



ASOCIACIÓN ENTRE EL EMPLEO DE ESTEROIDES Y EL DESARROLLO DE SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO EN EL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA.

AUTORES: Fernández Garrido José Antonio, Gómez Cruz José Miguel, Martínez Zubieta Ricardo, Cerón Díaz Ulises Wilfrido.

Ciudad de México. Febrero de 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASOCIACIÓN ENTRE EL EMPLEO DE ESTEROIDES Y EL DESARROLLO DE SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO EN EL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.

AUTORES: Fernández Garrido José Antonio, Gómez Cruz José Miguel, Martínez Zubieta Ricardo, Cerón Díaz Ulises Wilfrido.

MARCO TEÓRICO.

El DSM V caracteriza al “*delirium*” o síndrome confusional agudo como una alteración de la atención y la conciencia que aparece en poco tiempo, habitualmente unas horas o pocos días, con fluctuaciones a lo largo del día, además de una alteración cognoscitiva adicional que no se explica por otra alteración neurocognoscitiva preexistente, teniendo evidencia de ser una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por sustancias, una exposición a una toxina, o bien, a múltiples etiologías. Se clasifica como agudo si presenta una duración de horas a días o persistente si tiene una duración de semanas a meses¹.

El desarrollo de síndrome confusional agudo ocurre hasta en un 80% de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y es frecuentemente no diagnosticado. Se asocia a diversas condiciones adversas como estancia prolongada en la terapia intensiva, mayor número de días de ventilación mecánica, mayor riesgo de muerte o discapacidad e incluso a desarrollo de disfunción cognoscitiva persistente².

El diagnóstico de síndrome confusional agudo puede resultar complicado. Para su oportuna identificación se han desarrollado dos escalas, las cuales se han mostrado efectivas para establecer diagnóstico. El método de evaluación de “*delirium*” en la unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU) y el listado de cribado de “*delirium*” en la unidad de cuidados intensivos (ICDSC)³. Un meta-análisis realizado en 2012 por Gusmao-Flores y colaboradores demostró que, aunque ambas escalas pueden ser empleadas como herramienta diagnóstica, el CAM-ICU cuenta con una mejor sensibilidad y especificidad. Así mismo, ambas escalas disminuyen su rendimiento cuando se emplean en pacientes con “*delirium*” hipoactivo. El meta-análisis menciona que el CAM-ICU es la herramienta ideal para diagnosticar síndrome confusional agudo en el paciente en estado crítico. El rendimiento de ambas escalas es mejor si son realizadas por un médico con experiencia suficiente en su realización⁴.

El uso de esteroides sistémicos, por diversas causas, puede resultar potencialmente benéfico en algunos pacientes gravemente enfermos, sin embargo, existe la hipótesis de que el uso de corticoesteroides puede generar disfunción del eje límbico-hipotálamico-hipofisiario-adrenal, inhibición del sistema dopaminérgico, o bien, producir un efecto tóxico sobre diferentes regiones cerebrales, particularmente el hipocampo, lo que puede producir trastornos de la memoria y de la atención, favoreciendo la aparición de “*delirium*”⁵. La asociación entre el uso de esteroides y el desarrollo de síntomas psiquiátricos parece ser mayor cuando se emplean dosis que superan los 20 miligramos diarios de prednisona⁶. Aun así, la asociación entre el uso de esteroides y el desarrollo de síndrome confusional agudo continúa siendo controversial. En el año 2014, Matthew P. Schreiber y colaboradores publicaron un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con lesión pulmonar aguda que habían sido tratados con esteroides, concluyendo una asociación significativa entre el uso de corticoesteroides y el desarrollo de “*delirium*”⁷. En forma contraria, Annemiek E. Wolters y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte prospectivo publicado en diciembre de

2015 en pacientes en estado crítico de una unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica, no encontrando una asociación entre el uso de esteroides y el desarrollo de síndrome confusional agudo⁸. El motivo de la realización del siguiente estudio es tratar de definir si existe una asociación entre el empleo de corticoesteroides sistémicos y el desarrollo de síndrome confusional agudo en el enfermo en estado crítico.

JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad, el uso de esteroides sistémicos en el paciente crítico se encuentra plenamente justificado para un buen número de condiciones clínicas. A pesar de sus efectos antiinflamatorios, el uso de estos fármacos ha sido constantemente asociado como un factor de riesgo para desarrollar “*delirium*” y otros síntomas psiquiátricos en el paciente hospitalizado⁹. A pesar de ello, la evidencia que existe entre la posible asociación entre el uso de corticoesteroides sistémicos y la aparición de síndrome confusional agudo aún resulta poco clara y ha sido documentada mayoritariamente en reportes de caso, donde además siempre existen un buen número de variables confusoras, como pueden resultar la condición basal del paciente, el empleo de otros fármacos, o el antecedente de supresión de alguna toxicomanía en el enfermo¹⁰. En el paciente crítico el incremento en el empleo de corticoesteroides sistémicos puede verse relacionado con la alta incidencia de “*delirium*” en las unidades de terapia intensiva, y el médico especialista en cuidados críticos debe estar consciente del riesgo que puede suponer para el enfermo la utilización de estos medicamentos. A pesar del gran número de variables confusoras que pueden existir para determinar la relación existente entre el empleo de corticoesteroides sistémicos y la aparición de síndrome confusional agudo, es factible determinar una asociación, lo que justifica la realización de este trabajo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

- ¿En el paciente en estado crítico el empleo de esteroides sistémicos incrementa la posibilidad de desarrollar síndrome confusional agudo?

OBJETIVOS.

Objetivo primario.

- Determinar si el uso de esteroides sistémicos a dosis iguales o superiores a 20 mg de prednisona incrementa la posibilidad de desarrollar síndrome confusional agudo en el enfermo en estado crítico.

HIPÓTESIS.

El uso de esteroides sistémicos a dosis iguales o superiores a 20 mg diarios de prednisona incrementa el riesgo de desarrollar síndrome confusional agudo en el enfermo en estado crítico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Estudio de cohorte retrospectiva, a realizarse en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Español de México.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Español de México entre el primero de marzo de 2017 y el primero de diciembre de 2017, con estancia en la unidad mayor a 48 horas.
- Pacientes que hayan sido expuestos a tratamiento con esteroides sistémicos, a dosis promedio igual o mayor a 20 mg diarios de prednisona.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados con síndrome confusional agudo por un médico especialista en cuidados intensivos, o bien, por un médico con especialidad en psiquiatría.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo mayor de cualquier etiología.
- Pacientes posoperados de cirugía neurológica.
- Pacientes que hayan presentado síndrome confusional agudo previo a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.
- Pacientes con administración de esteroides previo al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Variables.

- Variable dependiente: “*delirium*”, síndrome confusional agudo.
- Variable independiente: uso de esteroides (prednisona a dosis de 20 mg) o superior.
- Covariables: sexo, edad, score SOFA al ingreso, choque séptico al ingreso, hipoxemia moderada-severa por más de 48 horas, infusión de opiáceo por más de 48 horas, infusión de benzodiazepinas por más de 48 horas.

Definición de variables.

Síndrome confusional agudo, “*Delirium*”: alteración de la atención y la conciencia que aparece en poco tiempo, habitualmente unas horas o pocos días, con fluctuaciones a lo largo del día, además de una alteración cognoscitiva adicional que no se explica por otra alteración neurocognoscitiva preexistente, teniendo evidencia de ser una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por sustancias, una exposición a una toxina, o bien, a múltiples etiologías¹.

Esteroides: compuestos orgánicos derivados del núcleo del cicloperhidrofenantreno o esterano, que se compone de vitaminas y hormonas formando cuatro anillos fusionados, tres con seis átomos y uno con cinco. Esta estructura básica se modifica por la adición de diversos grupos funcionales, como carbonilos e hidroxilos o cadenas hidrocarbonadas. Muchos de ellos, tienen actividad y empleo de tipo farmacológico¹⁴.

Score SOFA: Escala cuyas siglas significan evaluación secuencial de falla orgánica, que en forma simple y objetiva permite el cálculo del número y la severidad de disfunción orgánica, mediante la evaluación de seis sistemas (respiratorio, hematológico, hepático, cardiovascular, renal y neurológico)¹¹.

Choque séptico: Disfunción orgánica que pone en riesgo la vida causada por una respuesta mal regulada del huésped a la infección, en la cual se produce disfunción circulatoria, celular y metabólica, asociada con un incremento en el riesgo de mortalidad. Clínicamente se caracteriza como hipotensión refractaria a la administración de líquidos, con necesidad de empleo de vasopresor¹².

Insuficiencia respiratoria moderada-severa: presencia de una relación PaO₂/FiO₂ por debajo de 200 mmHg¹³.

