

CORTICOIDES PARA MEJORAR LA MORTALIDAD EN CHOQUE SEPTICO  
(REVISION NARRATIVA CON RIGOR METODOLOGICO)

CRISTIAN SANCTUS ANGELUZ BELTRAN LOPEZ  
WILLIAM FERNANDO GONZALEZ DAGUA

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADOS  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
POPAYAN – CAUCA  
2012 - 2013

# CORTICOIDES PARA MEJORAR LA MORTALIDAD EN CHOQUE SEPTICO

CRISTIAN SANCTUS ANGELUZ BELTRAN LOPEZ  
WILLIAM FERNANDO GONZALEZ DAGUA

Revisión Narrativa con Rigor Metodológico

Tutor: Dr. HERNANDO VARGAS URICOECHEA  
Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología, Msc en  
Epidemiología. Doctor en ciencias Biomédicas. Docente Departamento de  
Medicina Interna Universidad del Cauca.

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADOS  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
POPAYAN – CAUCA  
2012 - 2013

**CORTICOIDES PARA MEJORAR LA MORTALIDAD EN CHOQUE SEPTICO  
(REVISION NARRATIVA CON RIGOR METODOLOGICO)**

Beltrán Cristyan\*, González William\*\*, Vargas Hernando\*\*\*



Universidad  
del Cauca

## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO .....	2
EVALUACION.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
1. ANTECEDENTES.....	8
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	13
3. METODOS.....	14
3.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISION.....	14
3.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS.....	14
3.1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES.....	14
3.1.3 TIPOS DE INTERVENCION .....	16
3.1.4 TIPOS DE MEDICION DE RESULTADOS.....	16
3.2 METODOS DE BUSQUEDA DE ESTUDIOS .....	17
3.3 RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS .....	17
3.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	17
3.3.2 EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	18
3.3.3 EXTRACCION DE DATOS .....	29
3.3.4 ANALISIS DE DATOS .....	31
4. RESULTADOS .....	32
4.1 DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS .....	32
4.1.1 RESULTADOS DE LA BUSQUEDA .....	32
4.1.2 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	33
4.1.3 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS .....	41
4.2 EFECTO DE LAS INTERVENCIONES .....	63
4.2.1 CENTROS DE REALIZACION DE LOS ESTUDIOS .....	63
4.2.2 EDAD DE LOS PARTICIPANTES .....	63
4.2.3 DESCRIPCION DE LOS PARTICIPANTES .....	63
4.2.4 CONTROL .....	64

4.2.5 TRATAMIENTO .....	64
4.2.6 MENCION DE DEFINICIONES .....	64
4.2.7 EFECTO DE LA INTERVENCION EN MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA A 28 DIAS.....	64
4.2.8 EFECTO DE LA INTERVENCION EN LA REVERSIÓN DEL CHOQUE SÉPTICO.....	65
4.2.9 EFECTO DE LA INTERVENCION EN LA DURACIÓN DE LA ESTADÍA EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO .....	66
5. DISCUSION.....	67
6. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	70
6.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA .....	70
6.2 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN .....	70
7. AGRADECIMIENTOS.....	71
8. TABLAS Y GRAFICOS .....	72
9. CONFLICTOS DE INTERES .....	73
10. FINANCIACION .....	74
REFERENCIAS .....	75
PRODUCTO PRINCIPAL (ARTICULO ORIGINAL).....	81

**[Revisión Narrativa con Rigor Metodológico]**

## **Corticoides para mejorar la mortalidad en choque séptico**

Beltrán Cristyan\*, González William\*\*, Vargas Hernando\*\*\*

(\*) Residente Medicina Interna – Universidad del Cauca – Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, Colombia.

(\*\*) Residente Medicina Interna – Universidad del Cauca – Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, Colombia.

(\*\*\*) Especialista en Medicina Interna – Endocrinólogo – Epidemiólogo – Doctor en ciencias Biomédicas - Universidad del Cauca, Popayán, Cauca, Colombia. – Universidad Javeriana, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

Fecha de la Revisión: 2012-2013.

Contacto:

e-mail: wmedico@hotmail.com

## EVALUACION

Nota de aceptación:

---

---

---

---

---

---

Firma del Jurado

---

Firma del Jurado

---

Firma del Jurado

---

Firma del Jurado

Popayán, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

La sepsis es un síndrome clínico que complica infecciones severas, cuya incidencia es muy alta. Los corticoides han sido un objetivo particular de análisis por su amplia influencia en la respuesta inmunológica de estos pacientes. Existen discrepancias respecto a la indicación de los corticoides en el choque séptico. Esta revisión realiza una búsqueda actualizada de la evidencia respecto al efecto corticoide sobre la mortalidad en pacientes con choque séptico, entre otros resultados.

### OBJETIVO

Determinar la eficacia de los corticoides en la mortalidad global de los pacientes en choque séptico.

### ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

La búsqueda se hizo en la base de datos MEDLINE, desde enero de 2002 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados.

### EXTRACCIÓN Y ANALISIS DE LOS DATOS

La selección de los estudios se realizó por parte de dos revisores independientemente. Para evaluación de sesgos se evitó el uso de escalas con puntuación resumen.

### RESULTADOS

A los 28 días, no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes en los dos grupos de estudio. No se encontró reducción significativa en la mortalidad. El momento de la retirada vasopresor fue más corto en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo.

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los corticoides no impactaron la mortalidad a 28 días por todas las causas en el choque séptico en el global de los pacientes. La reversión de la condición de choque fue más rápida y la duración media en UCI fue más corta en los pacientes con manejo corticoide.



## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Sepsis is a clinical syndrome that complicates severe infections, whose incidence is very high. Corticosteroids have been a particular object of analysis for its wide influence on the immune response in these patients. There are discrepancies regarding the indication of corticosteroids in septic shock. This review takes an updated search of evidence regarding corticosteroid effect on mortality in patients with septic shock, among other results.

### **OBJECTIVE**

To determine the efficacy of corticosteroids in overall mortality in septic shock patients.

### **SEARCH STRATEGY**

A search was conducted in MEDLINE database from January 2002 to February 2013, including randomized controlled trials.

### **EXTRACTION AND DATA ANALYSIS**

The selection of studies was performed by two reviewers independently. For assessment of bias was avoided using scales with scoring summary.

### **RESULTS**

At 28 days, there was no significant difference in mortality between patients in the two study groups. There was no significant reduction in mortality. The time of removal was shorter vasopressor treatment group compared to placebo.

### **AUTHOR'S CONCLUSIONS**

Corticosteroids did not impact on 28-day mortality from all causes in septic shock in patients overall. Reversing the crash condition was faster and the average length was shorter ICU patients on steroid use.

## 1. ANTECEDENTES

La sepsis es un síndrome clínico que complica infecciones severas.(1) Se caracteriza principalmente por signos cardinales y claros de inflamación como lo son la vasodilatación, el aumento en el número de leucocitos y de la permeabilidad microvascular, lo cual sucede incluso en tejidos que son distantes al sitio primario de la infección.(2) Es una respuesta sistémica que conduce con el tiempo a sepsis grave, caracterizada por disfunción orgánica aguda o choque séptico, reconocido como una situación de sepsis severa con disminución en las cifras de presión arterial que no se recupera con el uso de líquidos endovenosos.(2) La sepsis es un problema de salud importante y uno de sus principales problemas en la actualidad, es que se tiende a subestimar.(3) Grandes estudios epidemiológicos han permitido conocer que la sepsis se perfila como un trastorno definitivamente común, ya que su frecuencia y la tasa de mortalidad es muy superior a otras enfermedades que incluso generan mayor conciencia e impacto público, como lo son el SIDA y el cáncer de mama.(4) Es un motivo muy frecuente de hospitalización ya que nivel global se considera como responsable de hasta un 2% de las hospitalizaciones.(3) El cuidado de estos pacientes genera un impacto económico gigantesco para la sociedad y es mucho mayor incluso que el provocado por otras enfermedades agudas en las distintas áreas de hospitalización y unidades de cuidados intensivos (UCI).(3) Una de las principales dificultades es que el impacto en países en desarrollo es parcialmente conocido, ya que no existen bases de datos o estudios que informen de manera completa y veraz sobre este grave problema.(5) Adicionalmente se han encontrado discrepancias en la definición de los criterios clínicos y epidemiológicos de diagnóstico de sepsis en esos países subdesarrollados, por lo cual existe un sesgo importante respecto a la realidad de esta patología.(5) En ese punto, el síndrome séptico y sus formas graves como lo son la sepsis grave y el choque séptico, son problemas de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año, matando aproximadamente al 25% de quienes lo padecen y peor aún incrementan su incidencia paulatinamente.(6)

La velocidad y la oportunidad de inicio de terapias para intentar controlar y manejar estas entidades tiene un gran impacto en el resultado final.(6) La incidencia de sepsis grave en países industrializados es cercana a 100 casos por cada 100,000 habitantes, con una mortalidad a corto plazo que va del 20 al 50% en las distintas series.(4) Por lo general a causa de muerte de estos pacientes es

la severa hipotensión o la falla orgánica múltiple progresiva y fulminante.(2) Dada esta trascendente importancia, las investigaciones en los últimos 50 años se han dirigido a explorar los mecanismos fisiopatológicos del choque y por supuesto, las intervenciones potenciales de dichos mecanismos.(7) De todo lo estudiado, los corticoesteroides han sido un objetivo particular de análisis, debido al conocimiento de su amplia influencia y el protagonismo en la respuesta inmunológica de estos pacientes. Hoy por hoy existe claridad en distintas definiciones relacionadas al síndrome séptico, términos como sepsis sepsis severa, choque séptico, falla orgánica múltiple, los cuales se encuentran claramente descritos y puntualizados en las distintas guías vigentes.(2)

Se sabe que el hipotálamo de forma continua integra distintos estímulos del organismo y secreta una serie de hormonas entre las cuales está la corticotropina. Pese a esta gran importancia del hipotálamo, su homeostasis no se trata en los pacientes críticos. La corticotropina favorece la producción de hormona adrenocorticotrópica por la hipófisis anterior, que a su vez favorece la secreción de cortisol por parte de las glándulas adrenales. Ese cortisol tiene un efecto de retroalimentación sobre ese eje hipotálamo hipófisis adrenal.(8) Normalmente los niveles de cortisol están entre 5 a 24 mcg/dL, con una gran variabilidad dependiendo de la hora del día. Dicho nivel es modificado en variaciones diurnas y es muy oscilante dependiendo de estrés fisiológico y no fisiológico, que lleva a un incremento en los niveles del cortisol, llegando a niveles tan altos como 40 a 50 mcg/dL.(9-15) Adicionalmente el estrés fisiológico y no fisiológico conlleva a una serie de alteraciones en el organismo, debido a los cambios del nivel de cortisol, que son de suma importancia en los pacientes críticos.(16-23) Entre dichos cambios se enumeran la disfunción renal que lleva a un aumento en la vida media y de la circulación del cortisol, disminución en globulina transportadora de cortisol y albúmina, que normalmente son las principales transportadoras de esta hormona, con el resultado de generar incrementos en el cortisol libre que actúa como una hormona con actividad fisiológica.(24) Adicionalmente la presencia de citoquinas inflamatorias aumentan la afinidad de los receptores glucocorticoides, inhiben la inactivación glucocorticoide y aumenta la conversión periférica de precursores de cortisol. Todos esos hallazgos mencionados hacen que la disponibilidad del cortisol no aumente lo suficiente respecto a la exigente demanda, situación cuya fisiología no se encuentra claramente dilucidada, tanto así que el punto de vista para muchos investigadores los niveles de cortisol sérico pueden determinar un valor predictivo de mortalidad en pacientes con choque séptico, mecanismo que está en directa relación con las alteraciones fisiopatológicas mencionadas.(25-30) Se ha interrogado entonces con esta situación un estado de relativa insuficiencia adrenal, definida como la incapacidad del organismo para suplir los requerimientos de glucocorticoides en una condición de choque séptico, situación que no ha sido del todo definida y es controvertida para muchos investigadores ya que se menciona un estado de insuficiencia adrenal que no es absoluta, sino una deficiencia funcional o relativa.(31)

Adicionalmente a estas dificultades conceptuales, se han agregado dudas trascendentales como lo son el momento y la indicación adecuada para el inicio de la suplementación corticoide en un paciente con choque séptico, además de la dosis y terapias adicionales a considerar.(32-52)

Hace 30 años, tres estudios realizados con rigidez metodológica fueron publicados y generaron un importante cambio en la concepción respecto a la utilización de los corticoides en choque séptico.(53-59) Ninguno de los tres estudios encontró un beneficio claro en la mortalidad y tan sólo uno de ellos mostró una disminución en la duración del estado de choque asociado directamente con la administración de los corticoides.

La mayoría de los estudios realizados en este periodo de tiempo que tenían rigidez metodológica e investigativa adecuada, midieron esa mortalidad en un periodo de 28 días luego del ingreso al área en estudio, por cualquier causa. En algún momento la medición se realizó en un periodo más corto (14 días).(60)

En su momento, todos ellos utilizaron dosis altas de corticoide durante un lapso de tiempo breve. El interés por el efecto de los corticoides en el tratamiento de choque séptico tuvo una renovación importante aproximadamente hace 20 años, momento en el que los estudios se centraron en utilizar dosis más pequeñas y en su momento definidas como más fisiológicas, por un tiempo prolongado. Tres ensayos pequeños realizaron la comparación entre el uso de corticoides y el uso de placebo en pacientes con choque séptico, encontrando una importante reducción en la duración del estado de choque asociado al grupo que utilizó los corticoides. Por supuesto los estudios eran pequeños y no superaban un total de 30 o 40 pacientes en cada uno de ellos.(61-63) En un estudio multicéntrico, realizado en Francia, 300 pacientes fueron estudiados y se asignaron a recibir placebo o Corticoide en forma de Hidrocortisona a una dosis de 50 mg cada seis horas más Fludrocortisona 50 mg una vez al día.(59) Sobre la base de una dosis alta, denominada como aquella cercana a 250 mcg, se realizó una prueba de estimulación con adrenocorticotrofina de tal forma que los pacientes se clasificaron como aquellos que tenían una adecuada reserva adrenal, o los que tenían una reserva adrenal insuficiente si su aumento en el cortisol sérico era mayor o menor de 9 mcg/dL respectivamente. Se encontró que entre todos los pacientes, aquellos que recibieron Corticoide disminuyeron su mortalidad a 28 días con una diferencia de 55% versus 61%. Entre los pacientes definidos con reserva adrenal insuficiente, la administración de corticoide disminuyó la mortalidad a 28 días (53% frente a 63%). La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad hospitalaria también se vieron disminuidas en el grupo de corticoides, así como también la necesidad de mayor duración del soporte vasopresor. Los que se definieron con reserva adrenal adecuada, no tuvieron ningún cambio en la mortalidad o en el tiempo de requerimiento de vasopresor. Este ensayo fue duramente criticado pues se llegó a una alta mortalidad en el grupo de placebo y

definitivamente los métodos estadísticos utilizados para describir los resultados no tuvieron una rigidez adecuada.(61-63)

