



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

Evaluación de la calidad de los meta-análisis  
para el tratamiento del shock séptico



**Patricia Llópez Espinós**

Directora de la tesis

**Dra. Dña. M<sup>a</sup> Ángeles Carbonell Torregrosa**

Codirector de la tesis

**Dr. D. Antonio Palazón Bru**

---

Universidad Miguel Hernández de Elche





La presente Tesis Doctoral, titulada “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS META-ANÁLISIS PARA EL TRATAMIENTO DEL SHOCK SÉPTICO”, se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con el siguiente indicio de calidad:**

- Llópez-Espinós P, Palazón-Bru A, Beneyto-Ripoll C, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF, Carbonell-Torregrosa MLÁ. Quality assessment of meta-analyses evaluating randomized clinical trials to improve the prognosis of septic shock: an overview of systematic reviews. *Curr Med Res Opin.* 2020 Jun;36(6):929-939. doi: 10.1080/03007995.2020.1754188. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32267785







La Dra. Dña. “*M<sup>a</sup> Ángeles Carbonell Torregrosa*”, directora, y el Dr. D. “*Antonio Palazón Bru*”, codirector de la tesis doctoral titulada “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS META-ANÁLISIS PARA EL TRATAMIENTO DEL SHOCK SÉPTICO”

**INFORMA/N:**

Que Dña. “*Patricia Llópez Espinós*” ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE VALORAN LA MORTALIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo/firmamos para los efectos oportunos, en ELDA a ..... de ABRIL de 2023

Directora de la tesis

Codirector de la tesis





La Dra. Dña. “*Mar Masiá Canuto*”, coordinadora del programa de doctorado de Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**INFORMA:**

Que Dña. “*Patricia Llópez Espinós*” ha realizado bajo la supervisión de nuestro programa de doctorado, el trabajo titulado “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE VALORAN LA MORTALIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en ELDA a ..... de ABRIL de 2023

Profa. Doctora D<sup>a</sup> “*Mar Masiá Canuto*”

Coordinadora del programa de doctorado de Salud Pública,  
Ciencias Médicas y Quirúrgicas





# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>2.</b>	<b>LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>RESUMEN EN CASTELLANO .....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>RESUMEN EN INGLÉS .....</b>	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>29</b>
<b>5.1.</b>	<b>Sepsis.....</b>	<b>31</b>
<b>5.1.1.</b>	<b>Definición .....</b>	<b>31</b>
<b>5.1.1.1</b>	<b>Código sepsis (CS) .....</b>	<b>39</b>
<b>5.1.2.</b>	<b>Epidemiología .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1.3.</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>42</b>
<b>5.1.4.</b>	<b>Tratamiento .....</b>	<b>49</b>
<b>5.2.</b>	<b>Meta-análisis .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2.1.</b>	<b>Definición .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2.2.</b>	<b>Etapas de una revisión sistemática/meta-análisis .....</b>	<b>58</b>
<b>5.3.</b>	<b>Valoración de la calidad.....</b>	<b>63</b>
<b>5.3.1.</b>	<b>Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ).....</b>	<b>65</b>
<b>5.3.2.</b>	<b>Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) .....</b>	<b>68</b>
<b>6.</b>	<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
<b>8.1.</b>	<b>Protocolo .....</b>	<b>79</b>
<b>8.2.</b>	<b>Estrategia de búsqueda.....</b>	<b>79</b>
<b>8.3.</b>	<b>Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>82</b>
<b>8.4.</b>	<b>Selección de estudios y extracción de datos.....</b>	<b>82</b>
<b>8.5.</b>	<b>Evaluación de la calidad .....</b>	<b>82</b>
<b>8.6.</b>	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>82</b>
<b>9.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>89</b>
<b>12.</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>104</b>
<b>14.</b>	<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>139</b>



## 1. LISTADO DE ABREVIATURAS





- ACCP: American College of Chest Physicians
- AMSTAR: A measurement Tool to Assess Systematic Reviews
- CS: Código sepsis
- DE: Desviación estándar
- FC: Frecuencia cardíaca
- FR: Frecuencia respiratoria
- IC: intervalo de confianza
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- OQAQ: Overview Quality Assessment Questionnaire
- MEWS: Modified Early Warning Score
- NEWS: National Early Warning Score
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAM: Presión arterial media
- PAS: Presión arterial sistólica
- PCR: Proteína C reactiva
- PCT: Procalcitonina
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
- Q sofa: quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment
- QUOROM: Quality of Reporting of Meta-analysis
- RM: resonancia magnética
- RR: Riesgo relativo
- SCCM: Society of Critical Care Medicine
- SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémico
- SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment

- SNC: Sistema nervioso central
- SSC: Surviving Sepsis Campaign (Campaña sobrevivir a la sepsis)
- TAC: tomografía axial computerizada



## 2. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS







Tabla 1: SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).....	30
Tabla 2: Criterios diagnósticos de sepsis (2001).....	31
Tabla 3: Criterios escala SOFA (Sequential related Organ Failure Assessment).....	33
Tabla 4: Quick SOFA (Q Sepsis-Related Organ Failure Assessment).....	34
Tabla 5: The National Early Warning Score (NEWS).....	36
Tabla 6: Modified Early Warning Score (MEWS).....	36





### 3. RESUMEN EN CASTELLANO





La sepsis y el shock séptico representan una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo y suponen una importante causa de ingreso en las unidades de cuidados intensivos. Representan una verdadera emergencia médica y por cada hora de retraso en la instauración del tratamiento se aumenta la morbilidad y mortalidad.

La sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato formando parte del grupo de enfermedades tiempo-dependientes, entendiéndose como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso, y por tanto son entidades de especial interés para las áreas de Urgencias, donde una actuación adecuada puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes.

A pesar de los avances en el tratamiento, la sepsis continúa teniendo una elevada mortalidad y su incidencia va en aumento. En la actualidad existe suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico y el soporte hemodinámico adecuado, mejoran de manera significativa la supervivencia. También sabemos que el seguimiento de estas medidas tiene un cumplimiento desigual en los entornos hospitalarios.

Objetivo: las guías clínicas para el tratamiento del shock séptico están basadas en los estudios realizados con la mayor evidencia científica, que son los meta-análisis de ensayos clínicos. Sin embargo, estos meta-análisis pueden tener limitaciones metodológicas que impidan extrapolar sus conclusiones a la práctica clínica habitual. Por tanto, el objetivo de este estudio es determinar la calidad de estos meta-análisis mediante una revisión sistemática para saber si cumplen los criterios de calidad que permitan al clínico utilizar sus conclusiones.

Métodos: en esta revisión sistemática se realiza una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, Scopus y EMBASE desde el inicio de la publicación de cada base de datos hasta mayo del año 2019. Se seleccionaron meta-análisis de ensayos clínicos que valoran la efectividad de una intervención para reducir la mortalidad en pacientes con shock séptico. Se utilizó el cuestionario Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) para evaluar la calidad de los estudios incluidos en la revisión.

Resultados: Un total de 34 estudios fueron incluidos en nuestra revisión. La mayor parte de los elementos del cuestionario OQAQ fueron realizados correctamente, aunque el 35.3% de los meta-análisis revisados no utilizaron una herramienta para analizar la

calidad de los estudios incluidos. La calidad de los estudios analizados fue alta o muy alta en un 52.9%.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en nuestra revisión ponen de manifiesto que es necesario que los meta-análisis presenten una alta calidad metodológica para poder recomendar una determinada intervención que mejore el pronóstico de nuestros pacientes con shock séptico.



#### **4. RESUMEN EN INGLÉS**







Sepsis and septic shock are leading causes of morbidity and mortality worldwide and are significant reasons for admission to intensive care units. They represent a serious medical emergency, and every hour of delay in initiating treatment increases morbidity and mortality.

Sepsis requires rapid identification and immediate treatment, as it is a time-dependent disease in which delays in diagnosis or therapy negatively affect the disease progression. Therefore, sepsis is of special interest to emergency departments, where appropriate management can substantially modify patient prognosis.

Despite advances in treatment, sepsis continues to have high mortality rates, and its incidence is increasing. Currently, there is sufficient scientific evidence to support the early and targeted application of diagnostic and therapeutic measures, including antibiotic treatment and appropriate hemodynamic support, which significantly improve survival. However, it is known that compliance with these measures varies in hospital settings.

Objective: the clinical guidelines for the treatment of septic shock are based on the studies carried out with the greatest scientific evidence, which are the meta-analyses of clinical trials. However, these meta-analyses may present methodological limitations that may not allow us to apply their conclusions to routine clinical practice. Therefore, the aim of this study is to determine the quality of said meta-analyses through systematic revision in order to decide whether they meet the quality criteria necessary to be used in clinical practice.

Methods: A systematic review was conducted by searching the MEDLINE, Scopus, and EMBASE databases from their inception to May 2019. Meta-analyses of clinical trials evaluating the effectiveness of interventions to reduce mortality in patients with septic shock were included. The Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) was used to assess the quality of the included studies.

Results: A total of 34 studies were included in the review. Most of the elements of the OQAQ were correctly performed, although 35.3% of the reviewed meta-analyses did not use a tool to assess the quality of the studies included. The quality of the analyzed studies was rated as high or very high in 52.9% of cases.

Conclusions: The results of our review highlight the need for meta-analyses to have high methodological quality in order to recommend specific interventions that improve the prognosis of patients with septic shock.



## 5. INTRODUCCION





## 5.1. Sepsis

### 5.1.1. Definición

La sepsis, debido a su elevada incidencia, morbilidad y mortalidad, se ha convertido en un importante problema de salud pública, por ello requiere la adopción de medidas específicas que nos ayuden a tomar conciencia del problema e intentar identificarlo precozmente para así desarrollar pautas de actuación siguiendo los conocimientos actuales que faciliten su aplicación en la práctica clínica.<sup>1-3</sup>

En la actualidad existe un verdadero problema para referirnos a la sepsis y al shock séptico ya que no hay un consenso para definirla de forma adecuada y no están claros cuales son los criterios diagnósticos más apropiados para hacerlo. La definición actual que se acepta considera la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.<sup>1-3</sup>

La sepsis engloba un complejo síndrome que es difícil de definir, diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso que provoca alteraciones en la perfusión tisular originando disfunción orgánica. La sepsis se desencadena por la entrada a la circulación de microorganismos que provocan una respuesta inflamatoria que altera la autorregulación y conlleva una producción excesiva de sustancias inflamatorias que activan la cascada de la coagulación y pueden dar lugar al control de la infección o a su evolución a shock séptico.<sup>4</sup>

Las definiciones de sepsis y shock séptico han ido cambiando a lo largo de los años desde que en 1991 el ACCP (American College of Chest Physicians) y la SCCM (Society of Critical Care Medicine) elaboraron en la primera conferencia de consenso una serie de definiciones que ayudaran a los clínicos a identificar y diagnosticar la sepsis. El objetivo de este consenso era dotar a los clínicos de herramientas que les permitieran hacer un diagnóstico precoz de la sepsis para así tratar de reducir las complicaciones y la mortalidad de la misma. En este consenso se introdujo el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) (tabla 1) que se definió como la respuesta del organismo a una variedad de agresiones clínicas severas y que se manifiesta como la existencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C, frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto (rpm), recuento de leucocitos superior a 12.000/mm<sup>3</sup> o inferior a 4.000 mm<sup>3</sup>. En este consenso se define la sepsis como la respuesta inflamatoria

sistémica asociada a una infección y establece una continuidad en la severidad clínica y fisiopatológica de la sepsis (hipotensión inducida por sepsis, sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción de múltiples órganos).<sup>5</sup>

**Tabla 1: SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) <sup>5</sup>**

**Dos o más de los siguientes:**

**Temperatura  $>38^{\circ}$  o  $<36^{\circ}$**

**Frecuencia cardíaca  $> 90$  lpm**

**Frecuencia respiratoria  $> 20$  rpm o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mm Hg**

**Concentración de leucocitos  $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4.000/\text{mm}^3$  o  $> 10\%$  células en cayado**

lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto

Tras unos años empleando estas definiciones, en el año 2001 un grupo de expertos de varias sociedades científicas revisaron los conceptos establecidos en la primera conferencia de consenso de la sepsis y recomendaron una actualización de estas definiciones ya que los criterios definitorios de sepsis eran insuficientes por ser poco específicos. Así este consenso aumentó la lista de criterios diagnósticos de sepsis dando importancia al uso de biomarcadores para el diagnóstico precoz de la sepsis (tabla 2).<sup>6</sup>

Tabla 2: Criterios diagnósticos de sepsis (2001).<sup>6</sup>

Infección documentada o sospechada con uno o más de los siguientes criterios:
<b>Parámetros generales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fiebre (temperatura &gt; 38°)</li> <li>● Hipotermia (temperatura &lt; 36°)</li> <li>● Frecuencia cardíaca &gt; 90 latidos/minuto</li> <li>● Taquipnea &gt; 30 respiraciones/minuto</li> <li>● Edema significativo o balance de fluidos positivo (&gt;20mL/kg en 24 horas)</li> <li>● Hipoglucemia (glucemia plasmática &gt; 110 mg/dL) en ausencia de diabetes</li> </ul>
<b>Parámetros inflamatorios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Leucocitosis (recuento leucocitos &gt; 12.000/ mm<sup>3</sup>)</li> <li>● Leucopenia (recuento leucocitos &lt; 4.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>● Recuento leucocitos normal con &gt; 10% de formas inmaduras</li> <li>● Proteína C reactiva en plasma &gt; 2 DE del valor normal</li> <li>● Procalcitonina en plasma &gt; 2 DE del valor normal</li> </ul>
<b>Parámetros hemodinámicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipotensión arterial (PAS &lt; 90 mm Hg, PAM &lt; 60 mm Hg o disminución PAS &gt; 40 mm Hg)</li> <li>● Saturación venosa mixta de oxígeno &gt; 70%</li> <li>● Índice cardíaco &gt; 3.5 L/min/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Parámetros de disfunción orgánica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300)</li> <li>● Oliguria aguda (diuresis &lt; 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas)</li> <li>● Incremento de la creatinina &gt; 0,5 mg/dL</li> <li>● Anormalidades de la coagulación: INR &gt; 1,5 o TTP activado &gt; 60 segundos)</li> <li>● Íleo paralítico (ausencia de ruidos hidroaéreos)</li> <li>● Trombocitopenia (recuento de plaquetas &lt; 100.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>● Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma &gt; 4 mg/dL)</li> </ul>
<b>Parámetros de perfusión tisular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hiperlactatemia (&gt; 2 mmol/L)</li> <li>● Disminución del llenado capilar</li> </ul>
<small>DE: desviación estándar; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica.</small>

La sepsis con evidencia de hipoperfusión, hipotensión o disfunción orgánica se definió como sepsis grave y una hipotensión arterial mantenida a pesar de la reanimación con sueroterapia se definió como shock séptico. Estas definiciones ayudaron a los investigadores a unificar la sepsis en la práctica clínica diaria y, consecuentemente, a disminuir la mortalidad de la sepsis grave y el shock séptico. Estos criterios tuvieron gran aceptación por su sencillez y fueron empleados y validados en multitud de ensayos



clínicos, pero no son exclusivos para la sepsis, existiendo otras muchas manifestaciones propias de la respuesta inflamatoria del organismo y por tanto indicativas de SIRS en otros procesos que no son sepsis.<sup>6</sup>

Sin embargo, con el paso de los años, estos criterios también se mostraron insuficientes y suscitaron críticas por parte de la comunidad científica. El SIRS fue considerado poco sensible (uno de cada ocho pacientes graves que acudían a un servicio de urgencias hospitalario no presentaba signos de SIRS) e inespecífico (casi la mitad de los pacientes podían desarrollar criterios de SIRS durante el ingreso, sin que esto supusiera la existencia de una infección). Además, la disfunción orgánica no estaba claramente definida.<sup>1-3</sup>

Debido a todo lo expuesto anteriormente, se revisaron y publicaron en febrero de 2016 los criterios diagnósticos de sepsis dando lugar a la tercera definición de consenso de la sepsis y del shock séptico “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, Sepsis-3” con algunos cambios importantes respecto a las previas: se eliminaron los conceptos de SIRS y de sepsis grave.<sup>1-3</sup>

- La sepsis se definió como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.
- El shock séptico se definió como aquella situación en la que las anomalías circulatorias, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mm Hg y presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación valora tanto el compromiso cardiovascular como la disfunción celular y se asocia a un riesgo significativamente mayor de mortalidad. El término sepsis grave se eliminó, al resultar redundante, y muchos cuadros antes definidos como sepsis se entienden ahora como cuadros infecciosos no complicados.<sup>1-3</sup>

Esta nueva definición conlleva la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya los criterios de SIRS en la identificación de pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección y no siempre condicionan una amenaza para la supervivencia.<sup>1-3</sup>

Este consenso propone la escala SOFA (Sequential related Organ Failure Assessment) (figura 3) para definir la sepsis, que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio

y de manejo. Se asume que la puntuación SOFA basal es cero en pacientes sin disfunción orgánica preexistente y para identificar a los pacientes con infección y sepsis, debe existir un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 o más puntos, que representa la disfunción orgánica. Debido a los criterios utilizados, el SOFA es una escala que únicamente puede utilizarse en el ámbito hospitalario y su cálculo es complejo lo que puede limitar su aplicabilidad en determinadas circunstancias en las que hay que tomar decisiones de forma rápida.<sup>7</sup>

Tabla 3: Criterios escala SOFA (Sequential related Organ Failure Assessment).<sup>7</sup>

	0	1	2	3	4
<b>Respiración</b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg)	>400	<400	<300	<200	<100
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b>					
Bilirrubina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Cardiovascular</b>					
Presión arterial	PAM ≥ 70mm Hg	PAM < 70mm Hg	Dopamina < 5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5.1-15 o Epinefrina a ≤ 0.1 o Norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina > 15 o Epinefrina > 0.1 o Norepinefrina > 0.1
<b>SNC</b>					
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 < 500	> 5 < 200

La escala SOFA está diseñada de forma específica para la sepsis y para ser evaluada de forma periódica a lo largo de la evolución del enfermo y nos permite valorar la evolución de los pacientes. Incluye la valoración de la función de seis órganos, con puntuaciones

para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose disfunción cuando se asignan 1 o 2 puntos y fallo del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 o 4. Una puntuación de SOFA mayor o igual a 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% y este porcentaje va aumentando según la puntuación de SOFA obtenida.<sup>7</sup>

Para tratar de mejorar la identificación de los pacientes con sepsis se introduce la escala quick SOFA (qSOFA) (tabla 4), una escala más simple, que al no requerir pruebas de laboratorio, se puede realizar de manera rápida y sencilla a pie de cama del paciente y se puede utilizar también en el triaje de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de sepsis. Esta escala se puede aplicar en cualquier nivel asistencial y facilita la identificación y estratificación del riesgo de los pacientes desde el inicio, lo que puede contribuir a disminuir la demora en el inicio del tratamiento específico en el paciente séptico y así mejorar y disminuir las complicaciones asociadas y la mortalidad.<sup>1-3</sup> La presencia de 2 o más puntos en la escala qSOFA (se asigna un punto por cada ítem que se cumpla) tiene un valor predictivo similar a la escala SOFA para la detección de pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable.<sup>3,7</sup>

**Tabla 4: Quick SOFA (qSOFA).<sup>3</sup>**

- Hipotensión arterial sistólica <100 mm Hg
- Estado mental alterado (Escala Glasgow <15)
- Frecuencia respiratoria >22 respiraciones/minuto

En octubre de 2021 se publica la última actualización de la SSC en la que se incluyen una serie de cambios y nuevas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis. Se recomienda el uso de escalas de triaje denominadas “Early Warning Scores” (EWS) que tienen como objetivo facilitar el reconocimiento y manejo precoz de aquellos enfermos que sufran un deterioro agudo en sus constantes, ya que esta circunstancia se relaciona con un mejor pronóstico. Estas escalas se empezaron a utilizar en Reino Unido a partir de 2007 siguiendo las recomendaciones del “Royal College of Physicians” y en 2012 se realizó una estandarización de estas escalas a nivel nacional que dio lugar al score NEWS o “National Early Warning Score”(tabla 6).<sup>8,9</sup>

En esta nueva actualización se recomienda no usar la escala qSOFA como única herramienta de detección de sepsis y shock séptico, en comparación con SIRS, NEWS o MEWS (Modified Early Warning Score), ya que éstas resultan más sensibles para identificar pacientes con sospecha de sepsis. La escala NEWS está compuesta por seis parámetros clínicos que se basan en las recomendaciones del Instituto Nacional para la Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) y miembros del grupo de desarrollo del RCP. Estos parámetros son: la frecuencia respiratoria (FR), la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>%), la presión arterial sistólica (PAS), frecuencia cardíaca (FC), nivel de conciencia y la temperatura. Cada uno de los parámetros recibe una puntuación del 1 al 3 dependiendo de la distancia a la que se encuentra el paciente de lo que se considera un valor habitual. Después, los valores se suman reflejando el estado del paciente. Si el paciente está recibiendo oxigenoterapia para mantener una saturación adecuada recibirá dos puntos extra. Una de las principales ventajas de este score es su sencillez, pues no necesita de pruebas de laboratorio ni de otro tipo que requieran de mucho tiempo para su aplicación.<sup>7-9</sup>

Esta nueva actualización de 2021 pone de manifiesto el constante cambio en los criterios para definir y diagnosticar la sepsis y el shock séptico dificultando de la misma forma, su identificación y estandarización en todos los niveles asistenciales.