Infusión de opiáceo por más de 48 horas: administración de algún fármaco derivado del opio (morfina, fentanilo, sufentanilo), mediante bomba de administración continua, por más de 48 horas.

Infusión de benzodiazepina por más de 48 horas: administración de algún fármaco caracterizado en su estructura química por la presencia de un anillo de benceno unido a uno de diazepina, mediante bomba de administración continua, por más de 48 horas.

Recolección de los datos.

Se obtuvo de la base de datos de la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México el registro de los pacientes ingresados entre el primero de marzo del 2017 y el primero de diciembre del mismo año. Se recabó en una hoja de recolección de datos en Excel, de acuerdo con el expediente clínico, la identificación del paciente, la edad, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, la presencia o no de tratamiento con esteroides sistémicos, y en caso de haber recibido este tratamiento, la dosis promedio de esteroide recibida durante la estancia en terapia intensiva (convertida a dosis promedio de prednisona), y la fecha exacta de inicio de tratamiento. Se estableció también el SOFA al ingreso a cuidados intensivos, la presencia de hipoxemia moderada o severa por más de 48 horas (estableciendo fecha de inicio y resolución de la hipoxemia), si el paciente tuvo diagnóstico de choque séptico al ingreso, infusión de algún opiáceo por más de 48 horas (estableciendo momento exacto de inicio y de suspensión), o infusión de benzodiazepinas por más de 48 horas (estableciendo momento exacto de inicio y de suspensión). De acuerdo con el análisis del expediente se eliminó a los pacientes que cumplieron con algún criterio de exclusión, y se determinó que pacientes fueron diagnosticados con síndrome confusional agudo posterior al inicio del tratamiento sistémico con esteroides, estableciendo la fecha exacta de diagnóstico. Los pacientes que recibieron una dosis promedio menor a 20 mg de prednisona durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, o bien, aquellos que recibieron dexametasona (por su pobre penetración de la barrera hematoencefálica) fueron considerados como sujetos sin exposición a esteroide sistémico.

Consideraciones éticas del estudio.

Por tratarse de un estudio de cohorte retrospectiva, el estudio no requirió de consentimiento informado.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables numéricas (edad, escala SOFA y dosis de prednisona) se expresaron mediante promedio y desviación estándar; mientras que las variables cualitativas se resumieron con conteos y porcentajes.

Se calculó la frecuencia de pacientes que recibieron medicamentos (esteroides, opiáceos y benzodiazepinas) y la frecuencia de pacientes con choque séptico, delirio o hipoxemia.

Se realizó un análisis bivariado, para comparar las características entre los sujetos que presentaron “delirium” y los pacientes sin “delirium”. Las variables numéricas fueron contrastadas mediante la prueba *t* de Student, mientras que las variables categóricas se compararon mediante la prueba χ^2 .

Finalmente, para evaluar la asociación entre los esteroides y el “delirium” se utilizó un modelo multivariado de regresión logística no condicional, donde las co-variables incluidas fueron sexo, edad, escala SOFA, opiáceos, benzodiazepinas, así como los eventos de choque séptico e hipoxemia. A través de este modelo se obtuvo la razón de momios ajustada (RMA), con Intervalos de Confianza al 95% y valor de *p*.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo utilizando el programa Stata versión 13.

RESULTADOS.

Características generales de los sujetos en estado crítico

Un total de 147 sujetos en estado crítico cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio. El 56.6% fueron hombres y 43.5% mujeres. El promedio de edad fue de 65.3 años y el promedio de la escala SOFA fue de 6.1 puntos (**tabla 1**).

El 36.7% de los sujetos recibió esteroides, 35.4% recibió opiáceos y 10.2% benzodiazepinas. El promedio de dosis de prednisona recibida por los pacientes fue de 42.4 mg. En relación a los eventos adversos, la frecuencia de choque séptico fue de 28.6%, la de “delirium” de 26.5% y la de hipoxemia de 19.7% (**Gráfica 1**).