La asociación entre el uso de corticoides y una mejoría en la mortalidad fue apoyada por dos meta análisis posteriores.(27, 64) Sin embargo ningún beneficio significativo se observó en el gran ensayo Corticus, publicado en 2008, fecha posterior a la de los meta análisis. Corticus asignó al azar a 499 pacientes con choque séptico a recibir Hidrocortisona o placebo por vía endovenosa cada seis horas durante cinco días seguido de un régimen de disminución.(65) Sobre la base de una dosis alta de 250 mcg se llevó a cabo la prueba de estimulación con adrenocorticotropina y también se definieron pacientes con reserva adrenal insuficiente o reserva adrenal adecuada, como se había hecho en los estudios previos. Se encontró que la administración de Hidrocortisona no mejoró la mortalidad respecto al placebo, situación que se repitió en los dos grupos definidos según la reserva adrenal. El grupo de Hidrocortisona tenía una mayor y más rápida reversión del choque en todos los pacientes y el aumento de la incidencia de nuevas infecciones no tuvo una diferencia estadísticamente significativa. Estos ensayos tienen diferencias importantes que de cierta forma pueden explicar sus resultados contradictorios. El ensayo francés incluyó pacientes dentro de las ocho horas después de la aparición de choque e incluyó pacientes con una mayor gravedad de la enfermedad estadiado por escalas de puntuación fisiológica. Además el choque séptico se definió como una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg durante más de una hora a pesar de una adecuada reanimación con líquidos y la administración de vasopresores. En el ensayo Corticus se incluyeron pacientes dentro de las 72 horas de la aparición del choque y se incluyeron pacientes con una menor gravedad de la enfermedad también determinada por las escalas fisiológica, el choque séptico se definió como una presión arterial sistólica menor a 90 mmHg a pesar de la resucitación adecuada con líquidos o la necesidad de administración de vasopresores. Estas diferencias para muchos autores implicaban que la terapia con Corticoides tenía una mayor probabilidad para generar beneficios en los pacientes con choque séptico grave. Esto fue apoyado por dos meta análisis posteriores que examinaron los efectos a largo plazo de dosis baja de esteroides en los pacientes con choque séptico. Uno de ellos incluyó dos ensayos con rigidez metodológica que en global agrupaban 1200 pacientes encontrando que el tratamiento con corticoides disminuía la mortalidad en comparación al placebo. Un análisis de regresión del meta análisis encontró una asociación significativa entre la gravedad de la enfermedad y el efecto de los corticoides sobre la mortalidad.(66) Otro meta análisis que también incluyó 12 ensayos aleatorios tuvo un número similar de pacientes, encontró que el tratamiento con corticoides disminuía la mortalidad en comparación con el placebo. El análisis de regresión de este meta análisis también encontró que los pacientes más gravemente enfermos tenían más probabilidades beneficiarse de la terapia con corticoides y que la terapia con corticoides era más perjudicial en los pacientes menos graves.(66, 67) En ambos

meta análisis se detectó un posible sesgo de publicación y tenían una moderada heterogeneidad lo que limitaba la confianza para la estimación del efecto. Esto sólo hace parte del largo listado de contradicciones, discrepancias, y diferencia en los resultados de la evidencia. Para muchos autores es válido tener en cuenta que el tratamiento con corticoides es probablemente más beneficioso para los pacientes con choque séptico severo especialmente si se inicia de forma temprana, es decir dentro de las ocho horas siguientes a la aparición de choque. Existen datos de alta calidad que sugieren que la terapia con corticoides es beneficiosa para los pacientes con choque séptico menos grave.

Los ensayos de laboratorio para la medición de la concentración plasmática cortisol pueden ser poco fiables en los pacientes críticamente enfermos y eso hace que en algún momento pueda ser difícil identificar a los pacientes que pueden tener más probabilidades de beneficiarse con la terapia corticoide. Hay datos contradictorios y variados respecto al efecto de la terapia corticoide en la mortalidad de pacientes en choque séptico de todas las magnitudes. Los estudios han combinado resultados de población pediátrica y adulta, pese a conocer que la fisiología y fisiopatología endocrina es sustancialmente diferente en esos dos grupos. No existe una revisión actual que tenga en cuenta los últimos estudios y datos obtenidos respecto al tema, es por ello que el análisis metodológico de ello sería una herramienta de sumo valor.(68)

Esta revisión narrativa con rigor metodológico, realizó una búsqueda actualizada de la evidencia sólida disponible, respecto al efecto corticoide sobre la mortalidad en pacientes adultos con choque séptico. Se buscó obtener una visión actualizada sobre el tema, que permitiera ser comparable con análisis similares.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia de los corticoides en la mortalidad global de los pacientes en choque séptico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Establecer la influencia del manejo corticoide en la duración del choque y su efecto en la reversión del mismo.
- Determinar el beneficio de la terapia corticoide en la mortalidad en choque séptico en razón a la dosis utilizada.
- Evaluar el efecto en la duración de la condición de choque, de la terapia corticoide en choque séptico.

### 3. METODOS

#### 3.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISION

##### 3.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados con cegamiento.

##### 3.1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES

Se incluyeron los adultos con choque séptico definido por los criterios unificados del Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock versión 2012, que toma el choque séptico como la presencia de sepsis severa con hipotensión que no cede con adecuada reanimación con líquidos endovenosos. Para ello, se tomaron en cuenta las siguientes definiciones:

Sepsis: Infección documentada o sospechada con alguno de los siguientes criterios.

##### Variables generales

Fiebre (Temperatura corporal mayor a 38.3°C)

Hipotermia (Temperatura corporal menor a 36°C)

Frecuencia cardiaca mayor a 90/min

Frecuencia respiratoria mayor a 20/min

Estado mental alterado

Edema significativo o balance positivo de líquidos (mayor a 20 mL/kg en 24 horas)

Hiperglicemia (glucemia mayor a 140 mg/dL) en ausencia de diabetes

##### Variables inflamatorias

Leucocitosis (Conteo mayor a 12000)

Leucopenia (Conteo menor a 4000)

Recuento de leucocitos normal con más de 10% de formas inmaduras



Proteína C reactiva en plasma mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal  
Procalcitonina en plasma mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal

#### Variables hemodinámicas

Hipotensión arterial (Presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg, presión arterial media menor a 70 mm Hg, o un descenso de la presión arterial sistólica mayor a 40 mm Hg)

#### Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial (PAFI menor a 300)  
Oliguria aguda (Diuresis menor a 0.5 mL/kg/hora por al menos 2 horas luego de adecuada reanimación con líquidos endovenosos  
Incremento de creatinina mayor a 0.5 mg/dL  
Anormalidades en la coagulación (INR mayor a 1.5 o PTT mayor a 60 s)  
Ileo (Ausencia de sonidos intestinales)  
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas menor a 100,000)  
Hiperbilirubinemia (Bilirrubina plasmática mayor a 4 mg/dL)

#### Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia (Mayor a 1 mmol/L)  
Disminución del llenado capilar o moteado

Sepsis severa: Disfunción orgánica aguda secundaria a infección sospechada o documentada.

Disfunción orgánica aguda: Presencia de alguno de los siguientes criterios,

Hipotensión inducida por sepsis  
Lactato por encima del rango normal de laboratorio  
Diuresis menor a 0.5mL/kg/h por más de 2 horas luego de adecuada reanimación con líquidos endovenosos  
Injuria pulmonar aguda con PAFI menor de 250 en la ausencia de neumonía  
Injuria pulmonar aguda con PAFI menor de 200 en la presencia de neumonía  
Creatinina mayor de 2.0 mg/dL  
Bilirrubina mayor a 2 mg/dL  
Recuento de plaquetas menor a 100,000 / $\mu$ L  
Coagulopatía definida por INR mayor a 1.5

Adecuada reanimación de líquidos endovenosos: Mínimo 30 mL/kg de cristaloides infundidos.

### 3.1.3 TIPOS DE INTERVENCION

#### 3.1.3.1 INTERVENCION

Se tomó como intervención terapéutica, la utilización de cualquier forma farmacológica de corticoide en paciente definido con choque séptico.

Fue necesario discriminar si la dosis de corticoide utilizada fue baja o alta. El límite basado en la literatura descrito fue de 300mg/día. Una dosis menor o igual a ello es una dosis baja de corticoide y cualquier otro valor es considerada dosis alta de corticoide. Así mismo la discriminación entre curso corto o largo de manejo corticoide fue necesaria. Un tiempo de manejo mayor o igual a 5 días es largo y cualquier otra duración es corta.

#### 3.1.3.2 CONTROL

Todos los manejos e intervenciones terapéuticas diferentes al uso de corticoides en paciente con choque séptico, incluyendo el placebo.

### 3.1.4 TIPOS DE MEDICION DE RESULTADOS

#### 3.1.4.1 RESULTADO PRIMARIO

El resultado primario fue la mortalidad por cualquier causa a 28 días.

#### 3.1.4.2 RESULTADOS SECUNDARIOS

- Número de pacientes con reversión del choque séptico, entendidos como aquellos que no tenían criterios de hipotensión por al menos 24 horas del retiro de soporte vasopresor.
- Duración de la estadía en la unidad de cuidado intensivo.

## **3.2 METODOS DE BUSQUEDA DE ESTUDIOS**

En el proceso de búsqueda de los estudios relevantes en relación con la revisión a realizar, dos componentes centrales se tuvieron en cuenta. El primero de ellos hace referencia a la identificación de artículos potencialmente utilizables en la revisión, el segundo fue la selección adecuada de dichos artículos inicialmente planteados. Se tuvieron en cuenta las restricciones referentes al idioma de publicación, las fuentes de obtención de los estudios primarios y la forma directa obtención de los títulos. El punto final de este proceso de la evaluación de la concordancia en la selección de los estudios, con el fin de disminuir probabilidad de la presencia de errores en la extracción de datos. La restricción en el idioma de publicación, solo permitirá contar con artículos en idioma inglés de estudios publicados en revistas médicas indexadas.

La búsqueda de estudios primarios se hizo por la base de datos electrónica MEDLINE por medio de la herramienta de búsqueda PUBMED, para humanos adultos, desde enero de 2002 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados utilizando los términos:

Septic shock

Corticoids

Corticosteroids

Glucocorticoids

Mineralocorticoids

Con los nexos OR y AND requeridos.

## **3.3 RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS**

### **3.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

A partir de los títulos y resúmenes identificados, se realizó una primera selección o cribado de los potenciales artículos elegibles. Para ello se diseñó una hoja de selección de estudios con criterios explícitos y comprensibles.

Para los casos de una posible discrepancia entre los dos revisores respecto a la decisión de incluir o no un artículo, se nombró un tercer investigador que escuchó los argumentos para tomar una decisión, situación que finalmente se presentó con tres estudios.

La herramienta utilizada que permitió realizar el primer filtro de selección se centró en los siguientes puntos:

Criterios de selección de artículo:

#### Pacientes

¿Se estudia a pacientes adultos con choque séptico definido por los criterios unificados del Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock versión 2012, que toma el choque séptico como la presencia de sepsis severa con hipotensión que no cede con adecuada reanimación con líquidos endovenosos? Sí/No

¿Se incluye a pacientes mayores de 18 años? Sí/No

#### Intervención

¿El paciente definido con choque séptico, recibió cualquier forma farmacológica de corticoide? Sí/No

¿La dosis de corticoide utilizada fue baja ( $\leq 300\text{mg/día}$ )? Sí/No

¿EL manejo corticoide fue corto ( $< 5$  días)? Sí/No

#### Control

¿Recibió al menos alguna intervención terapéutica diferente al uso de corticoides en paciente con choque séptico? Sí/No

#### Eventos

¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variables de resultado: Mortalidad por cualquier causa a 28 días, número de pacientes con reversión del choque séptico, duración de la estadía en la unidad de cuidado intensivo? Sí/No

#### Diseño

¿Es un ensayo clínico aleatorizado? Sí/No

#### ACCIÓN

Incluir SÓLO en el que caso de que la respuesta a TODAS las anteriores haya sido: Sí.

Incluido.

Excluido.

### 3.3.2 EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Una de las principales prioridades de la revisión fue el limitar los sesgos y hacer una adecuada orientación de la interpretación de los resultados. La estrategia de búsqueda y selección permitió contar con ensayos clínicos aleatorizados, cuya calidad necesariamente fue evaluada en aspectos como la aplicabilidad de los resultados y sus características de diseño. Una aplicabilidad aceptable es la que

se relacionaba con la definición de los componentes clave a buscar en cada estudio.

Se hizo especial énfasis en el riesgo de sesgo de los resultados de cada estudio, en el sentido de sobre o subestimar el verdadero impacto de la intervención realizada. Para ello, y en pro de una mayor rigidez metodológica se evitó el uso de escalas con puntuación resumen. Se omitió la utilización de la escala Jadad (1996), ya que pese a ser una herramienta ampliamente difundida, hace un fuerte énfasis en la publicación más que en la realización de los estudios y no cubre uno los sesgos potenciales más importantes en los ensayos aleatorizados, y que de hecho era una de las principales limitaciones de la evidencia tan abundante en el tema a estudio, la ocultación de la asignación.

Se utilizó la herramienta validada de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo con base en dominios, versión 2010, donde cada uno de ellos busca la efectiva detección de algún tipo de sesgo.

Cada dominio incluye ítems específicos en una tabla de riesgo de sesgo. Dentro de cada uno de ellos, la primera parte incluye la descripción de lo que se describió en el estudio. La segunda parte de la herramienta asigna una valoración con relación al riesgo de sesgo. Se asigna entonces una valoración de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo poco claro de sesgo.

Para el cegamiento y para los datos de resultado incompletos se utilizó más de un ítem pues es necesario realizar evaluaciones por separado para cada resultado. Se aplicó el mismo agrupamiento de los resultados a cada estudio de la revisión. El dominio final se evaluó como un ítem único.

- **DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.**

Generación de la secuencia.

- Describió el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación respecto a si produjo grupos comparables.
- Analizó asignación sesgada a las intervenciones a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.

Ocultamiento de la asignación.

- Describió el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.
- Analizó asignación sesgada a las intervenciones a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

#### Cegamiento de los participantes y del personal

- Describió todas las medidas utilizadas, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de la intervención recibió un participante. Buscó proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.
- Analizó sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

#### Cegamiento de los evaluadores del resultado

- Describió todas las medidas utilizadas, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Buscó proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.
- Analizó sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

#### Datos de resultado incompletos

- Describió la integridad de los datos para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Buscó señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención, los motivos de las exclusiones cuando se detallaron y cualquier inclusión en los análisis realizado por los revisores.
- Analizó sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

#### Notificación selectiva de los resultados.

- Señaló cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.

- Analizó sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

Otras fuentes de sesgo.

- Señaló alguna inquietud importante acerca del sesgo, no abordada en los otros dominios del instrumento.
- Analizó sesgo debido a otros problemas no abordados en los dominios anteriores.

Los estudios tomados para la revisión una vez aplicados los criterios de selección y exclusión serán detallados en DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS, pero con el fin dar claridad al proceso de evaluación de sesgos se mencionan a continuación: (59, 65, 69-73)

#### 3.3.2.1 ANNANE 2002. (59)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Randomization was centrally performed, concealed, and stratified by center in blocks of 4 according to a computer-generated random number table.”

Ocultamiento de la asignación.

