

PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....Sí

Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados “outcomes” considerados)

- P: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han incluido pacientes adultos con sepsis o shock séptico (SS), preferiblemente los segundos, como se definieron en sus estudios originales. Los estudios con población mixta se consideraron elegibles si estaba disponible el subconjunto de datos de los pacientes con SS. Se excluyeron ECA son niños, o en pacientes sin sepsis.
- I: hidrocortisona (H) iv a una dosis máxima diaria de 400 mg iv durante al menos 72 horas a dosis completa; grupo comparación: placebo, cuidado habitual o régimen alternativo de tratamiento con H
- O: Resultado 1ario: mortalidad a 90 días.

Resultados 2arios: mortalidad en UCI y al alta hospitalaria, a los 28 y 180 días; resolución del fallo orgánico (definido como SOFA < 4); tiempo de retirada de vasopresores y ventilación mecánica (VM). Eventos adversos: sobreinfecciones (infección nueva que ocurre > 48 horas tras la aleatorización), debilidad muscular, hiperglucemia, hipernatremia, sangrado gastrointestinal.

En la valoración numérica de cada resultado se incluyeron ECA que tuvieron al menos 1 de los resultados preespecificados.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?.....Sí

El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.

Términos de búsqueda: “sepsis”, “septic shock”, “steroids” y “corticosteroids”.

Se incluyeron sólo ECA.

En el artículo del BMJ donde figura el protocolo se describen las estrategias de búsqueda en las distintas bases de datos

1 exp Sepsis/

2 exp Shock, Septic/

3 Systemic Inflammatory Response Syndrome/

4 exp Bacteremia/

5 Bacterial Infections/bl, dt, co

6 Pneumonia/co, dt

7 Community-Acquired Infections/co, dt

8 Respiratory Distress Syndrome, Adult/co, dt

9 Acute Lung Injury/co, dt

10 (sepsis or septic*).mp.

11 (bacter?em* or septic?em* or pyrexia).mp.

12 (SIRS or Inflammatory Response Syndrome*).mp.

13 (bacteria* adj6 infect* adj6 (blood* or serum or invas* or severe or systemic)).mp.

14 ((community-acquired or severe) adj3 pneumonia).mp.

15 ((acute or adult) adj2 (respiratory adj2 distress)).mp.

16 ARDS.mp.

17 ((acute or adult) adj2 (lung adj2 injury)).mp. BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance

18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 **(población)**

19 exp Adrenal Cortex Hormones/

20 exp Hydrocortisone/

21 (corticosteroid* or steroid* or cortison* or hydrocortison*).mp.

22 (methylprednisolon* or betamethason* or dexamethason* or glucocorticoid* or

fludrocortison* or mineralocorticoid*).mp.

23 19 or 20 or 21 or 22 **(intervención)**

24 18 and 23 **(población + intervención)**

25 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or

placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) not (animals not (humans

and animals)).sh. **(tipo de estudio)**

26 24 and 25 **(población + intervención + tipo de estudio)**

Preguntas de detalle

3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.....Sí

Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

Se realizó una búsqueda exhaustiva de ECA en varias bases de datos: CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, EMBASE y LILACS. Búsqueda se completó en septiembre 2020.

También se realizó búsqueda de literatura gris: material publicado como publicaciones académicas no tradicionales ni comerciales: búsqueda de las reference list (bibliografía) de los ensayos clínicos identificados, y los abstracts de las reuniones anuales de las sociedades de cuidados intensivos principales.

Sin restricción por idioma o estado de publicación.

Screening de artículos con el uso de Excel, y la eliminación de datos publicados se hizo manualmente.

Screening de estudios se hizo por revisión por pares (peer-review), con 2 revisores ciegos, y la resolución de desacuerdos se hizo por consenso, o si no era posible el consenso, con ayuda de un tercer revisor.

La extracción de datos relevantes también se hizo por pares: intervención, dosis, modo de liberación (bolo o perfusión), modo de interrupción de la terapia (brusco o gradual), duración (fija o variable según el tratamiento vasopresor), inclusión de fludrocortisona (F) enteral; grupo de comparación (placebo, cuidado habitual o detalles de la intervención activa), características basales de los participantes incluidos (edad, sexo, dependencia de drogas vasoactivas, uso de vasopresina, índices de gravedad de la enfermedad, concentración arterial de lactato, exposición a etomidato); datos para valorar los subgrupos especificados de nivel de paciente y resultados.

4. ¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?.....Sí

Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.

Indica que la revisión se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Se siguió un protocolo publicado con anterioridad (cita 11, BMJ 2020) y se registró DE FORMA PROSPECTIVA en el registro PROSPERO.

Se cumple con los guías clínicas PRISMA de datos individuales de pacientes (cita 12) y se siguió la lista de comprobación de PRISMA. Se usaron datos de ECA completados y se cumplió con los requerimientos éticos y regulatorios a la hora de compartir datos de cada ECA participante en el metaanálisis.

Los dominios que se valoran por pares de cada ECA son los de una versión modificada del “Cochrane risk of bias tool” (herramienta de valoración del sesgo de la colaboración Cochrane) que incluye varios dominios: generación de secuencia de aleatorización, ocultación de secuencia de aleatorización, cegamiento, reporte selectivo de resultados y otros.

En la tabla 3 Summary of Findings realiza una valoración de la intervención con la metodología GRADE e incluye, además del riesgo de sesgo, la inconsistencia (heterogeneidad estadística y clínica), la realización de medidas indirectas (que haya o no comparaciones directas entre las opciones elegidas en los estudios incluidos), la imprecisión de las medidas (que los tamaños muestrales N sean apropiados) y otros (como el sesgo de publicación).

5. Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?.....Sí

Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

Se valora la heterogeneidad clínica y estadística del resultado global, y se plantea hacer de entrada análisis de subgrupos:

- pacientes con SS (TAS < 100 mmHg o TA media < 65 mmHg tras el aporte de fluidos, lactato arterial > 2 mmol/l, o tratamiento con vasopresores para lograr una TA adecuada);
- edad, sexo, situaciones previas asociadas con alteración del eje hipotálamo - hipófisis o renina - angiotensina - aldosterona, mortalidad predicha con el índice SAPS-II o APACHE-II; escala SOFA; criterios SEPSIS-3;
- características de la infección (adquirida en comunidad vs nosocomial; médica vs quirúrgica; pulmon vs otra fuente de infección; gram negativos vs gram positivos vs polimicrobiana);
- concentración arterial de lactato; respuesta al test estándar con corticotropina;
- dependencia de vasopresores; uso de etomidato; antibióticos apropiados según se definieron en los ensayos; momento de inicio de H en relación al inicio del shock.

B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

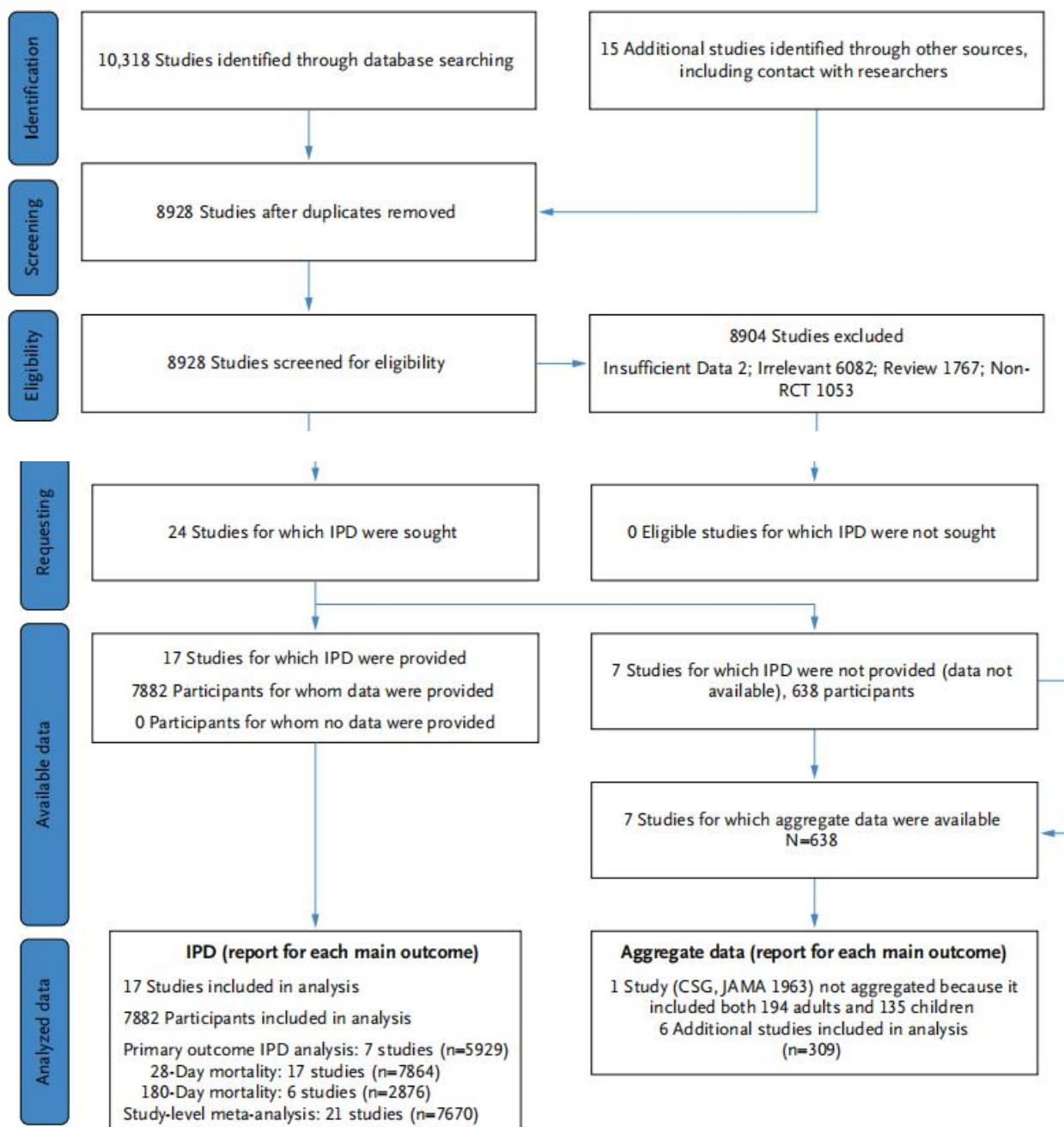
7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