Tabla 1. Características generales de los sujetos en estado crítico

Característica	n=147
Sexo	
Masculino	83 (56.5 %)
Femenino	64 (43.5 %)
Edad, años	65.3 ± 18
Escala SOFA, puntos	6.1 ± 2.9
Medicamentos recibidos	
Esteroides	54 (36.7 %)
Dosis de prednisona, mg	42.4 ± 58.2
Opiáceos	52 (35.4 %)
Benzodiazepinas	15 (10.2 %)
Eventos	
Choque séptico	42 (28.6 %)

Delirium	39 (26.5 %)
Hipoxemia	29 (19.7 %)

Los datos se muestran como número (%) o promedio \pm desviación estándar

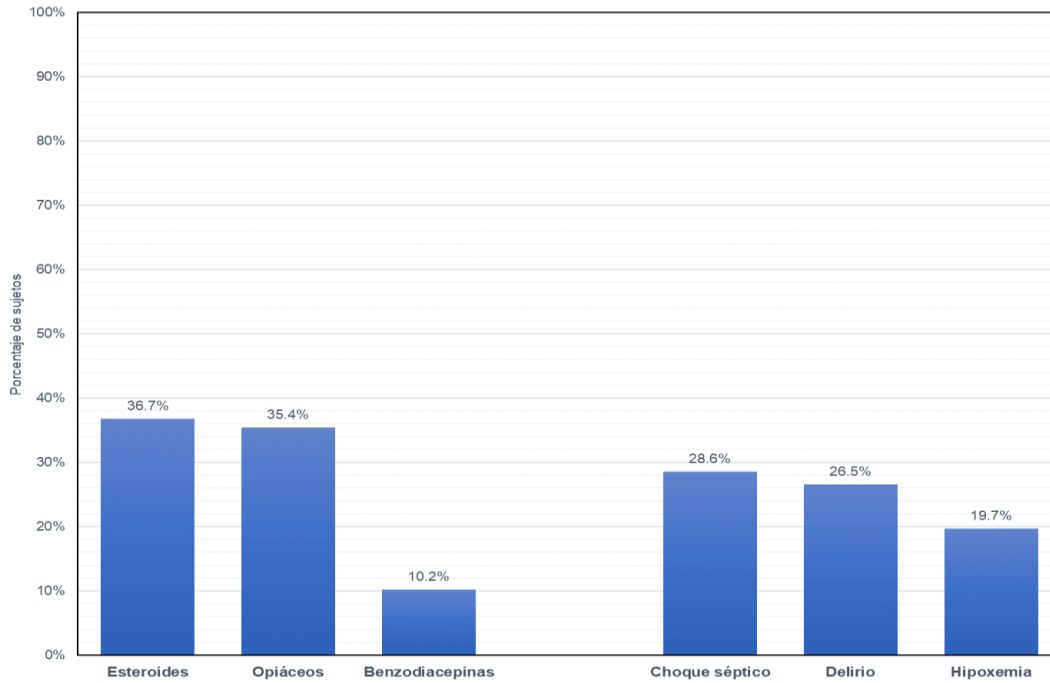


Gráfico 1. Medicamentos y eventos en los sujetos en estado crítico

Características de acuerdo a la presencia de “delirium”.

Al comparar las características de los sujetos con y sin “delirium” se observó que el primer grupo tuvo un mayor porcentaje de uso de prednisona (59% vs 28.7% $p=0.001$) y mayor uso de opiáceos (56.4% vs 27.8%, $p=0.001$) (**Gráfico 2**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación al sexo, edad, escala SOFA, dosis de prednisona (**Gráfico 3**), uso de benzodiazepinas, hipoxemia y choque séptico.

