

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl3):e6522 doi: 10.5867/medwave.2016.6522

¿Cuál es el rol de los corticoides en el manejo de la sepsis?

Autores: Joaquín Jerez[1,2], Ricardo Castro[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: rcastro@med.puc.cl

Citación: Jerez J, Castro R. What is the role of corticosteroids in the management of sepsis?. *Medwave* 2016;16(Suppl3):e6522 doi: 10.5867/medwave.2016.6522

Fecha de publicación: 22/8/2016

Resumen

Durante un episodio de sepsis, el fenómeno de respuesta inflamatoria sistémica desencadena un déficit en la acción y/o secreción de cortisol. Se ha planteado que el uso de corticoides podría tener un rol en el manejo de la sepsis, pero no existe consenso al respecto. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos 16 revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 64 estudios aleatorizados que responden esta pregunta. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso de corticoides en cuadros sépticos probablemente favorece la reversión del shock, acorta brevemente la estadía en unidades de cuidado intensivo, y podría disminuir la mortalidad, con escasos efectos adversos clínicamente relevantes.

Problema

La sepsis continúa siendo la principal causa de morbimortalidad en unidades de cuidados intensivos en todo el mundo. Su incidencia ha ido en aumento, con mayores complicaciones y con agentes infecciosos más resistentes. Si bien se ha observado cierta tendencia a la disminución de la mortalidad gracias a algunas intervenciones, las herramientas terapéuticas efectivas siguen siendo limitadas.

Durante un episodio de sepsis, el fenómeno de respuesta inflamatoria sistémica desencadena un déficit en la acción y/o secreción de cortisol secundario a citoquinas proinflamatorias. Por este motivo, se ha postulado que el uso de corticoides podría tener un rol en el manejo de la sepsis. Sin embargo, la evidencia ha sido contradictoria respecto a su real efecto, y aún no existe consenso sobre el rol que juega este tratamiento en la sepsis.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El uso de corticoides en pacientes con sepsis podría disminuir la mortalidad.
- El uso de corticoides en pacientes con sepsis probablemente favorece la reversión de situación de shock y disminuye la estadía en unidades de cuidado intensivo.
- El uso de corticoides en pacientes con sepsis es una terapia de bajo costo con mínimos efectos adversos clínicamente importantes, por lo que el balance riesgo/beneficio y el costo/beneficio son probablemente favorables.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dieciséis revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16], que incluyen sesenta y seis estudios primarios, de los cuales sesenta y cuatro corresponden a estudios controlados aleatorizados. Se excluyeron del análisis de resultados dos revisiones sistemáticas, [9] por contar exclusivamente con población pediátrica (cuyos protocolos y evolución difiere respecto a población adulta) y [6] porque la población se restringe sólo a pacientes con infección por dengue.</p> <p>Las revisiones restantes incluyen cincuenta y tres estudios controlados aleatorizados [17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32],[33],[34],[35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[47],[48],[49],[50],[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],[58],[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Respecto a los tipos de pacientes, cabe destacar que diecinueve estudios fueron realizados previo al año 1991, año que se realiza el primer Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [70], por lo que la definición y graduación de la severidad de la sepsis es heterogénea entre los diversos estudios, sumado al hecho del tercer Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock publicado recientemente [71].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>De los cincuenta y tres estudios, el tipo de corticoides más utilizado fue hidrocortisona (53,8%), luego dexametasona (21,1%), metilprednisolona (17,3%) y otros (ej: betametasona, prednisolona; 7,8%).</p> <p>La vía de administración siempre fue endovenosa en todos los estudios. Respecto a las dosis, al equiparar dosis equivalente a hidrocortisona, las dosis fueron desde 30 mg hasta 4200 mg por día.</p> <p>Las diferentes revisiones utilizaron definiciones distintas para considerar bajas dosis de corticoides. Algunas utilizaron una dosis equivalente < 300 mg de hidrocortisona al día, otras 400 y otras incluso 500. 50% de los estudios utilizó dosis menor o igual a 300 mg al día.</p> <p>Solamente dos estudios adicionaron mineralocorticoides como intervención [18],[28].</p> <p>Todos los estudios compararon contra placebo o tratamiento estándar.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas evaluaron los siguientes desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad a 28 días - Reversión del shock a 7 días - Reversión del shock a 28 días - Estadía en unidad de cuidados intensivos - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score a 7 días - Hemorragia digestiva - Sobreinfección - Hiperglicemia - Mioneuropatía del paciente crítico - Hipernatremia

