care.* 2001;18:129-32.
76. Solomons K, Geiger O. Olanzapine use in the elderly: a retrospective analysis. *Can J Psychiatry.* 2000;45:151-5.
77. Rea RS, Battistone S, Fong JJ, et al. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27:588-94.
78. Gagnon PR. Treatment of delirium in supportive and palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008;2:60-6.
79. Singh D, Forlano R. Olanzapine and delirium: lesson from clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42:433-4.
80. Gupta N, Sharma P, Prabhakar S. Olanzapine for delirium in parkinsonism: therapeutic benefits in lieu of adverse consequences. *Neurol India.* 2004;52:274-5.
81. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med.* 2004;18:184-94.
82. Halil M, Cankurtaran ES, Ozkayar N, et al. Elderly patient with delirium after myocardial infarction. *J Natl Med Assoc.* 2006;98:648-50.
83. Passik SD, Cooper M. Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with olanzapine. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:219-23.
84. Krieger D, Hansen K, McDermott C, et al. Loxapine versus olanzapine in the treatment of delirium following traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2003;18:205-8.
85. Prommer E. Re: Olanzapine-induced delirium. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:119-20.
86. Morgan M, Hackett LP, Isbister GK. Olanzapine overdose: a series of analytically confirmed cases. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:183-6.
87. Arora M, Praharaj SK. Nonfatal suicidal olanzapine overdose: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:190-1.
88. Weizberg M, Su M, Mazzola JL, et al. Altered mental status from olanzapine overdose treated with physostigmine. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:319-25.
89. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry.* 2010;10:43.
90. McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry.* 2010;10:45.
91. Sharma RC, Aggarwal A. Delirium associated with olanzapine therapy in an elderly male with bipolar affective disorder. *Psychiatry Investig.* 2010;7:153-4.
92. Lim CJ, Trevino C, Tampi RR. Can olanzapine cause delirium in the elderly? *Ann Pharmacother.* 2006;40:135-8.
93. Tuglu C, Erdogan E, Abay E. Delirium and extrapyramidal symptoms due to a lithium-olanzapine combination therapy: a case report. *J Korean Med Sci.* 2005;20:691-4.
94. Estfan B, Yavuzsen T, Davis M. Development of opioid-induced delirium while on olanzapine: a two-case report. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:330-2.
95. Morita T, Tei Y, Shishido H, et al. Olanzapine-induced delirium in a terminally ill cancer patient. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:102-3.
96. Samuels S, Fang M. Olanzapine may cause delirium in geriatric patients. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:582-3.
97. Robinson RL, Burk MS, Raman S. Fever, delirium, autonomic instability, and monocytosis associated with olanzapine. *J Postgrad Med.* 2003;49:96.
98. Arnaout MS, Antun FP, Ashkar K. Neuroleptic malignant syndrome with olanzapine associated with severe hypernatremia. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16:279-81.
99. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998;39:422-30.
100. Kim KS, Pae CU, Chae JH, et al. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55:515-9.
101. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the

- treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*. 2002;43:175-82.
102. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30:444-9.
103. Kim SW, Yoo JA, Lee SY, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25:298-302.
104. Rosenstein D. Bioética de la investigación en psiquiatría. Documento presentado en: XXV Congreso Centroamericano de Psiquiatría. 13-15 de abril del 2011. San José, Costa Rica.

Conflictos de interés: El autor manifiesta que no tiene conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 4 de mayo del 2011
Aceptado para publicación: 12 de octubre del 2011

Correspondencia
Ricardo Millán-González
2579-2050, San Pedro de Montes de Oca
San José, Costa Rica
ricardo.millangonzalez@ucr.ac.cr