

SOBREINFECCIONES POR USO DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON
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

SOBREINFECCIONES POR USO DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON
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

**SOBREINFECCIONES POR USO DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON
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.....	16
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	16
3. METODOS.....	17
3.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISION.....	17
3.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS.....	17
3.1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES.....	17
3.1.3 TIPOS DE INTERVENCION	18
3.1.4 TIPOS DE MEDICION DE RESULTADOS	19
3.2 METODOS DE BUSQUEDA DE ESTUDIOS	19
3.3 RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS	20
3.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	20
3.3.2 EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	21
3.3.3 EXTRACCION DE DATOS	26
3.3.4 ANALISIS DE DATOS	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1 DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS	29
4.1.1 RESULTADOS DE LA BUSQUEDA	29
4.1.2 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	30
4.1.3 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS	34
4.2 EFECTO DE LAS INTERVENCIONES	39
4.2.1 CENTROS DE REALIZACION DE LOS ESTUDIOS	39

4.2.2	EDAD DE LOS PARTICIPANTES	39
4.2.3	DESCRIPCION DE LOS PARTICIPANTES	39
4.2.4	CONTROL	39
4.2.5	TRATAMIENTO	39
4.2.6	MENCION DE DEFINICIONES	39
4.2.7	EFECTO DE LA INTERVENCION EN SOBREINFECCION ASOCIADA A USO DE CORTICOIDES EN PACIENTE CON CHOQUE SEPTICO.....	40
4.2.8	EFECTO DE LA INTERVENCION EN SANGRADO DE VIAS DIGESTIVAS ASOCIADO A USO DE CORTICOIDES EN PACIENTE CON CHOQUE SÉPTICO	40
5.	DISCUSION	42
6.	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	45
6.1	IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA	45
6.2	IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	45
7.	AGRADECIMIENTOS	46
8.	TABLAS Y GRAFICOS	47
9.	CONFLICTOS DE INTERES	48
10.	FINANCIACION	49
	REFERENCIAS	50
	PRODUCTO PRINCIPAL (ARTICULO ORIGINAL).....	56

[Revisión Narrativa con Rigor Metodológico]

Sobreinfecciones por uso de corticoides en pacientes con 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

El choque séptico es una condición que están asociada con morbilidad y mortalidad importante. La fisiopatología de la sepsis incluye un proceso inflamatorio que generan múltiples respuestas que son la causa de las disfunciones orgánicas que caracterizan el choque séptico. Aunque se piensa que los corticoides son seguros, según la dosis existe una inmunosupresión y potencial para superinfección, lo cual contrasta con resultados de diferentes registros en los que el efecto de estos medicamentos no siempre parece beneficioso. No hay claridad respecto a sobreinfecciones en los pacientes críticos, asociados a terapia corticoide.

OBJETIVO

Determinar la relación entre uso de corticoides en paciente con choque séptico y la aparición de sobreinfecciones y hemorragia digestiva.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda se hizo en la base de datos MEDLINE, desde enero de 1990 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados.

EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

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

RESULTADOS

De forma variable los estudios no muestran una relación directa y clara entre uso de corticoides en choque séptico y sobreinfección. Ninguno de los artículos estudiados encontró una relación directa del manejo corticoide con hemorragia digestiva alta.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Es seguro el uso de corticoides en pacientes con choque séptico ya que no hay evidencia de una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sobreinfección o de sangrado digestivo con su utilización.

ABSTRACT

BACKGROUND

Septic shock is a condition that is associated with significant morbidity and mortality. The pathophysiology of sepsis involves an inflammatory process that generate multiple answers that are the cause of organ dysfunction that characterizes septic shock. Although it is thought that corticosteroids are safe, as there is a dose immunosuppression and potential for superinfection, which contrasts with results from different records in which the effect of these medications does not always seem beneficial. No clarity on superinfections in critically ill patients, associated with corticosteroid therapy.

OBJECTIVE

To determine the relationship between use of corticosteroids in patients with septic shock and the emergence of superinfections and gastrointestinal bleeding.

SEARCH STRATEGY

A search was conducted in MEDLINE database from January 1990 to February 2013, including randomized controlled trials.

EXTRACTION AND DATA ANALYSIS

The selection of studies was conducted by three reviewers. For assessment of bias was avoided using scales with scoring summary.

RESULTS

By varying the studies did not show a clear and direct relationship between use of corticosteroids in septic shock and superinfection. None of the articles studied found a direct relationship corticosteroid use with upper gastrointestinal bleeding.

AUTHORS 'CONCLUSIONS

Is the use of corticosteroids in septic shock patients as there is no evidence of a statistically significant difference in the incidence of superinfection or gastrointestinal bleeding with use.

1. ANTECEDENTES

La sepsis y el choque séptico son condiciones comunes que están asociados con morbilidad, mortalidad y gastos considerables en cuidados de la salud.(1) Las primeras divulgaciones de la literatura con respecto a la mortalidad es efectuada en los años 80 de una manera heterogénea y con resultados variables para cada una de las categorías efectuadas en la definición de sepsis, síndrome de sepsis y choque séptico (2). Las definiciones de sepsis incluyen varios estadios de la infección y es así como el consenso de la conferencia del Colegio de Médicos Americanos y la sociedad de cuidados en medicina critica; establecen los estados de Bacteremia, sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. (1) La definición de choque séptico es el estado de tipo infeccioso que desencadena un estado de hipotensión sostenida después de una adecuada resucitación con fluidos. Desde el punto de vista epidemiológico según el estudio Corticus la ocurrencia de choque séptico en el paciente que ingresa a un servicio oscila del 2 al 20% y el promedio de muerte se encuentra reportado en el 33 al 61% de los pacientes que no reciben alguna intervención.(3)

El mecanismo fisiopatológico de la sepsis se establece mediante los mediadores inflamatorios que son desencadenados inicialmente por un proceso inflamatorio y que generan múltiples respuestas a nivel orgánico y que aumentan consecuentemente la mortalidad en este tipo de pacientes. Los mecanismos biológicos de lesión en la sepsis están debidamente entendidos por las citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-8, y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Todos estos mediadores inflamatorios, debido a sus acciones, son causa de las disfunciones orgánicas que caracterizan el cuadro clínico descrito del choque séptico(4). Una característica común de la sepsis es debido a la insuficiencia adrenal relativa(5). La presencia de insuficiencia adrenal relativa en pacientes con choque séptico ha sido asociado con peores resultados, incluyendo altas tasas de mortalidad y requerimientos prolongados para vasopresor.(6). Sin embargo la magnitud de estos efectos varía dramáticamente según la definición de insuficiencia adrenal relativa, y los beneficios de la administración exógena de esteroides en el choque séptico permanece controversial.(7)

El impacto de esta entidad oscila aproximadamente en 700 000 casos de sepsis anualmente en los Estados Unidos y los costos estimados anuales exceden los 16,7 millones de dólares por año.(8)

El uso de tratamientos que busque reducir la mortalidad ha sido controversial y el uso de esteroides fue documentado por primera vez en un estudio desarrollado por Schumer con altas dosis de esteroides por corto tiempo.(9)

En voluntarios sanos con hipoaldosteronismo bajas dosis de hidrocortisona y fludrocortisona administradas juntas mejoran el pronóstico después del choque séptico.(10) Sin embargo no se ha confirmado un beneficio de supervivencia con este régimen y sugiere un incremento en la mortalidad relacionada a la superinfección.(11) La indicación actual por recomendaciones de expertos según la última guía del “Surviving Sepsis Campaign” es administrar hidrocortisona endovenosa 200mg en 24 horas cuando persiste el choque séptico a pesar de reanimación con líquidos endovenosos y vasoactivos.(12) Bajas dosis de hidrocortisona y fludrocortisona administradas juntas mejoran el pronóstico después del choque séptico.(10) Aunque se piensa que los corticoides son seguros, es evidente que según el uso de la dosis existe una inmunosupresión y potencial para superinfección bacteriana en pacientes con choque séptico, lo cual contrasta con resultados de diferentes registros en los que el efecto de este grupo de medicamentos no siempre parece beneficioso.(13) Estos medicamentos tienen complejos mecanismos de acción que involucran propiedades anti-inflamatoria y vasoactivas. Sin embargo, debido a resultados discordantes de los estudios clínicos, el uso de corticoesteroides para tratar pacientes con infecciones severas es todavía materia de un intenso debate en la comunidad médica y científica.(14) Los eventos adversos de los glucocorticoides son una de las causas más comunes de daño iatrogénico asociada con la enfermedad inflamatoria, sin embargo, una relación causa-efecto no ha sido claramente establecida. Por lo tanto, al examinar los estudios de efectos adversos asociados a glucocorticoides, es necesario tener en cuenta cuidadosamente la indicación inicial para el uso de esteroides, ya que estos pacientes son generalmente más comprometidos que aquellos con condiciones similares que no requieren esos manejos.