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del uso de corticoides en sepsis está basada en 44 estudios aleatorizados que incluyen 5618 pacientes, 44 estudios midieron el desenlace mortalidad [17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[29],[30],[32],[33],[34],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[47],[48],[51],[52],[53],[55],[56],[57],[58],[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69]; 12 estudios midieron el desenlace reversión de shock [18],[19],[22],[23],[24],[25],[32],[34],[55],[57],[60],[61]; 12 estudios midieron el desenlace estadía en unidad de cuidados intensivos [18],[19],[22],[24],[25],[29],[32],[34],[44],[59],[61],[66]; 20 estudios midieron el desenlace hemorragia digestiva [18],[19],[20],[22],[24],[25],[27],[29],[32],[42],[44],[46],[55],[57],[59],[61],[63],[67],[68],[69]; 21 estudios midieron el desenlace sobreinfecciones [17],[18],[19],[20],[22],[23],[24],[25],[27],[29],[32],[39],[42],[46],[57],[59],[60],[61],[63],[68],[69]; 13 estudios midieron el desenlace hiperglicemia [18],[19],[22],[42],[44],[46],[57],[59],[60],[61],[63],[68],[69] y tres estudios midieron el desenlace mioneuropatía del paciente crítico [18],[19],[61]. El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de corticoides en pacientes con sepsis podría disminuir la mortalidad. La certeza de la evidencia es baja.
- El uso de corticoides en pacientes con sepsis aumenta la reversión del shock a siete días. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de corticoides probablemente produce un aumento leve del riesgo de hemorragia digestiva alta. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de corticoides en pacientes con sepsis aumenta el riesgo de hiperglicemia. La certeza de la evidencia es alta
- El uso de corticoides en pacientes con sepsis tiene poco o nulo efecto sobre el riesgo de sobreinfección. La certeza de la evidencia es alta.
- No está claro si el uso de corticoides en pacientes con sepsis aumenta el riesgo de mioneuropatía del paciente crítico porque certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de corticoides probablemente disminuye levemente el tiempo de estadía en unidades de cuidados intensivos. La certeza de la evidencia es moderada.

Corticoides en sepsis				
Pacientes	Sepsis			
Intervención	Corticoides			
Comparación	Placebo o terapia estándar			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN corticoides	CON corticoides		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad 28 días	339 por 1000	298 por 1000	RR 0,88 (0,79 a 0,98)	⊕⊕○○ ^{1 2} Baja
	Diferencia: 41 pacientes menos por 1000			
	(Margen de error: 7 a 71 menos)			
Reversión del shock 7 días	536 por 1000	692 por 1000	RR 1,29 (1,13 a 1,47)	⊕⊕⊕○ ² Moderada
	Diferencia: 156 pacientes más por 1000			
	(Margen de error: 70 a 252 más)			
Hemorragia digestiva	48 por 1000	59 por 1000	RR 1,24 (0,93 a 1,67)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada
	Diferencia: 11 pacientes más por 1000 (Margen de error: 3 menos a 32 más)			
Sobreinfección	145 por 1000	150 por 1000	RR 1,03 (0,85 a 1,25)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 5 pacientes más por 1000 (Margen de error: 22 menos a 36 más)			
Hiperglicemia	351 por 1000	425 por 1000	RR 1,21 (1,10 a 1,33)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 74 pacientes más por 1000 (Margen de error: 35 más a 116 más)			
Mioneuropatía del paciente crítico	17 por 1000	11 por 1000	RR 0,63 (0,12 a 3,35)	⊕○○○ ^{2 3} Muy baja
	Diferencia: 6 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 15 menos a 41 más)			
Estadía en UCI	20 días **	18,32 días		⊕⊕⊕○ ² Moderada
	Margen de error: 1,68 días menos (DM) (0,09 a 3,27 días menos)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 DM: Diferencia de medias.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN corticoides** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON corticoides** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
 Los riesgos **SIN corticoides están basados en los riesgos del grupo control en los dos estudios más representativos (y con mayor tamaño muestral) [18], [61]. El riesgo **CON corticoides** (y su margen de error) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por evidencia indirecta, debido a la variabilidad en la definición de pacientes sépticos
² Se disminuyó en un grado la certeza de la evidencia debido a inconsistencia.
³ Se disminuyó en dos grados la certeza de la evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza incluye tanto un beneficio como un riesgo clínicamente importante.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- El primer *Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* fue desarrollado el año 1991, en donde se realiza una definición de sepsis y se realiza una gradación incluyendo conceptos de sepsis severa y shock séptico. La última revisión de dicho consenso se celebró el año 2016 y dió origen a una nueva definición de sepsis (como aquella condición que implica una disfunción orgánica), suprimiendo el concepto de sepsis severa. Teniendo en consideración lo anterior, si uno aprecia el tipo de pacientes incluidos en los estudios a la luz del último consenso, la mayoría de los pacientes estarían dentro de la categoría de sepsis (anteriormente sepsis severa) y shock séptico. Por lo que el uso de corticoides se pudiera aplicar en pacientes con sepsis y shock séptico según el último consenso, y no en pacientes en quienes no se corrobore una disfunción orgánica.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se incluyen en este artículo siete desenlaces relevantes a la hora de decidir si implementar la terapia o no, de acuerdo a lo opinión de los autores de este resumen. Se trata también de aquellos habitualmente seleccionados por las revisiones identificadas.
 - Algunos desenlaces como el *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA) a siete días, reversión del shock a 28 días e hipernatremia fueron considerados menos relevantes para la toma de decisión.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- El uso de corticoides en sepsis probablemente produce beneficios en pacientes con shock séptico: aumenta la reversión del shock y disminuye estadía en unidades de cuidado intensivo, y podría disminuir la mortalidad, con el único efecto adverso de hiperglicemias (evento que a su vez, disminuye con el uso de terapia corticoidal en bajas dosis). El balance beneficio/riesgo es probablemente favorable al uso de corticoides.
 - Una de las principales revisiones realizó un análisis de subgrupo [1] que sugiere que la población que más se beneficia son los pacientes con shock séptico con uso de esquema de corticoides en bajas dosis (<400 mg/día) y por períodos prolongados (>5 días), lo cual ha sido corroborado por otras revisiones sistemáticas [2],[3],[10],[11].
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Se trata de una decisión clínica en la que se puede esperar variación en las preferencias de tratantes, debido a la baja certeza respecto a la disminución de la mortalidad.
 - Es razonable pensar que la decisión, para la gran mayoría de los clínicos, estará entre tratar a todos los pacientes, o seleccionar a aquellos con mayor beneficio esperado, como aquellos que sugiere el análisis de subgrupo mencionado anteriormente.
-

