

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Enfermedad Meningocócica - 2017

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
MÉTODOS.....	3
Formato de la Tabla SoF.....	4
RESULTADOS	5
Pregunta 1.- Rifampicina versus cefalosporina de 3era generación para prevenir casos después de contacto con una persona con enfermedad meningocócica.....	5
Pregunta 2.- Azitromicina versus rifampicina para prevenir casos después de contacto con una persona con enfermedad meningocócica.....	10
Pregunta 3 - Cefixima para para prevenir casos después de contacto con una persona con enfermedad meningocócica	14
Pregunta 4 - Ciprofloxacino ara para prevenir casos después de contacto con una persona con enfermedad meningocócica	18
Pregunta 5.....	22
Pregunta 6.- Punción lumbar en sospecha de enfermedad meningocócica sin signos de meningitis ...	23
Pregunta 7.....	25
Pregunta 8.....	26
Pregunta 9.- Administración precoz de antibióticos parenterales ante sospecha de enfermedad meningocócica	27
Pregunta 10.- Administración precoz de antibióticos parenterales ante sospecha de enfermedad meningocócica	31
PREGUNTA 11.- Corticoides para meningitis meningocócica.....	33
PREGUNTA 12.- Corticoides para sepsis meningocócica	40

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* (Resumen de resultados) con el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC (CEUC) llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (https://love.epistemonikos.org/#/diseases/meningococcal_disease/about), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas *Summary of Findings Tables* con el método GRADE.

Se recibió un total de 12 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.
- 3- **Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
 - a. Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.

- b. Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.

Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.

- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.
- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1.- RIFAMPICINA VERSUS CEFALOSPORINA DE 3ERA GENERACIÓN PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En niños y adultos en contacto con casos con Enfermedad Meningocócica ¿Se debe administrar como quimioprofilaxis Rifampicina en comparación a Ceftriaxona?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos) (Utilizado como evidencia indirecta)

Contacto con casos

- ↳ Contactos en la casa
- ↳ Niños o estudiantes que asistieron al mismo jardín infantil o escuela
- ↳ Personas que compartieron vaso con un caso
- ↳ Personas que compartieron transporte (por ej. avión, barco, bus o auto)

Portadores faríngeos

INTERVENCIÓN

Antibióticos

- ↳ Rifampicina

COMPARACIÓN

Cualquiera

Cefalosporinas de tercera generación.

- ↳ Ceftriaxona

Cefixime

DESENLACES

Disminución de portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta), Disminución de casos, y efectos adversos

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone:

- Utilizar el estimador del efecto de la población más amplia: Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos), manteniendo la población original para la estimación del riesgo basal.
- Ampliar la intervención a cefalosporinas de 3era generación, es decir incluir ceftriaxona + cefixime por su similitud clínica.
- En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (Core Outcomes Set - COS) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas (Mortalidad, ocurrencia de infección por meningococo, efectos adversos, erradicación de portación faríngea, ocurrencia de recaída y recolonización, ocurrencia de cepas resistentes), y la opinión del equipo

metodológico, en consulta con el experto clínico se seleccionó disminución de casos (desenlace sustituto: disminución de portadores) y efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas entre los años 2005 a 2016, las cuales incluyen 3 estudios (4-9), realizados entre los años 1988 a 2000; todos los estudios corresponden a ensayos controlados aleatorizados. Mediante la revisión de guías clínicas pertinentes se identificaron 2 estudios primarios, no incluidos en ninguna revisión sistemática, que evaluaban cefalosporina de tercera generación (cefexime). Uno de ellos corresponde a un ensayo controlado aleatorizado.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Pregunta	Revisiones sistemáticas	Estudios primarios
Pregunta sugerida	3 [1-3]	4 estudios aleatorizados (7 referencias)[4-10]

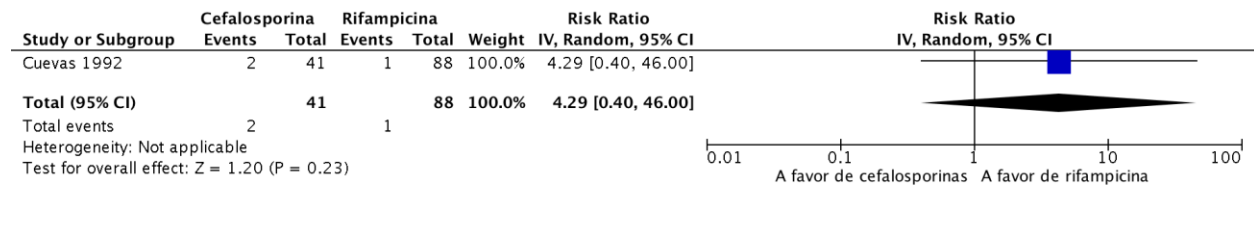
Ver resultados de “[Link a la pregunta en L-OVE](#)” en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