Los corticoides tienen muchos efectos sobre la inmunidad que predisponen a la infección. Estos incluyen la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias y los efectos sobre la función fagocítica. Se han descrito efectos inhibitorios sobre una amplia gama de respuestas inmunes específicas mediadas por células T y B, así como efectos supresores potentes sobre las funciones de los fagocitos. Debido a sus efectos inhibidores sobre la función inmunológica, los corticoides son muy eficaces en la modulación de muchas de las manifestaciones de la enfermedad asociada a trastornos inflamatorios y autoinmunes. (15)

Los glucocorticoides difunden a través de la membrana celular y se unen al receptor de glucocorticoide intracelular. La unión del fármaco a este receptor, da como resultado la translocación del complejo al núcleo, donde puede interactuar directamente con las secuencias de ADN y otros factores de transcripción. La unión del receptor pueden resultar en la mejora o supresión de la transcripción de

genes susceptibles generando resultados como: Bloqueo de sitios de promotor de genes proinflamatorios, como la interleucina (IL)-1 alfa e IL-1beta [2]; el reclutamiento de factores de transcripción a las secuencias promotoras de los genes que codifican para productos génicos antiinflamatorios incluyendo I-kappa-B (IκBa), receptor IL-1-II (IL-1RII), lipocortina 1 (anexina I), IL-10, alfa -2-macroglobulina, y el inhibidor de la proteasa secretora de leucocitos. (16, 17) La inhibición de la síntesis de citoquinas se logra principalmente al competir por el bloqueo de la función de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF-κB) y el activador de la proteína-1 (AP-1) que se requieren para la transcripción de mediadores proinflamatorios. (16-20) Esto puede estar mediado en parte por la expresión inducida por glucocorticoides y la consiguiente desfosforilación de diferentes proteínas que participan en la señalización intracelular. (20) Los glucocorticoides aumentan la síntesis de IκBa, una proteína que atrapa y por lo tanto inactiva NF-κB. (16, 17) Además de sus efectos sobre la transcripción de genes, los glucocorticoides también inhiben la secreción de citocinas inflamatorias afectando eventos post-traduccionales. (20) La estabilidad de ARNm que codifica IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) se ve disminuida en presencia de glucocorticoides. (20)

Los glucocorticoides tienen profundos efectos en las funciones celulares de los leucocitos y las células endoteliales, lo que resulta en la disminución de la capacidad de las células para adherirse al endotelio vascular. La llegada a los sitios de infección y lesión tisular se deteriora, lo que resulta en la supresión de la respuesta inflamatoria. (21, 22) La reducción en la adhesión endotelial puede ser debido a los efectos directos de los glucocorticoides sobre la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales, y por los efectos indirectos debidos a los efectos inhibitorios de los glucocorticoides sobre la transcripción de citocinas, tales como IL-1 o TNF, que regular positivamente la expresión de moléculas de adhesión endotelial. Específicamente, la administración de glucocorticoides da como resultado una leucocitosis neutrofílica, acompañado de reducciones dramáticas en eosinófilos, monocitos y linfocitos. (21) La migración de neutrófilos a través de la vasculatura a los sitios de inflamación está gravemente deteriorada, lo cual combinado con el aumento de la liberación de las células de la médula ósea y la inhibición de la apoptosis de los neutrófilos, resulta en el aumento del número de neutrófilos circulantes. (21, 23) Los niveles circulantes de eosinófilos son bajos. (24) Esto se debe al secuestro de eosinófilos en los tejidos extravasculares, posiblemente debido a la regulación por incremento preferencial del receptor de quimiocinas CXC 4 (CXCR4) (25) , en contraste con inducir la apoptosis de los eosinófilos. (26) El sistema inmune innato se puede definir como aquellos componentes del sistema inmune que son capaces de responder inmediatamente a una injuria sin depender de anticuerpos y otras respuestas adquiridas. Los fagocitos son un componente fundamental de esa respuesta innata y los glucocorticoides los afectan. In vitro los glucocorticoides

inhiben la apoptosis de los neutrófilos. (21, 26) Sin embargo las respuestas fagocíticas de los neutrófilos o las actividades bactericidas no parece verse afectada de manera significativa, aunque a dosis altas la función fagocítica puede inhibirse. (27, 28) Como resultado, el impacto del tratamiento con glucocorticoides en la función de los neutrófilos es el deterioro de la migración a los sitios de inflamación o infección. Los glucocorticoides promueven la apoptosis de eosinófilos, ya sea directamente o mediante la atenuación de la síntesis de IL-5, una citocina crítica para la supervivencia de los eosinófilos. (26, 29) Los glucocorticoides tienen efectos inhibitorios variables sobre la degranulación de los eosinófilos. (30) Tienen un efecto de disminución en la producción de eicosanoides derivados de macrófagos y de las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF), inhiben la función fagocítica y microbiciada de macrófagos (21, 31, 32), además que el aclaramiento de bacterias opsonizadas por el sistema reticuloendotelial se ve francamente reducido. (33) La presentación del antígeno y la expresión de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad por los macrófagos, está disminuida por los glucocorticoides. (34) Este efecto, junto con el efecto de los glucocorticoides en las células dendríticas, puede explicar el impacto significativo de los glucocorticoides sobre la inmunidad adquirida. Se ha demostrado in vitro que inhiben la producción de citoquinas y la degranulación de los mastocitos. La inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias por las células cebadas parece ocurrir a través de la supresión de la transcripción de genes como se describe para otros leucocitos. (35-37)

Los glucocorticoides también comprometen la generación de exudados inflamatorios disminuyendo la producción o aumento de la degradación de diversos mediadores proinflamatorios. Se altera la regulación de la síntesis de la enzima convertidora de la angiotensina y la endopeptidasa que degradan la bradiquinina, la cual es un péptido vasodilatador central para la generación de algunas formas de angioedema. (38) Se compromete la supresión de la producción de eicosanoides inflamatorios en las células fagocíticas, mediante la inducción de la síntesis de lipocortina 1, macrocortina, y lipomodulina, todos los cuales inhiben la fosfolipasa A2, que media la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. (39-43) Un efecto crítico de este grupo de medicamentos es la supresión de la síntesis de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que es la principal responsable de la producción de prostaglandinas en los sitios de lesión de los tejidos y la inflamación. (44) Ello se debe principalmente a la supresión de transcripción de NF- κ B sin afectar la síntesis de la ciclooxigenasa-1. Las células presentadoras de antígeno (por ejemplo, macrófagos y células dendríticas) y ambas células T y células B se ven afectados por los glucocorticoides, con diferentes grados de impacto. Los efectos de los glucocorticoides sobre los subgrupos de linfocitos, pueden incluso ser una consideración importante cuando se hace formulación de regímenes de tratamiento para enfermedades mediadas por autoinmunidad o la prevención del rechazo en el trasplante de órganos. En modelos murinos, los glucocorticoides

disminuyen la cantidad de células dendríticas tisulares y circulantes. (45) Este efecto parece estar mediado por la apoptosis inducida. Teniendo en cuenta la función presentadora de antígeno de las células dendríticas, en la estimulación de células T, el tratamiento con glucocorticoides puede poner en peligro el desarrollo de la inmunidad contra los antígenos recién encontrados. Hay un rápido agotamiento de las células T circulantes debido a una combinación de efectos, como emigración circulatoria (21), inhibición de la IL-2, alteración de las células de los tejidos linfoides o inducción de la apoptosis. Los efectos sobre la apoptosis de los linfocitos T dependen de la etapa de diferenciación de células T y el subtipo de células T. Ciertos tipos de células T, como las células inmaduras (CD4/CD8), se someten a la apoptosis en presencia de glucocorticoides, mientras que otros, como las Natural Killer (NK), no lo hacen. (46) La susceptibilidad de las células CD4/CD8 frente a la apoptosis inducida por glucocorticoides se correlaciona con la ausencia de expresión de Bcl-2, una proteína expresada en algunos subtipos de células CD8 o CD4. Mientras no están activas, las células T maduras son generalmente resistentes a glucocorticoides. (47, 48)

Los corticoides juegan un papel fisiológico en la selección positiva y negativa de las células T inmaduras con consecuencias sobre su desarrollo. (46) Los altos niveles de glucocorticoides pueden atenuar la selección negativa por apoptosis perjudicando como consecuencia la avidéz del receptor de células T (TCR) que presenta el complejo antígeno-molécula (Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I o II), resultando en la supervivencia de clones autorreactivos. Por otra parte, en el ajuste de baja avidéz, el aumento de las concentraciones de glucocorticoides pueden elevar el umbral de activación necesario para la selección positiva, con el resultado de la supresión de los clones potencialmente reactivos. El punto en que el tratamiento con dosis farmacológicas de glucocorticoides incide en el desarrollo del de las células T en los seres humanos y su significancia clínica no se ha determinado. El recuento de los linfocitos B circulantes se reducen por la administración de glucocorticoides, pero en un grado mucho menor que las de las células T. (49) La síntesis de anticuerpos por las células B se mantiene esencialmente sin cambios después de la administración a corto plazo. (50) De hecho, los glucocorticoides pueden promover la secreción de inmunoglobulinas aguda de células B indirectamente a través de la inhibición de la función de las células T supresoras. El tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas parece tener poco, o ningún efecto sobre la producción estimulada por antígeno-anticuerpo. (51, 52)

La mayoría de los estudios disponibles evalúan los pacientes que recibieron dosis bajas a moderadas de glucocorticoides para el tratamiento de la enfermedad crónica, no en aguda (menos de 40 mg por día en adultos). Menos evidencia está disponible sobre el impacto de las dosis más altas dadas por períodos cortos o prolongados de tiempo.