Consideraciones de recursos

- Se trata de una intervención probablemente costo/efectiva, ya que es un recurso de bajo costo, que permitiría acortar la estadía en unidades de cuidado intensivo, revertir la situación de shock con las consiguiente disminución en el uso de otro tipo de terapias de soporte (por ejemplo, drogas vasoactivas), y con la posibilidad de reducción en la mortalidad.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Nuestro resumen es parcialmente concordante con las revisiones sistemáticas identificadas, aunque estas en su mayor parte se centran en el debate sobre si el uso de corticoides disminuye o no la mortalidad.
 - Nuestro resumen es parcialmente concordante con la guía *Surviving Sepsis Campaign*, que es la principal guía clínica sobre manejo de la sepsis [72]. Esta estipula que el uso de corticoides estaría restringido al grupo de pacientes con shock séptico que no responden favorablemente a resucitación con fluidos y drogas vasoactivas, en dosis de hidrocortisona 200 mg al día en infusión continua endovenosa (disminuiría el riesgo de hiperglicemia e hipernatremia) hasta que la situación de shock revierta. Nuestro resumen concluye que el beneficio de corticoides en bajas dosis se extendería a un grupo mayor de pacientes. Una proporción importante de la evidencia recopilada en este resumen no se encontraba disponible cuando se elaboró esta guía.
-

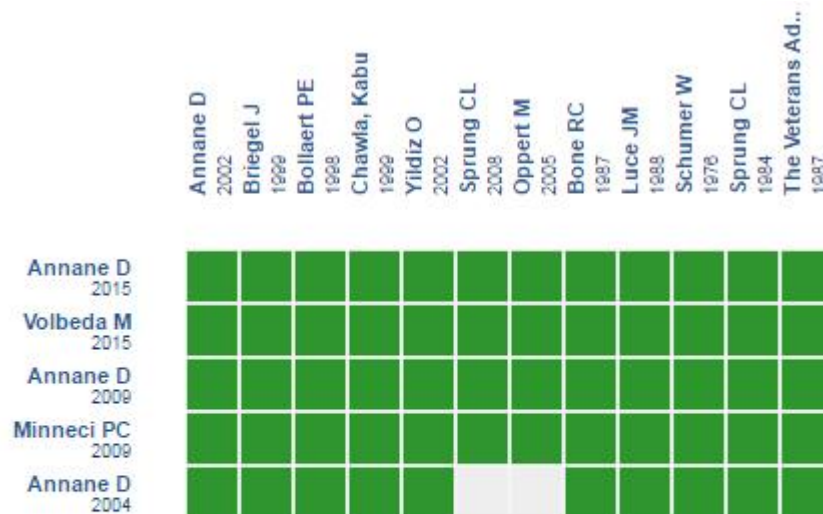
¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que la evidencia presentada en este resumen cambie en el futuro es baja, debido a la certeza de la evidencia para la mayoría de los desenlaces.
-