Tabla 5: The National Early Warning Score (NEWS)<sup>9</sup>

Parámetros							
Fisiológicos	3	2	1	0	1	2	3
FR	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Sa. O2	≤91	92-93	94-95	≥96			
Oxígeno suplementario		Si		No			
Temperatura	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
PAS	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
FC	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Nivel de Conciencia				A			V, P, U

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; Nivelde conciencia: A= alerta; V= responde a la voz; P: responde al dolor; U= no responde; Sa. O2: saturación de oxígeno

Table 6: Modified Early Warning Score (MEWS)<sup>8</sup>

	3	2	1	0	1	2	3
PAS (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥200	
FC (lpm)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
FR (rpm)		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Temperatura (°C)		<35		35-38.4		≥38.5	
Nivel de Conciencia				A	V	P	U

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; mmHg: milímetros de mercurio; Nivel de conciencia: A= alerta; V= responde a la voz; P: responde al dolor; U= no responde; PAS:presión arterial sistólica; Ppm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto

En resumen, la sepsis y el shock séptico son un importante problema de salud pública con una alta mortalidad a pesar de los avances realizados en estos años, que requieren de una sospecha clínica para poder realizar un diagnóstico precoz que permita iniciar el tratamiento de forma urgente y así poder revertir el proceso que desencadena el shock séptico con el objetivo de disminuir la mortalidad y las secuelas.

#### 5.1.1.1 Código sepsis (CS)

El objetivo del CS es facilitar la detección de enfermos con sospecha de sepsis que se presenten en cualquier nivel asistencial y con independencia de su lugar de residencia o centro sanitario, y estandarizar el cumplimiento de una serie de medidas terapéuticas implantado por un equipo multidisciplinar de profesionales para así mejorar la supervivencia.<sup>10</sup>

Uno de los puntos clave de la actuación en los pacientes con sepsis es su reconocimiento precoz en los servicios de urgencias y emergencias. Al no existir síntomas o signos específicos para su diagnóstico ni tampoco un biomarcador específico, debemos estar alerta ante aquellos síntomas que puedan ser sugestivos de infección y desarrollo de sepsis. Se han propuesto diferentes escalas para la identificación precoz entre las que destacan las escalas de gravedad como el qSOFA, el NEWS o el SOFA y la determinación de biomarcadores como el ácido láctico, la PCR o la PCT.<sup>11</sup>

En España, en los últimos años se ha implantado el CS en un gran número de hospitales demostrando una reducción significativa de la mortalidad basándose en las directrices generales de la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis. La existencia de un código sepsis aporta una mejoría en la asistencia de nuestros pacientes con una atención de calidad, homogénea y con una mayor capacidad de resolución basada en la coordinación de todos los profesionales implicados en la atención de la sepsis.<sup>11</sup>

La Declaración de Mallorca, en Noviembre de 2012, constituyó el I Encuentro Multidisciplinar de Sepsis en España. Doce sociedades científicas, entre las que se encuentra la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) firmaron un manifiesto en el que se solicitó a las autoridades sanitarias la creación de una estrategia única estatal para la implantación del llamado CS. El objetivo fue mejorar su manejo, con la aplicación estructurada del conjunto de medidas propuestas por la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, y priorizar la asistencia ajustada al factor tiempo.<sup>12</sup>

En la Comunidad Valenciana no existe un protocolo común para el manejo de la sepsis, por lo que cada hospital diseña un Código Sepsis propio que adapte e individualice estas recomendaciones a su idiosincrasia particular. Este documento se elabora desde un punto de vista multidisciplinar para establecer las principales líneas de actuación y la implicación de cada uno de los servicios que participan.

### 5.1.2. Epidemiología

La sepsis y el shock séptico representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y suponen una importante causa de ingreso en las unidades de cuidados intensivos. Es una verdadera emergencia médica y por cada hora de retraso en la instauración del tratamiento se aumenta la morbilidad y mortalidad.<sup>13</sup>

La incidencia de sepsis en España es de 104 casos por 100.000 habitantes y año y los casos de shock séptico suponen 31 casos por 100.000 habitantes y año.<sup>13</sup>

Hay que tener en cuenta que la incidencia y la prevalencia de la sepsis dependen de cuáles son las definiciones y los registros que se utilicen en cada país para detectarla (lo que explica que se comuniquen datos muy diferentes desde el 6-10% hasta el 25-30% de los pacientes atendidos por procesos infecciosos en los mismos países). Además, es bien conocido que existe un infradiagnóstico médico general de la sepsis y, en particular, en los servicios de urgencias y emergencias, que se ha estimado que afecta al menos al 50% de los casos de sepsis y alrededor del 25-35% en los episodios de shock séptico.<sup>14</sup>

Otro aspecto a considerar es el alto coste económico que conlleva la sepsis con un alto consumo de recursos sanitarios, principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos. Los costes aumentan en relación a la gravedad de la sepsis, el tratamiento requerido, las pruebas diagnósticas empleadas y el tiempo de estancia hospitalaria.<sup>15</sup>

A pesar de los esfuerzos para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, su incidencia ha aumentado en los últimos años. Entre las causas de este incremento se encuentran el envejecimiento de la población, los tratamientos crónicos, mayor agresividad de técnicas quirúrgicas que conllevan un aumento de la estancia hospitalaria y las complicaciones infecciosas, la utilización de técnicas invasivas y, probablemente, un mejor diagnóstico de la enfermedad.<sup>16</sup> Sin embargo, a pesar del aumento de incidencia, la mortalidad ha disminuido entre un 3-7%.<sup>17</sup> A ello pueden haber contribuido la mejora en el diagnóstico precoz y en la rapidez en la aplicación del tratamiento. La supervivencia se sitúa en torno al 80% si el tratamiento se instaura en la primera hora y va disminuyendo según pasan las horas.<sup>6</sup>

Al igual que con los politraumatismos, el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular, la identificación precoz y el tratamiento adecuado en las primeras horas

tras la aparición de la sepsis mejoran los resultados, dado que se trata de una enfermedad tiempo-dependiente.<sup>15</sup>

Con el objetivo de disminuir la mortalidad de la sepsis surgió en el año 2002 una iniciativa internacional denominada Surviving Sepsis Campaign (SSC) cuyo objetivo es elaborar e implementar la utilización de guías de práctica clínica para mejorar el manejo de la sepsis.<sup>15</sup> Estas guías son revisadas y actualizadas cada 4 años. Las recomendaciones de la SSC iniciales se publicaron por primera vez en 2004 y han sido actualizadas en cuatro ocasiones desde entonces; 2008, 2012, 2016 y 2021.<sup>15</sup> Recientemente se ha publicado la última actualización de estas recomendaciones en el año 2021, aportando ligeras modificaciones en sus recomendaciones respecto a las previas.<sup>18</sup>

Una de las aportaciones más relevantes de la SSC es el concepto “tiempo-dependencia” en la sepsis que indica que cuanto menos tiempo transcurra desde el inicio de los síntomas hasta la instauración de las medidas terapéuticas, habrá menos disfunción orgánica y en consecuencia, menor mortalidad.<sup>15</sup>

Las recomendaciones de estas guías no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del médico cuando está delante de un paciente y hay que tener en cuenta que estas recomendaciones son adecuadas para el paciente séptico en el entorno hospitalario y no en el medioprehospitalario o en atención primaria.<sup>15</sup>



### 5.1.3. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la sepsis y el shock séptico se requiere gran cantidad de datos clínicos, de laboratorio, radiológicos, fisiológicos y microbiológicos. La orientación diagnóstica inicial es fundamental para identificar a los pacientes con sospecha de sepsis y así poder iniciar el tratamiento empírico de forma precoz y tratar de frenar la progresión hacia la sepsis y el shock séptico. La anamnesis y la exploración física son claves en el diagnóstico ya que nos permiten valorar la evolución de la enfermedad desde la infección inicial hasta la aparición del shock séptico.<sup>3,7</sup>

El hecho de que tanto la sepsis como el shock séptico no tengan un cuadro clínico específico, puede suponer una dificultad para llegar al diagnóstico. La orientación sindrómica inicial es imprescindible para la identificación del foco infeccioso en los pacientes con sospecha de sepsis y, aunque no existe una sintomatología específica para su diagnóstico, la aparición de fiebre o hipotermia, taquicardia, alteración del estado mental y taquipnea en un paciente nos debe alertar a la existencia de un proceso infeccioso que, si no se identifica y se trata de forma rápida y adecuada, puede desembocar en sepsis o en una situación de inestabilidad hemodinámica y deterioro progresivo multiorgánico que finalmente desembocan en el diagnóstico del shock séptico, con la mortalidad que ello conlleva.<sup>3,7</sup>

La aplicación de escalas clínicas (SOFA, qSOFA) y la realización de pruebas complementarias adecuadas a cada momento (analíticas, pruebas de imagen y cultivo de muestras biológicas) son esenciales para diagnosticar precozmente y tratar de corregir y frenar el desarrollo a shock séptico a tiempo.<sup>3,7</sup>

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son el resultado de una excesiva respuesta del huésped a agentes infecciosos no controlada por inhibidores naturales. Dichas manifestaciones son inespecíficas y variables entre los individuos, según el foco de infección, la comorbilidad de los pacientes y el tiempo de evolución de la infección. Hay que tener en cuenta que existe un alto porcentaje de pacientes (sobre todo pacientes ancianos) que presentan una sintomatología atípica e inespecífica que debemos tener en cuenta para poder sospechar la existencia de sepsis o shock séptico y tomar las medidas adecuadas para su diagnóstico y tratamiento.<sup>13-14</sup>

## **Manifestaciones clínicas más frecuentes en sepsis:**

La sepsis puede presentarse con una gran variedad de síntomas y signos que nos permiten sospecharla e identificarla. Los más frecuentes son: <sup>19,20</sup>

- **Fiebre:** es un síntoma frecuente pero no constante. Algunos pacientes pueden presentar una temperatura normal e incluso hipotermia (más frecuente en ancianos, inmunosuprimidos, alcohólicos, etc).
- **Alteración del estado mental:** desorientación, confusión, estupor y coma.
- **Manifestaciones musculares:** mialgias y artralgias, el dolor muscular que acompaña los cuadros febriles infecciosos puede deberse a un aumento del tono muscular a través de los nervios somáticos y a lesión muscular directa.
- **Manifestaciones endocrinometabólicas:** acidosis láctica (aunque al inicio puede existir cierto componente de alcalosis metabólica por hiperventilación), aceleración del catabolismo de las proteínas, disminución de los niveles de albúmina e hiperglucemia.
- **Manifestaciones cardiovasculares:** daño miocárdico, disminución de resistencias vasculares periféricas con aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, así como disminución de la fracción de eyección.
- **Manifestaciones hematológicas:** es frecuente la presencia de leucocitosis con neutrofilia. La trombopenia también es un hallazgo muy habitual.
- **Manifestaciones pulmonares:** dificultad respiratoria, tos, dolor torácico. La manifestación más grave es el síndrome de distrés respiratorio.
- **Manifestaciones renales:** oliguria y deterioro de la función renal que suele ser reversible en estadios iniciales.
- **Manifestaciones digestivas:** elevación de transaminasas y bilirrubina con o sin antecedentes de enfermedad hepática previa.
- **Manifestaciones cutáneas:** existe un amplio espectro de lesiones cutáneas que se producen por diversos mecanismos: inoculación local, diseminación hematógena, lesiones por hipoperfusión como livideces o zonas de necrosis. En ocasiones las lesiones cutáneas pueden hacer sospechar determinados agentes patógenos.

Entre los estudios complementarios realizados para orientar el grado de afectación del paciente y descubrir el origen de la infección se recomienda realizar un hemograma

(recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas), coagulación (dímero D y fibrinógeno), bioquímica básica (glucosa, iones, calcio, urea, creatinina, aminotransferasa (AST), alanina transferasa (ALT), bilirrubina, creatinquinasa (CK), troponinas, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT)), gasometría arterial o venosa (con lactato), sedimento de orina, radiografía de tórax y un electrocardiograma.<sup>21</sup> Toda sepsis tiene repercusión en el sistema de coagulación que va desde alteraciones mínimas en los parámetros básicos de la coagulación hasta el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada, que es signo de mal pronóstico.

Para el diagnóstico de sepsis nos apoyamos también en técnicas de imagen que constituyen una herramienta útil para la búsqueda de posibles focos infecciosos, siendo la radiografía de tórax y abdomen las más empleadas. En el caso de que el foco no pueda ser localizado por las técnicas de imagen convencionales, se pueden utilizar otras técnicas de mayor resolución, dependiendo de la situación clínica del paciente y la sospecha diagnóstica, como son la ecografía, la ecocardiografía, la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM).<sup>21</sup>

## Pruebas complementarias a realizar en el paciente con sepsis

### ANALÍTICA

<b>Hemograma</b>	con recuento celular	
<b>Estudio de Coagulación</b>	Con fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno	
<b>Bioquímica</b>	glucosa, iones, perfil renal (urea, creatinina), perfil hepático (AST, ALT y bilirrubina)	
	Valorar individualmente: calcio, albúmina, CK y troponina, lactato deshidrogenasa, etc.	
	PCR, lactato y PCT	
<b>Gasometría</b>	arterial o venosa	en función de la situación clínica y foco.

### ESTUDIOS DE IMAGEN

<b>Radiología</b>	posteroanterior y la teral tórax	si se sospecha foco respiratorio
	Abdomen	si hay sospecha de perforación de víscera hueca en busca de neumoperitoneo
	partes blandas y óseas	ante sospecha de celulitis para confirmar la existencia de gas en partes blandas o erosiones óseas y engrosamiento perióístico sugerente de osteomielitis.
<b>Ecografía</b>	Abdomen y pelvis	ante sospecha de colecistitis, apendicitis, abscesos intrabdominales, abdomen agudo de origen incierto, absceso tuvo-ovarico, etc.
<b>Tomografía computerizada</b>	Abdomen	si existe la sospecha de diverticulitis, pancreatitis necrotizante, microperforación intestinal o de estómago o absceso intrabdominal

	Cráneo	sospecha de abscesos intracraneales y en las infecciones del SNC previa a la realización de la punción lumbar.
<b>Ecocardiograma Transesofágico</b>		ante la sospecha de endocarditis como foco de sepsis.
<b>Resonancia Magnética</b>		en caso de infección de partes blandas, (abscesos, fascitis necrotizante), infecciones del SNC o medulares (abscesos, encefalitis, mielitis, etc.).
<b>Cultivos</b>		<b>hemocultivos</b> , cultivo de esputo, urocultivo, LCR, herida o sitio quirúrgico, u otro posible foco

En los pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico se debe intentar obtener cultivos microbiológicos antes del inicio del tratamiento antibiótico, siempre que esto no suponga un retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano. Las muestras deben tomarse de todos los posibles focos infecciosos (hemocultivos, cultivo de esputo, urocultivo, LCR, herida o sitio quirúrgico, etc.). La obtención de muestras debe ser precoz (antes de iniciar el tratamiento antibiótico, si es posible), adecuada (en condiciones de asepsia, evitar exposición a desinfectantes, preferencia de productos frescos, líquidos y biopsias frente a torundas y bordes de heridas) y suficiente. El hemocultivo es de excepcional interés en el diagnóstico etiológico, pues resulta positivo en más del 50% de los pacientes con sepsis y se ha de realizar siempre independientemente del foco infeccioso. En adultos, lo aconsejable es obtener una muestra de 10 ml de sangre por venopunción para cada par de frascos de hemocultivos (aerobio y anaerobio), realizándose una segunda muestra a los 15-30 minutos de otro lugar anatómico. Minutos u horas después de la administración de la primera dosis de un antimicrobiano apropiado puede producirse la esterilización de los cultivos. La obtención de cultivos antes de administrar el tratamiento aumenta significativamente su rendimiento, haciendo más probable la identificación de un patógeno.<sup>22</sup>

La infección bacteriana es la causa más frecuente de sepsis, aunque en un alto porcentaje no se consigue el aislamiento microbiológico por el uso previo de antibióticos y/o la dificultad para obtener muestras de forma adecuada. Los focos infecciosos más frecuentes causantes de sepsis son el respiratorio, urinario, abdominal y bacteriemia primaria, seguidos de infecciones de piel y tejidos blandos y SNC.<sup>21</sup>

La identificación de un microorganismo en un paciente que cumple criterios de sepsis apoya fuertemente el diagnóstico, pero no es estrictamente necesario. Además, no se requiere un cultivo positivo para tomar decisiones respecto al tratamiento antibiótico

empírico precoz. Sin embargo, la identificación del microorganismo responsable es de gran utilidad para un tratamiento antibiótico dirigido.<sup>16</sup>

## BIOMARCADORES

En la mayoría de los procesos infecciosos, el análisis microbiológico actual, basado en el cultivo de posibles focos de infección, aunque imprescindible no ofrece un diagnóstico lo suficientemente precoz para la toma de decisiones urgentes. Por tanto, la disponibilidad de biomarcadores precoces y precisos es una herramienta muy valiosa para el manejo clínico eficaz de las infecciones. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria son herramientas de gran ayuda a la hora de tomar decisiones para la práctica clínica.<sup>23</sup>