Se realiza metaanálisis con los datos individuales de los pacientes incluidos en esos ECA. Los datos individuales se agregan, y el resultado primario se analiza en un metaanálisis de 1 paso adoptando un modelo de regresión logística simple de efectos mixtos que tiene en cuenta la heterogeneidad potencial entre estudios. También realiza análisis con modelo de regresión logística de efectos mixtos en 1 paso para las tasas de mortalidad a los 28 días, 180 días, alta de la UCI y alta del hospital.

Las estancias se compararon con el test de rangos de Wilcoxon. Se valoró el sesgo de publicación con el funnel plot y el test de Egger. Las curvas de supervivencia se generaron con el método de Kaplan-Meier. También se planeó un metaanálisis en red para comparar las distintas opciones de tratamiento (H, H + F, infusión vs bolo). TODOS LOS ANÁLISIS DE ACUERDO CON EL PRINCIPIO DE INTENCIÓN DE TRATAR.

De 24 ECAs incluibles (N = 8528), 17 ECA (N = 7882) aportaron datos individuales de pacientes, y 7 ECA (N = 5929) aportaron datos de mortalidad a los 90 días. El gráfico de flujo de la figura 1 muestra los pacientes que va descartando en esa valoración (datos insuficientes, irrelevantes, revisiones, no ECA, etc).



Las características de los EC incluidos y excluidos en el metaanálisis se describen en tablas de Supplement. Sí describe las características de los pacientes de forma conjunta (tabla 1): mediana 63-65 años (rango intercuartil RIC 54 - 75 años), 63% varones, 68% patología médica, 27% cirugía urgente y 5% cirugía programada; mortalidad predicha (según el score de gravedad usado) 28% (algo mayor en el grupo H, 29 con IC 19-51% versus 26% placebo con IC 18-46%); 94% en SS; infección nosocomial 46% (algo mayor en el grupo H: 49 vs 42%); lactato al ingreso 3,93 mmol/l; y 93% con VM!!!.

* Riesgo relativo (RR) de mortalidad a 90 días con hidrocortisona (H) versus placebo = 0,93 (IC 95% 0,82 - 1,04) con moderada certidumbre ($p = 0,22$). En la tabla 3 se anotan riesgos de mortalidad de ambas ramas (H y placebo): 1026/2888 (35,5%) vs 1069/2877 (37,2%), lo que supone una RAR= -1,7%.