Algunos efectos inmunológicos de los glucocorticoides son dependientes de la dosis, debido principalmente a la afinidad de sitios variables para el complejo del receptor de glucocorticoides. Dosis altas de glucocorticoides también pueden tener efectos más rápidos sobre la agregación de leucocitos, posiblemente como consecuencia de los efectos sobre la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y la interrupción del flujo de calcio a través de membranas. (53, 54) Dosis menores de 40 mg al día en adultos pueden ser consideradas como baja o moderadas. En ese rango, los linfocitos T se pueden reducir levemente en la circulación. Las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado pueden verse afectada, lo que resulta en anergia cutánea, principalmente debido a la insuficiencia de las células inflamatorias para ser reclutadas en el sitio de la reacción. Hay informes de casos aislados de la función de inmunoglobulina alterada con la terapia a largo plazo, lo cual puede ser un efecto indirecto mediado por el impacto de los corticosteroides sobre la función de las células T. (55) Los efectos inmunológicos de la terapia con pulsos de alta dosis, a corto plazo también han sido estudiados. In vitro, la proliferación de los linfocitos se suprimió al máximo con concentraciones de glucocorticoides logradas mediante la administración de aproximadamente 1 gramo de metilprednisolona por vía intravenosa. (56) Los efectos agudos de 1 gramo de metilprednisolona intravenosa en vivo se evaluaron en un estudio pequeño de pacientes con AR que recibieron una o tres dosis diarias de metilprednisolona. (56) La linfopenia desarrollado en las dos horas de la dosis, alcanzó un máximo de seis horas y se resolvió a las 24 horas con ambos regímenes. Los pacientes fueron seguidos durante 16 semanas, durante el cual la positividad de la prueba de PPD se vio afectada, los niveles de inmunoglobulinas séricas se mantuvieron sin cambios y las respuestas de anticuerpos a los antígenos principales eran normales. La terapia sistémica de glucocorticoides está asociado con un aumento, dependiente de la dosis, en el riesgo de infección, especialmente con patógenos bacterianos, virales, y de hongos. Además de dosis, los factores que influyen en el riesgo de infección incluyen el trastorno subyacente, la presencia de tratamientos inmunosupresores concomitantes, y si el paciente es hospitalizado o críticamente enfermo. Los pacientes mayores y aquellos con estado funcional alterado parecen estar en mayor riesgo de infección. (57) Adicionalmente, los pacientes que toman glucocorticoides no puede manifestar signos y síntomas de infección debido a la inhibición de la liberación de citoquinas y la reducción asociada en la respuesta inflamatoria y febril, lo cual puede poner en peligro el reconocimiento precoz de la infección. Un meta-análisis de ensayos controlados en los que se administraron glucocorticoides o placebo, informó que la infección fue significativamente más frecuente con el tratamiento con esteroides (12,7% frente a 8,0% con el placebo, el riesgo relativo 1,6). (58) Las tasas de infección se incrementaron significativamente sólo en los pacientes que recibieron una dosis media de prednisona de más de 10 mg / día o una dosis acumulada de mayor de 700 mg. Una dependencia de la dosis se observó en ambos grupos los glucocorticoides-y

tratado con placebo, lo que sugiere que la actividad de la enfermedad subyacente es también un factor de riesgo para la infección. Desafortunadamente la evidencia en situaciones agudas es insuficiente.

Las infecciones virales (principalmente virus del herpes), los patógenos bacterianos (*Staphylococcus aureus* y otros) y por hongos (principalmente especies de *Candida*) son las que se encuentran con mayor frecuencia durante el tratamiento con glucocorticoides. El herpes zoster puede ocurrir con más frecuencia entre los pacientes tratados con glucocorticoides a dosis bajas, aunque el papel independiente de los glucocorticoides sobre esta infección sigue siendo incierto. Un análisis retrospectivo de cohorte de más de 200 pacientes con AR encontró que ocho pacientes tratados con glucocorticoides desarrollados zoster en comparación con sólo un control. (59) Sin embargo, las personas que recibieron glucocorticoides pueden haber tenido una vigilancia más estrecha, que podría dar lugar a más casos de herpes zoster detectado. La reactivación de la infección por *Strongyloides stercoralis* latente puede ocurrir en pacientes que reciben glucocorticoides, lo que conduce a un síndrome de migración que puede ser fatal. Otras infecciones por helmintos o protozoos son inusuales, excepto en las zonas del mundo en las que son endémicas. Las infecciones oportunistas con organismos de baja patogenicidad por lo general se producen sólo en pacientes con inmunosupresión muy significativa, como los que reciben glucocorticoides prolongados, además de otros fármacos inmunosupresores o con condiciones subyacentes inmunosupresores. *Pneumocystis jirovecii* se asocia con el uso de glucocorticoides, tanto con el uso crónico de dosis moderadas y el uso a corto plazo de dosis elevadas.

Hay una variedad de complicaciones gastrointestinales que pueden ocurrir en los pacientes que reciben corticoides, estas incluyen sangrado de vías digestivas, rotura visceral (60, 61) y la esteatosis hepática que puede conducir a la embolia grasa sistémica. (62, 63) Específicamente aumentan el riesgo de eventos adversos gastrointestinales, como gastritis, la formación de úlceras y sangrado gastrointestinal. Sin embargo, la incidencia de sangrado gastrointestinal superior es menor que con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El efecto independiente de los glucocorticoides sobre la enfermedad péptica es pequeño, con riesgos relativos estimados varían entre 1,1 (no significativo) a 1,5 (marginamente significativa). (64) Sin embargo, la combinación de los glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos resulta en un aumento sinérgico en la incidencia de dichos eventos, tal como se muestra en dos meta-análisis. El primero analizó la asociación entre el uso de glucocorticoides con un mayor riesgo de enfermedad acidopéptica, encontrando un riesgo dos veces superior al de la población que no consume ese grupo de medicamentos (65), y el segundo el uso de AINEs y glucocorticoides con un riesgo cuatro veces mayor de enfermedad acidopéptica en comparación con los no usuarios de cualquiera de los

fármacos. Adicionalmente los corticoides pueden enmascarar los síntomas de la enfermedad gastrointestinal grave, un efecto que puede explicar el notable aumento del riesgo de perforación de la enfermedad diverticular sigmoidea asociada a su uso. (66)

No hay claridad ni conceptos definidos respecto a sobreinfecciones en los pacientes críticamente enfermos, asociadas a la terapia corticoide en el paciente en choque séptico. Esta revisión narrativa con rigor metodológico buscó establecer con base en la literatura disponible, la posibilidad de sobreinfección asociada al uso de corticoides en pacientes con choque séptico.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre uso de corticoides en paciente con choque séptico y la aparición de sobreinfecciones asociadas.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la relación entre uso de corticoides y hemorragia digestiva en paciente con 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 cardíaca 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 / μ 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. Se estableció una duración mínima del manejo corticoide de 3 días.

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 incidencia de sobreinfecciones relacionadas al uso de corticoides durante la atención de pacientes con choque séptico.

3.1.4.2 RESULTADO SECUNDARIO

Eventos de sangrado de vías digestivas durante el tratamiento corticoide de pacientes en choque séptico.

3.2 METODOS DE BUSQUEDA DE ESTUDIOS

El mecanismo de búsqueda fue mediante la herramienta de búsqueda PUBMED de la base de datos MEDLINE, incluyendo un periodo desde el 1 de enero de 1990 hasta el 1 de febrero de 2013, en humanos adultos, artículos en idioma inglés con los términos:

Corticoids OR Corticosteroids OR Glucocorticoids OR Mineralocorticoids AND Septic Shock

3.3 RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS

3.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Con los artículos arrojados por la búsqueda, se realizó una primera selección de los artículos considerados elegibles con una hoja de selección de estudios.