El término biomarcador se puede definir como una molécula medible de forma objetiva, sistemática y precisa en una muestra biológica, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. El biomarcador ideal no existe, pero debería tener las siguientes características: ser fácil de medir; técnicamente no complejo; de bajo costo y que detecte el proceso o enfermedad estudiada con una alta sensibilidad y especificidad, permitiendo cuantificar la severidad del proceso en ausencia de signos clínicos, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>23</sup>

En la actualidad existe un gran número de biomarcadores disponibles para ayudar a la toma de decisiones clínicas. De los biomarcadores utilizados en la sepsis, los más representativos y que más se utilizan en la práctica clínica son la PCT, la PCR y el lactato.<sup>17</sup>

**PROCALCITONINA:** aunque no existe el biomarcador perfecto, la PCT se muestra como el más sensible y adecuado, gracias a su particular cinética tanto para una determinación aislada inicial como para su seriación en el servicio de urgencias. Permite descubrir al paciente con infección dentro de los que se presentan con fiebre y es óptimo tanto para el diagnóstico precoz de infección bacteriana, para la valoración de la gravedad y la predicción de la mortalidad. La PCT es un péptido de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina que se sintetiza en las células C del tiroides. Tiene un origen extratiroideo en los macrófagos y monocitos del hígado, leucocitos y células neurocrinas del pulmón e intestino en caso de infección. Tiene una cinética rápida, comienza a elevarse a las 2-3 horas tras la expresión bacteriana alcanzando un valor máximo a las 6 horas

con una vida media de 24 horas aproximadamente. Se eleva de forma más precoz que la PCR, por lo que es de mayor utilidad en estadios precoces de la enfermedad. Es un marcador sensible y sobre todo específico de infecciones bacterianas. No aumenta en las infecciones localizadas o en las infecciones generalizadas no bacterianas. Es útil en pacientes neutropénicos, oncohematológicos, reumatológicos, con insuficiencia renal o hepática. Pero debe tenerse en cuenta una serie de limitaciones de la PCT como marcador de sepsis, ya que se han observado elevaciones después de trauma grave o cirugía, en pacientes con shock cardiogénico, golpe de calor, determinadas enfermedades autoinmunes o síndromes paraneoplásicos. Por tanto, sus valores, al igual que los de la PCR, deben interpretarse siempre dentro del contexto clínico del paciente ya que son una herramienta complementaria al diagnóstico clínico.<sup>22,23</sup>

PCR: es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la interleucina 6 y la interleucina 8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas y otros procesos inflamatorios. Es de uso frecuente en los servicios de urgencias por su rápida determinación (menos de 30 minutos). Tiene una cinética relativamente lenta, ya que su secreción comienza a las 4-6 horas del estímulo y tarda de 36 a 50 horas en llegar a su máxima concentración. Por tanto, su capacidad diagnóstica y pronóstica es insuficiente y además no permite diferenciar entre infección e inflamación.<sup>23</sup>

LACTATO: es el mejor marcador de hipoperfusión tisular y es un elemento clave en el diagnóstico del shock séptico. Ha demostrado una gran capacidad predictiva de la mortalidad, lo que, añadido a su rápida y fácil obtención y su bajo coste, hacen que siga siendo un marcador de vital importancia y utilidad.<sup>15,23</sup>

Se han descrito más de 200 biomarcadores en sepsis y shock séptico sin todavía encontrar el biomarcador ideal que nos permita un diagnóstico precoz, antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección grave, para poder aumentar la seguridad y acortar el tiempo del diagnóstico clínico y así instaurar el tratamiento de forma precoz. De entre los nuevos biomarcadores en estudio, surge como un prometedor marcador pronóstico en sepsis la región media de la proadrenomedulina (MR-ProADM). Péptido vasoactivo descrito en 1993 por un grupo de investigación liderado por Kitamura, aislado a partir de feocromocitoma humano que se caracteriza por ser un potente vasodilatador con

propiedades diuréticas, natriuréticas y metabólicas. Se esperan los resultados de meta-análisis sobre esta molécula que permitan conocer su verdadera capacidad para estratificar y predecir la evolución en la sepsis.<sup>23</sup>



#### 5.1.4. Tratamiento

El tratamiento del shock séptico comprende varios pilares fundamentales. Hay que remarcar la importancia del inicio inmediato del tratamiento en cuanto se sospeche la presencia de sepsis o shock séptico para tratar de minimizar sus consecuencias.

Tras la revisión de las medidas de la SSC de 2021, se recomienda implementar un programa de mejora del rendimiento para la sepsis que incluya la detección de sepsis en enfermedades agudas y de alto riesgo.<sup>18</sup> Se mantiene el principal cambio introducido en la revisión de SSC de 2016 que era la sustitución de la adopción de medidas a las 3 horas y las 6 horas por un solo paquete de medidas a adoptar en la primera hora, con el propósito de comenzar la resucitación y el manejo inmediato.<sup>12,21,22</sup>

Muchas de estas medidas deben iniciarse de forma temprana y simultánea a otras y se irán ajustando y modificando según la respuesta obtenida en el paciente. Las principales medidas que deben adoptarse se pueden agrupar en:

##### 1. Resucitación inicial:

El inicio precoz de la resucitación con fluidos es fundamental para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el shock séptico ya que se trata de una emergencia médica. Se recomienda iniciar la reanimación con al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides en las primeras 3 horas vigilando que no se produzcan signos de sobrecarga de volumen. Es necesaria una reevaluación continua de la respuesta al tratamiento. Para la reanimación con fluidos de los pacientes con sepsis o shock séptico se recomienda utilizar cristaloides balanceados o solución salina.<sup>15,18</sup>

Tras la reanimación inicial, la administración de líquidos debe guiarse mediante la reevaluación del estado hemodinámico de los pacientes (exploración física y variables fisiológicas como frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación arterial de oxígeno, temperatura, diuresis, etc.)<sup>15</sup> ya que no todos los pacientes tienen la misma tolerancia a la sobrecarga de fluidos. En las últimas recomendaciones se sugiere el uso de medidas dinámicas para guiar la reanimación con fluidos sobre la exploración física o la utilización de parámetros estáticos. Entre las variables dinámicas se incluyen la respuesta a la elevación pasiva de las piernas o la administración de un bolo de líquido sobre el volumen



sistólico cardíaco, la variación de la presión del pulso o la utilización de la ecocardiografía, cuando se disponga de ella. También se sugiere el uso de albúmina en aquellos pacientes que han recibido grandes volúmenes de cristaloides.<sup>15,18</sup>

El objetivo inicial de presión arterial media es de 65 mm Hg en pacientes con shock séptico. La presión arterial media es la responsable de mantener una perfusión tisular adecuada que asegure el buen funcionamiento de los órganos diana.<sup>15</sup>

El lactato es útil como marcador de hipoperfusión tisular y su aumento se asocia a peores resultados, aunque deben interpretarse teniendo en cuenta el contexto clínico y la existencia de otras causas que aumentan el lactato sérico. Se sugiere guiar la reanimación en pacientes con sepsis o shock séptico con los niveles de lactato.<sup>15,18</sup>

También se recomienda usar el tiempo de llenado capilar en los pacientes con shock séptico para guiar la reanimación con fluidos como medida complementaria a las anteriormente expuestas.<sup>18</sup>

## **2. Tratamiento antimicrobiano:**

La antibioterapia debe iniciarse de manera precoz (si es posible en la primera hora desde el conocimiento del cuadro clínico) y efectiva. La rapidez de administración de los antimicrobianos es fundamental para obtener un efecto beneficioso, ya que cada hora de retraso en el inicio del tratamiento se asocia a un aumento de la mortalidad. La selección inicial del tratamiento antimicrobiano debe ser lo suficientemente amplia como para cubrir los patógenos más comunes, teniendo en cuenta los factores relacionados con el paciente como procedencia (comunidad, institución de cuidados crónicos, hospital de agudos); prevalencia local de los patógenos y sus patrones de sensibilidad y resistencia; existencia de defectos inmunológicos específicos; edad y comorbilidad de los pacientes, incluyendo enfermedades crónicas y presencia de dispositivos invasivos.<sup>15</sup>

De forma general y salvo clara indicación del foco séptico, la recomendación es emplear antimicrobianos de amplio espectro e ir desescalando en función del resultado de los cultivos. Se sugiere la terapia combinada empírica (usando al menos dos antibióticos de diferente clase) para los patógenos bacterianos más probablemente involucrados en el shock séptico. Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima) y cuarta generación (cefepima), los carbapenémicos (imipenem y

meropenem) y las penicilinas con acción penicilinasas (piperacilina-tazobactam) son los antibióticos más empleados. También se recomienda agregar un agente que cubra microorganismos gram negativos al régimen empírico en aquellos pacientes con riesgo de infección de patógenos multirresistentes. Pero dada la amplia gama de variables que deben evaluarse es difícil poder recomendar un régimen específico único para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico.<sup>15</sup>

La terapia antimicrobiana siempre debe iniciarse con un tratamiento completo, con la dosis de carga de cada antibiótico. Se recomienda disminuir la dosis e interrumpir la terapia combinada según la evolución clínica y la resolución de la infección. Para la desescalada del tratamiento antimicrobiano es recomendable vigilar la evolución diaria de los parámetros relacionados con la infección y sepsis.<sup>15,18</sup>

En adultos con sepsis o shock séptico con alto riesgo de infección estafilocócica resistente a la meticilina se recomienda el uso de antimicrobianos empíricos con cobertura frente a bacterias meticilin resistentes. En caso de organismos multirresistentes se sugiere el uso de dos antimicrobianos con cobertura frente a gram negativos. También se sugiere el uso de terapia antimicótica empírica en casos de sospecha de alto riesgo de infección por hongos en los pacientes con sepsis o shock séptico.<sup>18</sup>

La duración adecuada sugerida para el tratamiento antimicrobiano es de 7 a 10 días para las infecciones más graves asociadas a la sepsis y shock séptico.<sup>15</sup> Según las últimas recomendaciones, la evaluación diaria de la respuesta a la terapia antimicrobiana administrada en lugar de establecer una duración fija del tratamiento, permite realizar una desescalada de manera más eficaz y beneficiosa para el paciente.<sup>18</sup>

Los niveles de procalcitonina pueden ser usados para apoyar la reducción de la duración de la terapia antimicrobiana en pacientes con sepsis y como marcador pronóstico. Pero es importante recordar que la espera del resultado no debe retrasar la administración del antimicrobiano.<sup>15,18,22</sup>

### **3. Fármacos vasoactivos**

En ocasiones, a pesar de la perfusión de un volumen de líquidos adecuado, persiste la hipotensión arterial por lo que se debe iniciar el tratamiento con fármacos vasoactivos en el transcurso de la primera hora. Cuando se inicien vasopresores, se debe procurar

disponer de un acceso venoso central o catéter central de inserción periférica, pero no es imprescindible esperar a la vía central para iniciar el tratamiento con estos fármacos vasopresores, para intentar no retrasar el inicio del tratamiento. Se puede iniciar la administración del tratamiento por una vía periférica durante un período corto de tiempo hasta que se disponga de una vía central.<sup>21</sup> Se recomienda la noradrenalina como vasopresor de primera elección, comenzando a un ritmo de 5 ml/h, incrementando 5 ml/h cada 5-10 minutos en función de la situación hemodinámica. Se sugiere añadir vasopresina en lugar de aumentar la dosis de noradrenalina en pacientes con shock séptico para conseguir cifras adecuadas de PAM. Puede recurrirse a la adrenalina en caso de no disponibilidad o ineficacia de la noradrenalina o para intentar reducir la dosis de ésta. Se recomienda limitar el uso de la dopamina a los casos de bradicardia, gasto cardíaco disminuido y bajo riesgo de arritmias. La dobutamina aumenta la contractilidad miocárdica y se usa en pacientes con bajo gasto cardíaco a pesar de una hidratación adecuada. Debe tenerse en cuenta que a bajas dosis la dobutamina puede agravar la hipotensión arterial debido a la vasodilatación arteriolar.<sup>15</sup>

En los pacientes con shock séptico se recomienda la monitorización invasiva de la presión arterial y las constantes vitales tan pronto como sea posible y si existe disponibilidad técnica.<sup>18</sup>

#### **4. Control del foco**

Otro pilar fundamental del tratamiento del shock séptico es la erradicación del foco infeccioso mediante maniobras de control del mismo como puede ser el drenaje de abscesos, desbridamiento de tejidos necróticos infectados y retirada de dispositivos infectados. Las maniobras de control del foco deben iniciarse inmediatamente tras la resucitación inicial y el inicio de la terapia antimicrobiana.<sup>15</sup> Se recomienda la retirada inmediata de los dispositivos de acceso intravascular ya que son una posible fuente de sepsis y shock séptico.<sup>18</sup>

#### **5. Corticoides**

Actualmente el uso de los corticoides en los pacientes con sepsis sigue siendo controvertido debido a resultados discordantes en varios estudios clínicos realizados.

Según las recomendaciones de la guía SSC 2021 se sugiere no utilizar hidrocortisona intravenosa en pacientes con shock séptico si la reanimación con líquidos y vasopresores logra restablecer la estabilidad hemodinámica. Si no se consigue, se sugiere administrar 200 mg al día de hidrocortisona intravenosa.<sup>15,18</sup>

## **6. Transfusión de hemoderivados**

La transfusión de hemoderivados no se recomienda de manera generalizada. Se recomienda una estrategia de transfusión restrictiva, es decir la transfusión de glóbulos rojos estaría indicada cuando la cifra de hemoglobina sea menor de 7,0 g/dl, aunque esta recomendación no debe basarse solamente en la cifra de hemoglobina, sino que debe consensuarse con otros datos de la evaluación clínica del paciente y la existencia de isquemia miocárdica hipoxemia grave o hemorragia aguda.<sup>15,18</sup>

Se recomienda la transfusión de plaquetas de forma profiláctica cuando la cifra de plaquetas sea  $<10.000/\text{mm}^3$  en ausencia de signos de sangrado. La transfusión también puede ser beneficiosa cuando la cifra de plaquetas sea de  $10.000\text{-}20.000/\text{mm}^3$  y exista riesgo de hemorragia. Si existe sangrado activo o se va a realizar algún procedimiento invasivo el umbral para la transfusión será más elevado ( $>50.000/\text{mm}^3$ ).<sup>15</sup>

## **7. Profilaxis tromboembólica**

El uso de heparina en los pacientes con sepsis aporta un beneficio potencial para la supervivencia de los pacientes sin que esto suponga un aumento del sangrado mayor. Para la profilaxis del tromboembolismo venoso se recomienda la administración de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en ausencia de contraindicaciones. En las últimas recomendaciones de 2021 no se aconseja el uso de profilaxis mecánica además de la farmacológica.<sup>15,18</sup>

## **8. Control de la glucosa**

El objetivo de glucemia en la sepsis es alcanzar un valor  $\leq 180\text{mg/dl}$  y no uno  $\leq 110\text{mg/dl}$ . Para el control de la glucemia de los pacientes con sepsis se recomienda iniciar el tratamiento con insulina cuando dos glucemias consecutivas sean  $>180\text{mg/dl}$ . El control

de la glucemia se hará inicialmente cada 1-2 horas hasta que se consiga estabilizar para pasar a hacerlo después cada 4-6 horas.<sup>15</sup>

### **9. Profilaxis úlcera de estrés**

Se recomienda la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes con sepsis o shock séptico con factores de riesgo de sangrado gastrointestinal, con el uso de inhibidores de la bomba de protones o inhibidores de los receptores de histamina 2. No se recomienda la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes sin factores de riesgo.<sup>15</sup>

### **10. Nutrición**

La nutrición en los pacientes sépticos será enteral siempre que sea posible. Se sugiere iniciar la alimentación enteral temprana en lugar del ayuno con infusión de glucosa en los pacientes críticamente enfermos que puedan alimentarse por esta vía. No se recomienda la nutrición parenteral excepto en los casos en los que sea imposible la nutrición enteral por contraindicaciones relacionadas con la cirugía o la intolerancia alimentaria.<sup>15</sup>

### **11. Oxigenoterapia**

Respecto a la recomendación sobre oxigenoterapia no existen pruebas suficientes para hacer una recomendación sobre su uso en pacientes con sepsis o shock séptico. Se sugiere el uso de oxígeno nasal de alto flujo sobre la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica inducida por la sepsis.<sup>18</sup>

Para resumir podríamos decir que el tratamiento de la sepsis y el shock séptico requiere un esfuerzo por parte de los profesionales implicados, con un enfoque y una actuación multidisciplinar que nos permita resolver de forma rápida y precoz los cambios que se están produciendo en el organismo del paciente con el objetivo de revertir y minimizar las consecuencias negativas.

## 5.2. Meta-análisis

### 5.2.1. Definición

En la actualidad existe un gran número de publicaciones científicas que ponen de manifiesto la necesidad de gestionar el conocimiento científico de manera eficiente y remarcar la importancia de las tareas de revisión y síntesis de los trabajos científicos. Nos enfrentamos a una sobresaturación de información en la literatura, en la que su calidad es muy variable, lo que obliga a realizar una valoración crítica cuidadosa antes de poder aplicarla a nuestra práctica clínica.<sup>24</sup>

Se suele hablar de revisión sistemática para referirse al proceso de identificar y evaluar varios estudios del mismo tipo que tienen un objetivo común, mientras que por meta-análisis nos referimos al conjunto de técnicas estadísticas mediante las que se combinan los resultados de estos estudios para obtener parámetros de medida globales. El meta-análisis nos aporta una metodología sistemática, objetiva y científica para la revisión cuantitativa de un conjunto de investigaciones primarias sobre una temática común. La principal aportación del meta-análisis a las revisiones sistemáticas es el análisis estadístico de los resultados cuantitativos derivados de los estudios.<sup>16,24</sup>

Los meta-análisis son en la actualidad una metodología ampliamente consolidada y aplicada en todos los ámbitos de las Ciencias de la Salud, con el objetivo de guiar la revisión rigurosa, sistemática y cuantitativa de los trabajos que abordan un determinado problema de salud. Sin embargo, estos meta-análisis no están exentos de limitaciones metodológicas que pueden incluir resultados de investigaciones sesgadas o metodológicamente deficientes que afecten a la calidad de dicha revisión.<sup>24</sup>

Se han desarrollado miles de meta-análisis en todos los ámbitos científicos, predominando en ciencias de la salud los meta-análisis que evalúan la eficacia de tratamientos y programas de prevención de diferentes enfermedades, meta-análisis epidemiológicos que evalúan factores de riesgo y meta-análisis sobre la validez de diferentes métodos para el diagnóstico y evaluación de los pacientes.<sup>24</sup>

Las revisiones sistemáticas que incluyen meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, si están bien diseñados, proporcionan la mejor evidencia científica sobre el efecto de las intervenciones sanitarias. Pero en ocasiones, la presentación y descripción de algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis siguen sin ser del todo claras o falta información

importante, fundamentalmente en los apartados de métodos y resultados. Por ello, durante las últimas décadas, se han llevado a cabo iniciativas para mejorar la transparencia, calidad y consistencia de la información metodológica y los resultados presentados.<sup>18</sup>

Al igual que se publicó el informe CONSORT a mediados de los años noventa para mejorar la publicación de ensayos clínicos, en 1996 tuvo lugar la Conferencia sobre Calidad de Elaboración de los Informes de Meta-análisis, que dio como resultado la declaración QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) cuyo objetivo es establecer unas normas para mejorar la calidad de la presentación de los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. Después de tres años de trabajo se publicó la declaración QUOROM que incluye una lista de comprobación con 18 ítems que los autores de un meta-análisis y los editores de revistas deben considerar a la hora de publicar su trabajo en forma de artículo. Además, incluye un diagrama de flujo que describe el proceso. La finalidad de QUOROM es animar a los autores a proporcionar toda la información que resulta esencial para interpretar y utilizar adecuadamente los resultados de un meta-análisis.<sup>24,25</sup>

El grupo de trabajo QUOROM estableció la necesidad de una revisión y actualización periódica de las directrices establecidas según la nueva evidencia publicada y como consecuencia de esta revisión en julio de 2009 se publicó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), una actualización y ampliación de QUOROM. También se objetivó que a diferencia del seguimiento obtenido en otras iniciativas similares como CONSORT (dirigida a ensayos clínicos), la declaración QUOROM no parece haber logrado un seguimiento y aceptación por parte de editores de revistas biomédicas y esto podría ser debido a que existen pocos estudios que demuestren su impacto en la mejoría de la calidad de los meta-análisis. Por todo esto era necesario una revisión y actualización que evalúe la calidad de los meta-análisis.