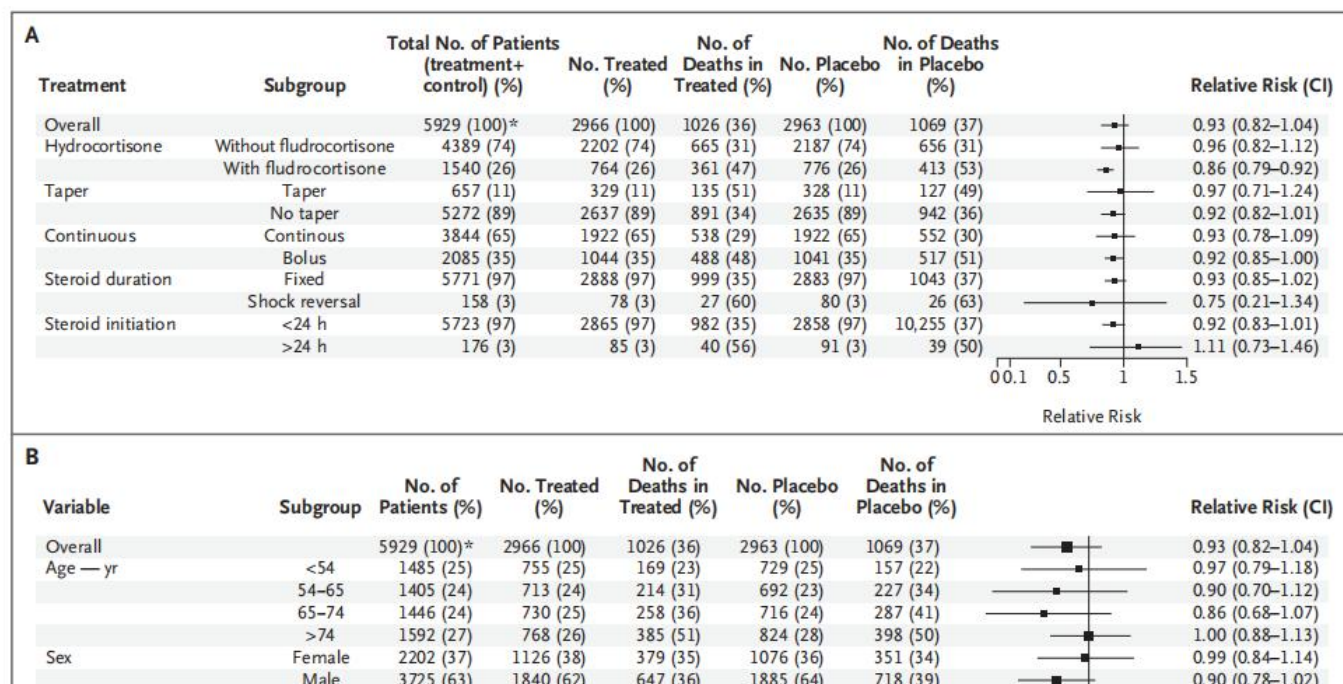
Si rehacemos los cálculos con análisis por intención de tratar, e incluimos también las pérdidas (164) obtenemos resultados superponibles:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2963	2966
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	1069	1026
Pacientes evaluados	2963	2966
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	36,1%	34,3% a 37,8%
RA experimental	34,6%	32,9% a 36,3%
RR	0,96	0,89 a 1,03
RRR	-4,1%	-10,5% a 2,7%
RAR	-1,5%	-3,9% a 0,9%
NNT	-67	-26 a 111
OR	0,94	0,84 a 1,04

En el análisis de subgrupos previsto: RR mortalidad a 90 días con H + F versus placebo = 0,86 (0,82 - 0,92); RR de mortalidad a 90 días con H versus placebo = 0,96 (0,82 - 1,12). La diferencia es estadísticamente significativa, ¿pero es real? (Cuando mides muchas cosas a la vez, existe la posibilidad de que surja algún hallazgo estadísticamente significativo simplemente POR AZAR, debiera corroborarse con estudios específicamente dirigidos a ese objetivo, aumentando el tamaño muestral).