“...according to a computer-generated random number table.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“All patients, medical and nursing staffs, and pharmacists remained blinded throughout the study period.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“In each center, sequentially numbered boxes containing the whole treatment for each patient were delivered to the investigator by the pharmacist following the order of the randomization list.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Interim analyses were performed on April 3, 1997, and April 20, 1998, after the evaluation of 114 and 220 patients, respectively. After each analysis, the independent main end point and safety monitoring board advised the study chairpersons to continue the study. We included the patient in the placebo group who died before study drugs could be administered in our intent-to-treat analysis. One patient in the corticosteroid group was excluded from the final analysis because of consent withdrawal. Among the 299 remaining patients, there were 229 nonresponders (placebo, 115; corticosteroids, 114) and 70 responders (placebo, 34; corticosteroids, 36).”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“At baseline, the 2 groups were balanced with respect to general characteristics (Table 1) and severity of illness (Table 2). Cortisol response to corticotropin was higher in the corticosteroid group than in the placebo group in the all-patients analysis, but the distribution of patients according to our 3-level prognostic classification<sup>8</sup> was similar in the 2 groups. The type and site of infection and the type of organism involved were also similar in the 2 groups (Table 3). Finally, a blinded evaluation determined that appropriate antibiotic therapy, based on the site of infection and available cultures, was promptly (<24 hours from diagnosis of severe sepsis) started and continued for at least 7 days in most cases (ie, 95% in the placebo group, 91% in the corticosteroid group).”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

### 3.3.2.2 ANNANE 2010. (69)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“ Each patient was randomly allocated to receive 1 of the 4 following treatment combinations: intensive insulin treatment and hydrocortisone, intensive insulin treatment and hydrocortisone plus fludrocortisone, conventional glucose control and hydrocortisone, and conventional glucose control and hydrocortisone plus fludrocortisone.”

Ocultamiento de la asignación.

“... using permutation blocks...”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal



“All patients, medical and nursing staffs, and pharmacists remained blinded throughout the study period.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“...the size of which was not available to clinicians..”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“There was no missing data on the primary outcome variable. Twenty-five patients (4.9%) were lost to follow-up after hospital discharge.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“Evaluation (APACHE) disability scale and McCabe class; severity of illness as assessed by vital signs, the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, and the SOFA score; type and dose of any antibiotics given to the patient the week preceding inclusion into the study; type and dose of vasopressors and inotropic drugs; need for renal replacement therapy; time from shock onset; time from initiation of corticosteroid therapy; and use of adjunctive treatments such as activated protein C.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

### 3.3.2.3 *CICARELLI 2007. (70)*

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“All the eligible patients were prospectively randomized into two groups.”

Ocultamiento de la asignación.

“A randomization table determined the order of inclusion for the patients.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

No mencionado

ALTO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado  
No mencionado  
ALTO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“...two groups: Group D comprising 14 patients and Group P with 15 patients. Group D patients were given intravenous dexamethasone (0.2 mg/kg, three doses at intervals of 36 hours) while Group P patients received placebo (physiological saline solution 0.9%; three doses at intervals of 36 hours).”

BAJO RIESGO

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“The baseline severity of illness was assessed using the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II). Patients were assessed daily for seven consecutive days using the sequential organ failure assessment score (SOFA), or until their discharge from the ICU. Lactate plasma concentrations were also measured daily.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados  
BAJO RIESGO.

#### 3.3.2.4 HUH 2011. (71)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“ The randomization of patients (in a 1 : 1 ratio) was stratified...”

Ocultamiento de la asignación.

“... according to a table of random sampling numbers.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“However, medical and nursing staff were aware of the study group assignments because the duration of treatment differed between the two groups. At the end of the study, clinical evaluations were performed by a staff member who was unaware of the study group assignments and the appropriateness of treatment.”

RIESGO POCO CLARO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“The sequence was concealed from investigators and treating physicians.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Between March 2004 and December 2006, 164 patients were enrolled in the study (Table 1). One hundred and thirty patients were finally randomized to the two groups, according to the presence of adrenal insufficiency (65 each in the 3- and 7-day treatment groups).”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“Reversal of shock was defined as the maintenance of a mean blood pressure >65 mm Hg for ≥1 h, after the cessation of vasopressor support (noradrenaline at any dose, dopamine ≥5 µg/kg/min). Superinfection was defined as a new infection occurring 48 h or more after the initiation of treatment with a study drug. Failure of major organ systems was defined as a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score of 4 points.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

#### 3.3.2.5 KEH 2003. (72)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Eligible patients were randomized by the pharmacist into two groups...”

Ocultamiento de la asignación.

No mencionado

RIESGO POCO CLARO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“The codes were kept by the pharmacist; none of the participants involved in the study had access to the randomization codes during the study.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“Patient care and recruitment, laboratory investigations, data analysis and computing were each performed by separate study participants.”  
BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Fifty-nine patients with septic shock were consecutively examined for eligibility between March 1997 and September 2000. Forty patients were enrolled in the study, and 19 patients were not included (13 with steroid history, 1 with hematologic disease, 2 without consent, 1 with extracorporeal membrane oxygenation, and 2 moribund patients). Patients were included within 48 hours after the onset of septic shock or as soon as possible after referral from tertiary hospitals.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“The average of triple cardiac output measurements (thermodilution technique) was recorded together with norepinephrine requirement at the time of hemodynamic investigation. Mean arterial pressure heart rate, central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and mean pulmonary arterial pressure were recorded from online monitoring devices; systemic and pulmonary vascular resistance and cardiac index were calculated with standard formulae. Cortisol was measured with radioimmunoassay. Interleukin (IL)-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p70, and interferon- $\gamma$ , soluble E-selectin, and soluble tumor necrosis factor receptors I and II were measured with ELISA, and nitrite/nitrate (NOx) was measured with Griess reaction. Leukocyte differentiation, expression of human leukocyte antigen (HLA)-DR on monocytes and of CD11b and CD64 on granulocytes, and in vitro phagocytosis and respiratory burst of monocytes and granulocytes were measured with flow cytometry (see the online supplement for additional information). Blood from 10 healthy individuals was used for control subjects. For assessment of the Simplified Acute Physiology Score II and the Sepsis-related Organ Failure Assessment, daily recorded data were analyzed.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

### 3.3.2.6 *OPPERT 2005. (73)*

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Patients were randomly assigned to receive low-dose steroid treatment or matching placebo.”

Ocultamiento de la asignación.

“Randomization was performed by the pharmacist...”

RIESGO BAJO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“Syringes were prepared by the pharmacist and contained either 500 mg of hydrocortisone in 50 mL of normal saline or saline only. After the short synacthen test, a bolus injection of 50 mg was given, followed by a continuous infusion of 0.18 mg/kg of body weight/hr, or the patient received an equal volume of placebo.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“...with prepared nontransparent envelopes.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Figure 1 shows the number of patients screened, randomized, and treated in each arm...”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“ For cytokine measurements, blood was drawn at time of inclusion and at 8:00 am on days 1, 3, 5, 7, and 14 after inclusion.

Plasma concentrations of C-reactive protein were measured by an immunoturbidimetric method using reagents from Greiner (Flacht Germany), adapted to a Dax 72 (Bayer, München, Germany) or a Hitachi 911 (Boehringer, Mannheim, Germany) random access clinical chemistry analyzer. Plasma cortisol was measured by a solid phase radioimmunoassay, wherein labeled cortisol competes for binding with the cortisol in the patient’s sample for a fixed time (Biermann, Bad Nauheim, Germany)..”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

### 3.3.2.7 SPRUNG 2008. (65)

- **DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.**

Generación de la secuencia.

“Randomization (in a 1:1 ratio) was stratified according to study center in blocks of four.”

Ocultamiento de la asignación.

“with the use of a computerized random-number generator list provided by a statistician who was not involved in the determination of eligibility, administration of a study drug, or an assessment of outcomes.”

RIESGO BAJO.

- **DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.**

Cegamiento de los participantes y del personal

“In each center, the study drug (hydrocortisone or placebo) was sealed in sequentially numbered, identical boxes that contained the entire treatment for each patient to be administered sequentially. All patients, medical and nursing staff members, pharmacists, investigators, and members of the monitoring board remained unaware of study-group assignments throughout the study period.”

BAJO RIESGO.

- **DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.**

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“The sequence was concealed from the investigators.”

BAJO RIESGO.

- **DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.**

Datos de resultado incompletos

“Five hundred patients were enrolled in the study. One patient in the hydrocortisone group was excluded because consent was withdrawn. Of the remaining 499 patients, all met the entry criteria, although 15 also fulfilled the exclusion criteria (8 patients in the hydrocortisone group and 7 in the placebo group) since 14 had received previous corticosteroid therapy and 1 had undergone previous cardiopulmonary resuscitation. Eighty-seven percent of patients in both the hydrocortisone group and the placebo group received at least 90% of the doses of a study drug..”

BAJO RIESGO.

- **DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.**

Notificación selectiva de los resultados.

“The following data were recorded: general characteristics of the patients, including demographic data, diagnoses, and recent surgery; the severity of illness, as assessed by vital signs, the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II (on a scale from 0 to 163, with higher scores indicating more severe organ

dysfunction), and the SOFA score; and interventions, including the type and doses of vasopressors, antibiotics, and adjunctive treatments such as corticosteroids and etomidate.”

BAJO RIESGO.

- **DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.**

Se presenta desequilibrio inicial. Se reclutó a pacientes dentro de las 72 horas de la aparición de choque e incluyó pacientes con una menor gravedad de la enfermedad. La media SAPS II fue 49 y el choque séptico que se definió como una presión arterial sistólica <90 mmHg a pesar de la reanimación con líquidos adecuados, o la necesidad de la administración de vasopresores durante más de una hora, lo cual definitivamente se asocia a un menor riesgo de muerte.

Estas características implicaban que la terapia con corticosteroides sería probablemente menos beneficiosa en los pacientes con shock séptico leve.

ALTO RIESGO.

Tabla 1. Resumen de riesgo de sesgo.

	ANNANE 2002	ANNANE 2010	CICAREL LI 2007	HUH 2011	KEH 2003	OPPERT 2005	SPRUNG 2008
DOMINIO 1	+	+	+	+	?	+	+
DOMINIO 2	+	+	-	?	+	+	+
DOMINIO 3	+	+	-	+	+	+	+
DOMINIO 4	+	+	+	+	+	+	+
DOMINIO 5	+	+	+	+	+	+	+
DOMINIO 6	+	+	+	+	+	+	-

### 3.3.3 EXTRACCION DE DATOS

Los autores diseñaron y validaron un formulario de extracción de datos, el cual fue aplicado a cada uno de los estudios considerados como utilizables en la revisión. Se extrajeron de forma independiente los datos de cada uno de los estudios de forma sistemática para luego hacer una comparación en ellos, unificar, y discutir

las discrepancias existentes. La prioridad en todo momento fue la de verificar la exactitud de los datos obtenidos de forma independiente y grupal. Ya con la verificación de la calidad de los estudios a tener en cuenta, este punto se centró en la búsqueda de resultados asociados a los objetivos primarios y secundarios de la presente revisión, éste incluía buscar mortalidad por cualquier causa a 28 días, el número de pacientes con reversión del choque séptico y la duración de la estadía en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes con dicho diagnóstico. Las medidas de resultados de cada uno de los ensayos fue un punto crítico a tener en cuenta, puesto que existía absoluta conciencia de las diferencias con los cuales éstos podían ser expresados pese a tener una misma propuesta de medición. Una de las grandes ventajas de que las escalas utilizadas en los diferentes estudios, es que tendían a tener cierta similitud y las pequeñas diferencias existentes pudieron ser unificadas sin mayor complejidad. Se procuró derivar a partir de la pregunta de investigación y los criterios para evaluar si los estudios tenidos en cuenta eran definitivamente elegibles. Asimismo el formulario sirvió como un registro histórico de las distintas decisiones que finalmente llevaron a la selección o exclusión de diferentes artículos obtenidos inicialmente. El formulario estaba estructurado inicialmente con el título de la revisión, fecha de revisión, nombre de quien realizaba la revisión, espacio para notas generales sobre la revisión, identificador único del estudio (que es el mismo con el cual se denomina el estudio a lo largo de toda la revisión), la evaluación de la elegibilidad del estudio para la revisión especificando por qué era un estudio viable para la revisión, la relación de las fuentes principales del estudio, la concordancia de los datos descritos con las tablas del artículo, los tamaños de muestra, como se manejó la población, sus exclusiones, y un nuevo espacio de notas generales para uso por parte de cada uno de los revisores. Puntualmente la labor de extracción de datos se llevó a cabo por los investigadores González y Beltrán. Finalmente luego del proceso de extracción de datos, no se presentaron discrepancias o desacuerdos entre los revisores, llegando a un consenso en el análisis inicial de dicha extracción.

#### FORMULARIO DE EXTRACCION DE DATOS.

##### CORTICOIDES PARA MEJORAR LA MORTALIDAD POR CHOQUE SEPTICO (REVISION NARRATIVA CON RIGOR METODOLOGICO)

FECHA DE REVISION:

REVISOR:

NOTAS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

IDENTIFICADOR DE ESTUDIO:



ESTUDIO ELEGIBLE? TIENE RIGIDEZ METODOLÓGICA? POR QUE?:

FUENTES DE LA INFORMACION DEL ESTUDIO:

HAY CONCORDANCIA ENTRE TEXTO Y TABLAS?:

TAMAÑO DE MUESTRA:

RESULTADOS:

MORTALIDAD A 28 DIAS POR TODAS LAS CAUSAS:

NÚMERO DE PACIENTES CON REVERSIÓN DEL CHOQUE SÉPTICO:

DURACIÓN DE LA ESTADÍA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS

INTENSIVOS:

NOTAS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 3.3.4 ANALISIS DE DATOS