16,18,20,22,23

La declaración PRISMA es una herramienta que contribuye a mejorar la claridad y la transparencia en la publicación de revisiones sistemáticas. PRISMA no se ha diseñado para valorar la calidad de la información incluida en las revisiones sistemáticas o meta-análisis. Desde su publicación en 2009 se ha utilizado para planificar, preparar y publicar dichas revisiones y meta-análisis. La difusión e implantación de la declaración PRISMA

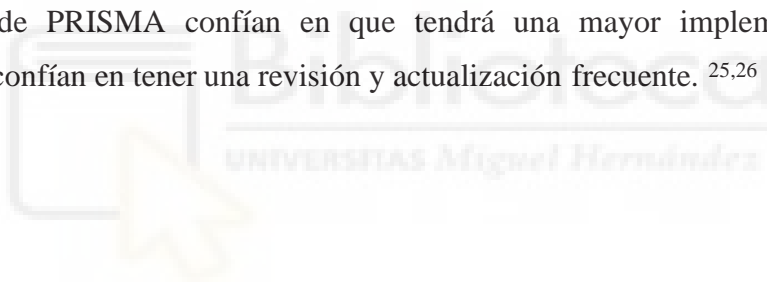
parece indicar mejoras en la calidad de la publicación de los métodos y resultados de las revisiones sistemáticas y meta-análisis.<sup>26</sup>

A diferencia de QUOROM, la declaración PRISMA viene acompañada de un extenso documento donde se detallan cada uno de los 27 ítems propuestos, así como la elaboración de estas directrices.<sup>25,26</sup>

PRISMA incorpora aspectos conceptuales y metodológicos novedosos relacionados con la metodología de las revisiones sistemáticas. Además, PRISMA tiene una aplicabilidad más amplia que su predecesor QUOROM, ya que no se limita solamente a los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, sino que también es útil para las revisiones de otro tipo de estudios.<sup>26,27</sup>

PRISMA se desarrolló sobre la base de las evidencias disponibles siempre que fue posible. Solo se incluyeron en el listado ítems para los que hubiera evidencia o existiera un amplio consenso acerca de su necesidad para evaluar la fiabilidad de una revisión.<sup>25,26</sup>

Los autores de PRISMA confían en que tendrá una mayor implementación que QUOROM y confían en tener una revisión y actualización frecuente.<sup>25,26</sup>





## **5.2.2. Etapas de una revisión sistemática/meta-análisis**

La realización de una revisión sistemática o meta-análisis consta de un protocolo definido que debe incluir una serie de pasos:<sup>16,28</sup>

### **a) Establecer la pregunta clínica de interés**

El primer paso de toda revisión sistemática o meta-análisis es formular la pregunta de investigación de forma correcta. Se ha de formular de la forma más clara y concisa posible cuál es la pregunta de investigación que se desea responder. Ésta ha de ser explícita y estructurada y clínicamente relevante.<sup>16</sup>

### **b) Cuantificación de los efectos**

Se debe concretar qué medidas se van a utilizar para medir el efecto de interés en función del tipo de respuesta que se va a estudiar y el diseño de los estudios revisados. También debe fijarse la diferencia mínima en la variable respuesta que se considerará de relevancia clínica. El efecto estudiado puede ser un factor de riesgo o pronóstico, una intervención o tratamiento o una prueba diagnóstica.<sup>16</sup>

### **c) Localización de los estudios de investigación**

Se debe realizar una búsqueda exhaustiva, objetiva y reproducible de los trabajos originales sobre el tema, en la que se incluyan bases de datos electrónicas y búsqueda detallada en revistas relacionadas incluyendo búsqueda manual (referencias bibliográficas, tesis doctorales, comunicaciones a congresos...). El rigor en esta búsqueda bibliográfica determinará en gran medida la calidad y la validez final del meta-análisis. La presencia de errores en la extracción de los datos puede invalidar los resultados de una revisión sistemática.<sup>16</sup>

Se debe tener en cuenta aspectos relacionados con el idioma de publicación, las fuentes de obtención de los estudios primarios y la presencia del título y resumen de los potenciales estudios primarios seleccionados.<sup>28</sup>

Lo más frecuente es incluir publicaciones en inglés y en el idioma nativo del autor. Sin embargo, la calidad de la investigación puede verse comprometida al excluir estudios que pudiesen ser relevantes, ya que la calidad de la investigación no está necesariamente relacionada con el idioma utilizado en la publicación.<sup>23</sup>

Para la búsqueda de los estudios primarios existen varias opciones: bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL); bases de datos no indexadas (AMED, CINAHL, BIOSIS, etc.); búsqueda manual en sumarios de revistas, actas y reuniones científicas y libros; registros de estudios en curso. La estrategia más utilizada actualmente es la búsqueda en bases de datos electrónicas, pero no es una estrategia simple ya que, aunque hay solapamiento entre bases de datos, muchas revistas incluidas en una base de datos específica no se consideran en otras lo que dificulta la recogida de los estudios potencialmente elegibles. Aun así, la búsqueda de estudios exclusivamente en bases de datos electrónicas puede resultar insuficiente y debe complementarse con una búsqueda manual en otros registros lo que conlleva una importante inversión de tiempo y recursos.<sup>28</sup>

La identificación de los potenciales artículos elegibles se suele realizar por título y resumen. Pero cada base de datos tiene su propia estructura y utiliza unos criterios y palabras clave específicos. Hay que tener en cuenta que la estrategia de búsqueda utilizada debe aparecer en la publicación y debe ser reproducible.<sup>28</sup>

#### **d) Criterios de inclusión/exclusión de los estudios**

Se debe realizar una lista objetiva estableciendo los criterios de inclusión y exclusión que deben ser recogidos en nuestra revisión. Para evitar el sesgo de selección es importante aplicar dichos criterios de forma rigurosa a cada estudio, siendo recomendable que dicha evaluación sea realizada de forma ciega e independiente por varios evaluadores.<sup>16</sup>

Entre los criterios de selección utilizados con mayor frecuencia en el meta-análisis están: tipo del diseño del trabajo, tamaño muestral estudiado, exhaustividad de la información presentada o comparabilidad de los factores de exposición, las intervenciones o las respuestas estudiadas.<sup>16</sup>

## **5.- Búsqueda de información y datos relevantes de cada estudio**

En cada uno de los artículos originales que se revisen se debe buscar información de interés referente a las características de los estudios (diseño, criterios de inclusión/exclusión, período de selección, período de seguimiento, aleatorización, tipo de intervención, etc.), características de la población de estudio, calidad metodológica y resultados. Es aconsejable elaborar una lista con los datos que deben recogerse de cada trabajo y que la recogida de los datos sea realizada por más de un investigador para evaluar y comparar la consistencia de los resultados y consensuar posibles discrepancias. La selección de los estudios debe realizarse por dos revisores de forma independiente para aumentar la fiabilidad y seguridad del proceso. Para los casos en los que exista discrepancias entre los dos revisores se suele nombrar a un tercer investigador que finalmente tomará la decisión definitiva. Todo el proceso de localización y selección de estudios se debe registrar correctamente, indicando en un diagrama de flujo los artículos identificados en cada fase, así como los artículos eliminados y las causas de su eliminación para que todos los datos puedan ser confirmados.<sup>16</sup>

## **6.- Evaluación de la calidad de los estudios incluidos**

La calidad metodológica de los artículos revisados es un punto fundamental en cualquier meta-análisis, ya que nos va a permitir poder extrapolar nuestros resultados a la práctica clínica.

Hay controversia sobre cuál es la mejor forma de reflejar la calidad metodológica de los estudios.<sup>28</sup> Existen diversas escalas de valoración de la calidad de los estudios, que son diferentes según el tipo de estudio que se quiere analizar (ensayos clínicos, meta-análisis, estudios observacionales, etc.), aunque ninguna es totalmente fiable, ya que el uso de una escala u otra puede variar sustancialmente los resultados y como he comentado no existe un consenso sobre la forma de expresar los resultados.

## **7.- Análisis de la heterogeneidad de los estudios**

La heterogeneidad se refiere a que los resultados de los estudios individuales difieran entre sí más de lo esperado por el azar. Se trata de analizar hasta qué punto los resultados de los diferentes estudios pueden combinarse en una única medida. Diferencias en el

diseño del estudio, las características de la población, etc. puede llevar a resultados muy diferentes y comprometer los resultados del meta-análisis.<sup>16</sup>

Existen varios estadísticos para cuantificar la heterogeneidad. Los más comunes son  $Q$ ,  $H$  y  $I^2$ , siendo la más utilizada la prueba  $Q$  de Der Simonian y Laird. Pero estos tests presentan una potencia baja, por lo que suelen utilizarse para el análisis de heterogeneidad el gráfico L'Abbé 15 o el Gallbraith 16 que permiten valorar de forma visual la falta de homogeneidad de los estudios.<sup>16</sup>

## **8.- Combinación de resultados**

El método para combinar los resultados de los estudios vendrá determinado por el tipo de respuesta a estudiar (binaria o continua) y por los resultados del análisis de heterogeneidad.

Para calcular el efecto combinado se calcula una media ponderada de los estimadores de cada estudio y el peso se asigna en función de la precisión de cada trabajo, de forma que los estudios con mayor variabilidad (por ejemplo, con tamaño muestral más reducido), contribuyen menos en el estimador global. Además, la combinación de los resultados tiene en cuenta tanto la variabilidad en un estudio como entre los estudios con el objeto de mejorar la validez de las conclusiones. Los resultados se suelen representar en una gráfica mostrando las estimaciones del efecto individual de cada estudio, además del valor global obtenido al combinar todos los resultados y su intervalo de confianza.<sup>16</sup>

En una revisión sistemática se concluye con una discusión sobre los resultados obtenidos en nuestra investigación, en la que se explican cuáles son las limitaciones de nuestro estudio y los sesgos que podía tener nuestra revisión. También es importante que se incluya una discusión sobre la consistencia de los hallazgos obtenidos y su aplicabilidad, así como la necesidad de futuras investigaciones sobre el tema propuesto.

## **9.- Identificación del sesgo de publicación**

El sesgo de publicación es un fenómeno bien conocido que hace referencia a que muchos trabajos científicos, en su mayoría con resultados negativos (aquellos que no hallan

diferencias significativas o con resultados en contra de la hipótesis de estudio o de lo habitualmente establecido) nunca llegan a publicarse o tardan más en hacerlo. Todo ello condiciona los resultados y puede dar lugar a conclusiones sesgadas en un meta-análisis. Si se publican sobre todo los estudios con resultados estadísticamente significativos y se excluye el resto, al final la conclusión estará sesgada hacia éstos y parecería que los efectos son más grandes y sólidos de lo que realmente son.<sup>16</sup>

Entre los métodos disponibles para calcular el sesgo de publicación el más utilizado es el funnel plot o el gráfico en embudo, en el que se representa el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado. Lo normal sería que todos los estudios detectasen un efecto de magnitud similar, en torno a una línea horizontal, con mayor dispersión cuanto menor fuese el tamaño muestral. De esta forma, los puntos tenderían a distribuirse en forma de embudo invertido. Este tipo de gráficos, puede que den lugar a interpretaciones poco objetivas y suelen complementarse con técnicas estadísticas como la prueba de Begg o de Egger.<sup>16</sup>

#### **10.- Análisis de sensibilidad**

El análisis de sensibilidad permite estudiar la influencia de cada estudio de forma individual y determinar si los resultados pueden verse sesgados por estudios con escasa calidad metodológica, trabajos no publicados o que no cumplan con los criterios de selección, etc. El análisis de sensibilidad consistiría en reproducir el meta-análisis quitando en cada paso uno de los estudios incluidos, para ver si se obtiene o no resultados similares de forma global. Si los resultados obtenidos son similares, tanto en dirección como en magnitud del efecto y significación estadística indica que el análisis es robusto y que por tanto sus resultados pueden ser extrapolados a la práctica clínica.<sup>16</sup>

### 5.3. Valoración de la calidad

Definir el concepto de calidad de una publicación científica es un trabajo complicado ya que no existe una única definición válida y aceptada para todos los casos. En general la calidad se asocia a la fiabilidad y reproducibilidad de los datos que se muestran en un artículo científico. Sin embargo, los diferentes diseños utilizados en la literatura científica (ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales...) requieren diferentes escalas o puntuaciones que permitan describir la calidad, lo que dificulta dar una definición aceptada en todos los casos.

El número de revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos que valoran intervenciones sanitarias ha aumentado de manera exponencial en los últimos años. Estos documentos de síntesis son ampliamente utilizados para la toma de decisiones clínicas, pero están sujetos a una serie de sesgos y es importante contar con herramientas que nos ayuden a identificar estos sesgos y así mejorar la calidad de estas las revisiones.<sup>22-23</sup>

La calidad metodológica de los artículos revisados e incluidos en un meta-análisis de ensayos clínicos es un elemento clave a la hora de determinar la validez de una revisión. Solemos pensar, en ocasiones de forma errónea, que cuando la información utilizada para la toma de decisiones proviene de un meta-análisis tiene una calidad revisada y confirmada que nos permite extrapolar sus conclusiones a nuestra práctica clínica. Pero no siempre los meta-análisis cumplen los requisitos de calidad exigidos y por tanto la información obtenida puede no ser adecuada para su utilización por parte del clínico.

La evaluación de la calidad de los estudios científicos es, por tanto, una parte esencial en el proceso de producción y selección de la literatura científica en la salud. Esta evaluación puede ser realizada por listas de verificación y por escalas de evaluación que incluyen ítems que miden la calidad de los estudios.

Se han diseñados gran cantidad de instrumentos que permiten evaluar los diferentes aspectos incluidos en una revisión, pero pocos de ellos aportan una evaluación crítica integral. Para valorar la calidad de las publicaciones científicas existen varias herramientas disponibles que son diferentes según el tipo de revisión o publicación que queramos analizar. Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos disponemos de varias herramientas entre las que destaca la Cochrane risk of bias tools<sup>29</sup>, Escala de Jadad<sup>30</sup>, CASP<sup>31</sup> checklist; para la revisión de estudios observacionales destaca la escala NewCastle-Ottawa Scale<sup>32</sup> y para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y

metanaálisis de ensayos clínicos aleatorizados disponemos del cuestionario Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ)<sup>33</sup> y la declaración Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)<sup>34,35</sup> entre otras herramientas.



### 5.3.1. Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ)

Overview Quality Assessment Questionnaire<sup>33</sup> es una herramienta validada por A.D. Oxman y G.H. Guyatt en 1991 que se utiliza para analizar la calidad de las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Esta herramienta valora diferentes aspectos para poder determinar si un meta-análisis ha sido realizado correctamente, teniendo en cuenta diferentes puntos tanto de la revisión sistemática como del propio meta-análisis. En otras palabras, mediante la aplicación de esta escala podríamos determinar si los meta-análisis de ensayos clínicos han sido realizados siguiendo un rigor científico, condición indispensable para poder extrapolar sus conclusiones a la práctica clínica habitual.

El propósito de este índice es evaluar la calidad científica de los artículos de revisión publicados en la literatura médica. No pretende valorar la calidad literaria, importancia, relevancia, originalidad u otros atributos de las revisiones que no estén relacionados con la calidad. Con este índice se evalúa la información obtenida de la investigación primaria sobre cuestiones como etiología, diagnóstico, pronóstico, tratamiento o prevención.

Esta herramienta consta de 10 preguntas que están relacionadas con las fuentes de información, la estrategia de búsqueda de los estudios, los criterios de inclusión y exclusión, el riesgo de sesgo de selección, la validación y combinación de estudios y las conclusiones. Nueve preguntas o ítems que valoran si la información recogida en los meta-análisis investigados ha sido realizada correctamente, de forma parcial o si falta información para poder ser valorada y una décima pregunta obtenida de las respuestas de las primeras nueve preguntas y que otorga una puntuación numérica que se relaciona con la calidad del meta-análisis evaluado.

Los ítems se puntúan en base a la información proporcionada en el estudio y siguiendo las instrucciones recogidas en el cuestionario:

- Fuentes de información: informe de los métodos de investigación utilizados para encontrar la información requerida en el estudio (bases de datos utilizadas, fecha y términos de la búsqueda)
- Búsqueda de estudios: si la revisión utiliza al menos 2 bases de datos y explora otras fuentes de información (búsqueda manual, listas de referencia, guías de expertos)



- Criterios de inclusión y exclusión: si los criterios empleados para decidir que estudios se incluyen en la revisión están recogidos
- Sesgo de selección: si la revisión recoge cuantos estudios fueron identificados en la búsqueda, número de estudios excluidos y explica las razones para su exclusión
- Datos de validación: si se incluyen los criterios utilizados para validar los estudios.
- Evaluación de la validez de los estudios incluidos: si la revisión realiza evaluación de la validación y efectúa algún tipo de análisis con ella (ej. análisis de sensibilidad según rangos de calidad, excluyendo los estudios de baja calidad, etc.).
- Combinación de estudios: si los estudios hacen análisis cualitativo o cuantitativo y si no lo hacen justificar las razones de no poder hacerlo o el grado de evidencia empleado
- Combinación de los hallazgos obtenidos de los estudios: si la revisión realiza un test de heterogeneidad antes de agrupar datos, realiza análisis de subgrupos, realiza análisis de sensibilidad u otro tipo de análisis
- Conclusiones: si las conclusiones hechas por el autor fueron respaldadas por los datos y/o análisis recogidos en la revisión.

En caso de que no esté completado el ítem correspondiente de forma total, éste se valorará como parcial.