No se encontró efecto diferencial de tratamiento entre otros subgrupos valorados (forest plot de la figura 2)



Mortality — %	<17.6	1413 (24)	694 (24)	103 (15)	719 (25)	143 (20)		0.90 (0.66–1.20)
	17.6–24.7	1325 (23)	662 (23)	181 (28)	663 (23)	198 (30)		0.88 (0.67–1.12)
	24.7–41.9	1643 (28)	834 (29)	306 (37)	809 (28)	306 (39)		0.92 (0.76–1.09)
	>41.9	1461 (25)	728 (25)	412 (58)	733 (25)	418 (59)		0.98 (0.86–1.10)
SOFA score	<9	369 (18)	167 (17)	52 (34)	202 (20)	76 (42)		0.98 (0.75–1.22)
	9–11	455 (23)	210 (21)	81 (41)	245 (24)	88 (39)		0.92 (0.67–1.21)
	11–13	529 (26)	264 (27)	112 (45)	265 (26)	136 (53)		0.92 (0.71–1.14)
	>13	669 (33)	352 (35)	205 (60)	317 (31)	203 (66)		0.96 (0.83–1.09)
Cortisol increment after 250 µg of ACTH — µd/dl	≥9	428 (7)	225 (8)	95 (45)	203 (7)	80 (43)		1.04 (0.85–1.25)
	<9	5497 (93)	2740 (92)	931 (35)	2757 (93)	989 (37)		0.92 (0.82–1.02)
Infection type	Hospital	786 (36)	397 (36)	197 (55)	389 (36)	189 (54)		0.99 (0.85–1.11)
	Community	1395 (64)	699 (64)	302 (45)	696 (64)	344 (51)		0.90 (0.75–1.05)
Admission	Medical	3844 (67)	1943 (67)	707 (37)	1941 (67)	724 (38)		0.94 (0.85–1.04)
	Surgical	1884 (33)	941 (33)	284 (31)	943 (33)	317 (34)		0.89 (0.74–1.05)
Site	Lung	1701 (29)	833 (28)	310 (38)	868 (30)	334 (39)		0.92 (0.79–1.05)
	Else	4138 (71)	2091 (72)	702 (34)	2047 (70)	720 (36)		0.93 (0.82–1.05)
Pathogen	Gram negative	1488 (25)	748 (25)	246 (33)	740 (25)	246 (34)		0.92 (0.75–1.11)
	Gram positive	1364 (23)	694 (24)	240 (36)	670 (23)	238 (37)		0.91 (0.74–1.11)
	Other	2999 (52)	1507 (51)	531 (36)	1492 (52)	565 (38)		0.91 (0.82–1.01)
Sepsis-3	Yes	3827 (68)	1888 (67)	745 (40)	1939 (68)	776 (41)		0.96 (0.86–1.06)
	No	1831 (32)	930 (33)	224 (25)	901 (32)	245 (28)		0.87 (0.75–1.01)
Etomidate	Yes	177 (3)	88 (3)	48 (58)	89 (3)	53 (64)		0.99 (0.59–1.29)
	No	5497 (97)	2747 (97)	912 (34)	2750 (97)	970 (36)		0.92 (0.83–1.02)
Lactate — mmol/l	<1.7	1359 (24)	676 (24)	152 (23)	683 (24)	180 (27)		0.86 (0.74–1.00)
	1.7–2.8	1456 (26)	743 (26)	229 (32)	713 (25)	223 (32)		0.94 (0.76–1.15)
	2.8–5	1434 (25)	686 (24)	228 (34)	748 (26)	275 (38)		0.92 (0.74–1.10)
	>5	1409 (25)	713 (25)	360 (52)	696 (25)	343 (51)		0.99 (0.83–1.13)
Norepinephrine — µg/kg/min	<0.11	1328 (24)	660 (24)	147 (23)	668 (24)	157 (24)		0.94 (0.72–1.20)
	0.11–0.23	1330 (24)	667 (24)	166 (25)	663 (24)	170 (26)		0.95 (0.73–1.19)
	0.23–0.60	1399 (26)	700 (26)	247 (36)	699 (26)	261 (39)		0.92 (0.76–1.10)
	>0.60	1412 (26)	706 (26)	337 (49)	706 (26)	361 (53)		0.91 (0.77–1.05)
Vasopressin	Yes	607 (13)	284 (12)	90 (32)	323 (13)	112 (35)		0.93 (0.72–1.18)
	No	4241 (87)	2141 (88)	661 (31)	2100 (87)	692 (33)		0.92 (0.81–1.05)

* Reducción de mortalidad a 28 días en el límite de significación estadística (tabla 2): RR 0,92 (0,83 - 1)