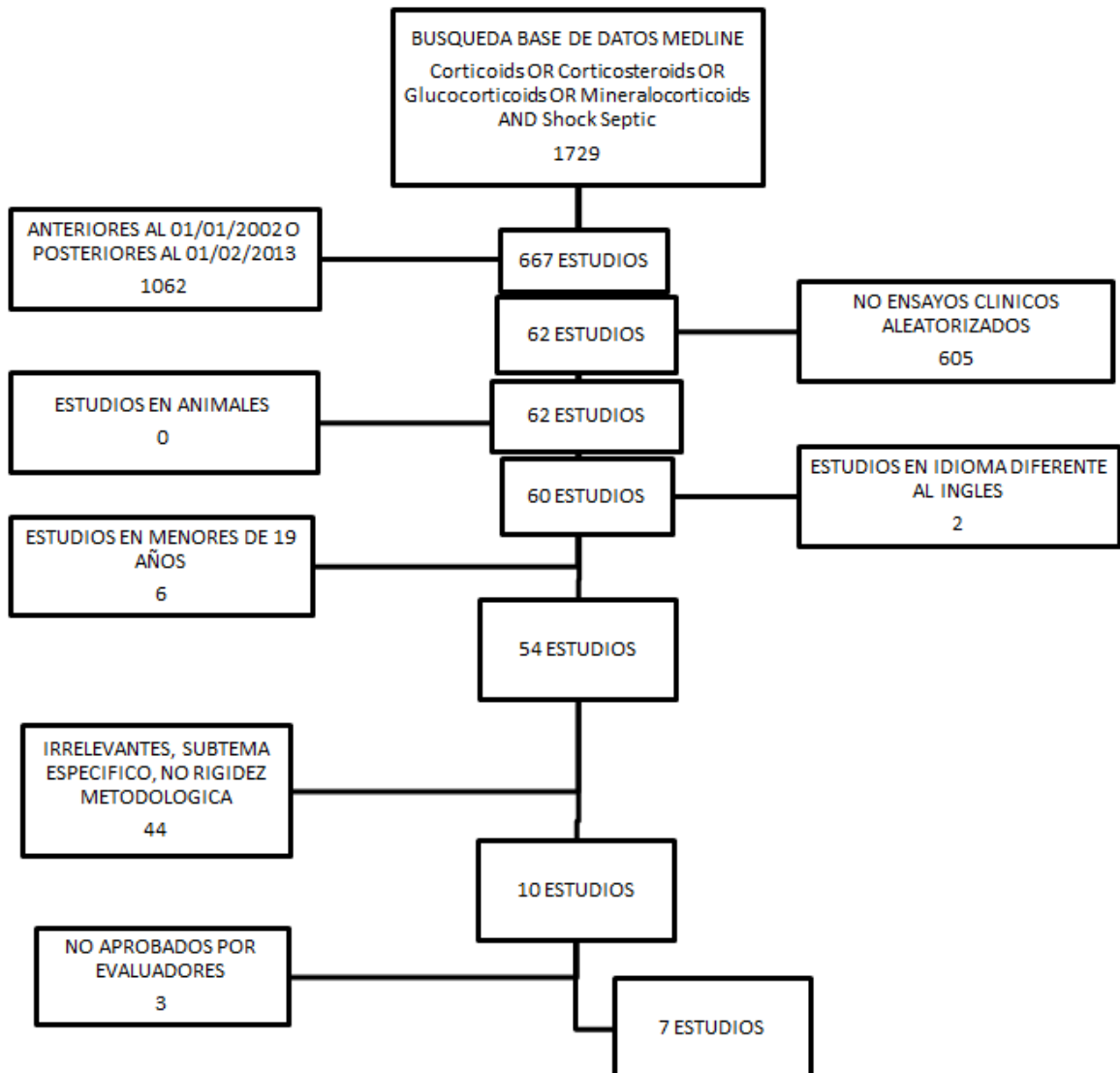
Se realizó un análisis por intención de tratar. Se expresaron los resultados como riesgo relativo (RR) para aquellos resultados que eran dicotómicos y diferencia de medias para aquellos resultados que eran continuos. Se hizo un análisis de subgrupos con el fin de encontrar fuentes de heterogeneidad, basados en dosis y duración del tratamiento corticoide, como se detalló en el apartado INTERVENCION. El resultado de este análisis de subgrupos mostró que toda la evidencia tenida en cuenta manejo dosis baja con un curso largo, ya que la tendencia terapéutica contraria, data de estudios previos a la década de los 90, cuya literatura no fue tenida en cuenta para esta revisión. Finalmente el análisis estadístico se enfocó a los resultados primarios y secundarios a evaluar.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

#### 4.1.1 RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

Gráfico 1. Resultados de búsqueda.



#### 4.1.2 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La estrategia de búsqueda arrojó 54 estudios potencialmente incluibles en la actual revisión. De estos, 44 fueron excluidos por distintas causas detalladas en cada uno de ellos. Adicionalmente 3 artículos fueron excluidos por consenso de los investigadores, por causas a continuación expuestas. Se incluyeron entonces 7 artículos en la revisión.

##### 4.1.2.1 ANNANE 2002. (59)

###### TITULO

Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.

###### REVISTA

JAMA : the journal of the American Medical Association.

###### AÑO

2002.

###### AUTORES

Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al.

###### OBJETIVO

Evaluar si las dosis bajas de corticosteroides mejoran la supervivencia a los 28 días en pacientes con shock séptico.

###### DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

###### SITIOS DE ESTUDIO

19 centros.

###### PARTICIPANTES

300 adultos con choque séptico, requerimiento de vasopresor y ventilador.

###### INTERVENCIONES

Un grupo recibió Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días más Fludrocortisona 50mcg orales cada día por 7 días. El segundo grupo recibió placebo.

###### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad a 28 días del inicio del choque, reversión del choque.

##### 4.1.2.2 ANNANE 2010. (69)

###### TITULO

Corticosteroid Treatment and Intensive Insulin Therapy for Septic Shock in Adults.

###### REVISTA

JAMA : the journal of the American Medical Association.

AÑO

2010.

AUTORES

Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'Honneur G, et al.

OBJETIVO

Probar la eficacia de la terapia intensiva de insulina en pacientes cuyo choque séptico fue tratado con hidrocortisona y evaluar el beneficio de la Fludrocortisona.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

SITIOS DE ESTUDIO

11 centros.

PARTICIPANTES

509 adultos con choque séptico y requerimiento de vasopresor.

INTERVENCIONES

Se trabajaron cuatro grupos. El primero recibió Hidrocortisona IV cada 6 horas por 7 días más Fludrocortisona 50mcg VO cada 24 horas por 7 días, con insulina IV para mantener glucemia entre 80-110 mg/dL. El segundo grupo recibió Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días e insulina IV manteniendo glucemia entre 80-110 mg/dL. El tercer grupo recibió Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días más Fludrocortisona 50mcg VO cada 24 horas por 7 días con control convencional no rígido de los niveles de glucemia. El cuarto grupo utilizó Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días y control convencional de la glucemia no rígido.

RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad a 28 días del inicio del choque, duración de estadía en UCI.

#### *4.1.2.3 CICARELLI 2007. (70)*

TITULO

Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial.

REVISTA

Sao Paulo medical journal - Revista paulista de medicina.

AÑO

2007

AUTORES

Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.

OBJETIVO

Evaluar los beneficios de la administración precoz de dexametasona en pacientes con choque séptico.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

SITIOS DE ESTUDIO

1 centro.

#### PARTICIPANTES

29 adultos con choque séptico y requerimiento de vasopresor.

#### INTERVENCIONES

Un grupo recibió Dexametasona 0.2mg/kg IV con intervalo de 36 horas por 3 dosis. El otro grupo recibió placebo.

#### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad a 28 días del inicio del choque.

#### *4.1.2.4 HUH 2011. (71)*

##### TITULO

Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7days.

##### REVISTA

Respirology.

##### AÑO

2007

##### AUTORES

Huh JW, Choi HS, Lim CM, Koh Y, Oh YM, Shim TS, et al.

##### OBJETIVO

Investigar el efecto de una dosis de Hidrocortisona en la supervivencia de pacientes con choque séptico con falla suprarrenal relativa.

##### DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

##### SITIOS DE ESTUDIO

1 centro.

##### PARTICIPANTES

82 adultos con choque séptico e insuficiencia suprarrenal.

##### INTERVENCIONES

Al primer grupo se administró Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 3 días, al segundo grupo se administró Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días.

##### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad a 28 días del inicio del choque, Reversión del choque, Duración de la estadía.

#### *4.1.2.5 KEH 2003. (72)*

##### TITULO

Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study.

##### REVISTA

American journal of respiratory and critical care medicine.

##### AÑO

2003

#### AUTORES

Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al.

#### OBJETIVO

Evaluar los efectos de la hidrocortisona proinflamatorio y antiinflamatoria en pacientes con choque séptico.

#### DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado, transversal

#### SITIOS DE ESTUDIO

1 centro.

#### PARTICIPANTES

40 adultos con choque séptico dependientes de vasopresor.

#### INTERVENCIONES

Al primer grupo se administró Hidrocortisona 100mg IV en infusión por 30 minutos seguidos de infusión a 10mg/h por 3 días. El segundo grupo recibió placebo.

#### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mejoría hemodinámica y de la falla orgánica (Reversión del choque).

#### 4.1.2.6 OPPERT 2005. (73)

#### TITULO

Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock.

#### REVISTA

Critical care medicine.

#### AÑO

2005

#### AUTORES

Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O, et al.

#### OBJETIVO

Investigar el efecto de bajas dosis de hidrocortisona en el momento de reversión del choque, el perfil de citoquinas y su relación con la función adrenal en pacientes con choque séptico temprano.

#### DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

#### SITIOS DE ESTUDIO

1 centro.

#### PARTICIPANTES

40 adultos con choque séptico dependientes de vasopresor.

#### INTERVENCIONES

Al primer grupo se administró Hidrocortisona 50mg IV en bolo seguido de infusión a 0.18mg/kg/h hasta retiro de vasopresor por 1 hora o más, la dosis fue reducida a 0.06mg/kg/h por 24 horas y luego a 0.02mg/kg/h cada día. El segundo grupo recibió placebo.

#### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Tiempo para suspender soporte vasopresor (Reversión del choque), mortalidad a 28 días.

*4.1.2.7 SPRUNG 2008. (65)*

**TITULO**

Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.

**REVISTA**

The New England journal of medicine.

**AÑO**

2008

**AUTORES**

Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al.

**OBJETIVO**

Evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia de dosis bajas de hidrocortisona en una amplia población de pacientes con choque séptico

**DISEÑO**

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

**SITIOS DE ESTUDIO**

15 centros.

**PARTICIPANTES**

499 adultos con choque séptico.

**INTERVENCIONES**

Al primer grupo se administró Hidrocortisona 50mg cada 6 horas por 5 días seguido de 50mg cada 12 horas por 3 días y luego 50mg una vez al día por 3 días.

El segundo grupo recibió placebo.

**RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION**

Mortalidad a 28 días, reversión del choque, estancia en UCI.

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos.

ESTUDIO	CENTROS	POBLACION	MORTALIDAD	REVERSION CHOQUE	ESTANCIA EN UCI
ANNANE 2002	19	300	SI	SI	NO
ANNANE 2010	11	509	SI	NO	SI
CICARELLI 2007	1	29	SI	NO	NO
HUH 2011	1	82	SI	SI	SI
KEH 2003	1	40	NO	SI	NO
OPPERT 2005	1	40	SI	SI	NO
SPRUNG 2008	15	499	SI	SI	SI

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

ESTUDIO	TITULO	POBLACION	DISEÑO	INTERVENCION	RESULTADOS
ANNANE 2002	Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.	300 adultos con choque séptico, requerimiento de vasopresor y ventilador.	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Un grupo recibió Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días más Fludrocortisona 50mcg orales cada día por 7 días. El segundo grupo recibió placebo.	Mortalidad a 28 días del inicio del choque, reversión del choque.
ANNANE 2010	Corticosteroid Treatment and Intensive Insulin	509 adultos con choque séptico y requerimiento	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Se trabajaron cuatro grupos. El primero recibió Hidrocortisona IV cada 6 horas	Mortalidad a 28 días del inicio del choque, duración de estadía en



	Therapy for Septic Shock in Adults.	nto de vasopresor .		<p>por 7 días más Fludrocortisona 50mcg VO cada 24 horas por 7 días, con insulina IV para mantener glucemia entre 80-110 mg/dL. El segundo grupo recibió Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días e insulina IV manteniendo glucemia entre 80-110 mg/dL. El tercer grupo recibió Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días más Fludrocortisona 50mcg VO cada 24 horas por 7 días con control convencional no rígido de los niveles de glucemia. El cuarto grupo utilizó Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días y control convencional de la glucemia no rígido.</p>	UCI.
CICARELLI 2007	Early dexamethasone	29 adultos con choque	Ensayo clínico controla	Un grupo recibió Dexametasona 0.2mg/kg IV con	Mortalidad a 28 días del inicio del

	treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial.	séptico y requerimiento de vasopresor .	do aleatorizado.	intervalo de 36 horas por 3 dosis. El otro grupo recibió placebo.	choque, Reversión del choque, Duración de la estadía.
HUH 2011	Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days.	82 adultos con choque séptico e insuficiencia suprarrenal.	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Al primer grupo se administró Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 3 días, al segundo grupo se administró Hidrocortisona 50mg IV cada 6 horas por 7 días.	Mortalidad a 28 días del inicio del choque, Reversión del choque, Duración de la estadía.
KEH 2003	Mortalidad a 28 días del inicio del choque, Reversión del choque, Duración de la estadía.	40 adultos con choque séptico dependientes de vasopresor .	Ensayo clínico controlado aleatorizado, transversal.	Al primer grupo se administró Hidrocortisona 100mg IV en infusión por 30 minutos seguidos de infusión a 10mg/h por 3 días. El segundo grupo recibió placebo.	Mejoría hemodinámica y de la falla orgánica (Reversión del choque).
OPPERT 2005	Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in	40 adultos con choque séptico dependientes de vasopresor .	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Al primer grupo se administró Hidrocortisona 50mg IV en bolo seguido de infusión a 0.18mg/kg/h hasta retiro de vasopresor por 1 hora o más, la	Tiempo para suspender soporte vasopresor (Reversión del choque), mortalidad a 28 días.

	early hyperdynamic septic shock.			dosis fue reducida a 0.06mg/kg/h por 24 horas y luego a 0.02mg/kg/h cada día. El segundo grupo recibió placebo.	
SPRUNG 2008	Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.	499 adultos con choque séptico.	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Al primer grupo se administró Hidrocortisona 50mg cada 6 horas por 5 días seguido de 50mg cada 12 horas por 3 días y luego 50mg una vez al día por 3 días. El segundo grupo recibió placebo.	Mortalidad a 28 días, reversión del choque, estancia en UCI.

#### 4.1.3 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

- ANNANE 2006.

##### TITULO

Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome.

##### REVISTA

Crit Care Med.

##### AÑO

2006.

##### AUTORES

Annane D, Sébille V, Bellissant E.

##### RAZON DE EXCUSION

El estudio está diseñado un para investigar la eficacia de diferentes dosis de corticoides en pacientes con choque séptico pero con una relación muy profunda al síndrome de distrés respiratorio del adulto. Todos los resultados apuntan a la asociación entre los distintos grupos de pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.

- ARABI 2010.

TITULO

Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial.

REVISTA

CMAJ.

AÑO

2010.

AUTORES

Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, Knawy BA, Hajeer AH, Tamimi W, Cherfan A.

RAZON DE EXCUSION

En este estudio fueron examinados los efectos de bajas dosis de Corticoide en pacientes exclusivamente diagnosticados con cirrosis hepática que habían presentado choque séptico, por lo que la insuficiencia adrenal relativa fue muy común en los grupos de pacientes, haciendo que sus resultados fueran influenciados por dicha condición.

- BEALE 2010.

TITULO

Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry.

REVISTA

Crit Care.

AÑO

2010.

AUTORES

Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy MM, Martin GS, Ramsay G, Silva E, Sprung CL, Vallet B, Vincent JL, Costigan TM, Leishman AG, Williams MD, Reinhart K.

RAZON DE EXCUSION

En este estudio se evaluó el efecto exclusivamente de dosis bajas de Corticoide en el tratamiento de las sepsis grave en distintas regiones. Todos los pacientes críticos a pesar de la no existencia de una condición de choque, recibieron las dosis de corticoide y finalmente se hizo una medición de la mortalidad global, lo cual no lo hacía aplicable para la actual revisión.

- BENCHEKROUNE 2008.

TITULO

Diastolic arterial blood pressure: a reliable early predictor of survival in human septic shock. REVISTA

J Trauma.

AÑO

2008.

AUTORES

Benchekroune S, Karpati PC, Berton C, Nathan C, Mateo J, Chaara M, Riché F, Laisné MJ, Payen D, Mebazaa A.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio observacional utilizó pacientes en choque séptico hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos al 24 horas antes de requerir vasoactivo. Se excluyeron los pacientes que requirieron menos de 72 horas de dicho vasoactivo o que recibieron corticoides. Se logra llegar a conclusiones respecto a la dosis de vasoactivo utilizado correlacionada con una mejora en el tono vascular, pero no se busca la relación existente con la ausencia de manejo corticoide.

- BENDEL 2008.

TITULO

Free cortisol in sepsis and septic shock.