Tras la puntuación de cada una de estas 9 preguntas, se emite una valoración global de la calidad del meta-análisis (ítem número 10). Este resultado se expresa como un valor numérico que oscila entre 1 y 7 puntos, los cuales se interpretan de la siguiente forma:

- la revisión tiene defectos mínimos cuando tiene una puntuación de 7,
- defectos menores entre 4 y 5,
- defectos mayores entre 2 y 3,
- defectos extensos entre 1 y 2.

Existen una serie de puntualizaciones en la aplicación de esta escala que se asocian a la probabilidad de que la revisión tenga defectos menores o defectos importantes:

- “Si la opción “Can’t tell” se usa una o más veces en las preguntas anteriores, dicha revisión es probable que tenga defectos menores en el mejor de los casos y es difícil descartar defectos importantes (ej. puntuación de 4 o menos).

- Si la opción “No” se usa en las preguntas 2, 4, 6 u 8, la revisión es probable que tenga defectos mayores (puntuación de 3 o menos, dependiendo del número y grado de los defectos).”

Tabla 7: Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ)<sup>33</sup>

Index of Scientific Quality for Research Overviews <sup>9,10</sup>						
1. Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question or questions stated?						
No		Partially		Yes		
2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?						
No		Can't tell		Yes		
3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?						
No		Partially		Yes		
4. Was bias in the selection of studies avoided?						
No		Can't tell		Yes		
5. Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?						
No		Partially		Yes		
6. Was the validity of all of the studies referred to in the text assessed with use of appropriate criteria (either in selecting the studies for inclusion or in analyzing the studies that were cited)?						
No		Can't tell		Yes		
7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?						
No		Partially		Yes		
8. Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question that the overview addresses?						
No		Can't tell		Yes		
9. Were the conclusions made by the author or authors supported by the data and/or analysis reported in the overview?						
No		Partially		Yes		
10. How would you rate the scientific quality of this review?						
Extensive flaws		Major flaws		Minor flaws		Minimal flaws
1	2	3	4	5	6	7

### 5.3.2. Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)

La herramienta AMSTAR ha sido desarrollada para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados basándose en datos empíricos recopilados con herramientas desarrolladas previamente y utilizando la opinión de expertos. Contiene 37 ítems que provienen de la combinación de elementos de dos instrumentos disponibles previamente: 10 provienen de la herramienta OQAQ y 24 ítems proceden del listado de Sacks. Además, se añadieron 3 puntos adicionales más basados en los avances metodológicos de los dos instrumentos originales como son restricción de idioma, sesgo de publicación y estado de la publicación.<sup>28,29,36</sup>

AMSTAR-2 es una ampliación y actualización de AMSTAR que permite una evaluación más detallada de las RS que incluyen también estudios no aleatorizados de intervenciones sanitarias.<sup>34,35</sup> AMSTAR-2 es un cuestionario que contiene 16 dominios con opciones de respuesta simples: “sí”, cuando el resultado es positivo; “no” cuando no se cumplió el estándar o hay información insuficiente para responder; y “si parcial” en casos que hubo adherencia parcial al estándar. No proporciona una calificación numérica de los resultados pero se establecen cuatro niveles de niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja, que pueden afectar a la validez de una revisión y sus conclusiones.<sup>30</sup>

## 6. JUSTIFICACION





La sepsis es un complejo síndrome difícil de definir, diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso con evidencia de alteraciones en la perfusión tisular y disfunción orgánica.<sup>4</sup>

A pesar de los avances en el tratamiento, la sepsis continúa teniendo una elevada mortalidad y su incidencia va en aumento.<sup>4</sup> Existe en la actualidad suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico y el soporte hemodinámico adecuado, mejoran de manera significativa la supervivencia. También existe el conocimiento de que el seguimiento de estas medidas tiene un cumplimiento desigual a nivel hospitalario. La sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato, pasando de esta forma a engrosar el grupo de enfermedades tiempo-dependientes, entendiendo como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso y por tanto una actuación adecuada puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes.<sup>12</sup>

Debido a la gran importancia de esta patología, es necesario identificar de manera rápida y precisa este cuadro clínico para aplicar las medidas diagnóstico-terapéuticas que nos permitan detener y revertir el proceso infeccioso para tratar de mejorar la supervivencia de estos pacientes, apoyándonos en las recomendaciones que se establecen en los documentos de consenso y guías clínicas.<sup>12</sup>

Estas guías clínicas, al igual que en otras patologías, se basan en la mejor evidencia científica disponible, seleccionando aquellos estudios con mayor grado de evidencia que nos indican qué tratamiento es el más adecuado para mejorar el pronóstico del shock séptico. Este tipo de estudios son los meta-análisis de ensayos clínicos, los cuales hacen una revisión exhaustiva de la literatura con unos criterios de selección determinados, valoran la calidad metodológica de los estudios incluidos y mediante técnicas matemáticas tratan de cuantificar el beneficio de la intervención que están valorando. No obstante, el hecho de que un meta-análisis de estas características esté publicado, no implica que tenga una calidad adecuada y por lo tanto presente limitaciones metodológicas, las cuales podrían alterar los resultados y conclusiones obtenidas por sus autores.



## 7. OBJETIVOS







El objetivo principal de nuestro estudio es:

- Evaluar la calidad de los meta-análisis de ensayos clínicos que valoran la eficacia de una intervención para reducir la mortalidad en pacientes con shock séptico.

Los objetivos secundarios fueron los siguientes:

- Describir las características incluidas en el cuestionario OQAQ de los estudios analizados en nuestra revisión.
- Conocer que intervenciones de las analizadas mejoran el pronóstico de los pacientes con sepsis y shock séptico según la puntuación obtenido en el OQAQ.





## 8. MATERIAL Y MÉTODOS





## 8.1. Protocolo

Nuestra revisión ha sido aceptada y registrada en PROSPERO con el número de referencia CRD42018111123.

PROSPERO es una base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas en salud y atención social. PROSPERO tiene como objetivo proporcionar una lista completa de las revisiones sistemáticas registradas para ayudar a evitar la duplicidad no planificada y permitir la comparación de métodos de revisión.

## 8.2. Estrategia de búsqueda

Este estudio consiste en una revisión sistemática de meta-análisis de ensayos clínicos publicados en MEDLINE, Scopus o EMBASE antes del 30 de mayo de 2019 y que valoran la eficacia de intervenciones para reducir la mortalidad en pacientes con shock séptico. El tiempo de búsqueda es desde la creación de las bases de datos hasta el 30 de mayo de 2019.

Las palabras clave empleadas se clasificaron en 4 grandes grupos: tipo de paciente (septic shock), diseño del estudio (clinical trial and meta-analysis), tratamiento (therapeutics, treatment outcome, , therapy and treatment) y fallecimiento (mortality and death). Únicamente se valoraron aquellos artículos publicados en inglés o castellano.

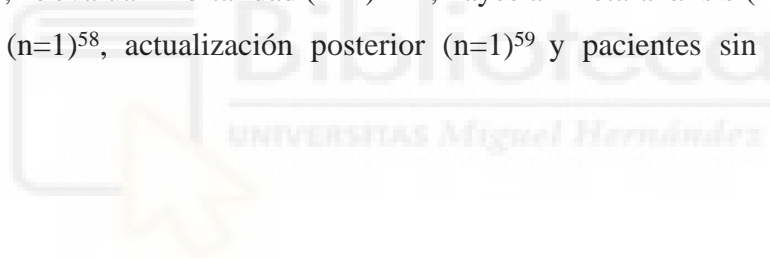
La ecuación de búsqueda en PubMed fue ("clinical trial"[title/abstract] OR "clinical trials"[title/abstract]) AND ("septic shock"[title/abstract] OR "Shock, Septic"[mesh]).

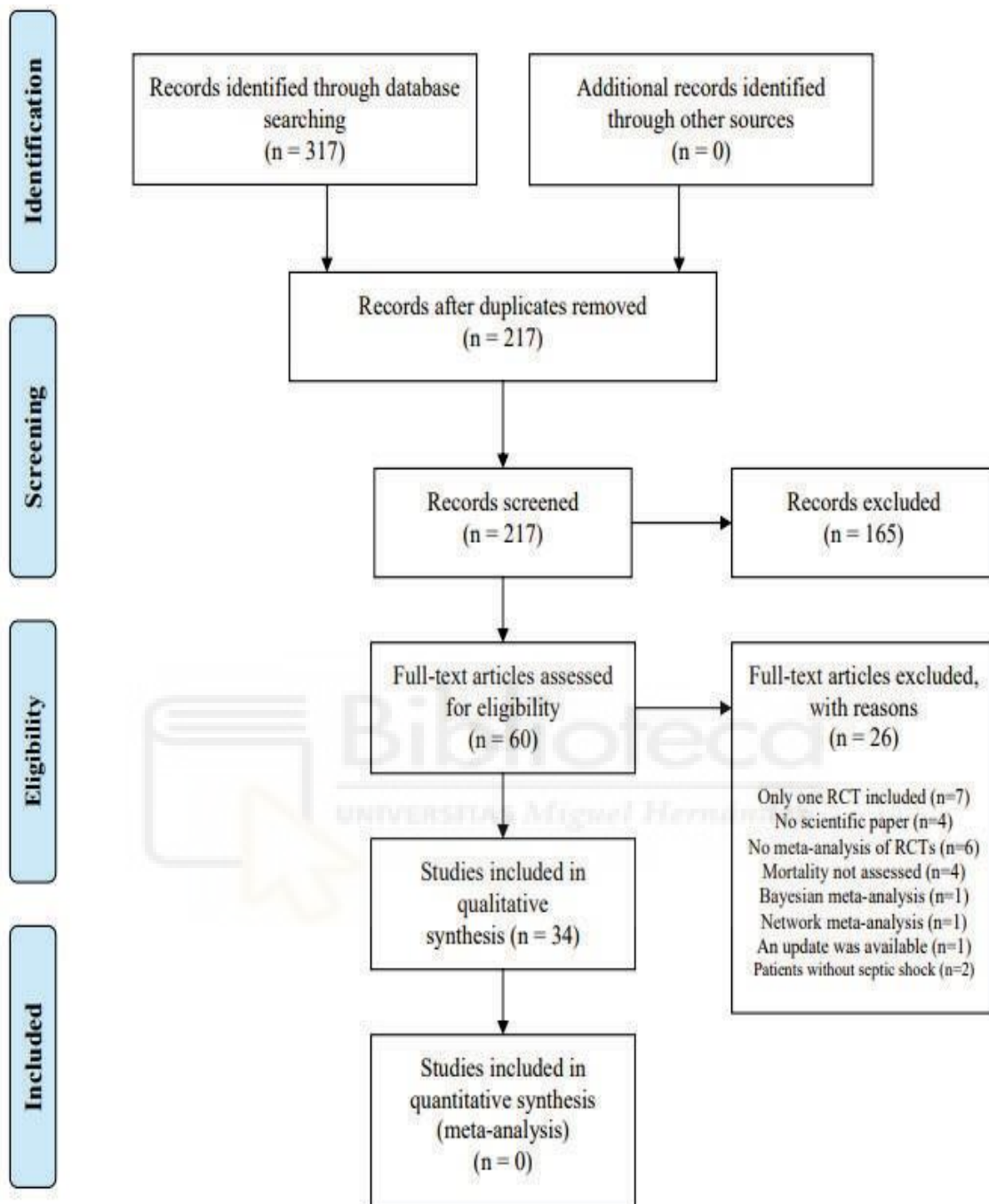
Filters activated: Meta-Analysis, Abstract, English, Spanish. Y la ecuación de búsqueda en SCOPUS fue title-abs-key ("septic shock") and (title-abs-key ( "clinical trial" ) or title-abs-key ( "clinical trials" )) and ( title-abs-key ( "meta-analysis" )) and (limit-to (language, "english") or limit-to (language, "spanish")). La ecuación de búsqueda en EMBASE fue ('septic shock':ti,ab,kw OR 'septic shock'/exp) AND ('clinical trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp) AND ('treatment':ti,ab,kw OR 'therapy':ti,ab,kw OR 'therapeutics'/exp OR 'treatment outcome'/exp) AND ('mortality':ti,ab,kw OR 'death':ti,ab,kw OR 'mortality'/exp OR 'death'/exp) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [meta analysis]/lim.

Se seleccionaron todos los meta-análisis de ensayos clínicos que incluyeron al menos dos estudios para determinar la efectividad de una intervención a la hora de reducir la incidencia de mortalidad en pacientes con shock séptico. Se excluyeron de la revisión

cualquier estudio científico reportado como un resumen, revisión, o cartas al editor. Por otra parte, también fueron descartados los meta-análisis que sólo tuvieran un RCT valorando la mortalidad, aquéllos que consideraran únicamente estudios observacionales o no estudiaran la mortalidad, Bayesian o Network meta-análisis, y artículos en los que no quedara claro que hubiera pacientes con shock séptico. Finalmente, en los meta-análisis que hubiera una actualización, se analizó la más reciente.

Un total de 317 artículos fueron identificados tras la búsqueda inicial, 24 procedentes de Medline, 185 de la base de datos Scopus y 108 de Embase. Tras eliminar los estudios duplicados obtuvimos 225 artículos para su posterior análisis. Estos 225 artículos se analizaron mediante título y resumen y 165 fueron eliminados por no ser relevantes, seleccionando un total de 60 artículos para ser analizados a texto completo. De estos 60<sup>32-65</sup> artículos potencialmente elegibles, se excluyeron 26<sup>37-61</sup> tras su análisis resultando un total de 34<sup>62-95</sup> artículos. Las causas de la exclusión fueron: solo incluían un meta-análisis (n=7)<sup>37-43</sup>, no publicación científica (n=4)<sup>44-47</sup>, no meta-análisis de ensayos clínicos (n=6)<sup>48-50,50-52</sup>, no evalúan mortalidad (n=4)<sup>53-56</sup>, Bayesian meta-análisis (n=1)<sup>57</sup>, network meta-análisis (n=1)<sup>58</sup>, actualización posterior (n=1)<sup>59</sup> y pacientes sin shock séptico (n=2)<sup>60,61</sup>.







### **8.3. Criterios de inclusión y exclusión**

Se seleccionaron todos los meta-análisis de ensayos clínicos que incluyeron al menos dos estudios para determinar la efectividad de una intervención a la hora de reducir la incidencia de mortalidad en pacientes con shock séptico. Se excluyeron de la revisión cualquier estudio científico reportado como un resumen, revisión, o cartas al editor. Por otra parte, también fueron descartados los meta-análisis que sólo tuvieran un meta-análisis de ensayos clínicos valorando la mortalidad, aquéllos que consideraran únicamente estudios observacionales o no estudiaran la mortalidad, Bayesian o Network meta-análisis, y artículos en los que no quedara claro que hubiera pacientes con shock séptico. Finalmente, en los meta-análisis que hubiera una actualización, se analizó la más reciente.

### **8.4. Selección de estudios y extracción de datos**

Dos revisores independientes y cegados entre sí valoraron los títulos y resúmenes de los artículos extraídos utilizando la estrategia de búsqueda. Cada revisor determinó cuáles podrían ser adecuados para la pregunta de investigación planteada y al terminar esta etapa pusieron en común sus resultados, resolviendo cualquier discrepancia mediante consenso. Tras tener una lista de trabajos candidatos, se repitió este mismo procedimiento para el texto completo de los mismos. Sobre ellos se valoró que los artículos cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

### **8.5. Evaluación de la calidad**

Para evaluar la calidad de nuestra revisión se utilizó el cuestionario OQAQ.<sup>33</sup>

### **8.6. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la información extraída y de los ítems del OQAQ, determinado frecuencias absolutas y relativas.

## 9. RESULTADOS





De los 317 estudios científicos encontrados en las tres bases de datos analizadas (24 MEDLINE, 185 Scopus y 108 Embase), obtuvimos 225 tras eliminar duplicados. De esos, 60<sup>37-95</sup> artículos fueron analizados a texto completo. En este análisis, 26<sup>37-61</sup> fueron eliminados y 34<sup>62-95</sup> fueron seleccionados para su análisis cualitativo.

En el anexo 1 se muestra la información extraída de cada estudio. A modo de descripción, existe gran variabilidad en el tipo de intervención analizada, aunque generalmente se compara un determinado tratamiento con el tratamiento estándar o con un placebo. Entre las bases de datos empleadas en los diferentes estudios, MEDLINE fue utilizada en la mayoría de ellos, seguida de EMBASE y Cochrane Library. Respecto a la calidad, aunque se han usado diferentes tipos de escalas, la herramienta Cochrane Collaboration's Risk of Bias fue la utilizada predominantemente. La heterogeneidad fue determinada habitualmente mediante Q Cochrane y I<sup>2</sup> estadístico. La mayoría de los estudios realizaron análisis de subgrupos y análisis de la sensibilidad, aunque algunos de ellos confundieron ambos conceptos a la hora del análisis. Finalmente, el diagrama de flujo fue realizado por casi todos los trabajos incluidos.

El anexo 2 muestra la evaluación individual de cada estudio incluido en nuestra revisión usando OQAQ<sup>33</sup>, incluyendo la justificación de si se cumple, se cumple parcialmente o no se cumple. A modo de resumen, la mayor parte de los elementos de OQAQ<sup>33</sup> fueron realizados satisfactoriamente por la mayoría de los meta-análisis revisados. En contraste, el 35.3% de los artículos no realizan análisis de la calidad de los estudios incluidos, como análisis de sensibilidad, análisis de subgrupos, etc. También es digno de mención que la mitad de los estudios no realizan completamente los análisis requeridos para un meta-análisis (si la revisión realiza una prueba de heterogeneidad antes del análisis, es conveniente hacer un análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad u otro tipo de análisis). Finalmente, cuando analizamos la puntuación general de las revisiones incluidas en nuestro estudio, encontramos que el 35.3% de los artículos obtienen la máxima puntuación, 17.6% tienen 6 puntos en OQAQ, 11.8% tienen 5 puntos y el resto (45.3%) obtienen una puntuación menor o igual a 3.



## 10. DISCUSIÓN





Nuestra revisión analiza un total de 34 meta-análisis que evalúan el efecto de una intervención sobre la mortalidad en pacientes con shock séptico. La calidad fue determinada usando la herramienta OQAQ.<sup>33</sup> Tras analizar los resultados, encontramos que casi la mitad de los estudios tenían de alta calidad metodológica y aproximadamente el 40% fueron de baja calidad. Los ítems del índice OQAQ que menos fueron tenidos en cuenta por los autores de los meta-análisis fueron la evaluación de combinaciones de estudios y la evaluación de la validez. Esto debería tenerse en cuenta a la hora de recomendar o no una determinada intervención, ya que el hecho de que las recomendaciones se basen en meta-análisis no garantiza necesariamente que hayan sido realizados correctamente o pueda presentar limitaciones metodológicas.<sup>28</sup>

Las limitaciones de nuestra revisión están relacionadas con el diseño de nuestro estudio, ya que podemos no haber incluido todos los meta-análisis publicados que evalúan la eficacia de una intervención para reducir la mortalidad de los pacientes con shock séptico al analizar solo tres bases de datos (MEDLINE, Scopus y EMBASE).