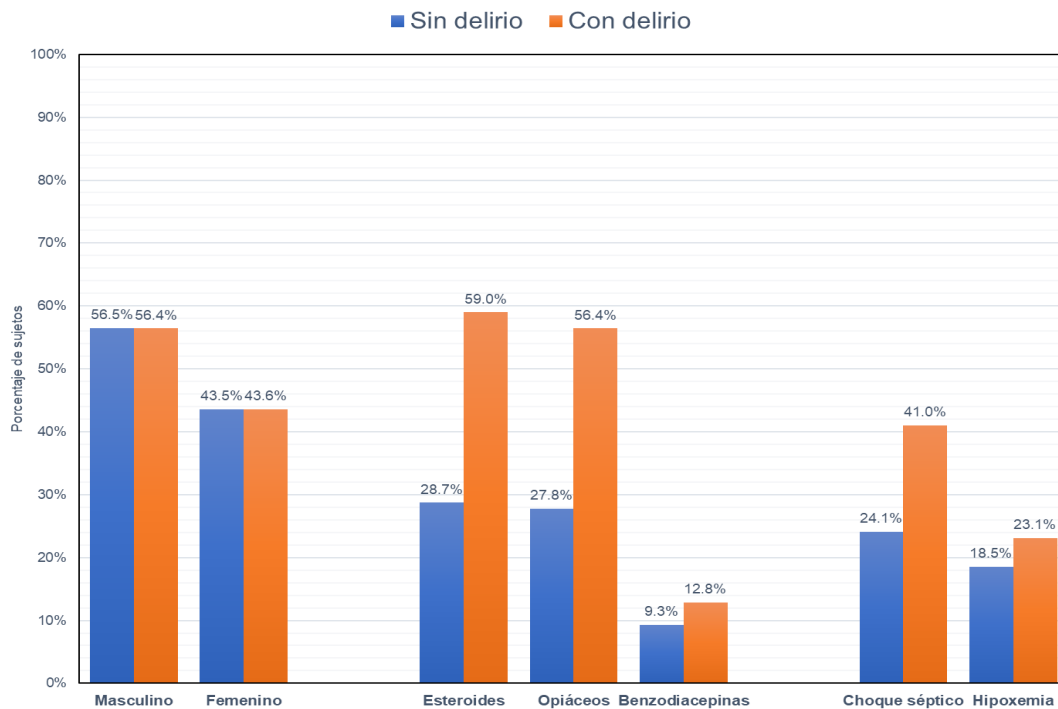
Los resultados del análisis bivariado se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características generales de los sujetos en estado crítico, de acuerdo a la presencia de “delirium”

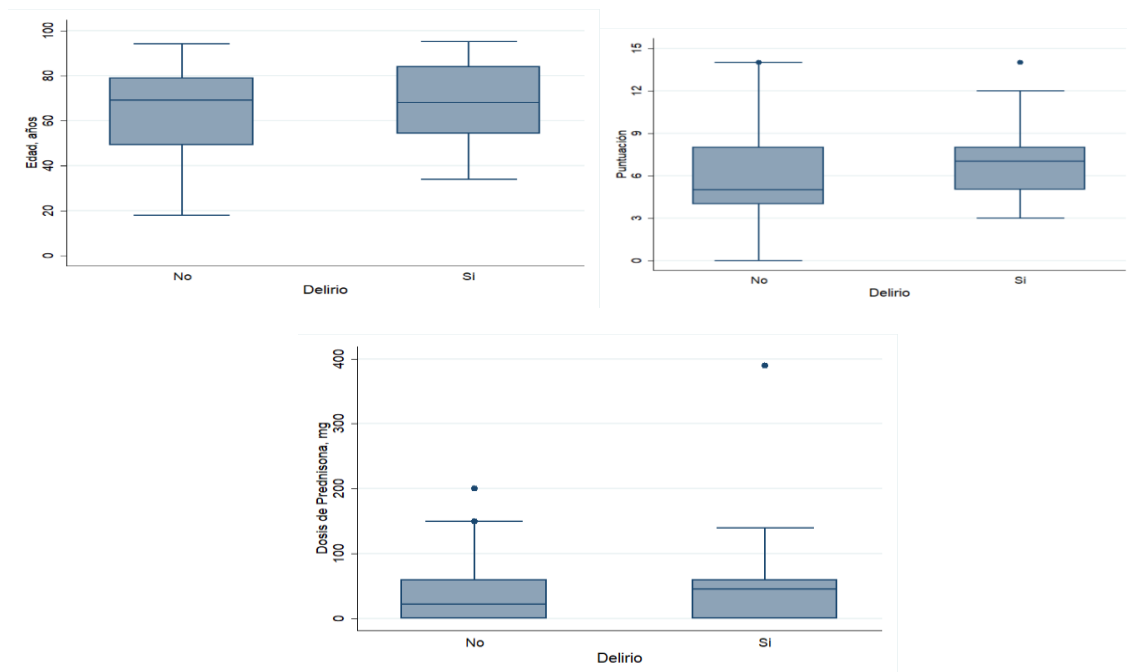
Característica	Con delirium	Sin delirium	p
N	39	108	