Hay un error en los datos aportados. Los resultados de los cocientes (RR) del grupo H y grupo control parecen apropiados: $1255/4248 = 29,5\%$ y $1055/3616 = 29,2\%$. Pero esa estimación puntual de mortalidad a los 28 días es mayor en el grupo H (29,5%!!!!) que en el grupo control (29,2%) aunque el resultado que obtienen de la estimación puntual del RR es < 1 (0,92). LOS DATOS SON ERRÓNEOS. Tampoco tenemos datos de los estudios individuales para rehacer para rehacer los cálculos (QUIZÁ EN EL APÉNDICE AL QUE NO TENEMOS ACCESO).

Table 3. Summary of Findings. ^a												
Certainty Assessment							No. of Patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Hydrocortisone	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
90-day mortality (follow-up, 90 days)												
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious [†]	None	1026/2888 (35.5%)	1069/2877 (37.2%)	RR 0.93 (0.82 to 1.04)	26 fewer per 1000 (from 64 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
28-day mortality (follow-up, 28 days)												
17	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious [†]	None	1255/4248 (29.5%)	1055/3616 (29.2%)	RR 0.92 (0.83 to 1.00)	23 fewer per 1000 (from 50 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
180-day mortality (follow-up, 180 days)												
6	Randomized trials	Serious [‡]	Not serious	Not serious	Serious [‡]	None	487/999 (48.7%)	527/998 (52.8%)	RR 0.92 (0.74 to 1.10)	40 fewer per 1000 (from 130 fewer to 50 more)	⊕⊕○○ Low	Critical
Vasopressor-free days (follow-up, 28 days)												
13	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	3456	2996	—	MD 1.24 days higher (0.74 higher to 1.73 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	Important
Superinfections (follow-up range, 28–180 days)												
10	Randomized trials	Not serious	Serious [§]	Not serious	Serious [‡]	None	737/3762 (19.6%)	602/3208 (18.8%)	RR 1.04 (0.95 to 1.15)	8 more per 1000 (from 9 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ Low	Important
Muscular weakness (follow-up range, 28–180 days)												
5	Randomized trials	Not serious	Serious [¶]	Not serious	Serious [‡]	None	451/1601 (28.2%)	171/1046 (16.3%)	RR 1.73 (1.49 to 1.99)	119 more per 1000 (from 80 more to 162 more)	⊕○○○ Low	Important

^a Numbers of patients are based on participants for whom the outcome was not missing. CI denotes confidence interval; MD, mean difference; and RR, relative risk.

[†] Most trials did not report this outcome.

[‡] Inconsistent results between trials.

[§] Wide CIs.

[¶] Heterogeneous or unclear definitions.

* No diferencias significativas en la valoración entre grupos de otros resultados, excepto un mayor número de días sin vasopresores en el grupo H: diferencia media 1,24 días (IC 95% 0,74 - 1,73; alta certidumbre).

Tratamiento con H no se asocia a mayor riesgo de sobreinfección (RR 1,04 (0,95 - 1,15), baja certidumbre), hiperglucemia (RR 1,05 (0,98 - 1,12) baja certidumbre), o sangrado gastrointestinal (RR 1,11 (0,83 - 1,48) baja certidumbre).

Sí puede asociarse a mayor riesgo de hipernatremia RR 2,01 (1,56 - 2,6) baja certidumbre; y mayor debilidad (N = 2647; RR 1,73 (1,49 - 1,99) baja certidumbre.

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?.....Sí

Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

Los pacientes incluidos en los trabajos en que se apoya el MA, con adultos con sepsis y SS (93-94%), con una mortalidad de pacientes “real” mayor que la predicha (18,46 - 19,51%). El perfil de pacientes (93% en VM con muy pocas infecciones urinarias) posiblemente influye en esa mortalidad. El concepto de “infección mixta” que no aparece referenciado en el texto no se acaba de entender (y abarca al 30% de pacientes!!!)