William González (WG) verifico los títulos y los resúmenes con la estrategia de búsqueda y Cristyan Beltran (CB) válido esta verificación. Tanto WG Y CB junto al docente tutor Dr. Hernando Vargas Uricochea (HV) actuaron como revisores y examinaron los estudios por completo que reunían potencialmente los criterios de inclusión. Cada uno por separado evaluó todos los estudios y decidieron que estudios coincidían con los criterios de inclusión y luego clasificaron su calidad metodológica. Cualquier desacuerdo para incluir o no un artículo en la revisión, se resolvió mediante consenso entre los tres autores.

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 coticoide fue corto (< 5 días)? Sí/No

Control

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

Eventos

¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variables de resultado: Sobreinfecciones o sangrado de vías digestivas durante el curso de tratamiento corticoide en paciente con choque séptico? 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.

William González (WG) verifico los títulos y los resúmenes con la estrategia de búsqueda y Cristyan Beltran (CB) válido esta verificación. Tanto WG Y CB junto al docente tutor Dr. Hernando Vargas (HV) actuaron como revisores y examinaron los estudios por completo que reunían potencialmente los criterios de inclusión. Cada uno por separado evaluó todos los estudios y decidieron que estudios coincidían con los criterios de inclusión y luego clasificaron su calidad metodológica. Cualquier desacuerdo para incluir o no un artículo en la revisión, se resolvió mediante consenso entre los tres autores.

3.3.2 EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

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.

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: (67-70)

3.3.2.1 ANNANE 2002. (67)

- 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 classification⁸ 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. *BOLLAERT 1998. (68)*

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Randomization was by computer generated list in blocks of eight and stratified by center by the hospital pharmacy.”

Ocultamiento de la asignación.

“Randomization was by computer generated list in blocks.”

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

“Randomization procedure and allocation of treatment were performed by the pharmacist.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Forty-two patients were enrolled in the study. Forty-one of these patients were randomized (22 to receive active treatment and 19 to receive placebo) and one patient died before randomization. No patient had to be excluded because of a corticotropin test displaying absolute adrenocortical deficiency.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“Groups were similar regarding demographics, overall severity, and etiology of infection.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados
BAJO RIESGO.

3.3.2.3 BRIEGEL 1999. (69)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“The patients were prospectively randomized to receive infusions of either stress doses of hydrocortisone or placebo.”

Ocultamiento de la asignación.

No mencionado.

RIESGO POCO CLARO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“The study drugs were prepared by research assistants at our institution, who were not involved in the study or in the clinical care of the patients.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“Fifty-milliliter syringes containing 100 mg of hydrocortisone-21-hemisuccinate (Upjohn, Heppenheim, Germany), diluted in physiologic saline solution, or placebo were prepared daily and stored at 4°C.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Baseline data did not differ between the two groups, in terms of biometric data, illness severity, and degree of organ dysfunctions.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“There were significant decreases in the SOFA scores for the hydrocortisone-treated patients on days 3, 4, and 5. Two patients in the hydrocortisone-treated group and five patients in the placebo-treated group died as a result of sepsis-induced multiorgan failure.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

3.3.2.4 *SPRUNG 2008. (70)*

- *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	BOLLAERT 1998	BRIEGEL 1999	SPRUNG 2008
DOMINIO 1	+	+	?	+
DOMINIO 2	+	-	+	+
DOMINIO 3	+	+	+	+
DOMINIO 4	+	+	+	+
DOMINIO 5	+	+	+	+
DOMINIO 6	+	+	+	-

3.3.3 EXTRACCION DE DATOS

Se aplicó un formulario de extracción de datos 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. Posteriormente se realizó la búsqueda de resultados asociados al objetivo primario y secundario de la presente revisión, como lo eran la incidencia de

sobreinfecciones asociadas al uso de corticoides en paciente en choque séptico y la hemorragia de vías digestivas en ese mismo grupo de pacientes.

Las escalas utilizadas en los diferentes estudios eran similares. El formulario sirvió como un registro que finalmente llevó a la selección o exclusión de los diferentes artículos obtenidos. Puntualmente la labor de extracción de datos se llevó a cabo por los investigadores WG y CB. 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.

SOBREINFECCIONES POR USO DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON 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?: SI ____ NO ____

TAMAÑO DE MUESTRA: _____

CENTROS DEL ESTUDIO: _____

RESULTADOS:

- INCIDENCIA DE SOBREINFECCIONES RELACIONADAS AL USO DE CORTICOIDES DURANTE LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.
- EVENTOS DE SANGRADO DE VÍAS DIGESTIVAS DURANTE EL TRATAMIENTO CORTICOIDE DE PACIENTES EN CHOQUE SÉPTICO.

NOTAS:

3.3.4 ANALISIS DE DATOS

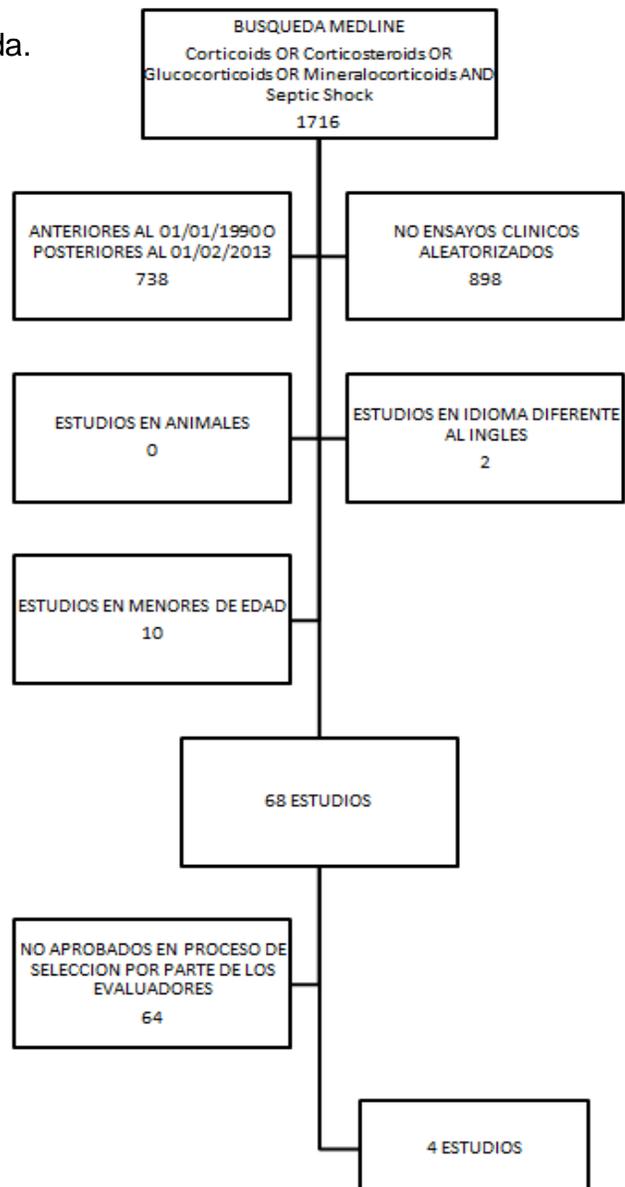
Se realizó un análisis por intención de tratar. Se expresaron los resultados como riesgo relativo (RR) o valores de frecuencia respecto a la población total. El análisis estadístico se enfocó en el resultado primario y secundario a evaluar en la revisión.

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 68 estudios potencialmente incluibles en la actual revisión. De estos, 64 fueron excluidos por distintas causas detalladas a continuación. Se incluyeron finalmente 4 artículos en la revisión.

4.1.2.1 ANNANE 2002. (67)

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

Sobreinfección, sangrado gastrointestinal.

4.1.2.2 BOLLAERT 1998. (68)

TITULO

Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of Hydrocortisone

REVISTA

Crit Care Med

AÑO

1998.

AUTORES

Bollaert, Pierre-Edouard MD, PhD; Charpentier, Claire MD; Levy, Bruno MD; Debouverie, Marc MD; Audibert, Gerard MD; Larcan, Alain MD, PhD.

OBJETIVO

Examinar el efecto de la hidrocortisona en la reversión del shock, la hemodinámica y la supervivencia en este entorno de pacientes en choque séptico.

DISEÑO

Estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, prospectivo.

SITIOS DE ESTUDIO

2 centros.

PARTICIPANTES

42 adultos con choque séptico.

INTERVENCIONES

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir hidrocortisona (100 mg IV tres veces al día durante 5 días) o placebo.

RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Sobreinfección y sangrado digestivo.

4.1.2.3 BRIEGEL 1999. (69)

TITULO

Immunomodulation in Septic Shock: Hydrocortisone Differentially Regulates Cytokine Responses.

REVISTA

J Am Soc Nephrol.

AÑO

1999.