REVISTA

Anesth Analg.

AÑO

2008.

AUTORES

Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E; Finnsepsis Study Group.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio prospectivo se centra en la medición de cortisol y su correlación con resultados finales en los pacientes. Finalmente se llega a la conclusión que la medición del cortisol libre no da información esencial para identificar los pacientes que eran realmente beneficiados por terapia corticoide en sepsis severa y choque séptico, por lo cual la información dada a la actual revisión era extremadamente limitada.

- BRUSAMOLINO 2006.

TITULO

Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity.

REVISTA

Haematologica.

AÑO

2006.

AUTORES

Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, Gargantini L, Uziel L, Pinotti G, Fava S, Rigacci L, Pagnucco G, Pascutto C, Morra E, Lazzarino M.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en buscar conclusiones respecto a quimioterapia en un

paciente oncológico y su relación con neutropenia febril y riesgo de infecciones oportunistas, lo cual definitivamente no era aplicable al actual revisión.

- CAVALIERI 2009.

TITULO

Efficacy of the BEACOPP regimen in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma.

REVISTA

Leuk Lymphoma.

AÑO

2009.

AUTORES

Cavaliere E, Matturro A, Annechini G, De Angelis F, Frattarelli N, Gentilini F, Grapulin L, Sacco M, Torelli F, Vignetti M, Mandelli F, Foà R, Pulsoni A.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en los regímenes de consolidación de primera línea en el tratamiento de linfoma de Hodgkin avanzado lo cual no es aplicable a la actual revisión.

- CHERFAN 2011.

TITULO

Etomidate and mortality in cirrhotic patients with septic shock.

REVISTA

BMC Clin Pharmacol.

AÑO

2011.

AUTORES

Cherfan AJ, Tamim HM, AlJumah A, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, Al Knawy BA, Hajeer A, Tamimi W, Brits R, Arabi YM.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en buscar la asociación con los resultados en pacientes críticos con el uso de Etomidato y el impacto de subsecuentes bajas dosis de Corticoide. Se trata de una población con patología hepática avanzada en su totalidad.

- CICARELLI 2006.

TITULO

Effects of single dose of dexamethasone on patients with systemic inflammatory response.

REVISTA

Sao Paulo Med J.

AÑO

2006.

AUTORES

Cicarelli DD, Benseñor FE, Vieira JE.

#### RAZON DE EXCUSION

Se toma una población de muchos pacientes en estado crítico y los datos aislados de choque séptico no se tienen. Adicionalmente la población marcadamente mixta.

- COHEN 2012.

#### TITULO

Serial changes in plasma total cortisol, plasma free cortisol, and tissue cortisol activity in patients with septic shock: an observational study.

#### REVISTA

Shock.

#### AÑO

2012.

#### AUTORES

Cohen J, Smith ML, Deans RV, Pretorius CJ, Ungerer JP, Tan T, Jones M, Venkatesh B.

#### RAZON DE EXCUSION

Este estudio observacional se centra en los niveles plasmáticos de corticoides medidos en paciente críticos. Finalmente se llega a la conclusión que éstos no reflejan la respuesta adrenal global en los pacientes con choque séptico.

- CONFALONIERI 2005.

#### TITULO

Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study.

#### REVISTA

Am J Respir Crit Care Med.

#### AÑO

2005.

#### AUTORES

Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, Della Porta R, Giorgio C, Blasi F, Umberger R, Meduri GU.

#### RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en la utilización de corticoides en pacientes críticos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. En los criterios de inclusión no se discrimina el paciente en choque séptico lo cual es una limitante para incluirlo en la actual revisión.

- CUTHBERTSON 2009.

#### TITULO

The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock.

#### REVISTA

Intensive Care Med.

AÑO

2009.

AUTORES

Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Garfield M, Goodman S, Laterre PF, Vincent JL, Freivogel K, Reinhart K, Singer M, Payen D, Weiss YG.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en buscar la respuesta al uso de Etomidato en paciente crítico y la relación en el resultado final de la mortalidad con el uso de corticoides. Lo anterior limita su utilización en la actual revisión.

- EMONTS 2007.

TITULO

Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis.

REVISTA

Clin Infect Dis.

AÑO

2007.

AUTORES

Emonts M, Sweep FC, Grebenchtchikov N, Geurts-Moespot A, Knaup M, Chanson AL, Erard V, Renner P, Hermans PW, Hazelzet JA, Calandra T.

RAZON DE EXCUSION

En este estudio de cohorte se busca la asociación entre niveles altos de migración de macrófagos como un factor de respuesta adrenal inapropiada en pacientes con sepsis severa. No se discrimina los pacientes con choque séptico y los resultados finalmente se centran en mediciones fisiológicas.

- FAVALLI 2009.

TITULO

Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients.

REVISTA

Autoimmun Rev.

AÑO

2009.

AUTORES

Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en buscar la incidencia infecciones serias en pacientes tratados con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoidea. Finalmente no hay relación de los hallazgos y lo que se ha buscado en este estudio con el choque séptico y el manejo corticoide, por lo cual se excluye.



- FERNANDEZ 2006.

TITULO

Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival.

REVISTA

Hepatology.

AÑO

2006.

AUTORES

Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Ginès P, Arroyo V.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio prospectivo busca evaluar los efectos de corticoide en la resolución del choque en pacientes con cirrosis hepática. Sus resultados se centran en buscar la relación con la condición patológica hepática más que en la condición hemodinámica como tal.

- FERRER 2009.

TITULO

Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study.

REVISTA

Am J Respir Crit Care Med.

AÑO

2009.

AUTORES

Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio observacional se centra en buscar la efectividad los tratamientos en sepsis severa en pacientes en unidad de cuidados intensivos. El análisis se centra en espectro antibiótico y otros manejo de paciente crítico distintos al manejo corticoide, por lo cual se excluye.

- GOODMAN 2005.

TITULO

Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. REVISTA

Intensive Care

Med.

AÑO

2005.

AUTORES

Goodman S, Sprung CL, Ziegler D, Weiss YG.

#### RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en la medición de niveles de corticoide relacionados con la estadía en unidad de cuidados intensivos en pacientes con sepsis. Finalmente no hay análisis respecto a la utilización de dosis terapéuticas de corticoides.

- HADLEY 2002.

#### TITULO

Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients.

#### REVISTA

Crit Care Med.

#### AÑO

2002.

#### AUTORES

Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA Jr.

#### RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en describir a la infección por Candida como una causa frecuente de choque séptico y falla orgánica en pacientes no inmunocomprometido. Finalmente no se hace descripción terapéutica respecto al uso de corticoides en paciente con choque séptico por lo cual se excluye de la actual revisión.

- HO 2006.

#### TITULO

Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels.

#### REVISTA

J Clin Endocrinol Metab.

#### AÑO

2006.

#### AUTORES

Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, Lewis JG, Torpy DJ.

#### RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en la medición de los niveles de corticoides séricos en el paciente crítico. Nunca se hace referencia al uso terapéutico de los corticoides en choque séptico.

- HOEN 2002.

#### TITULO

Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock.

#### REVISTA

Anesthesiology.

#### AÑO

2002.

AUTORES

Hoën S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit JX, Benhamou D, Moine P, Edouard

AR.

RAZON DE EXCUSION

Este artículo se centra en la estimulación de la Corticotropina en pacientes con trauma. Se busca la influencia en el choque hemorrágico exclusivamente, por lo cual no es aplicable al actual trabajo revisión.

- JONES 2006.

TITULO

Relative adrenal insufficiency in etomidate-naïve patients with septic shock.

REVISTA

Anaesth Intensive Care.

AÑO

2006.

AUTORES

Jones D, Hayes M, Webb S, French C, Bellomo R.

RAZON DE EXCUSION

Este estudio se centra en la medición de la insuficiencia renal relativa en cierta población con el uso de Etomidato. No se hace referencia al uso de Corticoide forma terapéutica en el paciente con choque séptico.

- KARLSSON 2007.

TITULO

Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study.

REVISTA

Intensive Care Med.

AÑO

2007.

AUTORES

Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E, Rintala EM.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio prospectivo busca determinar la incidencia de las sepsis severa y evaluar cómo se aplica el tratamiento en este grupo de pacientes. No se hace referencia al manejo específico corticoide en paciente con choque séptico respecto a los resultados primarios y secundarios buscados.

- KAUFMANN 2008.

TITULO

Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions.

REVISTA

Intensive Care Med.

AÑO

2008.

AUTORES

Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, Schelling G, Thiel M.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en la medición de parámetros de la función de los neutrófilos con relación a la uso de corticoides en pacientes con choque séptico. No se hace mención de los resultados primarios y secundarios a estudiar en la actual revisión. Los grupos de manejo solo recibieron el tratamiento por un día debido a que su enfoque es ver efectos inmunológicos en la población.

- KILGER 2003.

TITULO

Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery.

REVISTA

Crit Care Med.

AÑO

2003.

AUTORES

Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, Schuetz A, Lamm P, Knoll A, Peter K.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en buscar resultados primarios y secundarios en paciente con choque séptico manejado con Corticoide, en pacientes que salen de cirugía cardiaca. Al ser un resultado no generalizable a toda la población se excluye para la actual revisión.

- LAVIOLLE 2010.

TITULO

Biological and hemodynamic effects of low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, in healthy volunteers with hypoaldosteronism.

REVISTA

Clin Pharmacol Ther.

AÑO

2010.

AUTORES

Laviolle B, Le Maguet P, Verdier MC, Massart C, Donal E, Lainé F, Lavenu A, Pape D, Bellissant E.

**RAZON DE EXCLUSION**

Este estudio se centra en buscar los resultados con la utilización de corticoides en pacientes voluntarios con hiperaldosteronismo. No se hace referencia al paciente con choque séptico o paciente crítico.

- LEFRANT 2010.

**TITULO**

Reduction of the severe sepsis or septic shock associated mortality by reinforcement of the recommendations bundle: a multicenter study.

**REVISTA**

Ann Fr Anesth Reanim.

**AÑO**

2010.

**AUTORES**

Lefrant JY, Muller L, Raillard A, Jung B, Beaudroit L, Favier L, Masson B, Dingemans G, Thévenot F, Selcer D, Jonquet O, Capdevila X, Fabbro-Peray P, Jaber S; Sepsi d'Oc study Group in the AzuRéa Group.

**RAZON DE EXCLUSION**

Este estudio se centra en verificar los resultados en pacientes con choque séptico a los cuales se les aplica a las recomendaciones de las guías en. Se hace un análisis de sus resultados pero con la aplicación global de todas las indicaciones de la guía lo cual no permiten discriminar puntualmente el efecto corticoide en esos pacientes.

- LEONE 2004.

**TITULO**

Cell adhesion molecules as a marker reflecting the reduction of endothelial activation induced by glucocorticoids.

**REVISTA**

Shock.

**AÑO**

2004.

**AUTORES**

Leone M, Boutière-Albanèse B, Valette S, Camoin-Jau L, Barrau K, Albanèse J, Martin C, Dignat-George F.

**RAZON DE EXCLUSION**

Este estudio se centra en el análisis de biología molecular de la respuesta al uso de corticoides. No se hace referencia a resultados primarios y secundarios que son necesarios en la actual revisión.

- LINASSIER 2002.

TITULO

Stage I-IIIE primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: results of a prospective trial by the GOELAMS Study Group.

REVISTA

Clin Lymphoma.

AÑO

2002.

AUTORES

Linassier C, Desablens B, Lefrancq T, Le Prise PY, Harousseau JL, Jacob C, Gandhour C, Haillet O, Lucas V, Leloup R, Escoffre M, Colombat P, Tabuteau S; GOELAMS Study Group.

RAZON DE EXCLUSION

En este estudio se buscan los resultados en neoplasias testiculares agresivas con el uso de múltiples quimioterapias con corticoides. No cumple con los requerimientos para ser parte de la actual revisión.

- LIPINER 2007.

TITULO

Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study.

REVISTA

Crit Care Med.

AÑO

2007.

AUTORES

Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, Keh D, Singer M, Moreno R, Bellissant E, Annane D; Corticus Study Group.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en la medición de hormonas hipofisarias en relación a la dosis de Corticoide terapéutica utilizada en pacientes con choque séptico. Sus resultados no extrapolables a la actual revisión.

- LOISA 2007.

TITULO

Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial.

REVISTA

Crit Care.

AÑO

2007.

AUTORES

Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, Hovilehto S, Ruokonen E.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en los resultados respecto a la glicemia en pacientes con

choque séptico. No hace referencia los resultados primarios y secundarios requeridos para ser incluido en la actual revisión.

- MANGLIK 2003.

TITULO

Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: a prospective clinical trial.

REVISTA

Crit Care Med.

AÑO

2003.

AUTORES

Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en el análisis de la insuficiencia renal de los pacientes con sepsis severa. No hace referencia a resultados primarios y secundarios en paciente con choque séptico lo cual es requerido para ser incluido en el actual revisión.

- MORENO 2011.

TITULO

Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: results of the Corticus study.

REVISTA

Intensive Care Med.

AÑO

2011.

AUTORES

Moreno R, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Briegel J, Keh D, Singer M, Weiss YG, Payen D, Cuthbertson BH, Vincent JL.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio hace un análisis y repite la mayoría de los resultados descritos en el estudio Corticus incluido en la revisión.

- MUSSACK 2005.

TITULO

Hemofiltration does not influence early S-100B serum levels in septic shock patients receiving stress doses of hydrocortisone or placebo.

REVISTA

Eur J Med Res.

AÑO

2005.

AUTORES

Mussack T, Briegel J, Schelling G, Jochum M.

#### RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en verificar la influencia de la hemofiltración de pacientes con choque séptico recibiendo dosis de corticoides. Los resultados analizados se ven influenciados por dicha terapéutica.

- MUSSACK 2005.

#### TITULO

Hemofiltration does not influence early S-100B serum levels in septic shock patients receiving stress doses of hydrocortisone or placebo.

#### REVISTA

Eur J Med Res.

#### AÑO

2005.

#### AUTORES

Mussack T, Briegel J, Schelling G, Jochum M.

#### RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en verificar el efecto de la hemofiltración en pacientes con choque séptico que han recibido corticoides como parte de su terapéutica. No hace referencia los resultados primarios y secundarios requeridos para ser incluidos en el actual revisión.

- MUSSACK 2005 2.

#### TITULO

Effect of stress doses of hydrocortisone on S-100B vs. interleukin-8 and polymorphonuclear elastase levels in human septic shock.

#### REVISTA

Clin Chem Lab Med.

#### AÑO

2005.

#### AUTORES

Mussack T, Briegel J, Schelling G, Biberthaler P, Jochum M.

#### RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en la medición bioquímica de interleuquinas y respuesta inmunitaria en pacientes que han recibido corticoides como parte del tratamiento del choque séptico. No hace referencia los resultados primarios y secundarios requeridos para ser incluidos en la actual revisión.

- NAKADA 2010.

#### TITULO

Beta2-Adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock.

#### REVISTA

Am J Respir Crit Care Med.

#### AÑO



2010.

AUTORES

Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, Aguirre-Hernandez R, Thain KR, Thair SA, Nakada E, McConechy M, Walley KR.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio ha sido un análisis genético de receptores adrenérgicos y busca su relación con la mortalidad en el choque séptico. No se hace referencia a manejo terapéutico con corticoides y a los resultados primarios buscados.

- OBRIEN 2002.

TITULO

Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock.

REVISTA

Lancet.

AÑO

2002.