- Nuevas revisiones sistemáticas podrían entregar información relevante, ya que por un lado existen diferentes aproximaciones metodológicas a la síntesis de los estudios existentes, y por otra parte, ninguna de las revisiones identificadas incorporó un porcentaje sustantivo de los estudios incluidos en este resumen.
- No existen estudios en curso respecto a esta materia, al menos de acuerdo a los registros de la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Corticoides para la sepsis](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda

a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;12:CD002243. | [Link](#) |
2. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004 Aug 28;329(7464):480. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. 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*. 2009 Jun 10;301(22):2362-75. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Burry LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(3):464-72. | [Link](#) |
5. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995 Aug;23(8):1430-9. | [PubMed](#) |
6. Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 1;(7):CD003488. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Ho KM, Tan JA. Use of L'Abbé and pooled calibration plots to assess the relationship between severity of illness and effectiveness in studies of corticosteroids for severe sepsis. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):528-36. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1995 Jul;23(7):1294-303. | [PubMed](#) |
9. Menon K, McNally D, Choong K, Sampson M. A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jun;14(5):474-80. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. 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. *Ann Intern Med*. 2004 Jul 6;141(1):47-56. | [PubMed](#) |
11. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Apr;15(4):308-18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care*. 2010;14(4):R134. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):133-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Sherwin RL, Garcia AJ, Bilkovski R. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2012 Jul;43(1):7-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):93-101. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trialsequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41(7):1220-34. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Abdelsalam Rezk N, Mohamed Ibrahim A. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(1):167-172. | [CrossRef](#) |
18. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):862-71. | [PubMed](#) |
19. 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*. 2010 Dec 14;182(18):1971-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Bennett IL Jr, Finland M, Hamburger M, Kass EH, Lepper M, Waisbren BA. A double-blind study of the effectiveness of cortisol in the management of severe infections. *Trans Assoc Am Physicians*. 1962;75:198-207. | [PubMed](#) |
21. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1987 Dec 17;317(25):1565-70. | [PubMed](#) |
22. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998 Apr;26(4):645-50. | [PubMed](#) |
23. 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. *N Engl J Med*. 1987 Sep 10;317(11):653-8. | [PubMed](#) |
24. 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. *Crit Care Med*. 1999 Apr;27(4):723-32. | [PubMed](#) |
25. Chawla, Kabu, Kupfer, Yizhak, Goldman, Isa, Tessler, Sidney. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Critical Care Medicine*. 1999;27(1). | [Link](#) |
26. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2007 Jul 5;125(4):237-41. | [PubMed](#) |
27. Cicarelli DD, Benseñor FE, Vieira JE. Effects of single dose of dexamethasone on patients with systemic inflammatory response. *Sao Paulo Med J*. 2006 Mar 2;124(2):90-5. | [PubMed](#) |
28. COITSS Study Investigators, 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*. 2010 Jan 27;303(4):341-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):242-8. | [PubMed](#) |
 30. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1549-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Stotz M, Terblanche M, Ashby D, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1325-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 32. Hoffman SL, Woodward TE, Hornick RB, Punjabi NH, Greisman SE. Effect of treatment and prevention of typhoid fever: updated. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1984;95:52-65. | [PubMed](#) |
 33. Hu B, Li JG, Liang H, Zhou Q, Yu Z, Li L, et al. [The effect of low-dose hydrocortisone on requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009 Sep;21(9):529-31. | [PubMed](#) |
 34. Hughes GS Jr. Naloxone and methylprednisolone sodium succinate enhances sympathetic discharge in patients with septic shock. *Life Sci*. 1984 Dec 3;35(23):2319-26. | [PubMed](#) |
 35. Huh, Jin Won, Lim, Chae-Man, Koh, Younsuck, Hong, Sang-Bum. Effect of low doses of hydrocortisone in patient with septic shock and relative adrenal insufficiency: 3 days versus 7 days treatment. : 369. *Crit Care Med*. 2006;34(12):A101-A101. | [Link](#) |
 36. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):344-9. | [PubMed](#) |
 37. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):512-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 38. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):512-20. | [PubMed](#) |
 39. Klastersky J, Cappel R, Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. *N Engl J Med*. 1971 Jun 3;284(22):1248-50. | [PubMed](#) |
 40. Liu L, Li J, Huang YZ, Liu SQ, Yang CS, Guo FM, Qiu HB, Yang Y. [The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012 Aug;51(8):599-603. | [PubMed](#) |
 41. Lucas CE, Ledgerwood AM. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg*. 1984 May;119(5):537-41. | [PubMed](#) |
 42. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Jul;138(1):62-8. | [PubMed](#) |
 43. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest*. 1993 Aug;104(2):389-92. | [PubMed](#) |
 44. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007 Apr;131(4):954-63. | [PubMed](#) |
 45. Meduri, Gianfranco U, Golden, Emmel, Umberger, Reba. Prospective double-blind randomized clinical trial on the effects of low-dose hydrocortisone infusion in patients with severe sepsis. *Chest*. 2009;136(4_MeetingAbstracts):45S-h-45S. | [Link](#) |
 46. Meijvis SC, Hardeman H, Rimmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 11;377(9782):2023-30. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 47. Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung*. 2007 Sep-Oct;185(5):249-55. | [PubMed](#) |
 48. Mirea, L, Ungureanu, R, Pavelescu, D, Grintescu, IC, Dumitrache, C, Grintescu, I, Mirea, D. Continuous administration of corticosteroids in septic shock can reduce risk of hypernatremia. *Critical Care*. 2014;18(Suppl 1):P239-P239. | [CrossRef](#) |
 49. Mussack T, Briegel J, Schelling G, Biberthaler P, Jochum M. Effect of stress doses of hydrocortisone on S-100B vs. interleukin-8 and polymorphonuclear elastase levels in human septic shock. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(3):259-68. | [PubMed](#) |
 50. Mussack T, Briegel J, Schelling G, Jochum M. Hemofiltration does not influence early S-100B serum levels in septic shock patients receiving stress doses of hydrocortisone or placebo. *European journal of medical research*. 2005;10(1):11-7. | [Link](#) |
 51. Nafae, Ramadan M., Ragab, Mostafa I., Amany, Fawzy M., Rashed, Shima B.. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(3):439-445. | [Link](#) |
 52. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gräf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2457-64. | [PubMed](#) |

53. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, De Gaudio AR. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med.* 2006 Sep;34(9):2334-9. | [PubMed](#) |
54. Rogers J. Large doses of steroids in septic shock. *Br J Urol.* 1970 Dec;42(6):742. | [PubMed](#) |
55. Sabry, Nirmeen A., Omar, Emad El-Din. Corticosteroids and ICU Course of Community Acquired Pneumonia in Egyptian Settings. *Pharmacology & Pharmacy.* 2011;2:73-81. | [CrossRef](#) |
56. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007 Dec 13;357(24):2441-50. | [PubMed](#) |
57. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg.* 1976 Sep;184(3):333-41. | [PubMed](#) |
58. Slusher T, Gbadero D, Howard C, Lewison L, Giroir B, Toro L, et al. Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Jul;15(7):579-83. | [PubMed](#) |
59. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 May 1;181(9):975-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
60. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111-24. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
61. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111-24. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
62. Tandan, SM, Guleria, R, Gupta, N. Low dose steroids and adrenocortical insufficiency in septic shock: a double-blind randomised controlled trial from India. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:A43. | [Link](#) |
63. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med.* 1987 Sep 10;317(11):659-65. | [PubMed](#) |
64. Thompson, WL, Gurley, HT, Lutz, BA, Jackson, DL, Kvols, LK, Morris, IA. Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind-study). *CLINICAL RESEARCH.* 1976;24(3):A258-A258. | [Link](#) |
65. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1741-51. | [PubMed](#) |
66. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Feb 17;313(7):677-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
67. Wagner HN Jr, Bennett IL Jr, Lasagna L, Cluff LE, Rosenthal MB, Mirick GS. The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1956 Mar;98(3):197-215. | [PubMed](#) |
68. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutuû A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care.* 2002 Jun;6(3):251-9. | [PubMed](#) |
69. Yildiz O, Tanriverdi F, Simsek S, Aygen B, Keleştimur F. The effects of moderate-dose steroid therapy in sepsis: A placebo-controlled, randomized study. *J Res Med Sci.* 2011 Nov;16(11):1410-21. | [PubMed](#) |
70. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1481-3. | [PubMed](#) |
71. Singer, Mervyn, et al. "The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama* (2016): 801-810. | [Link](#) |
72. 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. *Crit care med.* 2013;41(2):580-637. | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.