AUTORES

Josef Briegel, Margarethe Jochum, Cornelia Gippner-Steppert and Manfred Thiel

OBJETIVOS

Investigar los efectos de las dosis de estrés de hidrocortisona sobre el balance de citoquinas inflamatorias en el choque séptico hiperdinámico.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego.

SITIOS DE ESTUDIO

1 centro.

PARTICIPANTES

12 adultos con choque séptico.

INTERVENCIONES

Después de la aleatorización, hipercortisolemia fue inducida en 12 pacientes por infusión de 100 mg de hidrocortisona, seguido de una infusión continua de 0,18mg/kg/ h. Los niveles de las citoquinas circulantes de factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-8 e IL-10 fueron medidos en puntos de tiempo definidos de forma prospectiva durante los primeros 5 días después de la aleatorización.

RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Sobreinfección durante el manejo.

4.1.2.4 SPRUNG 2008. (70)

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	SOBREINFECCION	HEMORRAGIA DIGESTIVA
ANNANE 2002	19	300	SI	SI
BOLLAERT 1998	2	42	SI	SI
BRIEGEL 1999	1	12	SI	NO
SPRUNG 2008	15	499	SI	SI

Tabla 3. Características de 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.	Sobreinfección, sangrado gastrointestinal.
BOLLAE RT 1998	Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of Hydrocortisone.	42 adultos con choque séptico.	Estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, prospectivo.	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir hidrocortisona (100 mg IV tres veces al día durante 5 días) o placebo.	Sobreinfección y sangrado digestivo.
BRIEGE L 1999	Immunomodulation in Septic Shock: Hydrocortisone Differentially Regulates Cytokine Responses	12 adultos con choque séptico.	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego.	Después de la aleatorización, hipercortisolemia fue inducida en 12 pacientes por infusión de 100 mg de hidrocortisona, seguido de una infusión continua de 0,18mg/kg/h. Los niveles de las citoquinas circulantes de factor de necrosis tumoral	Sobreinfección durante el manejo.

				(TNF), IL-6, IL-8 e IL-10 fueron medidos en puntos de tiempo definidos de forma prospectiva durante los primeros 5 días después de la aleatorización.	
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

Tabla 4. Estudios excluidos.

ESTUDIO	AÑO	RAZONES DE EXCLUSION
Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur	2010	La intervención no compara con placebo y la intervención primaria es con insulino terapia

Annane D, Sébille V, Bellissant E	2006	Analiza únicamente un subgrupo de pacientes de choque con síndrome de dificultad respiratoria en el adulto
Annane D, Bellissant E, Sebille V	1998	No se tienen en cuenta resultados primarios requeridos para hacer parte de esta revisión
Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O	2010	Se tuvieron en cuenta únicamente pacientes con cirrosis hepática y choque séptico; comorbilidad que puede sesgar los resultados de eventos adversos
Astiz ME, Rackow EC, Still JG	1995	No evalúa la intervención ni los resultados motivados de la revisión
Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM,	2010	Brazo de unos de los estudios que no tiene en cuenta el resultado primario de la revisión
Belghith M, Boussarsar M, Haguiga H	1999	No pertenece a la intervención ni a los resultados de interés
Benckroune S, Karpati PC, Berton C	2008	Estudio hace énfasis en la terapia optima de noradrenalina y no de corticosteroides
Bendel S, Karlsson S, Pettilä V	2008	Evalúa cortisol libre en pacientes con choque séptico mas no la intervención con esteroide
Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C	2001	Evalúa como resultados TNF, IL-6, IL-8,IL10 y no efectos adversos
Briegel J, Schelling G, Haller M,	1996	Compara respuesta adrenocortical a corticotropina en choque y no evalúa los resultados de interés
Briegel J, Kellermann W, Forst H Briegel J, Kellermann W, Forst H	1994	Estudio observacional c y no prueba clínica aleatorizada
Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L	2006	Intervención no corresponde a la variable de interés
Cavaliere E, Maturro A, Annechini G	2009	Intervención no corresponde a la variable de interés
Cherfan AJ, Tamim HM, AlJumah A	2011	Evalúa etomidato en pacientes con choque séptico mas no corticoesteroides

Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE	2007	El propósito fue investigar la eficacia de administración temprana de la dexametasona para pacientes con choque séptico
Cicarelli DD, Benseñor FE, Vieira JE	2006	Evalúa únicamente dosis única de dexametasona en pacientes con SIRS
Clemmer TP, Fisher CJ Jr, Bone RC	1992	Evalúa hipotermia y no uso de corticoesteroides
Cohen J, Smith ML, Deans RV	2012	Estudio observacional no evalúa variables de interés
Confalonieri M, Urbino R, Potena A	2005	Evalúa únicamente pacientes con neumonía severa
Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D	2009	Evalúa como intervención el uso de etomidato en choque séptico
Emonts M, Sweep FC, Grebenchtchikov	2007	No uso de intervención de corticosteroides
Favalli EG, Desiati F, Atzeni F	2009	Estima la intervención de agentes TNF alfa en artritis reumatoide y choque séptico
Fernández J, Escorsell A, Zabalza M	2006	Evalúa supervivencia en paciente con cirrosis y choque séptico
Ferrer R, Artigas A, Suarez D	2009	Evalúa las recomendaciones de intervención sobreviviendo a la sepsis y no existe grupos de comparación con placebo
Goodman S, Sprung CL, Ziegler D	2005	Evalúa función adrenal en pacientes con sepsis severa o choque séptico, no incluye criterios de intervención definidos en la revisión
Gómez H, Mas L, Casanova L	1998	No incluye intervención ni resultados tenidos en cuenta para la Revisión
Hadley S, Lee WW, Ruthazer R	2002	Evalúa resultados de pacientes con choque séptico por candidemia
Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ	2006	No establece intervenciones con corticoides vs placebo y no evalúa los resultados de interés para la revisión
Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard	2002	Evalúa pacientes con trauma y choque hemorrágico
Huh JW, Choi HS, Lim CM	2011	Estudio compara dos grupos con uso de esteroide no hay grupo placebo
Jones D, Hayes M, Webb S	2006	No se evalúa la intervención con corticosteroides en choque

Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD	2000	Estudio no establece ni la intervención ni los resultados citados en la revisión
Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E	2007	Estudio no evalúa el resultado primario "sobreinfección" ni compara la intervención
Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F	2008	Evalúa dosis de estrés de hidrocortisona y no evalúa efectos adversos, ni la variable de interés
Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S	2003	Estudio transversal, no evalúa efectos adversos
Laviolle B, Le Maguet P, Verdier MC	2010	Estudio en población voluntaria sanos con hipoaldosteronismo
Lefrant JY, Muller L, Raillard A	2010	No establece la intervención con corticoesteroides
Leone M, Boutière-Albanèse B,	2004	Evalúa desenlaces diferentes a sobreinfección y efectos adversos
Linassier C, Desablens B, Lefrancq T	2002	Estudio no evalúa el resultado primario "sobreinfección" ni compara la intervención
Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF	2007	Estudio retrospectivo que no evalúa efectos adversos
Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J	2007	Estudio evalúa el modo de administración de corticosteroide mas no compara grupo control.
Manglik S, Flores E, Lubarsky L,	2003	Estudio no evalúa el resultado primario "sobreinfección" ni compara la intervención
Moreno R, Sprung CL, Annane D	2011	No evalúa resultados adversos
Mussack T, Briegel J, Schelling G	2005	Estudio se realiza en población seleccionada de hemofiltración y no evalúa sobreinfección ni efectos adversos
Mussack T, Briegel J, Schelling G	2005	Estudio se realiza en población seleccionada de hemofiltración y no evalúa sobreinfección ni efectos adversos
Mussack T, Briegel J, Schelling G	2005	Estudio no evalúa efectos adversos
Nakada TA, Russell JA, Boyd JH	2010	Estudio no evalúa intervención con corticoesteroide
O'Brien A, Clapp L, Singer M	2002	Estudio no evalúa intervención con corticoesteroide
Oppert M, Schindler R, Husung C	2005	Estudio en población pediátrica y no cita efectos adversos

Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ	2000	Estudio observacional que evalúa bajas dosis de esteroides sin comparar con grupo placebo
Payen JF, Dupuis C, Trouve-Buisson T	2012	Estudio evalúa administración de corticoesteroide mas etomidato en insuficiencia adrenal
Pestaña D, Casanova E, Villagrán MJ	2007	Estudio no establece intervención con corticoesteroides
Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S	2008	Estudio no establece intervención con corticoesteroides
Russell JA, Walley KR, Gordon AC	2009	Estudio evalúa interacción de vasopresina y corticoesteroides no hay grupo de comparación con placebo
Schelling G, Briegel J, Roozendaal B	2001	Evalúa pacientes con stress postraumático
Schütt P, Zimmermann K, Derks C	2009	Estudio no establece ni la intervención con corticoides, ni choque séptico
Schütt P, Ebeling P, Buttkeireit U	2005	Estudio no establece ni la intervención con corticoides, ni choque séptico
Siroux V, De Backer D, Yalavatti G	2005	Evalúa pacientes con insuficiencia renal relativa, no hay comparación con grupo placebo
Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM	1995	No evalúa sobreinfección , ni efectos adversos
Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB	2006	Evalúa una subpoblación de pacientes con SDRA
Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y	2001	No evalúa intervención con corticoesteroides
Winter W, Kamolz L, Donner A	2003	Evalúa subgrupo de pacientes quemados
Yildiz O, Doganay M, Aygen B	2002	Determina únicamente dosis fisiológica de esteroides y no evalúa resultados como sobreinfección, efectos adversos

4.2 EFECTO DE LAS INTERVENCIONES

4.2.1 CENTROS DE REALIZACION DE LOS ESTUDIOS

3 estudios fueron multicentricos. (67, 68, 70) 1 estudio se realizó en un único centro. (69)

4.2.2 EDAD DE LOS PARTICIPANTES

Todos los estudios incluyeron únicamente población adulta.