AUTORES

O'Brien A, Clapp L, Singer M.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio hace referencia a la utilización de un medicamento específico distinto a la terapia corticoide por lo cual se excluye de la actual revisión.

- PAVEN 2012.

TITULO

Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial.

REVISTA

Crit Care Med.

AÑO

2012.

AUTORES

Payen JF, Dupuis C, Trouve-Buisson T, Vinclair M, Broux C, Bouzat P, Genty C, Monneret D, Faure P, Chabre O, Bosson JL.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio busca la influencia terapéutica los corticoides en paciente crítico y la utilización de Etomidato como estrategia de manejo. Por lo anterior se excluye de la actual revisión.

- PESTAÑA 2007.

TITULO

Continuous hemofiltration in hyperthermic septic shock patients.

REVISTA

J Trauma.

AÑO

2007.

#### AUTORES

Pestaña D, Casanova E, Villagrán MJ, Tormo C, Pérez-Chrzanowska H, Redondo J,  
Caldera MV, Royo C.

#### RAZON DE EXCLUSION

Este estudio hace referencia el efecto de la hemofiltración en pacientes febriles con choque séptico. No hace referencia al efecto terapéutico y a los resultados primarios y secundarios buscados como para ser incluido en la actual revisión.

- PFISTER 2008.

#### TITULO

Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium.

#### REVISTA

Crit Care.

#### AÑO

2008.

#### AUTORES

Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP, Marsch SC, Pargger H, Steiner LA.

#### RAZON DE EXCLUSION

Este estudio no tiene relación directa con el efecto terapéutico de los corticoides en paciente con choque séptico.

- RUSELL 2009.

#### TITULO

Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock

#### REVISTA

Crit Care Med.

#### AÑO

2009.

#### AUTORES

Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hébert PC, Singer J, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ.

#### RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en buscar la interacción de varias medidas terapéuticas en el paciente con choque séptico. No discrimina el efecto individual de la terapia corticoide en los resultados primarios y secundarios buscados.

- SCHUTT 2008.

#### TITULO

Anthracycline-reduced sequential combination chemotherapy for younger patients with good-prognosis aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

#### REVISTA

J Cancer Res Clin Oncol.

AÑO

2008.

AUTORES

Schütt P, Zimmermann K, Derks C, Ebeling P, Welt A, Poser M, Hense J, Metz K, Anhof J, Sandmann M, Neise M, Moritz T, Stuschke M, Niederle N, Seeber S, Nowrousian MR.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio se centra en opciones terapéuticas de quimioterapia impaciente con linfoma. En ningún momento hace referencia a uso terapéutico de corticoides en paciente con choque séptico.

- SCHUTT 2005.

TITULO

Thalidomide in combination with vincristine, epirubicin and dexamethasone (VED) for previously untreated patients with multiple myeloma.

REVISTA

Eur J Haematol.

AÑO

2005.

AUTORES

Schütt P, Ebeling P, Buttkereit U, Brandhorst D, Opalka B, Hoiczky M, Flasshove M, Hense J, Bojko P, Metz K, Moritz T, Seeber S, Nowrousian MR.

RAZON DE EXCLUSION

Este artículo hace referencia a terapéuticas del manejo de mieloma múltiple. No tiene relación con choque séptico y terapia corticoide.

- SIRAUX 2005.

TITULO

Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests.

REVISTA

Crit Care Med.

AÑO

2005.

AUTORES

Siroux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J, Vincent JL.

RAZON DE EXCLUSION

Este artículo se centra en medir la insuficiencia adrenal en pacientes con choque séptico. No hace referencia resultados primarios y secundarios necesarios para ser incluido en esta revisión.

- STEINBERG 2006.

TITULO

Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome.

REVISTA

N Engl J Med.

AÑO

2006.

AUTORES

Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio hace referencia a la eficacia y seguridad de los corticoides en el síndrome de distrés respiratorio del adulto, lo cual no tiene relación con la actual revisión.

- WINTER 2003.

TITULO

Hydrocortisone improved haemodynamics and fluid requirement in surviving but not non-surviving of severely burned patients.

REVISTA

Burns.

AÑO

2003.

AUTORES

Winter W, Kamolz L, Donner A, Hoerauf K, Blaicher A, Andel H.

RAZON DE EXCLUSION

Este estudio hace un análisis del efecto corticoide a nivel hemodinámico en pacientes exclusivamente quemados. No hace referencia a choque séptico por lo cual se excluye de la actual revisión.

- YILDIZ 2002.

TITULO

Physiological-dose steroid therapy in sepsis.

REVISTA

Crit Care.

AÑO

2002.

AUTORES

Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutu A.

RAZON DE EXCLUSION

En este estudio se buscan las dosis fisiológicas de corticoides en el tratamiento del paciente séptico. Llega a conclusiones respecto a la mortalidad pero no se hace una discriminación respecto a la temporalidad de ello. Por tal razón no puede ser incluido en la actual revisión.

Tabla 4. Resumen de los estudios excluidos.

ESTUDIO	RAZON DE EXCLUSION
ANNANE 2006.	El estudio está diseñado un para investigar la eficacia de diferentes dosis de corticoides en pacientes con choque séptico pero con una relación muy profunda al síndrome de distrés respiratorio del adulto. Todos los resultados apuntan a la asociación entre los distintos grupos de pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.
ARABI 2010.	En este estudio fueron examinados los efectos de bajas dosis de Corticoide en pacientes exclusivamente diagnosticados con cirrosis hepática que habían presentado choque séptico, por lo que la insuficiencia adrenal relativa fue muy común en los grupos de pacientes, haciendo que sus resultados fueran influenciados por dicha condición.
BEALE 2010.	En este estudio se evaluó el efecto exclusivamente de dosis bajas de Corticoide en el tratamiento de las sepsis grave en distintas regiones. Todos los pacientes críticos a pesar de la no existencia de una condición de choque, recibieron las dosis de corticoide y finalmente se hizo una medición de la mortalidad global, lo cual no lo hacía aplicable para la actual revisión.
BENCHEKROUNE 2008.	Este estudio observacional utilizó pacientes en choque séptico hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos al 24 horas antes de requerir vasoactivo. Se excluyeron los pacientes que requirieron menos de 72 horas de dicho vasoactivo o que recibieron corticoides. Se logra llegar a conclusiones respecto a la dosis de vasoactivo utilizado correlacionada con una mejora en el tono vascular, pero no se busca la relación existente con la ausencia de manejo corticoide.
BENDEL 2008.	Este estudio prospectivo se centra en la medición de cortisol y su correlación con resultados finales en los pacientes. Finalmente se llega a la conclusión que la medición del cortisol libre no da información esencial para identificar los pacientes que eran realmente beneficiados por terapia corticoide en sepsis severa y choque séptico, por lo cual la información dada a la actual revisión era extremadamente limitada.
BRUSAMOLINO 2006.	Este estudio se centra en buscar conclusiones respecto a quimioterapia en un paciente oncológico y su relación con neutropenia febril y riesgo de infecciones oportunistas, lo cual definitivamente no era aplicable al actual revisión.
CAVALIERI 2009.	Este estudio se centra en los regímenes de consolidación de primera línea en el tratamiento de linfoma de Hodking avanzado lo cual no es aplicable a la actual revisión.
CHERFAN 2011.	Este estudio se centra en buscar la asociación con los resultados en pacientes críticos con el uso de Etomidato y el impacto de subsecuentes

	bajas dosis de Corticoide. Se trata de una población con patología hepática avanzada en su totalidad.
CICARELLI 2006.	Se toma una población de muchos pacientes en estado crítico y los datos aislados de choque séptico no se tienen. Adicionalmente la población marcadamente mixta.
COHEN 2012.	Este estudio observacional se centra en los niveles plasmáticos de corticoides medidos en paciente críticos. Finalmente se llega a la conclusión que éstos no reflejan la respuesta adrenal global en los pacientes con choque séptico.
CONFALONIERI 2005.	Este estudio se centra en la utilización de corticoides en pacientes críticos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. En los criterios de inclusión no se discrimina el paciente en choque séptico lo cual es una limitante para incluirlo en la actual revisión.
CUTHBERTSON 2009.	Este estudio se centra en buscar la respuesta al uso de Etomidato en paciente crítico y la relación en el resultado final de la mortalidad con el uso de corticoides. Lo anterior limita su utilización en la actual revisión.
EMONTS 2007.	En este estudio de cohorte se busca la asociación entre niveles altos de migración de macrófagos como un factor de respuesta adrenal inapropiada en pacientes con sepsis severa. No se discrimina los pacientes con choque séptico y los resultados finalmente se centran en mediciones fisiológicas.
FAVALLI 2009.	Este estudio se centra en buscar la incidencia infecciones serias en pacientes tratados con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoidea. Finalmente no hay relación de los hallazgos y lo que se ha buscado en este estudio con el choque séptico y el manejo corticoide, por lo cual se excluye.
FERNANDEZ 2006.	Este estudio prospectivo busca evaluar los efectos de corticoide en la resolución del choque en pacientes con cirrosis hepática. Sus resultados se centran en buscar la relación con la condición patológica hepática más que en la condición hemodinámica como tal.
FERRER 2009.	Este estudio observacional se centra en buscar la efectividad los tratamientos en sepsis severa en pacientes en unidad de cuidados intensivos. El análisis se centra en espectro antibiótico y otros manejo de paciente crítico distintos al manejo corticoide, por lo cual se excluye.
GOODMAN 2005.	Este estudio se centra en la medición de niveles de corticoide relacionados con la estadía en unidad de cuidados intensivos en pacientes con sepsis. Finalmente no hay análisis respecto a la utilización de dosis terapéuticas de corticoides.
HADLEY 2002.	Este estudio se centra en describir a la infección por Cándida como una causa frecuente de choque séptico y falla orgánica en pacientes no inmunocomprometido. Finalmente no se hace descripción terapéutica respecto al uso de corticoides en paciente con choque séptico por lo cual

	se excluye de la actual revisión.
HO 2006.	Este estudio se centra en la medición de los niveles de corticoides séricos en el paciente crítico. Nunca se hace referencia al uso terapéutico de los corticoides en choque séptico.
HOEN 2002.	Este artículo se centra en la estimulación de la Corticotropina en pacientes con trauma. Se busca la influencia en el choque hemorrágico exclusivamente, por lo cual no es aplicable al actual trabajo revisión.
JONES 2006.	Este estudio se centra en la medición de la insuficiencia renal relativa en cierta población con el uso de Etomidato. No se hace referencia al uso de Corticoide forma terapéutica en el paciente con choque séptico.
KARLSSON 2007.	Este estudio prospectivo busca determinar la incidencia de las sepsis severa y evaluar cómo se aplica el tratamiento en este grupo de pacientes. No se hace referencia al manejo específico corticoide en paciente con choque séptico respecto a los resultados primarios y secundarios buscados.
KAUFMANN 2008.	Este estudio se centra en la medición de parámetros de la función de los neutrófilos con relación a la uso de corticoides en pacientes con choque séptico. No se hace mención de los resultados primarios y secundarios a estudiar en la actual revisión. Los grupos de manejo solo recibieron el tratamiento por un día debido a que su enfoque es ver efectos inmunológicos en la población.
KILGER 2003.	Este estudio se centra en buscar resultados primarios y secundarios en paciente con choque séptico manejado con Corticoide, en pacientes que salen de cirugía cardiaca. Al ser un resultado no generalizable a toda la población se excluye para la actual revisión.
LAVIOLLE 2010.	Este estudio se centra en buscar los resultados con la utilización de corticoides en pacientes voluntarios con hiperaldosteronismo. No se hace referencia al paciente con choque séptico o paciente crítico.
LEFRANT 2010.	Este estudio se centra en verificar los resultados en pacientes con choque séptico a los cuales se les aplica a las recomendaciones de las guías en. Se hace un análisis de sus resultados pero con la aplicación global de todas las indicaciones de la guía lo cual no permiten discriminar puntualmente el efecto corticoide en esos pacientes.
LEONE 2004.	Este estudio se centra en el análisis de biología molecular de la respuesta al uso de corticoides. No se hace referencia a resultados primarios y secundarios que son necesarios en la actual revisión.
LINASSIER 2002.	En este estudio se buscan los resultados en neoplasias testiculares agresivas con el uso de múltiples quimioterapias con corticoides. No cumple con los requerimientos para ser parte de la actual revisión.
LIPINER 2007.	Este estudio se centra en la medición de hormonas hipofisarias en relación a la dosis de Corticoide terapéutica utilizada en pacientes con

	choque séptico. Sus resultados no extrapolables a la actual revisión.
LOISA 2007.	Este estudio se centra en los resultados respecto a la glicemia en pacientes con choque séptico. No hace referencia los resultados primarios y secundarios requeridos para ser incluido en la actual revisión.
MANGLIK 2003.	Este estudio se centra en el análisis de la insuficiencia renal de los pacientes con sepsis severa. No hace referencia a resultados primarios y secundarios en paciente con choque séptico lo cual es requerido para ser incluido en el actual revisión.
MORENO 2011.	Este estudio hace un análisis y repite la mayoría de los resultados descritos en el estudio Corticus incluido en la revisión.
MUSSACK 2005.	Este estudio se centra en verificar la influencia de la hemofiltración de pacientes con choque séptico recibiendo dosis de corticoides. Los resultados analizados se ven influenciados por dicha terapéutica.
MUSSACK 2005 1.	Este estudio se centra en verificar el efecto de la hemofiltración en pacientes con choque séptico que han recibido corticoides como parte de su terapéutica. No hace referencia los resultados primarios y secundarios requeridos para ser incluidos en el actual revisión.
MUSSACK 2005 2.	Este estudio se centra en la medición bioquímica de interleuquinas y respuesta inmunitaria en pacientes que han recibido corticoides como parte del tratamiento del choque séptico. No hace referencia los resultados primarios y secundarios requeridos para ser incluidos en la actual revisión.
NAKADA 2010.	Este estudio ha sido un análisis genético de receptores adrenérgicos y busca su relación con la mortalidad en el choque séptico. No se hace referencia a manejo terapéutico con corticoides y a los resultados primarios buscados.
OBRIEN 2002.	Este estudio hace referencia a la utilización de un medicamento específico distinto a la terapia corticoide por lo cual se excluye de la actual revisión.
PAVEN 2012.	Este estudio busca la influencia terapéutica los corticoides en paciente crítico y la utilización de Etomidato como estrategia de manejo. Por lo anterior se excluye de la actual revisión.
PESTAÑA 2007.	Este estudio hace referencia el efecto de la hemofiltración en pacientes febriles con choque séptico. No hace referencia al efecto terapéutico y a los resultados primarios y secundarios buscados como para ser incluido en la actual revisión.
PFISTER 2008.	Este estudio no tiene relación directa con el efecto terapéutico de los corticoides en paciente con choque séptico.
RUSELL 2009.	Este estudio se centra en buscar la interacción de varias medidas terapéuticas en el paciente con choque séptico. No discrimina el efecto



	individual de la terapia corticoide en los resultados primarios y secundarios buscados.
SCHUTT 2008.	Este estudio se centra en opciones terapéuticas de quimioterapia impaciente con linfoma. En ningún momento hace referencia a uso terapéutico de corticoides en paciente con choque séptico.
SCHUTT 2005.	Este artículo hace referencia a terapéuticas del manejo de mieloma múltiple. No tiene relación con choque séptico y terapia corticoide.
SIRAUX 2005.	Este artículo se centra en medir la insuficiencia adrenal en pacientes con choque séptico. No hace referencia resultados primarios y secundarios necesarios para ser incluido en esta revisión.
STEINBERG 2006.	Este estudio hace referencia a la eficacia y seguridad de los corticoides en el síndrome de distrés respiratorio del adulto, lo cual no tiene relación con la actual revisión.
WINTER 2003.	Este estudio hace un análisis del efecto corticoide a nivel hemodinámico en pacientes exclusivamente quemados. No hace referencia a choque séptico por lo cual se excluye de la actual revisión.
YILDIZ 2002.	En este estudio se buscan las dosis fisiológicas de corticoides en el tratamiento del paciente séptico. Llega a conclusiones respecto a la mortalidad pero no se hace una discriminación respecto a la temporalidad de ello. Por tal razón no puede ser incluido en la actual revisión.