Sexo			
Masculino	22 (56.4 %)	61 (56.5 %)	
Femenino	17 (43.6 %)	47 (43.5 %)	0.994
Edad, años			
	68.6 ± 16.8	64.2 ± 18.3	0.188
Escala SOFA, puntos			
	6.8 ± 2.4	5.8 ± 3	0.051
Medicamentos recibidos			
Esteroides	23 (59 %)	31 (28.7 %)	0.001*
Dosis de prednisona, mg	54.7 ± 74.3	33.7 ± 42.4	0.139
Opiáceos	22 (56.4 %)	30 (27.8 %)	0.001*
Benzodiacepinas	5 (12.8 %)	10 (9.3 %)	0.529
Eventos			
Choque séptico	16 (41 %)	26 (24.1 %)	0.117
Hipoxemia	9 (23.1 %)	20 (18.5 %)	0.540

Los datos se muestran como número (%) o promedio ± desviación estándar
Valor de p mediante prueba X² o t de Student. *p<0.05



Gráfica 2. Distribución de las características de los sujetos, de acuerdo a la presencia de "delirium"



Gráfica 3. Diferencias de la (A) edad, (B) escala SOFA y (C) dosis de prednisona, de acuerdo a la presencia de “delirium”

Asociación entre el “delirium” y las características de los sujetos.

En el último paso del análisis, se realizó un modelo multivariado de regresión logística condicional para evaluar la asociación entre la presencia de “delirium” y el uso de esteroides, ajustado por las diferentes covariables.

Se observó una asociación entre el “delirium” y el uso de esteroides (RMa 2.8 IC95% 1.17-6.71) y opiáceos (RMa 2.6 IC95% 1.04-6.52).

Los resultados del análisis multivariado mediante regresión logística, se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Asociación entre las características de los sujetos en estado crítico y el “delirium”

Característica	RMa (IC95%)	p
Sexo masculino	0.96 (0.42-2.20)	0.924
Edad, años	1.01 (0.99-1.04)	0.381
Escala SOFA, puntos	1.09 (0.94-1.27)	0.236
Medicamentos recibidos		

Esteroides	2.80 (1.17-6.71)	0.021*
Opiáceos	2.60 (1.04-6.52)	0.042*
Benzodiacepinas	1.53 (0.43-5.38)	0.511
Eventos		
Choque séptico	1.25 (0.52-3.01)	0.616
Hipoxemia	0.47 (0.16-1.43)	0.184

Modelo multivariado de regresión logística no condicional
 RMa: Razón de momios ajustada; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. *p<0.05

DISCUSIÓN.

Este estudio retrospectivo, que evaluó 147 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Español de México, demostró una asociación independiente significativa entre el uso de esteroides sistémicos y el desarrollo de síndrome confusional agudo. El uso de opiáceos en infusión por más de 48 horas también se encontró asociado de manera independiente con el desarrollo de “*delirium*”.

El uso de esteroides sistémicos es muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos, para muy diversas situaciones clínicas. Para cada una de ellas existen diferentes niveles de evidencia. En nuestro ensayo, el 36.7% de los sujetos recibió tratamiento con esteroides sistémicos. Aunque estos fármacos pueden resultar de gran utilidad en un buen número de circunstancias, su utilización no está exenta de complicaciones, lo que motiva la necesidad de una mejor evaluación comparativa entre los riesgos y beneficios al emplearlos en la terapéutica de alguna patología.

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con otros realizados previamente. Por citar un ejemplo, Fardet y colaboradores realizaron un estudio de cohorte multicéntrico, en donde 52.5% de los pacientes que recibieron una dosis equivalente a 20 mg de prednisona al día presentaron algún síntoma neuropsiquiátrico^{15, 16}. A pesar de que la presencia de hipoxemia no resultó ser un factor de asociación independiente significativo para el desarrollo de “*delirium*”, nuestro estudio demostró un resultado similar al realizado por Schreiber y colaboradores, en donde el uso de esteroides en pacientes con lesión pulmonar aguda resultó estar asociado con la presencia de síndrome confusional agudo⁷. Es importante mencionar que existen estudios clínicos que no han logrado demostrar una asociación entre el uso de esteroides y el desarrollo de “*delirium*”. El más importante de ellos es el realizado por Wolters y colaboradores en una unidad de cuidados intensivos polivalente⁸.

En nuestro estudio, las características generales de los sujetos tuvieron poca relación con la presencia o ausencia de “*delirium*”. Nuevamente solo la presencia de opiáceos y esteroides tuvo una

asociación significativa. Es importante hacer notar, sin embargo, que la escala de evaluación de daño multiorgánico SOFA estuvo muy cerca de obtener un valor estadísticamente significativo. Queda entonces el cuestionamiento de la relevancia de esta variable, la cual probablemente pudo haber adquirido relevancia estadística en una muestra más numerosa de pacientes.