9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?.....Sí

Tiene sentido biológico plantear una variación de mortalidad a los 90 días como resultado principal, más que otros objetivos más “habituales” como mortalidad al mes o al alta hospitalaria (tras 60 días más, el efecto mejorador de supervivencia puede haberse reducido en parte). En un metaanálisis del mismo grupo de trabajo de la colaboración Cochrane, que incluye ECA y muy pocos ensayos casi aleatorizados, la reducción de mortalidad que encuentran a los 28 días alcanza la significación estadística “por los pelos”, aunque con una diferencia clínicamente poco importante; y la diferencia de mortalidad a los 90 días no alcanza la significación estadística. Es decir, los resultados son análogos a los de este estudio, aunque se hayan esforzado en realizarlo con un planteamiento matemático distinto.

DATA AND ANALYSES

Comparison 1. Corticosteroids versus placebo or usual care

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 28-Day all-cause mortality	50	11233	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.91 [0.84, 0.99]

Pensábamos que no, pero en el último análisis de subgrupos realizado encuentran que no hay diferencia significativa en cuanto a mortalidad a 90 días con y sin vasopresina.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?.....APARENTEMENTE SÍ

Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

Coste reducido, morbilidad añadida atribuible al efecto de corticoides asumible. Quizá se podría interpretar como el efecto que aportan H es beneficioso, aunque clínicamente no es muy importante.

Quizá el tratamiento con H pueda ser eficaz en un perfil de pacientes con sepsis / SS que puedan tener un perfil más inflamatorio (PICS: síndrome de inflamación, inmunosupresión e hipercatabolismo persistente), aunque harían falta nuevos biomarcadores para identificar ese perfil.

Un problema no pequeño de este MA es que remite para comprobar muchos resultados al Apéndice, que no se encuentra disponible a través de la web de la revista !!!!!

Se intuye un “sospechoso” cambio de objetivo en el desarrollo de este MA. El MA de la colaboración Cochrane, análogo pero que incluye niños y adultos con SS, finaliza en 2019 e incluye ECA de hasta 2018; el objetivo principal medido es la mortalidad a 28 días. Al inicio del MA que nos ocupa, el protocolo se registra en PROSPERO, y el objetivo principal (en abril 2017) es mortalidad a 28 días; pero a partir de 2020 cambian ese objetivo principal a mortalidad a 90 días. ¿Se quieren empeñar en demostrar la ausencia de beneficio de los corticoides, y para ello cambian de objetivo principal?

 https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=62198

NIHR | National Institute for
Health and Care Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

 Print |  PDF

Effects of hydrocortisone and hydrocortisone plus fludrocortisone in adults with septic shock

Romain Pirracchio, Djillali Annane, Matthieu Resche Rigon, Marco Carone, Eric Bellissant, Sylvie Chevret

Citation

Romain Pirracchio, Djillali Annane, Matthieu Resche Rigon, Marco Carone, Eric Bellissant, Sylvie Chevret. Effects of hydrocortisone and hydrocortisone plus fludrocortisone in adults with septic shock. PROSPERO 2017 CRD42017062198. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42017062198

Review question [i change]

To estimate the effect of corticosteroids on mortality related to septic shock.
To estimate the treatment interaction with cortisol response to corticotrophin.

Searches [i change]

We will search the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Latin American Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), reference lists of articles, and contact trial authors to identify controlled trials register databases, and main international websites and meetings for I) randomised controlled trials directly comparing II) the use of short-term (<10 days), low doses of hydrocortisone administered as a bolus or a continuous infusion (<400 mg hydrocortisone daily or equivalent dose) and/or hydrocortisone + fludrocortisone to each other or to placebo, in III) adult patients (age >= 18 y/o) treated for sepsis or septic shock. Studies on children (age <18 years) will not be included. The following study types will be excluded: quasi-randomised studies, observational studies, cross-over studies, and studies comparing different doses, protocols or types of steroids in both trial intervention groups. No language or publication date restrictions will be imposed.

Types of study to be included

Randomized controlled trials.

Condition or domain being studied

We will consider adults with septic shock as defined in individual trials.

Participants/population

We will consider adults with septic shock as defined in individual trials.

Intervention(s), exposure(s) [i change]

Short-term (<10 days), hydrocortisone administered as a bolus or a continuous infusion (<400 mg hydrocortisone daily or equivalent dose) with or without tapering, or II) hydrocortisone administered as a bolus or a continuous infusion (<400 mg hydrocortisone daily or equivalent dose) with or without tapering combined with enteral fludrocortisone 50µg daily.

Comparator(s)/control

Placebo or no treatment.

Main outcome(s)

28-day mortality.



Versions

06 April 2017
12 January 2018
23 April 2018
31 October 2022

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.