## 4.2 EFECTO DE LAS INTERVENCIONES

### 4.2.1 CENTROS DE REALIZACION DE LOS ESTUDIOS

3 estudios fueron multicéntricos. (59, 65, 69). 4 estudios se realizaron en un único centro. (70-73).

### 4.2.2 EDAD DE LOS PARTICIPANTES

Todos los estudios incluyeron población adulta exclusivamente.

### 4.2.3 DESCRIPCION DE LOS PARTICIPANTES

Todos los estudios se centraron en el tratamiento de pacientes con choque séptico con uso de vasopresores. Adicionalmente el estudio de Huh 2007 (71), incluyó pacientes en choque séptico con insuficiencia suprarrenal demostrada. 4 estudios

realizaron un test de corticotropina para evaluar la condición de falla adrenal relativa, previo a los manejos instaurados. (59, 65, 69, 73)

#### 4.2.4 CONTROL

Solamente en el estudio de Annane 2010 (69), los grupos comparados no incluyeron un grupo placebo. En todos los demás estudios la conducta terapéutica que incluía manejo corticoide se comparó al placebo. (59, 65, 70-73)

#### 4.2.5 TRATAMIENTO

No existieron rasgos marcados de heterogeneidad en el manejo de los distintos estudios seleccionados. 4 estudios evaluaron el efecto de un curso largo de manejo corticoide con bajas dosis del mismo. (59, 69, 71, 73) 4 evaluaron el efecto corticoide en pacientes con insuficiencia adrenal específicamente buscada antes de la aleatorización. (59, 65, 71, 73) 1 estudio comparó el efecto corticoide entre 3 y 7 días de manejo.(71) 1 estudio comparo el efecto de un glucocorticoide aislado contra un glucocorticoide en combinación con mineralocorticoide por 7 días en ambos casos. (69) 6 de los 7 estudios evaluaron mortalidad, (59, 65, 69-71, 73) uno de ellos a 7 días (70), los demás a 28 días La reversión del choque se evaluó en 5 estudios. (59, 65, 71-73) La estancia en la unidad de cuidados intensivos se evaluó en 3 estudios. (65, 69, 71)

#### 4.2.6 MENCION DE DEFINICIONES

Todos los ensayos incluyeron las definiciones de síndrome séptico vigentes. (59, 65, 69-73)

#### 4.2.7 EFECTO DE LA INTERVENCION EN MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA A 28 DIAS

Este dato se encontró en 6 estudios, específicamente así mencionado en 5 y 1 en el cual la mortalidad se tomó a 7 días. (59, 65, 69-71, 73) Dichos estudios representan 48 centros médicos con una población global evaluada de 1459 pacientes. De ellos, 950 el manejo estándar con corticoide se enfrentó a placebo y los otros 509 fueron evaluados en manejo glucocorticoide contra combinación gluco-mineralocorticoide.

En el primer estudio hubo 229 pacientes que no respondieron a la prueba de corticotropina (placebo, 115; corticosteroides, 114) y 70 respondedores a la prueba de corticotropina (placebo, 34; corticosteroides, 36). En pacientes no respondedores, hubo 73 muertes (63%) en el grupo placebo y 60 muertes (53%)

en el grupo de esteroides (razón de riesgo 0,67, intervalo de confianza 95%, 0,47 a 0,95,  $p=0,02$ ). En otro estudio De los 499 pacientes, 233 (46,7%) no tuvieron una respuesta al test de corticotropina (125 en el grupo de hidrocortisona y 108 en el grupo placebo). A los 28 días, no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes en los dos grupos de estudio sin respuesta al test de corticotropina (39,2% en el grupo de hidrocortisona y 36,1% en el grupo placebo,  $p=0,69$ ) o entre los que tenían una respuesta al test de corticotropina (28,8% en el grupo de hidrocortisona y 28,7% en el grupo placebo,  $p=1$ ). A los 28 días, 86 de 251 pacientes en el grupo de hidrocortisona (34,3%) y 78 de 248 pacientes en el grupo de placebo (31,5%) habían muerto, sin que esto representara diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,51$ ). En el estudio que se evaluó la mortalidad a 7 días encontró que en el grupo placebo fue del 67% (10 de 15) y 21% en el grupo que recibió corticoide (3 de 14) (riesgo relativo = 0,31, 95% intervalo de confianza 0,11-0,88). En el estudio que compara 3 a 7 días de manejo corticoide después de 28 días, la mortalidad no difirió entre los grupos de tratamiento (33,8% vs 36,9%,  $p=0,629$ ). En otro estudio no se encontró reducción significativa en la mortalidad (39% en tratados frente al 48% en placebo,  $p=0,6$ ). El estudio que comparo dos grupos de tratamiento corticoide sin análisis de grupos de placebo el riesgo relativo de muerte fue de 1,04 (IC del 95%, 0,8 a 1,34,  $p=0,78$ ). En el subgrupo definido de no respondedores no se encontró diferencia en la mortalidad entre los 2 grupos. En el subgrupo de los pacientes no respondedores, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de tratamiento.

#### 4.2.8 EFECTO DE LA INTERVENCION EN LA REVERSIÓN DEL CHOQUE SÉPTICO

Este dato se encontró en 5 estudios. (59, 65, 71-73) Dichos estudios representan 37 centros médicos con una población global evaluada de 961 pacientes. La totalidad de los pacientes fue enfrentada a grupos con esquema corticoide contra placebo. Tres estudios utilizaron dosis bajas de corticoide (59, 71, 73) y tres incluyeron un test de corticotropina para discriminar pacientes con falla adrenal. (59, 65, 73)

Se evidenció que el vasopresor pudo ser retirado antes de 28 días en 46 pacientes (40%) en el grupo placebo y en 65 pacientes (57%) en el grupo de esteroides (razón de riesgo 1,91, intervalo de confianza del 95%, 1,29-2,84,  $p=0,001$ ), sin que se encontrase diferencia significativa entre los grupos de respondedores. Otro estudio muestra como la mediana de tiempo hasta el retiro del tratamiento vasopresor fue de 5 días en el grupo de tratamiento de 3 días y 6,4 días en el grupo de tratamiento de 7 días ( $p=0,102$ ). En uno de los estudios la hidrocortisona mejoró variables hemodinámicas en el día 6 en 12 de 20 y 17 de 20 pacientes. El aumento de cortisol en plasma fue acompañado por estabilización hemodinámica

sistémica, esto principalmente evidenciado por un aumento en dicho nivel después de la retirada de glucocorticoides. Uno de los estudios mejor estructurados mostró que el momento de la retirada vasopresor fue marcadamente más corto en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo (mediana 53 horas vs 120 horas,  $p=0,02$ ). En el día 2 después de la iniciación de la medicación del estudio, 9 pacientes en el grupo de tratamiento y 19 pacientes en el grupo placebo, estaban todavía en estado de choque ( $p=0,04$ ). Reversión del choque en el día 7 fue similar en ambos grupos (73% vs 79%,  $p=0,73$ ).

La proporción de pacientes que experimentaron una reversión del choque fueron similares entre los pacientes que no tenía una respuesta a la corticotropina: 95 de 125 en el grupo de hidrocortisona (76.0%, IC del 95%, 68,5 a 83,5) y 76 de 108 en el grupo placebo (70.4%, IC del 95%, 61,8 a 79,0,  $p=0,41$ ), entre los pacientes que tuvieron una respuesta a la corticotropina: 100 de 118 pacientes en el grupo de hidrocortisona (84.7%, IC 95%, 78,3-91,2) y 104 de 136 en el grupo placebo (76,5%, IC 95%, 69,3-83,6;  $p=0,13$ ), y entre todos los pacientes: 200 de 251 en el grupo de hidrocortisona (79.7%, IC del 95%: 74,7 a 84,7) y 184 de 248 en el grupo placebo (74,2%; IC del 95%, 68,7 a 79,6,  $p=0,18$ ). La duración de tiempo hasta que la reversión del choque fue significativamente menor en los pacientes que recibieron hidrocortisona ( $p<0,001$ ), para los que tenían una respuesta a la corticotropina ( $p<0,001$ ), y para los que no tenían una respuesta a la corticotropina ( $p=0,06$ ).

#### 4.2.9 EFECTO DE LA INTERVENCION EN LA DURACIÓN DE LA ESTADÍA EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Este dato se encontró en 3 estudios. (65, 69, 71) Dichos estudios representaron 27 centros médicos con una población total evaluada de 1090 pacientes. De ellos, 581 el manejo estándar con corticoide se enfrentó a placebo y los otros 509 fueron evaluados en manejo glucocorticoide contra combinación gluco-mineralocorticoide. 2 estudios incluyeron test de corticotropina para encontrar insuficiencia adrenal relativa (65, 69) y 2 utilizaron dosis bajas de corticoide. (69, 71)

La mediana que los pacientes sobrevivientes estuvieron en la UCI fue 10 días para el grupo de manejo contra 9 para los del grupo de control ( $p=0,68$ ). 7 pacientes en el tratamiento de 3 días y 10 pacientes en el tratamiento de 7 días mostraron hipotensión recurrente después de la finalización del curso del tratamiento, requiriendo mayor estancia en UCI. La diferencia de medias ponderada para la estancia en la UCI fue de -3,11 (-5,79 a -0,43,  $p=0,02$ ), en favor del manejo corticoide.

## 5. DISCUSION

En esta revisión narrativa con rigor metodológico, se realizó una búsqueda profunda de la literatura en los límites de temporalidad definidos, utilizando una herramienta de búsqueda de una base de datos de prestigio a nivel mundial, lo cual permitió que existiera una posibilidad muy baja de dejar por fuera, ensayos clínicos importantes para llegar a las conclusiones buscadas. Como se ha mencionado a lo largo de la revisión, todos los ensayos clínicos finalmente utilizados independientemente de la dosis de corticoide, tuvieron rigor metodológico adecuado para ser incluidos en una revisión narrativa. Se encontró que el efecto de la dosis baja de corticoide sobre la mortalidad fue proporcional a la probabilidad de muerte calculada desde el principio de los ensayos. Dados los objetivos primarios de esta revisión narrativa, se tuvieron en cuenta las evaluaciones de terapia corticoide comparadas con otro esquema de terapia corticoide o con placebo. Se evidenció como tratamientos prolongados con dosis bajas de corticoide tenían un impacto favorable en la hemodinamia y respuesta inmunitaria de los pacientes.

En el desarrollo se pudo analizar la diferencia entre terapia corta de tres días frente a siete días, sugiriendo una mejoría en la respuesta en los pacientes tratados con el esquema largo. Los resultados en mortalidad fueron variables pero en general se puede concluir, que esta revisión no mostró efecto sobre la mortalidad a los 28 días por cualquier causa en pacientes en choque séptico en general con el uso de corticoides. Hay que tener en cuenta que muchos de los resultados mostraron una significancia estadística muy cercana al límite para ser tomados en cuenta como significativos y una de las situaciones a tener en cuenta relacionados con este resultado, es que la heterogeneidad de los estudios no era alta. Los ensayos que tenían una adecuada asignación en la secuencia, adecuado ocultamiento de la misma, cegamiento doble y toda la rigidez metodológica necesaria, no mostraron ningún beneficio en la mortalidad con el uso de terapia corticoide, lo cual se asocia a que los estudios realizados mostraron un riesgo relativo de morir a los 28 días por cualquier causa con diagnóstico de shock séptico y recibiendo terapia corticoide, con un valor inferior a un punto. Todo ello enmarcado en la utilización de las definiciones establecidas y estandarizadas del síndrome séptico, situación que en años previos y documentado con un en revisiones sistemáticas y meta análisis antiguos, no era tenido en cuenta en esa época. En contraste con lo mencionado, los pacientes con algún grado de insuficiencia suprarrenal que recibían un ciclo largo y a dosis baja de corticoide

mostraron una reducción significativa en la mortalidad a 28 días por cualquier causa, cuando cursaban en condición de choque séptico. La posible explicación de tal hallazgo es que se ha demostrado que este esquema de tratamiento puede revertir la respuesta inflamatoria sistémica, la activación endoteliales y los trastornos de la coagulación secundarios a una infección severa que está llevando a una condición tan grave en el paciente crítico. Adicionalmente un estudio comparó el curso corto de tratamiento y el curso largo de forma puntual. El resultado mostró que existió una reducción en el estado de choque en cuanto a su duración y la mortalidad en favor de la estrategia de siete días. Sin embargo cuando esa dosis era más baja definitivamente el beneficio en la supervivencia no se encontraba. Un punto crítico que pudo influenciar dichos resultados es que no existía una estandarización de la terapia concomitante utilizada en estos pacientes, por ello muchos de los pacientes recibían tratamientos adicionales propios del paciente crítico, como suplementación de factores de coagulación, inmunoglobulinas y otros, que finalmente podría tener efecto en el resultado final. La duración del choque varió de estudio a estudio.

Dos ensayos incluyeron pacientes en choque séptico temprano mientras que otro ensayo incluyó choque séptico tardío. Dos ensayos incluyeron pacientes de los dos grupos. Adicionalmente un estudio utilizó Hidrocortisona y Fludrocortisona en comparación con Hidrocortisona sola, encontrando un beneficio en el primer subgrupo. Esto fue corroborado debido a que se encontró una reducción absoluta de 3% en la mortalidad de dichos pacientes. Tal beneficio en la mortalidad en el tratamiento largo de dosis bajas de corticoides se correlacionó con un efecto evidentemente favorable de dicho tratamiento sobre la duración de la estancia hospitalaria el paciente. El resultado global de la revisión mostró que el tratamiento largo de corticoides a dosis bajas, lleva a una reducción sustancial en la duración del estado de choque con una notoria disminución en el requerimiento de vasopresores entre el día siete y el día veintiocho. La discriminación de estos resultados respecto a la existencia o no de insuficiencia suprarrenal, no puede ser absolutamente definida dados los objetivos de la actual revisión. Específicamente el estudio del 2002 encontró que la terapia de reemplazo que duró siete días con Hidrocortisona con Fludrocortisona redujo significativamente la mortalidad a 28 días por cualquier causa, adicionalmente a disminución de la duración de tratamiento vasopresor en todos los pacientes con choque séptico, particularmente en los que tenían insuficiencia suprarrenal relativa. Se concluyó que el tratamiento con corticoides reduce significativamente la mortalidad y la estancia hospitalaria en este grupo de pacientes. Dicho resultado no se puede generalizar ya que esta población es muy específica y es la que tiene beneficio del uso de corticoide, dada su condición de insuficiencia suprarrenal. Además la adición de Fludrocortisona tiene un impacto adicional ya que los pacientes críticamente enfermos tienen una demostrada alteración en el eje hormonal, que tiende a ser estabilizada con esta medida terapéutica. En contraste otros estudios no encontraron diferencias significativas en los resultados finales en pacientes tratados con o sin

Hidrocortisona. Otro estudio concluye que el tratamiento temprano con dexametasona reduce la mortalidad de siete días en los pacientes con choque séptico con una tendencia también a la reducción de dicha mortalidad a los 28 días. Correlacionan dicho resultado con una modulación de la respuesta inflamatoria sistémica que es la que finalmente lleva a la disfunción de órganos y a finalmente a mortalidad.