Nuestro estudio clínico también logró demostrar una importante asociación entre el uso de opiáceos y el desarrollo de “*delirium*”. Se ha demostrado en diversos estudios clínicos que el uso de benzodiacepinas se asocia con el desarrollo de síndrome confusional agudo¹⁷, sin embargo, el uso de este tipo de fármacos se ha limitado cada vez en las unidades de cuidados intensivos, debido a sus efectos adversos a nivel de sistema nervioso central y otros órganos. En la unidad de cuidados intensivos donde se realizó este estudio clínico, el uso de benzodiacepinas se ha limitado a situaciones clínicas muy concretas, por ello no es de extrañar que su utilización no haya adquirido relevancia estadística en el desarrollo de “*delirium*”.

Es importante reconocer las limitaciones con las que cuenta este estudio clínico. Por ser de tipo retrospectivo, debe considerarse que aunque la recolección de los datos se realizó de forma detallada y con una verificación sistematizada de los expedientes clínicos, el diagnóstico de “*delirium*” se consignó únicamente de acuerdo con la revisión de las notas de evolución de los pacientes. En varias de ellas no se especifica el método por el cual se llegó al diagnóstico. A pesar de que todos los pacientes incluidos en la base de datos fueron valorados por un médico intensivista, o bien, un especialista en psiquiatría, la falta de uniformidad en los criterios de diagnóstico pudiera haber generado que algunos pacientes incluidos en la base de datos hayan sido considerados en “*delirium*” en forma errónea. Así mismo, es posible que algunos pacientes hayan presentado “*delirium*” y este no se haya consignado en la nota de seguimiento del paciente. Nuestro estudio tomó en cuenta las variables confusoras que creemos mayormente implicadas en el desarrollo de “*delirium*”, sin embargo, reconocemos que algunas otras variables, como otros fármacos, estado de supresión de sustancias de abuso, por citar algunas, no fueron consideradas en el análisis, lo cual también pudo haber influido en los resultados. A pesar de ello, consideramos que la población analizada y las variables confusoras evaluadas, son suficientes para reconocer este estudio clínico como una contribución valiosa.

CONCLUSIONES.

Este estudio clínico retrospectivo que evaluó 147 pacientes en estado crítico mostró una asociación entre el uso de esteroides sistémicos y el desarrollo de síndrome confusional agudo, incluso después de considerar un número importante de variables confusoras. Los resultados deben motivar la realización de un nuevo estudio clínico prospectivo que evalúe el efecto de estos fármacos como condicionantes de “*delirium*”, y motivar a los médicos clínicos para realizar un adecuado análisis riesgo-beneficio al emplear esteroides sistémicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- APA. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM V. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013. P. 319-358.
- 2.- Pandharipande P, Patel M, Barr J. Management of pain, agitation and delirium in critically ill patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124 (3): 114-123.

- 3.- Reade MC, Phil D, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370:444-54.
- 4.- Gusmao Flores D, Figueira Salluh JI, Ávila Chalhub R, Quarantini LC. The confusión assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care* 2012, 16:R115.
- 5.- Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, et al: Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008; 65:229–238.
- 6.- Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65:549–560.
- 7.- Schreiber MP, Colantuoni E, Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Chen KF, Shanholtz C, et al. Corticosteroids and transition to delirium in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):1480-6.
- 8.- Wolters AE, Veldhuijzen DS, Zaal IJ, Peelen LM, Diederik VD, Devlin JW, et al. Systemic Corticosteroids and Transition to Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015 Dec;43(12):e585-8.
- 9.- Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses- caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43(3):183–194.
- 10.- Sirois F. Steroid psychosis: a review. *General Hospital Psychiatry* 25 (2003) 27–33.
- 11.- Jones A, Trzeciak S, Kline J. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009 May ; 37(5): 1649–1654.
- 12.- Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy Mitchell, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Critical Care Medicine*: March 2017 - Volume 45 - Issue 3 - p 486–552.
- 13.- Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012. Jun 20;307(23):2526-33.
- 14.- Hilal-Dandan R, Brunton L. *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica.* 2ª edición. Editorial McGraw Hill. 2015.
- 15.- Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Genereau T, Toledano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *The British journal of dermatology.* 2007; 157(1):142–148. [PubMed: 17501951]
- 16.- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry.* 2012; 169(5):491–497.