4.2.3 DESCRIPCION DE LOS PARTICIPANTES

Todos los estudios se centraron en el tratamiento de pacientes con choque séptico. (67-70) El estudio de Briegel 1999 evaluó los efectos de las dosis de estrés de hidrocortisona sobre el balance de citoquinas inflamatorias en el choque séptico hiperdinámico. (69)

4.2.4 CONTROL

Todos los estudios compararon el manejo corticoide contra placebo en pacientes en choque séptico. (67-70)

4.2.5 TRATAMIENTO

Un estudio comparo el manejo con gluco-mineralocorticoide contra placebo en régimen que se prolongó por 7 días. (67) Otro estudio enfrentó manejo solo con glucocorticoide contra placebo en un periodo de tiempo de 5 días. (68) El estudio de Briegel 1999 utilizó un protocolo de perfusión de corticoide de forma continua durante y después de definida la condición de choque contra el placebo. (69) El periodo de tiempo analizado en el estudio Sprung 2008 con terapia corticoide contra placebo fue tomado desde 6 horas hasta 6 días. (70) La heterogeneidad definida de estos ensayos fue baja.

4.2.6 MENCION DE DEFINICIONES

Todos los ensayos incluyeron las definiciones de síndrome séptico vigentes. (67-70)

4.2.7 EFECTO DE LA INTERVENCION EN SOBREENFECCION ASOCIADA A USO DE CORTICOIDES EN PACIENTE CON CHOQUE SEPTICO

Este dato se encontró en todas los estudios incluidos. (67-70) Esos estudios representan 37 centros de atención con una población global de 853 pacientes. Uno de los estudios encontró que 299 pacientes presentaron eventos adversos durante la evolución de su cuadro de choque séptico, 149 tratados con placebo y 150 con corticoide.

En el primer estudio del primer grupo, 27 pacientes (18%) presentaron sobreinfección contra 22 (15%) del grupo tratado. (67) El cálculo estadístico permite obtener un riesgo relativo de 0.8093 con Log (RR) de -0.091, σ de 0.1363, que ajustado al valor de 1.96 da un intervalo +- 0.515, obteniendo un intervalo de confianza para el 95% entre 0.294 a 1.324, el cual pasa por la unidad, determinando no significancia estadística.

Otro estudio encontró tan solo 7 episodios de sobreinfección en el grupo de pacientes que recibieron terapia farmacológica contra 9 casos en el grupo placebo sin hacer referencia a significancia estadística. (68) El riesgo relativo calculado es de 0.4736 con un Log (RR) de -0.1728, un valor de σ de 0.3948, que ajustado a 1.96 nos entrega un intervalo de +- 0.7738, para un intervalo de confianza del 95% entre -0.1021 y 1.4455, el que determina no significancia estadística.

Adicionalmente en otro estudio se encontró 2 casos de sobreinfección en el grupo tratado con corticoide (de 12) contra 5 casos en el grupo de placebo (de 12) con un valor de $p=0.37$ calculado en el estudio. (69) El cálculo con los valores de esta revisión de esta revisión muestra un riesgo relativo de 0.4166, un Log (RR) de -0.3979 con un σ igual a 0.7302, que ajustado al valor de 1.96 determina un intervalo de 1.4313, lo que significa un intervalo de confianza del 95% entre -1.0313 a 1.8313, lo cual incluye la unidad y por lo tanto careció significancia estadística.

En el estudio Sprung 2008, de 234 pacientes que recibieron manejo corticoide, 78 (33%) presentaron sobreinfección asociada contra 61 de 232 pacientes (26%) que recibieron placebo para un riesgo relativo de 1.37 (IC 95%, 1.05 a 1.79) calculado por el estudio. (70) El riesgo relativo calculado es de 0.1888, con un Log (RR) igual a 0.2467, un valor de σ de 0.1477, que ajustado a 1.96 arroja una cifra de 0.2896, que permite extrapolar in intervalo de confianza del 95% entre 1.4753 a 2.0547, alejado de la unidad y por tanto con significancia estadística.

4.2.8 EFECTO DE LA INTERVENCION EN SANGRADO DE VIAS DIGESTIVAS ASOCIADO A USO DE CORTICOIDES EN PACIENTE CON CHOQUE SÉPTICO

Este resultado se encontró en 3 de los 4 estudios. (67, 68, 70) Se trata de 36 centros de atención con una población estudiada de 841 individuos.

El primer estudio nos muestra el evento en 8 pacientes (5%) contra 11 pacientes (7%) con un valor de $p > 0.05$ reportado en el mismo estudio. (67) El riesgo relativo calculado es de 0.070, con un Log (RR) igual a -0.1465, un valor de σ de 0.4508, que ajustado a 1.96 arroja una cifra de 0.8837, que permite extrapolar un intervalo de confianza del 95% entre -0.1700 a 1.5973, que pasa por la unidad y por tanto sin significancia estadística.

Un segundo estudio muestra que el sangrado gastrointestinal en global fue 1 caso en grupo corticoide (de 22 tratados) y 3 casos en grupo placebo (de 19). (68) El cálculo estadístico permite obtener un riesgo relativo de 0.1578 con Log (RR) de -0.5407, σ de 1.1114, que ajustado al valor de 1.96 da un intervalo $\pm 0.2.1783$, obteniendo un intervalo de confianza para el 95% entre -1.8904 a 2.4662, el cual pasa por la unidad.

En otro estudio, el sangrado gastrointestinal se presentó en 15 de 234 pacientes tratados con corticoide (6%) contra 13 de 232 pacientes tratados con placebo (6%) para un riesgo relativo de 1.14 (IC 95%, 0.56 a 2.35). (70) El cálculo con los valores de esta revisión de esta revisión muestra un riesgo relativo de 0.0560, un Log (RR) de 0.0584 con un σ igual a 0.3674, que ajustado al valor de 1.96 determina un intervalo de 0.7201, lo que significa un intervalo de confianza del 95% entre 0.4238 a 1.8641, lo que incluye la unidad y por lo tanto sin significancia estadística.

5. DISCUSION

Esta revisión narrativa con rigidez metodológica llevó a cabo una búsqueda de la evidencia disponible, con unos límites y criterios de búsqueda claramente definidos, mediante el buscador PUBMED de la base de datos MEDLINE de la biblioteca nacional de los Estados Unidos.

A pesar del advenimiento de estudios clínicos del uso de corticoides en choque séptico, ha sido debatido de si el resultado es evidentemente confiable en reducción en cuanto a mortalidad y la seguridad. En nuestro caso desarrollamos esta revisión narrativa con el ánimo de realizar una búsqueda concienzuda de los posibles efectos secundarios que dicha terapia pueda ejercer en un paciente crítico. Dentro de los estudios tenidos en cuenta ninguno tuvo en cuenta como resultado primario los efectos adversos y estos resultados fueron obtenidos como resultados secundarios. En muchos de ellos no se realizó una categorización de los resultados y es evidente que por el tipo de paciente existe una gran heterogeneidad de la población incluida y solo tres estudios fueron multicéntricos lo cual les da una validez mayor frente a los estudios de un único centro. Los resultados de la evidencia analizados de forma individual pueden llevar a conclusiones contradictorias respecto al efecto de los corticoides en el paciente con choque séptico respecto a la incidencia sobreinfección en paciente crítico.