## 11. CONCLUSIONES





Los resultados de nuestro estudio son importantes para su aplicación en la práctica clínica porque si la elección del tratamiento para el manejo de los pacientes con shock séptico se basa en meta-análisis que no se han realizado correctamente, no obtendremos el beneficio esperado en nuestra intervención y nuestras conclusiones podrán ser erróneas. Si los meta-análisis presentan una alta calidad metodológica, tendremos una evidencia fuerte para recomendar una determinada intervención que mejore el pronóstico de nuestros pacientes. En nuestra revisión, las intervenciones que presentan mayor calidad metodológica son: tratamiento con corticoides,<sup>62,93-95</sup> terapia libre de fluidos,<sup>63</sup> hemoperfusion con polimixina B,<sup>65,66,90</sup> terapia combinada<sup>68,88</sup> (combinación de dos o más antibióticos), terapia precoz dirigida por objetivos,<sup>69,70,72</sup> eficacia y seguridad del tratamiento con heparina,<sup>74,77</sup> técnicas de purificación sanguínea,<sup>79</sup> proteína C activada recombinante humana,<sup>82</sup> terapia continua de reemplazo renal<sup>83</sup> y tratamiento con inmunoglobulina policlonal.<sup>89,92</sup>

En general, nuestros resultados, basados en revisiones que analizaron el grado de adherencia a varias escalas, incluyendo OQAQ, obtuvieron indicadores de calidad mucho mejores en todos los ítems excepto en dos de ellos, la evaluación de la validez y la combinación de estudios, en los que obtuvimos resultados similares a los de la revisión.<sup>28</sup> Esto indica que los meta-análisis realizados para evaluar las intervenciones para mejorar el pronóstico de los pacientes con shock séptico son realizados de forma más rigurosa que la media de revisiones.



## 12. REFERENCIAS





1. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
4. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC): Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Medicina Intensiva*. 2007;31(7):375-387.
5. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101(6):1481-1483. doi:10.1378/chest.101.6.1481
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751
8. Subbe CP. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94(10):521-526. doi:10.1093/qjmed/94.10.521
9. National Early Warning Score (NEWS) 2. RCP London. Published December 19, 2017. Accessed February 5, 2023. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
10. Llopis-Roca F, López Izquierdo R, Miro O, García-Lamberechts JE, Julián Jiménez A, González Del Castillo J. [Current situation of sepsis care in Spanish emergency departments]. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(2):192-203. doi:10.37201/req/150.2021
11. Palencia Herrejón E, González Del Castillo J, Ramasco Rueda F, et al. Consensus document for sepsis code implementation and development in the Community of Madrid. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(4):400-409.
12. Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Sarrat Torres MA, et al. Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. *Emergencias (Sant Vicenç dels Horts)*. 2017;29(3):154-160.
13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-1289. doi:10.1097/01.CCM.0000260960.94300.DE



14. Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in Latin America. *Emergencias*. 2019;31(2):123-135.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):486-552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
16. Pertega S, Pita S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. Accessed July 2, 2021. <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/rsymetaanalisis.asp>
17. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*. 2017;151(2):278-285. doi:10.1016/j.chest.2016.07.010
18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
19. Briceño I. Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico. *MEDICRIT RMC*. 2005;2(9):203. doi:10.5413/mrmc.2005.29.55
20. García MA, Iglesias JCF, Rotaecche AA, Sánchez MS. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(52):3066-3075. doi:10.1016/j.med.2018.03.012
21. Bravo R, Morcillo J, Belso A, Marín S, Martínez A, Pacual R. Guía clínica de Sepsis en adultos. Actualización 16/08/2018. Accessed July 3, 2021. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/sepsis/>
22. León C, Loza A. Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):137-139. doi:10.1016/j.eimc.2014.01.001
23. Andrés Ledesma C, Calvo Nieves MD, Andaluz-Ojeda D. El paradigma de la sepsis: en busca del biomarcador perfecto. *Laboratorio Clínico*. 2018;11(2):61-63. doi:10.1016/j.labcli.2017.07.001
24. Urrutia G, Torta S, Bonfill X. Metaanálisis (QUOROM). *Medicina Clínica*. 2005;125:32-37. doi:10.1016/S0025-7753(05)72207-7
25. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup D. Improving the Quality of Reports of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials: The QUOROM Statement. *Revista española de salud pública*. 2000;74:107-118. doi:10.1159/000055014
26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-94. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
27. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010;135(11):507-511. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015

28. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):688-696. doi:10.1016/j.recesp.2011.03.029
29. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996;17(1):1-12. doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4
31. Long HA, French DP, Brooks JM. Optimising the value of the critical appraisal skills programme (CASP) tool for quality appraisal in qualitative evidence synthesis. *Research Methods in Medicine & Health Sciences.* 2020;1(1):31-42. doi:10.1177/2632084320947559
32. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis. :21.
33. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1991;44(11):1271-1278. doi:10.1016/0895-4356(91)90160-B
34. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology.* 2007;7(1):10. doi:10.1186/1471-2288-7-10
35. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid actual pract ambul.* 2018;21(1). doi:10.51987/evidencia.v21i1.6834
36. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med.* 1987;316(8):450-455. doi:10.1056/NEJM198702193160806
37. Dupuis C, Sonnevile R, Adrie C, et al. Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7:5. doi:10.1186/s13613-016-0226-5
38. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med.* 2010;38(2):668-678. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cb0ddf
39. D'Aragon F, Belley-Cote EP, Meade MO, et al. Blood Pressure Targets For Vasopressor Therapy: A Systematic Review. *Shock.* 2015;43(6):530-539. doi:10.1097/SHK.0000000000000348
40. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med.* 2008;8:1. doi:10.1186/1471-227X-8-1

41. Dumagay J, Dagang DJT. Epinephrine versus standard treatment (norepinephrine/dopamine) as vasopressor therapy in adults with septic shock: A meta-analysis. *Acta Medica Philippina*. 2011;45:61-68.
42. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701380>. doi:10.1056/NEJMoa1701380
43. Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(7):309-318. doi:10.5414/cpp44309
44. Holst LB. Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J*. 2016;63(2):B5209.
45. Katsios C, Doumouras A, Shaefi S, Novack V, Talmor D. 22: CONSERVATIVE FLUID STRATEGIES DECREASE MORTALITY IN SEPSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Critical Care Medicine*. 2016;44(12):92. doi:10.1097/01.ccm.0000508740.68277.de
46. Uchiyama N, Nishimura N, Jinta T, et al. Efficacy of corticosteroids on survival in patients with sepsis and septic shock: meta-analysis. *Critical Care*. 2009;13(Suppl 1):P324. doi:10.1186/cc7488
47. Qiu P, Cui X, Sun J, Welsh JA, Natanson C, Eichacker PQ. Selective Tumor Necrosis Factor Inhibitors' Effect On Survival In Septic Shock: A Meta-Analysis. In: *D57. SEPSIS: OF MICE, METABOLOMICS, AND MAN*. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2012:A6002-A6002. doi:10.1164/ajrccm- conference.2012.185.1
48. Zhang Z. Antipyretic Therapy in Critically Ill Patients with Established Sepsis: A Trial Sequential Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117279. doi:10.1371/journal.pone.0117279
49. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care*. 2011;15(3):R144. doi:10.1186/cc10267
50. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-4863. doi:10.1128/AAC.00627-10
51. Tigabu BM, Davari M, Kebriaeezadeh A, Mojtahedzadeh M. Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *J Crit Care*. 2018;48:153-159. doi:10.1016/j.jcrc.2018.08.018

52. Williamson DR, Lapointe M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and low-dose glucocorticoids in the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy*. 2003;23(4):514-525. doi:10.1592/phco.23.4.514.32123
53. 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;106(4):528-536. doi:10.1093/bja/aeq417
54. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R96. doi:10.1186/cc12741
55. Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al. Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock: clinical effectiveness, cost-effectiveness and value of a further randomised controlled trial. *Crit Care*. 2014;18(6):649. doi:10.1186/s13054-014-0649-z
56. Mou Z, Lv Z, Li Y, Wang M, Xu Q, Yu X. Clinical Effect of Shenfu Injection in Patients with Septic Shock: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:863149. doi:10.1155/2015/863149
57. 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. doi:10.1186/cc9182
58. Bansal M, Farrugia A, Balboni S, Martin G. Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis - a network meta-analysis of alternative therapies. *Curr Drug Saf*. 2013;8(4):236-245. doi:10.2174/15748863113089990046
59. 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;141(1):47-56. doi:10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00014
60. Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin Sepsis-Induced Coagulopathy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):56-65. doi:10.1055/s-0038-1676345
61. Lu C, Sharma S, McIntyre L, et al. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):58. doi:10.1186/s13613-017-0282-5
62. Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(2):213-223. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5849
63. Li D, Li X, Cui W, Shen H, Zhu H, Xia Y. Liberal versus conservative fluid therapy in adults and children with sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD010593. doi:10.1002/14651858.CD010593.pub2
64. Zou Y, Ma K, Xiong JB, Xi CH, Deng XJ. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality among patients with septic shock: systematic review

- with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(5):421-432. doi:10.1590/1516-3180.2017.0285281017
65. Kuriyama A, Katsura M, Urushidani S, Takada T. Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med.* 2018;6(11):206. doi:10.21037/atm.2018.05.41
  66. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):167-178. doi:10.1007/s00134-017-5004-9
  67. Wang B, Chen R, Guo X, et al. Effects of levosimendan on mortality in patients with septic shock: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017;8(59):100524-100532. doi:10.18632/oncotarget.20123
  68. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect.* 2017;74(4):331- 344. doi:10.1016/j.jinf.2016.11.013
  69. Xu JY, Chen QH, Liu SQ, et al. The Effect of Early Goal-Directed Therapy on Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg.* 2016;123(2):371-381. doi:10.1213/ANE.0000000000001278
  70. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1549-1560. doi:10.1007/s00134-015-3822-1
  71. Rusconi AM, Bossi I, Lampard JG, Szava-Kovats M, Bellone A, Lang E. Early goal-directed therapy vs usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2015;10(6):731- 743. doi:10.1007/s11739-015-1248-y
  72. Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, Najafi A, Mojtahedzadeh M. Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(7):401-411. doi:10.4103/0972-5229.160281
  73. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst ICC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(7):1220-1234. doi:10.1007/s00134-015-3899-6
  74. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med.* 2015;43(3):511-518. doi:10.1097/CCM.0000000000000763

75. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114666. doi:10.1371/journal.pone.0114666
76. Lv S, Han M, Yi R, Kwon S, Dai C, Wang R. Anti-TNF- $\alpha$  therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(4):520-528. doi:10.1111/ijcp.12382
77. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349:g4561. doi:10.1136/bmj.g4561
78. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014;18(6):702. doi:10.1186/s13054-014-0702-y
79. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2209-2220. doi:10.1097/CCM.0b013e31828cf412
80. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R291. doi:10.1186/cc13157
81. Lai PS, Matteau A, Iddriss A, Hawes JCL, Ranieri V, Thompson BT. An updated meta-analysis to understand the variable efficacy of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anestesiol*. 2013;79(1):33-43.
82. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD004388. doi:10.1002/14651858.CD004388.pub5
83. Latour-Pérez J, Palencia-Herrejón E, Gómez-Tello V, Baeza-Román A, García-García MA, Sánchez-Artola B. Intensity of continuous renal replacement therapies in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(3):373-383. doi:10.1177/0310057X1103900307
84. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):172-178. doi:10.1177/0885066610396312
85. Sligl WI, Milner DA, 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;49(1):93-101. doi:10.1086/599343
86. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-2375. doi:10.1001/jama.2009.815

87. 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;15(4):308-318. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02752.x
88. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2734-2739. doi:10.1097/CCM.0b013e318186f839
89. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2677-2685.
90. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2007;11(2):R47. doi:10.1186/cc5780
91. Kb L, Aw K, A D. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine.* 2007;35(12). Accessed July 7, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074465/>
92. Af T, B H, Da F, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Annals of internal medicine.* 2007;146(3). doi:10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00009
93. 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;329(7464):480. doi:10.1136/bmj.38181.482222.55
94. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1995;23(8):1430-1439. doi:10.1097/00003246-199508000-00019
95. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1995;23(7):1294-1303. doi:10.1097/00003246-199507000-0002





## 12. ANEXOS





## ANEXO 1. Resumen de la información extraída de las revisiones sistemáticas de nuestro estudio.

Referencia	Intervención	Control	Fuentes de información	Calidad evaluada	Heterogeneidad	Subgrupos/meta-regresión analisis	Análisis sensibilidad	Sesgo de publication	Diagrama de flujo
Fang et al., 2019 [57]	Tratamiento con corticoides	Placebo o tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register de Controlled Trials	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot, Test de Egger, Test de Begg y Test de Harbord	Si
Li et al., 2018 [58]	Terapia de fluidos liberal	Terapia de fluidos conservadora	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot	Si
Zou et al., 2018[59]	Resucitación con albúmina	Resucitación con cristaloides	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Método de Mantel-Haenszel	Si	No	Funnel plot	Si
Kuriyama et al., 2018[60]	Hemoperfusión con Polimixina B	Tratamiento convencional	PubMed, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, ICHUSHI	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup> y Q estadísticos	Si	Si	Test de Egger	Si
Fujii et al., 2018[61]	Hemoperfusión con Polimixina B como terapia adyuvante	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Health Technology Assessment Database, CINAHL, ICHUSHI, National Institute de Health Clinical Trials Register, the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry	Cochrane Hybook for Systematic Reviews de Interventions	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot	Si
Wang et al., 2017[62]	Tratamiento con Levosimendan	Tratamiento inotrópico convencional	PUBMED, EMBASE, Cochrane Library Databases	Cochrane Review Hybook	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	No	No	No	Si

Referencia	Intervención	Control	Fuentes de información	Calidad evaluada	Heterogeneidad	Subgrupos/meta-regresión analisis	Análisis sensibilidad	Sesgo de publication	Diagrama de flujo
Sjövall et al., 2017[63]	Terapia combinada	Monoterapia	PUBMED, EMBASE, Cochrane Library y hy searches	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup> y D <sup>2</sup>	Si	No mostrado	Funnel plot y Test de Egger	Si
Xu et al., 2016[64]	Terapia guiada por objetivos	Tratamiento convencional	MEDLINE, Elsevier, CENTRAL y Web de Science	Escala de Jadad	I <sup>2</sup>	Si	Si	No	Si
Angus el al., 2015[65]	Terapia guiada por objetivos	Otra estrategia de resucitación	PUBMED, EMBASE, CENTRAL	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup>	No mostrado	Si	Funnel plots y Test de Egger	Si
Rusconi et al., 2015[66]	Terapia guiada por objetivos	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE y CENTRAL	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup>	No	No	Funnel plot y Test de Egger	Si
Chelkeba et al., 2015[67]	Terapia guiada por objetivos	Tratamiento convencional	HINARI, PUBMED, EMBASE y Cochrane	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si
Volbeda et al., 2015[68]	Altas dosis de esteroides	Bajas dosis de esteroides	CENTRAL, PUBMED, EMBASE, Web de Science y CINAHL	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	No	No	Si
Zarychanski et al., 2015[69]	Eficacia y seguridad de heparina	Placebo	PUBMED, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, Global Health y LILACS	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	I <sup>2</sup>	Si	No	Funnel plot	Si
Jiang et al., 2014[70]	Resucitación con albúmina	Resucitación con otros fluidos	PUBMED, EMBASE, Cochrane Library	Sequence generation, Allocation concealment, Blinding, Intention-to-treat analysis, Selective outcome reporting y Number de patients lost	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si

Referencia	Intervención	Control	Fuentes de información	Calidad evaluada	Heterogeneidad	Subgrupos/meta-regresión analisis	Análisis sensibilidad	Sesgo de publication	Diagrama de flujo
Lv et al., 2014[71]	Anti TNF- $\alpha$ terapia	Placebo	PUBMED, EMBASE, Cochrane centre	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot	Si
Patel et al., 2014[72]	Eficacia y seguridad de soluciones de albúmina	Fluidos convencionales (cristaloides o coloides)	PUBMED, PUBMED CENTRAL, Web de Science, OvidSP y Cochrane Library	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si
Xu et al., 2014[73]	Terapia con albúmina	Tratamiento con cristaloides	MEDLINE, Elsevier, CENTRAL y Web de Science	Escala de Jadad	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	No	Si	Funnel plot	Si
Zhou et al., 2013[74]	Técnicas de purificación sanguínea	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE y CENTRAL	Escala de Jadad	I <sup>2</sup>	Si <sup>a</sup>	No <sup>a</sup>	Funnel plot y Test de Egger	Si
Prkno et al., 2013[75]	Terapia guiada por procalcitonina	Terapia no guiada por procalcitonina	MEDLINE, EMBASE, ISI Web de Knowledge, Journal Citation Reports y SCI	Cochrane Collaboration tool	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	No	No mostrado	Funnel plot y Test de Egger	Si
Lai et al., 2013[76]	Eficacia de dotrecogin alfa	Placebo	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y ClinicalTrial.Gov	CONSORT	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si
Martí-Carvajal et al., 2012[77]	Proteína C activa recombinante humana	Tratamiento convencional	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL, LILACS	Cochrane Hybook for Systematic Reviews	I <sup>2</sup>	Si	Si	No valorable (solo 5 estudios)	Si
Latour-Pérez et al., 2011[78]	Alta dosis de terapia de reemplazo renal	Baja dosis de terapia de reemplazo renal	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y Clinicaltrials.Gov	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Chi-cuadrado, I <sup>2</sup> y Galbraith plot	Si	Si	Funnel plot y Test de Harbord	Si
Vasu et al., 2010[79]	Norepinefrina	Dopamina	PUBMED, EMBASE, CENTRAL y Scopus	Cochrane Collaboration's Risk de Bias tool	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	No	Si	No	Si
Sligl et al., 2009[80]	Tratamiento con corticoides	No Tratamiento con corticoides	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web de Science y Google Scholar	Método de Cronin	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	No mostrado	No	Si

Referencia	Intervención	Control	Fuentes de información	Calidad evaluada	Heterogeneidad	Subgrupos/meta-regresión analisis	Análisis sensibilidad	Sesgo de publication	Diagrama de flujo
Annane et al., 2009[81]	Tratamiento con corticoides	No Tratamiento con corticoides	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y LILACS	Sequence generation, Allocation concealment, Blinding y Incomplete Outcome Data Addressed	I <sup>2</sup>	Si	No <sup>a</sup>	No mostrado	Si
Minneci et al., 2009[82]	Tratamiento con corticoides	Control (no tratamiento corticoides)	MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library	Escala de Jadad	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si
Jones et al., 2008[83]	Estrategia de resucitación cuantitativa	Tratamiento estándar	Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE y CINHAL	Appropriate patient selection y concealment de allocation	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si
Kreymann et al., 2007[84]	Inmunoglobulina policlonal como terapia adyuvante	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library	Ryomization, Analysis, Blinding, Patient selection, Comparability de groups al baseline, Extent de follow-up, Treatment protocol, Cointerventions y Outcomes	Method de Der Simonian y Laird	Si	Si	No	Si
Cruz et al., 2007[85]	Hemoperfusión con PMX-F (polimixina B)	Tratamiento convencional	PUBMED y Cochrane Collaboration Database	Escala de Jadad	Chi-cuadrado	Si <sup>a</sup>	Si	Funnel plot	Si
Lauply et al., 2007[86]	Tratamiento con inmunoglobulina policlonal intravenosa	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE y CENTRAL	Allocation Concealment, Blinding, Intention-to-Treat Analysis, Overall Quality Score y Mortality Outcome	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si	Si	Funnel plot y Test de Egger	Si

Referencia	Intervención	Control	Fuentes de información	Calidad evaluada	Heterogeneidad	Subgrupos/meta-regresión análisis	Análisis sensibilidad	Sesgo de publication	Diagrama de flujo
Turgeon et al., 2007[87]	Tratamiento con inmunoglobulina policlonal	Placebo o no intervención	MEDLINE y CENTRAL	Escala de Jadad	Chi-cuadrado y I <sup>2</sup>	Si <sup>a</sup>	No <sup>a</sup>	No mostrado	Si
Annane et al., 2004[88]	Tratamiento con corticoides	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane infectious diseases, Cochrane central	Método Cronin	Chi-cuadrado	Si	No	Funnel plot	No
Cronin et al., 1995[89]	Tratamiento con corticoides	Tratamiento convencional	MEDLINE, EMBASE	Methodological quality assessment	Método de Fleiss	Si	Si	No	Si
Lefering et al., 1995[90]	Tratamiento con corticoides	Tratamiento convencional	MEDLINE	33-part questionnaire designed by Evans y Pollock	Métodos de Cochran y Berlin	Si	No	No	No

Abreviaturas: CINAHL, Cumulative Index to Nursing y Allied Health Literature; ICHUSHI, Igaku Chuo Zasshi; LILACS, Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews y Meta-Analyses; CENTRAL, Cochrane Central Register de Controlled Trials;

<sup>a</sup>, Siguiendo las declaraciones de la Cochrane Library “El análisis de sensibilidad es confundido en ocasiones con el análisis de subgrupos. Aunque algunos análisis de sensibilidad implican restringir el análisis a un subconjunto de la totalidad de los estudios, los dos métodos difieren en dos cosas. Primero, el análisis de sensibilidad no implica estimar el efecto de la intervención eliminando un estudio del análisis, mientras que en el análisis de subgrupos, las estimaciones se realizan para cada subgrupo. Segundo, en el análisis de sensibilidad, se hacen comparaciones informales entre diferentes maneras de estimar lo mismo, mientras que en el análisis de subgrupos, las comparaciones estadísticas se hacen a través de los subgrupos”; en esta revisión los autores mezclan estos conceptos (análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos).