Se encontró que los corticoides mejoran el efecto de los vasopresores, entre otras causas por aumentar la sensibilidad de los receptores donde actúan. Todo ello permite concluir que la recomendación de utilización de corticoides en síndrome séptico está confinada a el choque séptico refractario, pero nunca en la sepsis severa, en ausencia de choque. Otro estudio que también postula que el beneficio de las dosis bajas de corticoides en pacientes con choque séptico, puede ser debido a un aumento en el tono vasomotor promovido, adicional al efecto antiinflamatorio descrito. La evidencia muestra que el tratamiento con dosis bajas de corticoides mejoran los parámetros hemodinámicos y disminuye la inflamación sistémica y por lo tanto disminuye la respuesta antiinflamatoria compensatoria generando modulación de la misma. Los análisis de subgrupos no revelaron diferencias significativas de los parámetros hemodinámicos o inmunológicos después de tres días de tratamiento con corticoide y entre los pacientes que recibieron el medicamento de forma precoz, contra los que recibieron el corticoide de forma tardía. Una de las principales conclusiones es que existe una frecuente asociación entre insuficiencia suprarrenal relativa y choque séptico, lo que finalmente se va haber influenciado por el uso o no de corticoides.

Respecto a la duración del estado de choque y la condición suprarrenal, uno de los estudios mejor estructurados muestra como el uso de dosis bajas de corticoides no tuvieron efecto en la mortalidad a 28 días por cualquier causa en paciente con choque séptico, independientemente de la respuesta suprarrenal a las pruebas de corticotropina, esto teniendo en cuenta que los pacientes solamente recibieron manejo con glucocorticoide. Es claro que tuvo interferencia en el resultado el tipo de pacientes seleccionados en cada uno de los estudios que muestran discrepancia, ya que en algunos de ellos ingresaron pacientes evidentemente más graves que en los de otro estudio. Se postula además, que aparte de la insuficiencia suprarrenal, puede existir interacción directa de la terapia corticoide con los mecanismos que producen reactividad vascular.

## **6. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

### **6.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA**

Los corticoides no impactaron la mortalidad a 28 días por todas las causas en el choque séptico en el global de los pacientes. Cursos prolongados de dosis bajas de corticoides mostró un impacto favorable en todas las causas de mortalidad, en grupos con evidencia de falla suprarrenal relativa.

No hay evidencia que avale el uso de manejos cortos a dosis altas de corticoides en choque séptico. La reversión de la condición de choque fue más rápida en los pacientes con manejo corticoide, independientemente de su condición adrenal definida por la respuesta o no al test de corticotropina.

La duración media en UCI, se ve reducida levemente con el manejo corticoide, independientemente de la condición de falla suprarrenal relativa preexistente.

### **6.2 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN**

El papel de esquemas largos a dosis baja de corticoides para el tratamiento de choque séptico, debe incluir población diferente a la utilizada en la evidencia recolectada en esta revisión, para poder ser generalizado.

La evidencia no es sólida y ni extensa respecto a recomendaciones de uso de mineralocorticoides en pacientes en choque séptico.

Hay carencia de evidencia respecto al momento de inicio del tratamiento y la dosis óptima de hidrocortisona, el uso de otros corticoides, la duración y modalidad de destete del tratamiento.



## **7. AGRADECIMIENTOS**

Especial gratitud por la colaboración para la realización de este trabajo al DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA y el DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL Y AREA FORMATIVA de la UNIVERSIDAD DEL CAUCA.

## 8. TABLAS Y GRAFICOS

Tabla 1. Resumen de riesgo de sesgo. (p 29)

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos. (p 38)

Tabla 3: Características de los estudios incluidos. (p 38)

Tabla 4. Resumen de los estudios excluidos. (p 59)

Gráfico 1. Resultados de búsqueda. (p 32)

## 9. CONFLICTOS DE INTERES

Los autores no tienen posibles conflictos de interés.

## **10. FINANCIACION**

Recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS

1. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Annals of internal medicine*. 1991 Feb 15;114(4):332-3. PubMed PMID: 1987879.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013 Feb;41(2):580-637. PubMed PMID: 23353941.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001 Jul;29(7):1303-10. PubMed PMID: 11445675.
4. Moss M, Martin GS. A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive care medicine*. 2004 Apr;30(4):527-9. PubMed PMID: 14985955.
5. Rodriguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Duenas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Critical care medicine*. 2011 Jul;39(7):1675-82. PubMed PMID: 21685740.
6. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):63-78. PubMed PMID: 15639681.
7. Suffredini AF, Munford RS. Novel therapies for septic shock over the past 4 decades. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011 Jul 13;306(2):194-9. PubMed PMID: 21750297.
8. Williamson DR, Lapointe M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and low-dose glucocorticoids in the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy*. 2003 Apr;23(4):514-25. PubMed PMID: 12680481.
9. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012 Jan 15;185(2):133-9. PubMed PMID: 21680949.
10. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010 Dec 14;182(18):1971-7. PubMed PMID: 21059778. Pubmed Central PMCID: 3001503.
11. Sprung CL, Goodman S, Weiss YG. Steroid therapy of septic shock. *Critical care clinics*. 2009 Oct;25(4):825-34, x. PubMed PMID: 19892255.

12. Sprung CL, Annane D, Singer M, Cuthbertson BH, Briegel J. Steroids in patients with septic shock. *Chest*. 2009 Jul;136(1):323-4; author reply 4. PubMed PMID: 19584223.
13. Bauer SR, Lam SW, Cha SS, Oyen LJ. Effect of corticosteroids on arginine vasopressin-containing vasopressor therapy for septic shock: a case control study. *Journal of critical care*. 2008 Dec;23(4):500-6. PubMed PMID: 19056013.
14. Fortenberry JD. Pediatric critical care management of septic shock prior to acute kidney injury and renal replacement therapy. *Seminars in nephrology*. 2008 Sep;28(5):447-56. PubMed PMID: 18790364.
15. Zimmerman JJ. A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: moving beyond steroid pulp fiction toward evidence-based medicine. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2007 Nov;8(6):530-9. PubMed PMID: 17914311.
16. Ligtenberg JJ, Monteban-Kooistra WE, Meertens JH, Tulleken JE, Zijlstra JG. The ACTH test should not be used in the decision to start low dose steroids in catecholamine-dependent septic shock. *Intensive care medicine*. 2007 Mar;33(3):551. PubMed PMID: 17165014.
17. Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2006 Jul;44(7):309-18. PubMed PMID: 16961159.
18. Morel J, Venet C, Donati Y, Charier D, Liotier J, Frere-Meunier D, et al. Adrenal axis function does not appear to be associated with hemodynamic improvement in septic shock patients systematically receiving glucocorticoid therapy. *Intensive care medicine*. 2006 Aug;32(8):1184-90. PubMed PMID: 16786331.
19. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Current opinion in critical care*. 2005 Oct;11(5):449-53. PubMed PMID: 16175031.
20. Suzuki H. New insight from the interplay between nitric oxide and glucocorticoids. *Critical care medicine*. 2004 Nov;32(11):2362-3. PubMed PMID: 15640665.
21. Noble DW. Dose effects of steroids on survival in sepsis. *Annals of internal medicine*. 2004 Dec 7;141(11):891; author reply 2. PubMed PMID: 15583240.
22. Badgett RG. Dose effects of steroids on survival in sepsis. *Annals of internal medicine*. 2004 Dec 7;141(11):891-2; author reply 2. PubMed PMID: 15583239.
23. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Corticosteroids for septic shock. *Annals of internal medicine*. 2004 Nov 2;141(9):742-3. PubMed PMID: 15520444.
24. Khan T, Kupfer Y, Tessler S. Free cortisol and critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 22;351(4):395-7; author reply -7. PubMed PMID: 15269323.

25. Summaries for patients. Low doses of steroids improve survival in patients with septic shock. *Annals of internal medicine*. 2004 Jul 6;141(1):164. PubMed PMID: 15238395.
26. Luce JM. Physicians should administer low-dose corticosteroids selectively to septic patients until an ongoing trial is completed. *Annals of internal medicine*. 2004 Jul 6;141(1):70-2. PubMed PMID: 15238374.
27. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Annals of internal medicine*. 2004 Jul 6;141(1):47-56. PubMed PMID: 15238370.
28. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Critical care*. 2004 Apr;8(2):122-9. PubMed PMID: 15025773. Pubmed Central PMCID: 420022.
29. Balk RA. Steroids for septic shock: back from the dead? (Pro). *Chest*. 2003 May;123(5 Suppl):490S-9S. PubMed PMID: 12740234.
30. Sessler CN. Steroids for septic shock: back from the dead? (Con). *Chest*. 2003 May;123(5 Suppl):482S-9S. PubMed PMID: 12740233.
31. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Critical care medicine*. 2007 Aug;35(8):1896-903. PubMed PMID: 17568326.
32. Brown JM. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):41; author reply 3-4. PubMed PMID: 12503970.
33. Schenarts CL, March JA. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):41; author reply 3-4. PubMed PMID: 12503969.
34. Opal SM. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):41-2; author reply 3-4. PubMed PMID: 12503968.
35. Millo J. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):41; author reply 3-4. PubMed PMID: 12503967.
36. Zijlstra JG, van der Horst IC, Tulleken JE, van der Werf TS, Ligtenberg JJ. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):42; author reply 3-4. PubMed PMID: 12503966.
37. Williamson DR, Albert M, Charneux M. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):42; author reply 3-4. PubMed PMID: 12503965.
38. Mokhlesi B. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Jan 1;289(1):43; author reply -4. PubMed PMID: 12503964.
39. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, Rothenhausler HB, Kapfhammer HP. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock

- on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biological psychiatry*. 2001 Dec 15;50(12):978-85. PubMed PMID: 11750894.
40. Bollaert PE. Stress doses of glucocorticoids in catecholamine dependency: a new therapy for a new syndrome? *Intensive care medicine*. 2000 Jan;26(1):3-5. PubMed PMID: 10663271.
  41. Ellison RT, 3rd. Steroid therapy for late septic shock. *Critical care medicine*. 1999 Jul;27(7):1402. PubMed PMID: 10446849.
  42. Baumgartner JD, Eggimann P, Glauser MP. Management of septic shock: new approaches. *Current clinical topics in infectious diseases*. 1992;12:165-87. PubMed PMID: 1642798.
  43. Sheagren JN. Corticosteroids for the treatment of septic shock. *Infectious disease clinics of North America*. 1991 Dec;5(4):875-82. PubMed PMID: 1783773.
  44. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Loadholt CB. Lack of effect of glucocorticoids upon plasma thromboxane in patients in a state of shock. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1985 Apr;160(4):320-2. PubMed PMID: 3983796.
  45. Todd JK, Ressler M, Caston SA, Todd BH, Wiesenthal AM. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984 Dec 28;252(24):3399-402. PubMed PMID: 6389917.
  46. Nicholson DP. Corticosteroids in the treatment of septic shock and the adult respiratory distress syndrome. *The Medical clinics of North America*. 1983 May;67(3):717-24. PubMed PMID: 6341730.
  47. Sheagren JN. Septic shock and corticosteroids. *The New England journal of medicine*. 1981 Aug 20;305(8):456-8. PubMed PMID: 7254284.
  48. Blaisdell FW. Controversy in shock research. Con: The role of steroids in septic shock. *Circulatory shock*. 1981;8(6):673-82. PubMed PMID: 7337945.
  49. Schumer W. Controversy in shock research. Pro: The role of steroids in septic shock. *Circulatory shock*. 1981;8(6):667-71. PubMed PMID: 7337944.
  50. Seneca H. Glucocorticoids. *Antibiotics and chemotherapy*. 1976;21:198-200. PubMed PMID: 1259370.
  51. Seneca H, Grant JP, Jr. Glucocorticoid therapy in sepsis/shock caused by gram-negative microorganisms. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1975 Nov;23(11):493-502. PubMed PMID: 1176749.
  52. Christy JH. Treatment of gram-negative shock. *The American journal of medicine*. 1971 Jan;50(1):77-88. PubMed PMID: 4395424.
  53. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *The New England journal of medicine*. 1984 Nov 1;311(18):1137-43. PubMed PMID: 6384785.
  54. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 1987 Sep 10;317(11):653-8. PubMed PMID: 3306374.
  55. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *The Veterans Administration Systemic Sepsis*



- Cooperative Study Group. The New England journal of medicine. 1987 Sep 10;317(11):659-65. PubMed PMID: 2888017.
56. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical care medicine*. 1998 Apr;26(4):645-50. PubMed PMID: 9559600.
57. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Critical care medicine*. 1999 Apr;27(4):723-32. PubMed PMID: 10321661.
58. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Critical care*. 2002 Jun;6(3):251-9. PubMed PMID: 12133187. Pubmed Central PMCID: 125315.
59. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002 Aug 21;288(7):862-71. PubMed PMID: 12186604.
60. Annane D. Improving clinical trials in the critically ill: unique challenge--sepsis. *Critical care medicine*. 2009 Jan;37(1 Suppl):S117-28. PubMed PMID: 19104211.
61. Beigel J, Eichacker P. Hydrocortisone and fludrocortisone improved 28-day survival in septic shock and adrenal insufficiency. *ACP journal club*. 2003 Mar-Apr;138(2):44. PubMed PMID: 12614129.
62. Rubenfeld GD. Epidemiology of acute lung injury. *Critical care medicine*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S276-84. PubMed PMID: 12682453.
63. Eisen LA. Epoetin alfa in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2007 Dec 13;357(24):2516; author reply -7. PubMed PMID: 18084814.
64. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004 (1):CD002243. PubMed PMID: 14973984.
65. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 10;358(2):111-24. PubMed PMID: 18184957.
66. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009 Jun 10;301(22):2362-75. PubMed PMID: 19509383.
67. Minneci PC, Deans KJ, Natanson C. Corticosteroid therapy for severe sepsis and septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009 Oct 21;302(15):1643; author reply 4-5. PubMed PMID: 19843895.
68. Clarke M OA. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.6 [updated March 2006]. . <http://www.cochrane.de/cochrane/hbook.htm>. 2006 2006; 4.2.6
69. Investigators CS, Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'Honneur G, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in

adults: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2010 Jan 27;303(4):341-8. PubMed PMID: 20103758.

70. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 2007 Jul 5;125(4):237-41. PubMed PMID: 17992396.

71. Huh JW, Choi HS, Lim CM, Koh Y, Oh YM, Shim TS, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3days with 7days. Respirology. 2011 Oct;16(7):1088-95. PubMed PMID: 21726354.

72. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003 Feb 15;167(4):512-20. PubMed PMID: 12426230.

73. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. Critical care medicine. 2005 Nov;33(11):2457-64. PubMed PMID: 16276166.

**PRODUCTO PRINCIPAL (ARTICULO ORIGINAL)**