Para la mayoría de los estudios la terapia con corticoides parece ser segura en los pacientes que padecen choque séptico. Hasta la fecha de hoy, en dichos estudios no existen diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por la incidencia de sobreinfección, cuando se enfrentan los grupos de individuos que han recibido tratamiento con este tipo de medicamentos y los que han recibido placebo. Aunque la terapia corticoides parecen no reducir las tasas de mortalidad si reduce sistemáticamente el tiempo de reversión del choque. Resultado que parece ser claro, gracias a una rica tendencia investigativa a buscar si en realidad existe tal relación. Esto permite concluir que hasta que se completen estudios que sean más extensos, sólidos y definitivos, la terapia con corticoides sigue siendo una terapia razonable a utilizar, es segura, y absolutamente indicada para los pacientes que padecen el choque séptico.

En general las distintas dosis en los distintos esquemas utilizados en los estudios, han mostrado que a lo largo del tiempo los pacientes toleran bien este tipo de manejos, descartando la mayoría de ellos una hipotética posibilidad de iatrogenia.

Se puede llegar a este tipo de aseveraciones puesto que no hay diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos evaluados. Esto también ha sido evidente con criterios más objetivos como lo son los valores de laboratorio evaluados, donde los resultados son bastante similares en los distintos grupos de manejo.

Es claro que con los corticoides se desencadena una red compleja de compuestos a favor y en contra de la inflamación, que finalmente regulan los mecanismos de defensa humoral y celular. Sucede un déficit relativo de sustancias antiinflamatorias que lleva a la amplificación de esa cascada inflamatoria, en muchas ocasiones, con una activación descontrolada del sistema inmunitario. Estos hallazgos histopatológicos no se ven directamente reflejados en los resultados finales de eventos adversos observados en los distintos grupos de pacientes.

Un estudio observó reducciones significativas de distintas citoquinas, pero no del factor de necrosis tumoral en pacientes con shock séptico. Como resultado de ello existe una marcada atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica que da lugar a una resolución rápida de la disfunción orgánica cuando el cuadro séptico había empeorado. En dicho estudio se llegó a la conclusión que la intervención con corticoides parecía ser beneficiosa por el efecto inmunomodulador que los caracterizaba. Estos resultados están enmarcados en contraste con los del estudio Annane 2002, en la que aspectos como mejoría en la supervivencia y reversión del choque, se ve una mejoría notoria en los pacientes que recibieron Hidrocortisona más Fludrocortisona.

En el estudio Sprung 2008 se encontró un aumento en la incidencia de sobreinfección, incluyendo nuevos episodios de sepsis o nuevos episodios de choque séptico en quienes recibían corticoide, resultado que también se encontró en estudios previamente desarrollados con dosis evidentemente más altas que la de los protocolos utilizados desde el año 90 en adelante. Incluso los autores llegan a la conclusión que el uso de corticoides definitivamente no disminuyó la mortalidad la población general de las personas que padecen choque séptico a pesar que existía una reversión acelerada de esa condición hemodinámica. Adjudicaban a esa falta de mejoría precisamente al aumento de la incidencia de sobreinfección y nuevos episodios sépticos. Hay que tener en cuenta que este fue el único estudio que pese a que el protocolo de manejo llegaba a seis días, prolongaron la administración de estos medicamentos con disminución paulatina la dosis hasta el día 11, lo cual definitivamente tenía una influencia en los resultados finales. Adicionalmente este estudio tiene un reconocido sesgo de desequilibrio inicial ya que reclutó pacientes que presentaban una condición de choque séptico

de menor gravedad que los reclutados en otros estudios y por lo tanto hacia menos probable que fuera beneficioso el uso de corticoides en estos pacientes. Adicional a ello los resultados reportados llevaron a un riesgo relativo que aunque tienen significancia estadística descrita en el artículo, en un intervalo de confianza que es muy cercano a la unidad.

Con la hemorragia vías digestivas altas la situación parece ser más clara. Ninguno de los artículos estudiados encontró una relación directa del manejo corticoide con dicha complicación. Desafortunadamente el volumen de la evidencia respecto a este tópico es realmente escaso.

6. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

6.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

Es seguro el uso de corticoides en pacientes con choque séptico ya que no hay evidencia de una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sobreinfección o de sangrado digestivo con su utilización.

Hay un estudio con sesgo de desequilibrio inicial que muestra una relación pequeña entre uso de corticoides y sobreinfección, pero es claro que el grupo de pacientes estudiados tenía mayor probabilidad de ese desenlace.

Hasta que se completen más estudios, la terapia con corticosteroides sigue siendo una terapia razonable y segura para los pacientes con choque séptico.

6.2 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Se requieren más estudios, de mayor tamaño y con población que permitan una adecuada extrapolación de los resultados a la generalidad de los pacientes con choque séptico.

La evidencia no es extensa respecto a los efectos adversos de los corticoides en el paciente críticamente enfermo.

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 26)
- Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos. (p 32)
- Tabla 3. Características de estudios incluidos. (p 33)
- Tabla 3. Estudios excluidos. (p 34)
- Gráfico 1. Resultados de búsqueda. (p 29)

9. CONFLICTOS DE INTERES

Los autores no tienen posibles conflictos de interés.

10. FINANCIACION

Recursos propios de los autores.

REFERENCIAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54. PubMed PMID: 12700374.
2. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive care medicine*. 2001;27 Suppl 1:S3-9. PubMed PMID: 11307368.
3. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Critical care medicine*. 2003 Mar;31(3):946-55. PubMed PMID: 12627010.
4. Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Critical care clinics*. 2000 Apr;16(2):193-213. PubMed PMID: 10768079.
5. Maxime V, Lesur O, Annane D. Adrenal insufficiency in septic shock. *Clinics in chest medicine*. 2009 Mar;30(1):17-27, vii. PubMed PMID: 19186278.
6. Annane D, Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000 Jul 19;284(3):308-9. PubMed PMID: 10891961.
7. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Critical care medicine*. 2007 Apr;35(4):1012-8. PubMed PMID: 17334243.
8. 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.
9. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Annals of surgery*. 1976 Sep;184(3):333-41. PubMed PMID: 786190. Pubmed Central PMCID: 1344393.
10. Laviolle B, Le Maguet P, Verdier MC, Massart C, Donal E, Laine F, et al. Biological and hemodynamic effects of low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, in healthy volunteers with hypoaldosteronism. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010 Aug;88(2):183-90. PubMed PMID: 20631694.
11. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Critical care medicine*. 1995 Jul;23(7):1294-303. PubMed PMID: 7600840.
12. 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.
13. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter,

observational study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009 Nov 1;180(9):861-6. PubMed PMID: 19696442.

14. Salluh JI, Bozza FA, Japiassu AM, Castro Faria Neto HC, Bozza PT, Povoas P. Corticosteroids in sepsis: pathophysiological rationale and the selection of patients. Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets. 2010 Sep;10(3):266-73. PubMed PMID: 20509841.

15. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. Lupus. 2001;10(3):140-7. PubMed PMID: 11315342.

16. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science. 1995 Oct 13;270(5234):283-6. PubMed PMID: 7569975.

17. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. Science. 1995 Oct 13;270(5234):286-90. PubMed PMID: 7569976.

18. Gottlicher M, Heck S, Herrlich P. Transcriptional cross-talk, the second mode of steroid hormone receptor action. Journal of molecular medicine. 1998 Jun;76(7):480-9. PubMed PMID: 9660166.

19. Karin M, Liu Z, Zandi E. AP-1 function and regulation. Current opinion in cell biology. 1997 Apr;9(2):240-6. PubMed PMID: 9069263.

20. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. The New England journal of medicine. 2005 Oct 20;353(16):1711-23. PubMed PMID: 16236742.

21. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. Annals of internal medicine. 1976 Mar;84(3):304-15. PubMed PMID: 769625.

22. Fauci AS, Murakami T, Brandon DD, Loriaux DL, Lipsett MB. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. VI. Lack of correlation between glucocorticosteroid receptors and the differential effects of glucocorticosteroids on T-cell subpopulations. Cellular immunology. 1980 Jan;49(1):43-50. PubMed PMID: 6965362.

23. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. Journal of immunology. 1995 May 1;154(9):4719-25. PubMed PMID: 7722324.

24. Andersen V, Lefkovits I. A method for autoradiographic studies of single clones of plaque forming cells. Journal of immunological methods. 1977;18(3-4):347-52. PubMed PMID: 338834.

25. Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M, Kawasaki H, Ohta K, Yamamoto K, et al. Glucocorticoids preferentially upregulate functional CXCR4 expression in eosinophils. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000 Dec;106(6):1132-9. PubMed PMID: 11112897.

26. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. Journal of immunology. 1996 Jun 1;156(11):4422-8. PubMed PMID: 8666816.