## Anexo 2. Resumen de la información extraída de los ítems del Overview Quality Assessment Questionnaire.

Referencia/item OQAQ	Fuentes de información	Búsqueda	Criterios Inclusión y exclusión	Sesgo de selección	Validez (registrada)	Validez (evaluada)	Combinación de estudios (registrado)	Combinación de estudios (evaluado)	Conclusiones	Calidad general
Fang et al., 2019[57]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Li et al., 2018[58]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Zou et al., 2018[59]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Parcial <sup>a</sup>	Si	2
Kuriyama et al., 2018[60]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Fujii et al., 2018[61]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Wang et al., 2017[62]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Parcial <sup>a,b,c</sup>	Si	1
Sjövall et al., 2017[63]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>a</sup>	Si	6
Xu et al., 2016[64]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>b</sup>	Si	6
Angus et al., 2015[65]	Si	Si	Si	Si	Si	Si <sup>d</sup>	Si	Si	Si	7
Rusconi et al., 2015[66]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Parcial <sup>e</sup>	Parcial <sup>a,c</sup>	Si	2
Chelkeba et al., 2015[67]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Volbeda et al., 2015[68]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>a,b</sup>	Si	5
Zarychanski et al., 2015[69]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>a</sup>	Si	6
Jiang et al., 2014[70]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	3
Lv et al., 2014[71]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	3
Patel et al., 2014[72]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Xu et al., 2014[73]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Parcial <sup>c</sup>	Si	2
Zhou et al., 2013[74]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>a</sup>	Si	6

Referencia/item OQAQ	Fuentes de información	Búsqueda	Criterios Inclusión y exclusión	Sesgo de selección	Validez (registrada)	Validez (evaluada)	Combinación de estudios (registrado)	Combinación de estudios (evaluado)	Conclusiones	Calidad general
Prkno et al., 2013[75]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Parcial <sup>c,f</sup>	Si	2
Lai et al., 2013[76]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	3
Martí-Carvajal et al., 2012[77]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Latour-Pérez et al., 2011[78]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Vasu et al., 2010[79]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Parcial <sup>b,c</sup>	Si	2
Sligl et al., 2009[80]	Si	Si	Si	Si	Si	Si <sup>d</sup>	Si	Parcial <sup>b,g</sup>	Si	5
Annane et al., 2009[81]	Si	Si	Si	Si	Si	Si <sup>d</sup>	Si	Parcial <sup>a,h</sup>	Si	5
Minneci et al., 2009[82]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	3
Jones et al., 2008[83]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Kreymann et al., 2007[84]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>b</sup>	Si	6
Cruz et al., 2007[85]	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	3
Laupland et al., 2007[86]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Turgeon et al., 2007[87]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>a,h</sup>	Si	5
Annane et al., 2004[88]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7
Cronin et al., 1995[89]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcial <sup>b</sup>	Si	6
Lefering et al., 1995[90]	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Parcial <sup>a,b</sup>	Si	1

Abreviaturas: OQAQ, Overview Quality Assessment Questionnaire.

- Fuentes de información: ¿Los métodos de búsqueda utilizados para responder a la pregunta planteada fueron recogidos en el estudio?
  - Búsqueda: ¿La búsqueda de información se realizó de forma razonablemente exhaustiva?
  - Criterios de inclusión y exclusión: ¿Están definidos los criterios utilizados para decidir que estudios se incluían en la revisión?
  - Sesgo de selección: ¿Se evitó el sesgo de selección en la inclusión de los estudios?
  - Datos de validación: ¿Se definieron los criterios utilizados para evaluar la validez de los estudios incluidos?
  - Evaluación de la validación: ¿Se evaluó la validez de todos los estudios a los que se hace referencia en el texto utilizando criterios adecuados?
  - Combinación de estudios (registrada): ¿Se definieron los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios relevantes (para llegar a una conclusión)?
  - Combinación de los hallazgos de los estudios: ¿Se combinaron adecuadamente los hallazgos de los estudios relevantes en relación con la pregunta principal del resumen?
  - Conclusiones: ¿Las conclusiones formuladas por el autor(es) fueron respaldadas por los datos y/o análisis presentados en la revisión?
  - Calidad general: Si la opción “No sé” se usa una o más veces en las preguntas anteriores, es probable que la revisión tenga defectos o fallos menores y es difícil descartar defectos importantes (puntuación mayor de 4). Si se usa la opción “no” en las preguntas 2, 4, 6 u 8, es probable que la revisión tenga defectos importantes (puntuación menor o igual a 3, según el número y grado de los fallos).
- <sup>a</sup>, Los autores no realizan análisis de sensibilidad; <sup>b</sup>, Los autores no estudian el sesgo de publicación; <sup>c</sup>, Los autores no realizan análisis de subgrupos/metarregresión; <sup>d</sup>, Los resultados numéricos no se muestran en el artículo, solo su interpretación; <sup>e</sup>, Los autores no indican que clase de modelo han usado (fijo o efecto randomizado); <sup>f</sup>, Los autores no indican resultados numéricos en el análisis de sensibilidad, solo su interpretación; <sup>g</sup>, Los autores no indican el resultado numérico del análisis de subgrupos/metarregresión; <sup>h</sup>, Los autores no indican el resultado numérico del análisis del sesgo de publicación, solo su interpretación; <sup>i</sup>, Los datos de la búsqueda no se recogen.





### **Anexo 3**

#### **Title page**

**Title: Quality assessment of meta-analyses evaluating randomized clinical trials to improve the prognosis of septic shock: an overview of systematic reviews.**

Running title: Meta-analyses in Septic Shock.

Authors: Patricia Llópez-Espinós<sup>1</sup>, Antonio Palazón-Bru<sup>2</sup>, Concepción Beneyto-Ripoll<sup>3</sup>, Ana María Martínez-Díaz<sup>4</sup>, Vicente Francisco Gil Guillén<sup>2\*</sup>, María de los Ángeles Carbonell-Torregrosa<sup>1,2\*</sup>.

Institutions:

1. Emergency Services, General University Hospital of Elda, Elda, Alicante, Spain.
2. Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.
3. Emergency Services, General Hospital of Almansa, Almansa, Albacete, Spain.
4. Emergency Services, University Hospital of Puerta del Mar, Cádiz, Cádiz, Spain.

\*, equal contribution.

Corresponding author: Prof. Dr. Antonio Palazón-Bru, PhD. Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain. E-mail: [antonio.pb23@gmail.com](mailto:antonio.pb23@gmail.com). Phone: +34965919449. Fax: +34965919450.

## **Abstract**

**Objective:** Clinical guidelines for the treatment of septic shock are based on the studies with the best scientific evidence, which are meta-analyses of clinical trials. However, these meta-analyses may have methodological limitations that prevent their conclusions from being extrapolated to routine clinical practice. Therefore, the objective of this study is to determine the quality of these meta-analyses through a systematic review.

**Methods:** In this systematic review, we searched MEDLINE, Scopus and EMBASE from inception to May 2019. We selected meta-analyses from clinical trials that determined the effectiveness of an intervention in reducing the incidence of mortality in patients with septic shock. All items were extracted from the Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ), which collects information from both systematic reviews and meta-analyses.

**Results:** A total of 34 studies were included. Most elements of the OQAQ were conducted satisfactorily, although 35.3% of meta-analyses did not use a quality assessment of the studies included in other analyses. Half of the studies did not fully perform the calculations required for a meta-analysis. The quality of the studies was high or very high in 52.9%.

**Conclusions:** The methods used to obtain the results should also be taken into account when recommending an intervention to treat septic shock if the evidence comes from a meta-analysis of the analyzed characteristics.

## **Keywords**

Shock, Septic; Meta-Analysis as Topic; Research Report/standards; Research Design/standards; Evidence-Based Medicine/standards.

## **Introduction**

Sepsis is a complex syndrome that is difficult to define, diagnose and treat, induced by an infectious process that triggers alterations at the tissue level with organic dysfunction [1]. Septic shock is defined as a situation in which alterations at the circulatory level and in cellular metabolism are important enough to substantially increase mortality [2-4]. Due to the great importance of this condition, it is necessary to quickly and accurately identify this clinical picture to apply diagnostic-therapeutic measures that allow us to stop and reverse the reaction of the organism to the infectious process to try to improve the survival of these patients, relying on the recommendations established in consensus documents and clinical guidelines [2-4].

These clinical guidelines, as in other conditions, are based on the best available scientific evidence, selecting those studies with the greatest degree of evidence that indicate which treatment is best to improve the prognosis of septic shock [5]. This type of studies are meta-analyses of randomized clinical trials (RCT), which undertake an exhaustive review of the literature with certain selection criteria, assess the methodological quality of the papers included and through mathematical techniques try to quantify the benefit of the intervention they are evaluating [5]. However, the fact that a meta-analysis of these characteristics is published does not imply that it has an adequate quality and may present methodological limitations that could alter the results and conclusions obtained by its authors [6,7].

Several tools are available to assess the quality of an RCT meta-analysis [8-11], along with others that assess reporting [6,12]. One such tool that analyzes quality and has been validated is the Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ), [8] used in intensive care medicine and currently applied to different disease processes [13-15]. This tool assesses various aspects in order to determine whether a meta-analysis has been performed correctly, taking into account the different aspects of both the systematic review and the meta-analysis itself [8]. In other words, by applying this scale we could determine whether RCT meta-

analyses to improve the prognosis of septic shock have been performed with scientific rigor, as it is important to extrapolate their conclusions to usual clinical practice. Accordingly, our goal is to conduct a systematic review of RCT meta-analyses that assess the effectiveness of interventions to reduce mortality in patients with septic shock.

## **Materials and methods**

### ***Protocol***

This review has been registered in the PROSPERO database with reference number CRD42018111123.

### ***Search strategy***

This study consists of a systematic review of meta-analyses of RCTs published in MEDLINE, Scopus or EMBASE before May 30, 2019 that assess the efficacy of interventions to reduce mortality in patients with septic shock. The keywords used were classified into four large groups: patient type (septic shock), study design (clinical trial and meta-analysis), treatment (therapeutics, treatment outcome, therapy and treatment) and death. Only those articles published in English or Spanish were evaluated. The statement Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses was used [12].

### ***Inclusion and exclusion criteria***

We selected all RCT meta-analyses that included at least two studies to determine the effectiveness of an intervention in reducing the incidence of mortality in patients with septic shock. Any scientific study reported as a summary, a review, or a letter to the editor was excluded from the review. Also excluded were meta-analyses that only included one RCT assessing mortality, those that considered only observational studies or did not study mortality, Bayesian or Network meta-analysis, and articles in which it was not clear that there were patients with septic shock. Finally, in meta-analyses that had an update, the most recent version



was analyzed.

### ***Study Selection and Data Extraction***

Two independent and blinded reviewers (PL and AP) assessed the titles and abstracts of extracted articles using the search strategy. Each reviewer determined which article might be suitable for the research question posed and at the end of this stage pooled their results, resolving any discrepancies by consensus. After obtaining a list of candidate articles, the same procedure was repeated for their full text. These articles were evaluated to ensure that they met all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

Also, in a paired manner and resolving any discrepancies by consensus, the following information was extracted from each meta-analysis: reference, intervention, control, information sources, quality assessment, heterogeneity, subgroup/meta-regression analysis, sensitivity analysis, publication biases and flow chart. In each of these sections it was determined how the meta-analysis had performed this aspect in the review, with the exception of the flow chart, for which it was indicated only whether it had been included in the publication.

### ***Quality assessment***

The methodological quality of the included meta-analyses was determined by applying the OQAQ. This instrument comprises 9 items that assess whether each item is performed correctly, partially, lacks information to assess it (Can't tell) or has not been taken into account in the review. These items are related to: information sources, search, inclusion and exclusion criteria, selection bias, validity (reported), validity (assessment), study combinations (reported), study combinations (assessment) and conclusions [8]. The way in which each of these items was classified was based on previous publications [14], defining whether the authors of the review carried this out correctly in: information sources (“if the review states the databases used, date of most recent searches, and some mention of search terms”), search [“if

the review searches at least two databases and looks at other sources (such as reference lists, hand searches, queries experts)”, inclusion and exclusion criteria (if the criteria used for deciding which studies to include in the overview were reported), selection bias [“if the review reports how many studies were identified by searches, numbers excluded, and gives appropriate reasons for excluding them (usually because of pre-defined inclusion/exclusion criteria)”, validity reported (if the criteria used for assessing the validity of the included studies were reported), validity assessment [“if the review reports validity assessment and did some type of analysis with it (e.g. sensitivity analysis of results according to quality ratings, excluded low-quality studies, etc.)”], study combinations reported (“for studies that did qualitative analysis, if there is some mention that quantitative analysis was not possible and reasons that it could not be done, or if 'best evidence' or some other grading of evidence scheme used”), study combinations assessment (“if the review performs a test for heterogeneity before pooling, does appropriate subgroup testing, appropriate sensitivity analysis, or other such analysis”) and conclusions (“if the conclusions made by the author(s) were supported by the data and/or analysis reported in the overview”). If the corresponding item was not completed in full, it was assessed as partially complete [14].

After scoring each of these nine questions, an overall assessment of the quality of the meta-analysis is given (item number 10). This evaluation has a numerical value that ranges between 1 and 7 points, which are interpreted as follows: the revision has minimal flaws when it has a score between 6 and 7, minor flaws between 4 and 6, major flaws between 2 and 4, and extensive flaws between 1 and 2. Due to the fact that these are not disjointed groups, we cannot classify quality, so it is expressed numerically. For this, the following rule was used: "If the "Can't tell" option is used one or more times in the preceding questions, a review is likely to have minor flaws at best, and it is difficult to rule out major flaws (i.e. a score of 4 or less). If the "No" option is used in Question 2, 4, 6 or 8, the review is likely to have major flaws (i.e. a

score of 3 or less, depending on the number and degree of the flaws)" [14].

### ***Statistical analysis***

A descriptive analysis was carried out of the information extracted and of the items of the OQAQ [8], determining absolute and relative frequencies.

### **Results**

Of a total of 317 scientific studies found in the three databases analyzed (24 in MEDLINE, 185 in Scopus and 108 in EMBASE), 217 remained after eliminating duplicates (Figure 1). Of these, 60 articles were analyzed in full text [16-75]. In this analysis, 26 were eliminated, [16-41] with the following causes of exclusion: only one RCT included (n=7) [16-22], no scientific paper (n=4), [23-26] no meta-analysis of RCTs (n=6), [27-32] mortality not assessed (n=4), [33-36] Bayesian meta-analysis (n=1), [37] network meta-analysis (n=1), [38] an update was available (n=1), [39] and patients without septic shock (n=2) [40,41].

Table 1 shows the information extracted for each study. By way of description, great variability was seen in the type of intervention analyzed and this was generally compared with a standard care or placebo. In the databases studied by the different articles, MEDLINE was considered in most of them, followed by EMBASE and the Cochrane Library. Regarding quality, although different types of scales were used, the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool was the predominant one [76]. Heterogeneity was usually determined by means of the Cochrane Q and I<sup>2</sup> statistics. Most carried out subgroup and sensitivity analyses, although some of them confused these two concepts [59,66,70,72]. Finally, the flow chart was provided by almost all the included works.

Table 2 shows the individual assessment of the studies using OQAQ, including justification if partially met. By way of summary (Figure 2), most of the elements of the OQAQ were satisfactorily performed by the meta-analyses studied. By contrast, 35.3% of the articles

did not use the quality of the studies included in other analyses, such as sensitivity, subgroups, etc. It is also noteworthy that half of the studies did not fully perform the calculations required for a meta-analysis ("if the review performs a test for heterogeneity before pooling, does appropriate subgroup testing, appropriate sensitivity analysis, or other such analysis") [14]. Finally, when we analyzed the overall score of the reviews included in our study, we found that 35.3% of the articles obtained the maximum score [42,43,45,46,50,52,57,62,63,68,71,73], 17.6% had 6 points in the OQAQ [48,49,54,59,69,74], 11.8% had 5 points [53,65,66,72], and the rest had a score less than or equal to 3.

## **Discussion**

### ***Summary***

This systematic review analyzed a total of 34 meta-analyses evaluating the effect of an intervention on mortality in patients with septic shock. The quality was determined using the OQAQ tool [8]. After analyzing the results, we found that almost half were of high quality and approximately 40% were of low quality. The OQAQ items that were least taken into account by the authors of the meta-analyses were: the assessment of study combinations and the assessment of validity.

### ***Strengths and limitations***

The main strength of this study is the research question posed, as it has great clinical relevance when selecting the best interventions for our patients, and at a methodological level it is important to know the quality of a study and not focus solely on its conclusions. In addition, as it is a systematic review, possible systematic errors were minimized by rigorously carrying out the selection of articles and their own analysis. Finally, as far as we know, this type of study has not been undertaken in septic shock.

Limitations are those related to our study design. First, we might not have considered

all published meta-analyses by analyzing only three databases (MEDLINE, Scopus and EMBASE). Second, it is possible that the authors of the selected full-text publications did not provide all the information available in the article, despite having obtained it. However, we are only analyzing the data published in the articles, along with their supplementary material.

### ***Comparison with the existing literature***

When comparing our results, we relied on any review that systematically analyzed the degree of adherence to various quality scales, including OQAQ, in any disease. The authors of these articles evaluated 22 scientific articles evaluating a total of 1387 systematic reviews where OQAQ could be applied. Overall, our results obtained much better quality indicators in all the items (>95%), except two of them (50 and 64.7%), the evaluation of validity and the combination of studies, in which we obtained results similar to those of the mentioned systematic review (60% and 66%). In the review itself, the tool *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* was also analyzed for the quality assessment of a total of 1794 systematic reviews evaluated in a total of 23 papers. Although this tool differs from the OQAQ in many of its items, there are four in common, which, as expected, obtained quality indicators similar to the OQAQ. This indicates that meta-analyses performed to assess interventions to improve the prognosis of patients with septic shock are performed more rigorously than the mean [7].

### ***Implications to clinical practice and research***

Concerning clinical practice, the results of this study are important, because if we base our therapeutic choice for the management of a patient with septic shock on a meta-analysis that was not carried out correctly, we will not have the best scientific evidence in favor of such an intervention. In other words, we must be very cautious and determine whether the study with the best evidence, the meta-analysis, actually has it in that particular case, since the fact that it has this type of design does not imply that the authors have rigorously followed all its stages. On the other hand, when the meta-analysis itself presents high quality standards, we have

strong evidence in favor of using the intervention studied, and this would, if it were a beneficial intervention, improve the prognosis of our patients. In our case, this occurred in the following interventions: corticosteroid therapy, liberal fluid therapy, polymyxin B hemoperfusion, combination therapy (combination of two or more antibiotics), early goal-directed therapy, heparin, pooled human albumin solutions, blood purification technique, human recombinant activated protein C, high dose of continuous renal replacement therapies, quantitative resuscitation strategy and therapy with polyclonal immunoglobulin [42,43,45,46,48-50,52,54,57,59,62,63,68,69,71,73,74].

As implications for future research, the authors of this paper recommend that further systematic reviews of these characteristics be carried out. These studies would greatly assist in making clinical decisions and developing treatment guidelines for any disease, as it is important to summarize the studies with the highest degree of evidence, provided they are carried out correctly.

### ***Conclusions***

Following the systematic analysis of 34 meta-analyses of clinical trials to assess interventions that improve the prognosis of septic shock, it was determined that approximately only half of these have only high quality standards, based on OQAQ. This should be taken into account when recommending or not recommending a particular intervention, since the fact that a study is a meta-analysis does not necessarily guarantee that it has been performed correctly in its entirety and thus could present methodological limitations. This type of review should be applied to other diseases to thereby improve clinical decision making.

### **Transparency section**

#### ***Declaration of funding***

No external funding was received for this study.

***Declaration of financial/other relationships***

None

***Author contributions***

PL designed the study, performed the systematic review and drafted the manuscript; AP helped design the study, performed the systematic review and reviewed critically the manuscript; CB, AMM, VFG and MAC participated in the study design and reviewed critically the manuscript.

All the authors approved the final version of the text to be submitted for publication.

***Acknowledgments***

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for their help with the English version of the text.



## References

1. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, et al; Grupo de Trabajo de Sepsis. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments. *Med Intensiva* 2007; **31**: 375-387.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **23**: 801-810.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **23**: 775-787.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **23**: 762-774.
5. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011; **128**: 305-310.
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; **354**: 1896-1900.
7. Pussegoda K, Turner L, Garritty C, et al. Systematic review adherence to methodological or reporting quality. *Syst Rev* 2017; **6**: 131.
8. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; **44**: 1271-1278.
9. Whiting P, Savović J, Higgins JP, et al; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016; **69**: 225-234.



10. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; **7**: 10.
11. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (RAMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010; **4**: 84-91.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000097.
13. Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, et al. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Crit Care* 2005; **9**: R575-582.
14. Polen MR, Whitlock EP, Wisdom JP, et al. Screening in Primary Care Settings for Illicit Drug Use: Staged Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 58, Part 1. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0024.) AHRQ Publication No. 08-05108-EF-s. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, January 2008.
15. Furlan AD, Clarke J, Esmail R, et al. A critical review of reviews on the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2001; **26**: E155-E162.
16. Dupuis C, Sonnevile R, Adrie C, et al. Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017; **7**: 5.
17. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; **38**: 668-678
18. D'Aragon F, Belley-Cote EP, Meade MO, et al; Canadian Critical Care Trials Group. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review. *Shock* 2015; **43**: 530-539.

19. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008; **8**: 1.
20. Dumagay JA, Dagang DJ. Ephinephrine versus Standard Treatment (Norepinephrine/Dopamine) as Vasopressor Therapy in Adults with Septic Shock: A Meta-Analysis. *Acta Med Philipp* 2011; **45**: 61-68.
21. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 2017; **376**: 2223-2234.
22. Boyer A, Chadda K, Salah A, et al. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: Effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; **44**: 309-318.
23. Holst LB. Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J* 2016; **63**: B5209.
24. Katsios C, Doumouras A, Shaefi S, et al. Conservative fluid strategies decrease mortality in sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2016; **44**: 92.
25. Uchiyama N, Nishimura N, Jinta T, et al. Efficacy of corticosteroids on survival in patients with sepsis and septic shock: Meta-analysis. *Critical Care* 2009; **13 (Suppl 1)**: P324.
26. Qiu P, Cui X, Sun J, et al. Selective tumor necrosis factor inhibitors' effect on survival in septic shock: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**: A6002.
27. Zhang Z. Antipyretic therapy in critically ill patients with established sepsis: a trial sequential analysis. *PLoS One* 2015; **24**: e0117279.
28. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; **15**: R144
29. Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of

appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 4851-4863

30. Tigabu BM, Davari M, Kebriaeezadeh A, et al. Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *J Crit Care* 2018; **48**: 153-159

31. Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 4851-4863

32. Williamson DR, Lapointe M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and low-dose glucocorticoids in the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy* 2003; **23**: 514-525.

33. 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; **106**: 528-536

34. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care* 2013; **17**: R96

35. Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al. Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock: clinical effectiveness, cost-effectiveness and value of a further randomised controlled trial. *Crit Care* 2014; **18**: 649.

36. Mou Z, Lv Z, Li Y, et al. Clinical Effect of Shenfu Injection in Patients with Septic Shock: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; **2015**: 863149.

37. Moran JL, Graham PL, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care* 2010; **14**: R134.

38. Bansal M, Farrugia A, Balboni S, et al. Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis - a network meta-analysis of alternative therapies. *Curr Drug Saf* 2013; **8**: 236-245
39. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 47-56.
40. Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Sepsis-Induced Coagulopathy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019; **119**: 56-65
41. Lu C, Sharma S, McIntyre L, et al. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care* 2017; **7**: 58.
42. Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019; **179**: 213-223.
43. Li D, Li X, Cui W, et al. Liberal versus conservative fluid therapy in adults and children with sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **12**: CD010593.
44. Zou Y, Ma K, Xiong JB, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality among patients with septic shock: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sao Paulo Med J* 2018; **136**: 421-432.
45. Kuriyama A, Katsura M, Urushidani S, et al. Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 2018; **6**: 206
46. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; **44**: 167-178.
47. Wang B, Chen R, Guo X, et al. Effects of levosimendan on mortality in patients with septic

shock: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 100524-100532.

48. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 2017; **74**: 331-344.

49. Xu JY, Chen QH, Liu SQ, et al. The Effect of Early Goal-Directed Therapy on Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg* 2016; **123**: 371-381

50. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med* 2015; **41**: 1549-1560.

51. Rusconi AM, Bossi I, Lampard JG, et al. Early goal-directed therapy vs usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2015; **10**: 731-743.

52. Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, et al. Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Crit Care Med* 2015; **19**: 401-411.

53. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; **41**: 1220-1234.

54. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al; Canadian Critical Care Trials Group. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; **43**: 511-518.

55. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; **9**: e114666.

56. Lv S, Han M, Yi R, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy for patients with sepsis: a systematic meta-

analysis. *Int J Clin Pract.* 2014; **68**: 520-528.

57. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality.

*BMJ* 2014; **349**: g4561.

58. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials.

*Crit Care* 2014; **18**: 702.

59. Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials.

*Crit Care Med* 2013; **41**: 2209-2220.

60. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis.

*Crit Care* 2013; **17**: R291.

61. Lai PS, Matteau A, Iddriss A, et al. An updated meta-analysis to understand the variable efficacy of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis and septic shock.

*Minerva Anestesiol* 2013; **79**: 33-43.

62. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Human recombinant activated protein C for severe sepsis.

*Cochrane Database Syst Rev* 2012; **3**: CD004388.

63. Latour-Pérez J, Palencia-Herrejón E, Gómez-Tello V, et al. Intensity of continuous renal replacement therapies in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis.

*Anaesth Intensive Care* 2011; **39**: 373-383.

64. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials.

*J Intensive Care Med* 2012; **27**: 172-178.

65. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis.

*Clin Infect Dis* 2009; **49**: 93-101.

66. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; **301**: 2362-2375.
67. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, et al. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009; **15**: 308-318.
68. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network investigators. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2734-2739.
69. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; **35**: 2677-2685.
70. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; **11**: R47.
71. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; **35**: 2686-2692.
72. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 193-203.
73. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; **329**: 480.
74. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; **23**: 1430-1439.
75. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; **23**: 1294-1303.
76. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in

randomised trials. *BMJ* 2011; **343**: d5928.





## Figure legends

Figure 1: PRISMA flow chart of the systematic review.

Abbreviations: PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT, Randomized Clinical Trial.

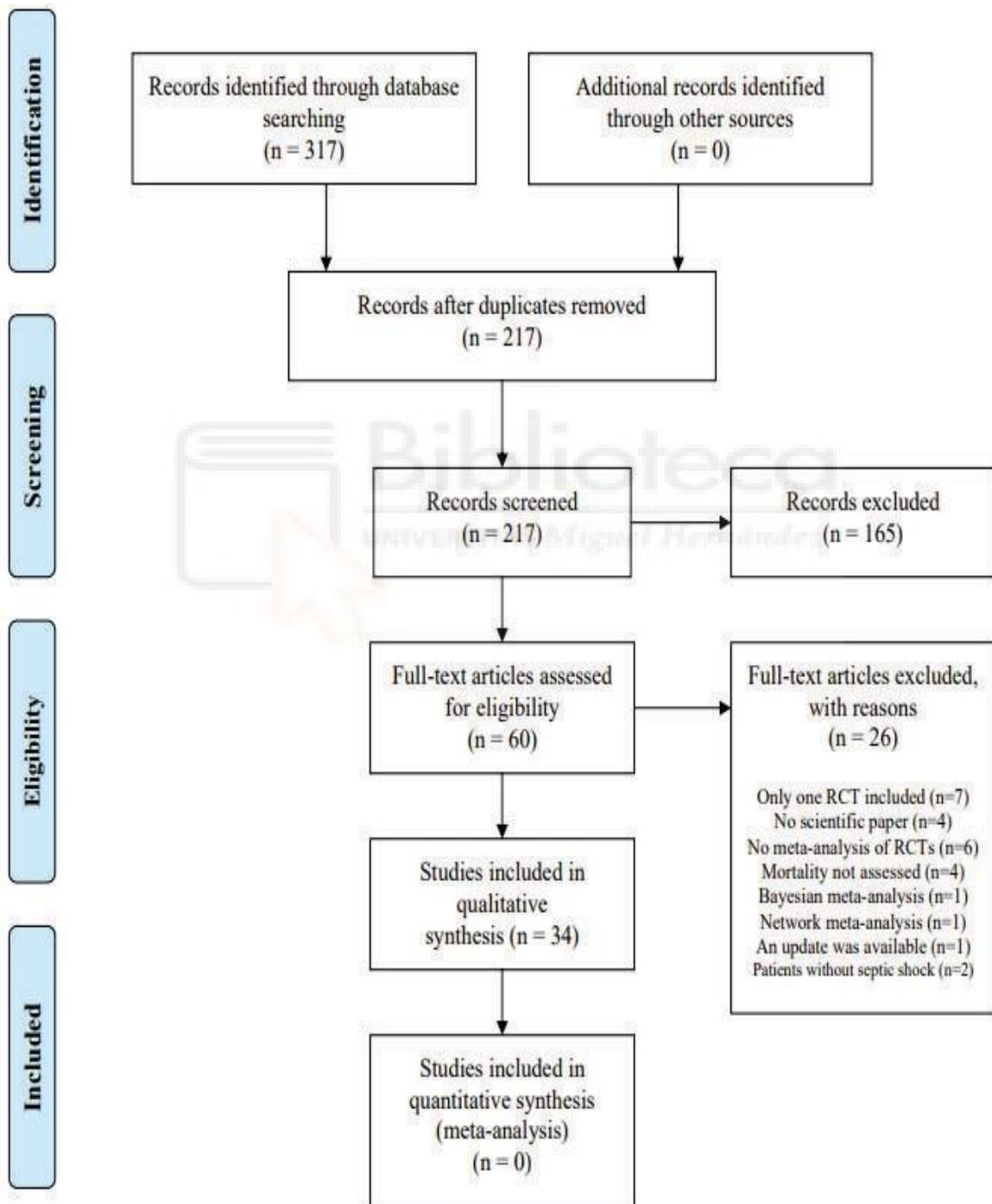
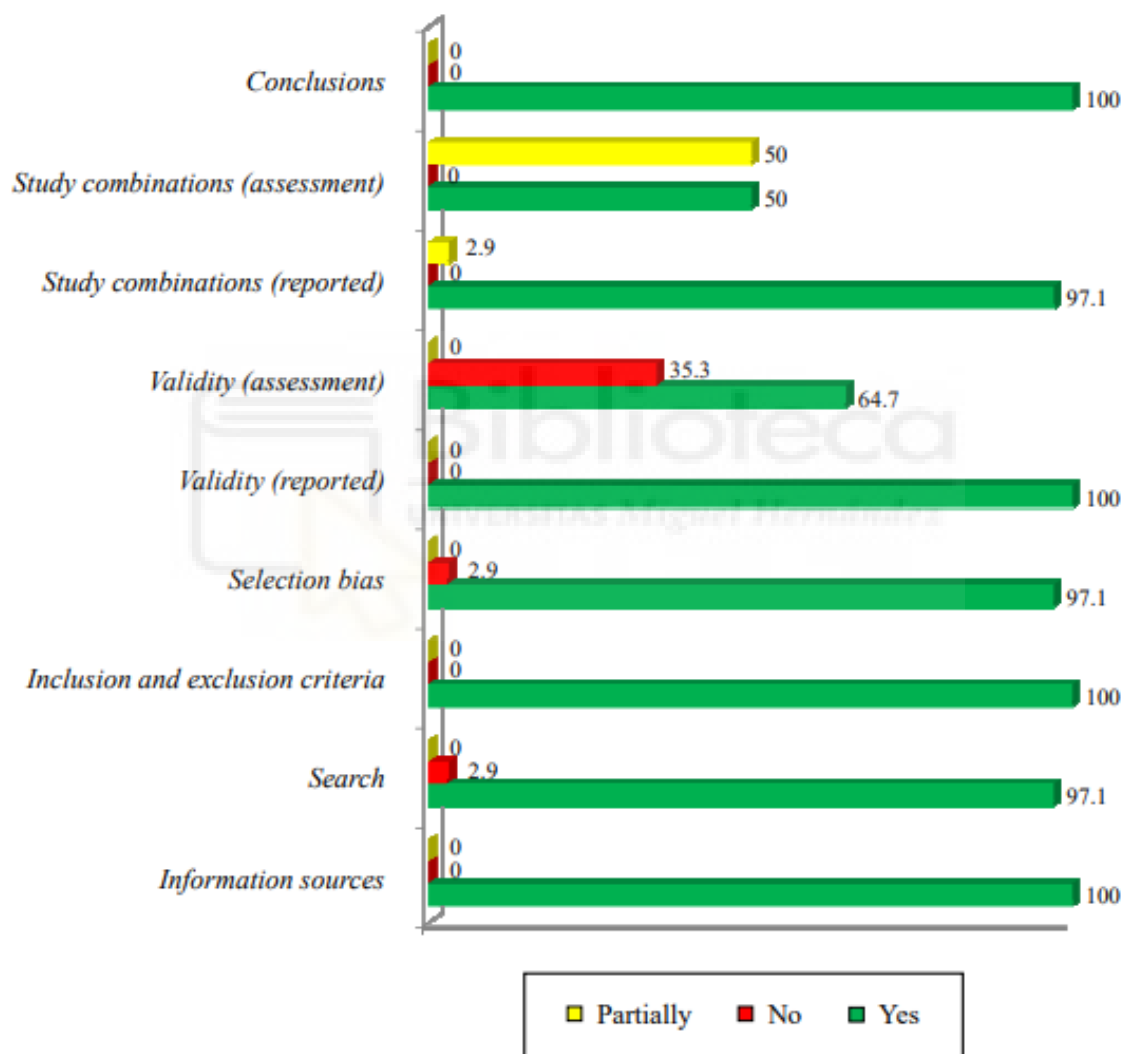


Figure 2: Overview Quality Assessment of the included meta-analysis in our systematic review (OQAQ items).

Abbreviations: OQAQ, Overview Quality Assessment Questionnaire.



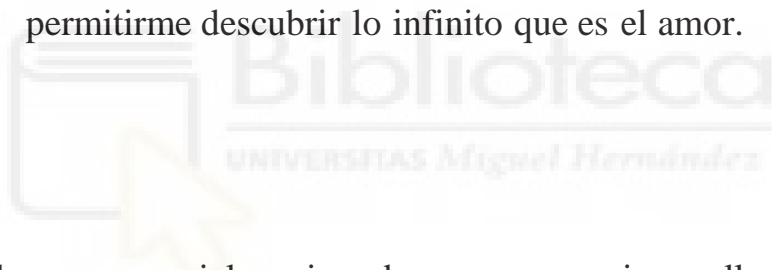


### **13. AGRADECIMIENTOS**



En especial a mi marido Fernando, por su incondicional apoyo durante este largo viaje. Por su paciencia y comprensión y por compartir su vida conmigo.

A mis hijos, Jorge y Alba por hacerme un poquito más feliz cada día y permitirme descubrir lo infinito que es el amor.



Y a mis padres, en especial a mi madre, porque gracias a ellos he llegado hasta aquí y soy lo que soy. Se que estarías muy orgullosa de mi. Te echo de menos.



Mis agradecimientos:

A Antonio Palazón Brú, por hacer posible este trabajo y guiarme a lo largo de este camino. Sin ti habría estado perdida. Gracias por hacerlo posible.

A M<sup>a</sup> Ángeles Carbonell Torregrosa, por estar siempre dispuesta a ayudarme y orientarme y por aportar su experiencia para mejorar este trabajo

A Vicente Gil Guillén, por apoyarme en llevar a cabo este proyecto.

Y en especial a Concepción Beneyto Ripoll, amiga y compañera en este viaje. Porque gracias a ella he podido llegar al final. Gracias por tu amistad, tu apoyo y tus consejos  
Me alegra haber coincidido contigo en esta aventura.





“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo  
Y no en el resultado.  
Un esfuerzo total es una victoria completa.”

M. Gandhi