27. Schleimer RP, Freeland HS, Peters SP, Brown KE, Derse CP. An assessment of the effects of glucocorticoids on degranulation, chemotaxis, binding to vascular endothelium and formation of leukotriene B₄ by purified human neutrophils. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1989 Aug;250(2):598-605. PubMed PMID: 2547940.
28. Herzer P, Lemmel EM. Inhibition of granulocyte function by prednisolone and non-steroid anti-inflammatory drugs. Quantitative evaluation with NBT test and its correlation with phagocytosis. *Immunobiology*. 1980 Apr;157(1):78-88. PubMed PMID: 6894133.
29. Wallen N, Kita H, Weiler D, Gleich GJ. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *Journal of immunology*. 1991 Nov 15;147(10):3490-5. PubMed PMID: 1940348.
30. Kita H, Abu-Ghazaleh R, Sanderson CJ, Gleich GJ. Effect of steroids on immunoglobulin-induced eosinophil degranulation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1991 Jan;87(1 Pt 1):70-7. PubMed PMID: 1991924.
31. Rinehart JJ, Sagone AL, Balcerzak SP, Ackerman GA, LoBuglio AF. Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *The New England journal of medicine*. 1975 Jan 30;292(5):236-41. PubMed PMID: 1089191.
32. Rinehart JJ, Balcerzak SP, Sagone AL, LoBuglio AF. Effects of corticosteroids on human monocyte function. *The Journal of clinical investigation*. 1974 Dec;54(6):1337-43. PubMed PMID: 4612058. Pubmed Central PMCID: 301688.
33. Atkinson JP, Frank MM. Complement-independent clearance of IgG-sensitized erythrocytes: inhibition by cortisone. *Blood*. 1974 Nov;44(5):629-37. PubMed PMID: 4421780.
34. Gerrard TL, Cupps TR, Jurgensen CH, Fauci AS. Hydrocortisone-mediated inhibition of monocyte antigen presentation: dissociation of inhibitory effect and expression of DR antigens. *Cellular immunology*. 1984 May;85(2):330-9. PubMed PMID: 6608999.
35. Andrade MV, Hiragun T, Beaven MA. Dexamethasone suppresses antigen-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase and downstream responses in mast cells. *Journal of immunology*. 2004 Jun 15;172(12):7254-62. PubMed PMID: 15187100.
36. Nakamura R, Okunuki H, Ishida S, Saito Y, Teshima R, Sawada J. Gene expression profiling of dexamethasone-treated RBL-2H3 cells: induction of anti-inflammatory molecules. *Immunology letters*. 2005 May 15;98(2):272-9. PubMed PMID: 15860228.
37. Park SK, Beaven MA. Mechanism of upregulation of the inhibitory regulator, src-like adaptor protein (SLAP), by glucocorticoids in mast cells. *Molecular immunology*. 2009 Jan;46(3):492-7. PubMed PMID: 19036452. Pubmed Central PMCID: 2656921.
38. Borson DB, Gruenert DC. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells. *The American journal of physiology*. 1991 Feb;260(2 Pt 1):L83-9. PubMed PMID: 1847594.

39. Flower RJ, Blackwell GJ. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature*. 1979 Mar 29;278(5703):456-9. PubMed PMID: 450050.
40. Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, Persico P. Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature*. 1980 Sep 11;287(5778):147-9. PubMed PMID: 6893620.
41. Hirata F, Schiffmann E, Venkatasubramanian K, Salomon D, Axelrod J. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980 May;77(5):2533-6. PubMed PMID: 6930649. Pubmed Central PMCID: 349435.
42. Kim SW, Rhee HJ, Ko J, Kim YJ, Kim HG, Yang JM, et al. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 by annexin I. Specific interaction model and mapping of the interaction site. *The Journal of biological chemistry*. 2001 May 11;276(19):15712-9. PubMed PMID: 11278580.
43. Lew W, Oppenheim JJ, Matsushima K. Analysis of the suppression of IL-1 alpha and IL-1 beta production in human peripheral blood mononuclear adherent cells by a glucocorticoid hormone. *Journal of immunology*. 1988 Mar 15;140(6):1895-902. PubMed PMID: 3257992.
44. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chiu KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa B-inducing kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. *Journal of immunology*. 2000 Sep 1;165(5):2719-28. PubMed PMID: 10946303.
45. Shodell M, Shah K, Siegal FP. Circulating human plasmacytoid dendritic cells are highly sensitive to corticosteroid administration. *Lupus*. 2003;12(3):222-30. PubMed PMID: 12708787.
46. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function*. *Annual review of immunology*. 2000;18:309-45. PubMed PMID: 10837061.
47. Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *Journal of immunology*. 1984 Jan;132(1):38-42. PubMed PMID: 6317746.
48. Lanza L, Scudeletti M, Puppo F, Bosco O, Peirano L, Filaci G, et al. Prednisone increases apoptosis in in vitro activated human peripheral blood T lymphocytes. *Clinical and experimental immunology*. 1996 Mar;103(3):482-90. PubMed PMID: 8608650. Pubmed Central PMCID: 2200357.
49. Slade JD, Hepburn B. Prednisone-induced alterations of circulating human lymphocyte subsets. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1983 Mar;101(3):479-87. PubMed PMID: 6219171.
50. Settupane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1978 Sep;62(3):162-6. PubMed PMID: 681628.
51. Cupps TR, Gerrard TL, Falkoff RJ, Whalen G, Fauci AS. Effects of in vitro corticosteroids on B cell activation, proliferation, and differentiation. *The Journal of*

- clinical investigation. 1985 Feb;75(2):754-61. PubMed PMID: 3871795. Pubmed Central PMCID: 423574.
52. Lack G, Ochs HD, Gelfand EW. Humoral immunity in steroid-dependent children with asthma and hypogammaglobulinemia. *The Journal of pediatrics*. 1996 Dec;129(6):898-903. PubMed PMID: 8969733.
53. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, Jacob HS. Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in shock states. *The Journal of clinical investigation*. 1979 Apr;63(4):798-803. PubMed PMID: 438338. Pubmed Central PMCID: 372017.
54. Youssef P, Roberts-Thomson P, Ahern M, Smith M. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis: effects on peripheral blood and synovial fluid neutrophil surface phenotype. *The Journal of rheumatology*. 1995 Nov;22(11):2065-71. PubMed PMID: 8596146.
55. Fedor ME, Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006 Jul;97(1):113-6. PubMed PMID: 16892792.
56. Fan PT, Yu DT, Clements PJ, Fowlston S, Eisman J, Bluestone R. Effect of corticosteroids on the human immune response: comparison of one and three daily 1 gm intravenous pulses of methylprednisolone. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1978 Apr;91(4):625-34. PubMed PMID: 76667.
57. Sakuma Y, Katoh T, Owada K, Suzuki H, Sakurai K, Eiro M, et al. Initial functional status predicts infections during steroid therapy for renal diseases. *Clinical nephrology*. 2005 Feb;63(2):68-73. PubMed PMID: 15730047.
58. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases*. 1989 Nov-Dec;11(6):954-63. PubMed PMID: 2690289.
59. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The American journal of medicine*. 1994 Feb;96(2):115-23. PubMed PMID: 8109596.
60. Glenn F, Grafe WR, Jr. Surgical complications of adrenal steroid therapy. *Annals of surgery*. 1967 Jun;165(6):1023-34. PubMed PMID: 4290718. Pubmed Central PMCID: 1617533.
61. Sterioff S, Orringer MB, Cameron JL. Colon perforations associated with steroid therapy. *Surgery*. 1974 Jan;75(1):56-8. PubMed PMID: 4808723.
62. Hill LW. Certain aspects of allergy in children. A critical review of the recent literature. *The New England journal of medicine*. 1961 Dec 28;265:1298-304 concl. PubMed PMID: 13907365.
63. Jones JP, Jr., Engleman EP, Najarian JS. Systemic fat embolism after renal homotransplantation and treatment with corticosteroids. *The New England journal of medicine*. 1965 Dec 30;273(27):1453-8. PubMed PMID: 5322324.
64. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Jr., Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *The New England journal of medicine*. 1983 Jul 7;309(1):21-4. PubMed PMID: 6343871.

65. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1991 Nov 15;115(10):787-96. PubMed PMID: 1834002.
66. Mpofo S, Mpofo CM, Hutchinson D, Maier AE, Dodd SR, Moots RJ. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004 May;63(5):588-90. PubMed PMID: 15082493. Pubmed Central PMCID: 1755003.
67. 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.
68. Bollaert P-EC, Claire; Levy, Bruno; Debouverie, Marc; Audibert, Gerard; Larcan, Alain. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medecine*. 1998;26(4):645-50.
69. Briegel JMF, Helmuth MD; Haller, Mathias MD; Schelling, Gustav MD; Kilger, Erich MD; Kuprat, Gerrit MD; Hemmer, Barbara MD; Hummel, Theresia MD; Lenhart, Andreas MD; Heyduck, Mathias MD; Stoll, Christian MD; Peter, Klaus MD. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Critical Care Medecine*. 1999;27(4):723-32.
70. 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.

PRODUCTO PRINCIPAL (ARTICULO ORIGINAL)