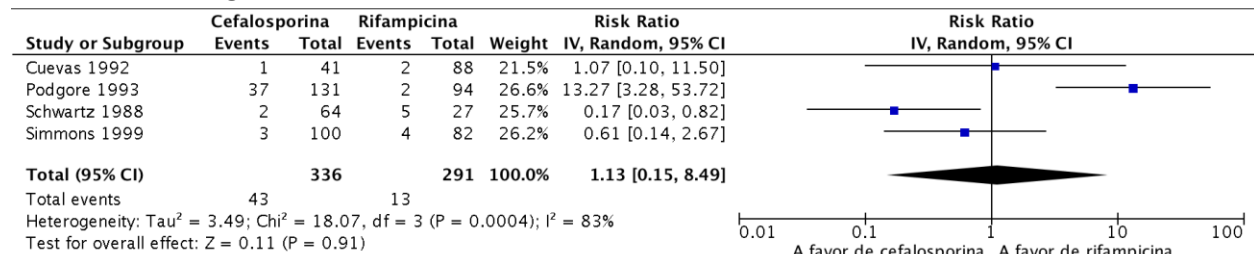
Ninguna revisión sistemática identificada incluyó todos los estudios primarios relevantes, por lo que se rehízo el metanálisis

Metanálisis

Mortalidad



Erradicación faríngea



Efectos adversos

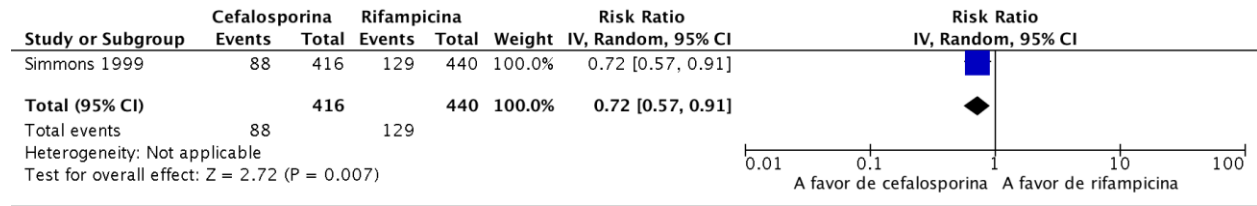


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RIFAMPICINA VERSUS CEFALOSPORINA DE 3ERA GENERACIÓN PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Pacientes en contacto con una persona con enfermedad meningocócica					
Intervención	Cefalosporina de 3era generación (ceftriaxona o cefixime)					
Comparación	Rifampicina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON rifampicina	CON cefalosporina	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	1 estudio [6] (129 pacientes)	Tres muertes (una en el grupo rifampicina y dos en el grupo ceftriaxona). Ninguna asociada a enfermedad meningocócica.			--	--
Casos de enfermedad meningocócica (calculado a partir de erradicación de portación faríngea)	RR 1,13 (0,15 a 8,49) 4 estudios [4,6,8,10] (627 pacientes)	Alto riesgo (por ej. niños en contacto con un caso en su domicilio)			⊕○○○ ^{1,2,3,4} Muy baja	No está claro si existen diferencias entre rifampicina y cefalosporinas de tercera generación porque la certeza de la evidencia es muy baja.
		110 por 100.000	124 por 100.000	14 más (93 menos a 824 más)		
		Riesgo moderado (por ej. niños en contacto con un caso en jardín infantil o colegio)				
		20 por 100.000	23 por 100.000	3 más (17 menos a 150 más)		
		Riesgo bajo (Personas expuestas en vía pública o locomoción colectiva)				
		4 por 100.000	5 por 100.000	1 más (3 menos a 30 más)		
Efectos adversos**	RR 0,72 (0,57 a 0,91) 1 estudio [8] (856 pacientes)	212 por 1000	152 por 1000	60 menos (19 a 91 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La rifampicina se asocia a una mayor cantidad de efectos adversos comparado con cefalosporinas de 3era generación.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON rifampicina** están basados en un estudio [11]. En el caso de riesgo alto (niños en contacto en el hogar) se reportó que, de 5112 niños expuestos a un niño afectado, 33 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque 0,645%) sin profilaxis efectiva. En el riesgo moderado (niños en contacto en jardín infantil o colegio) de 18,160 personas expuestas, 18 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque de 0,099%). Finalmente, no se encontró información sobre el riesgo en el grupo con bajo riesgo (personas en contacto en transporte público, o personas que compartieron el vaso con un contacto), por lo que se utilizó un valor hipotético de un 20% del riesgo que presenta el grupo de riesgo moderado. Estimando un RR 0,17 de rifampicina vs placebo [3], la estimación del riesgo en pacientes que reciben profilaxis con rifampicina, en el de riesgo alto es de 0,11%, en el de riesgo moderado de 0,02% y en el de riesgo bajo de 0,004%. El riesgo **CON cefalosporinas** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

** Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que en cada extremo del intervalo de confianza podría involucrar una decisión diferente.

² Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados. Estos no describieron la forma de aleatorización, ocultamiento de secuencia ni ciego de pacientes/tratantes e investigadores.

³ Se disminuyó en un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el efecto relativo corresponde al desenlace sustituto "erradicación faríngea". Además, existe incertidumbre en la estimación del riesgo basal, el cual proviene de un estudio con limitaciones. Además, el grueso del riesgo se observó en niños que estuvieron en contacto con otros niños, o en las madres de niños enfermos

⁴ Existe inconsistencia entre los distintos estudios (I²=83%)

Fecha de elaboración de la tabla: 2 de Agosto de 2017

Referencias

1. Abdelhamid AS, Loke YK, Abubakar I, Song F. Antibiotics for eradicating meningococcal carriage: Network meta-analysis and investigation of evidence inconsistency. *World Journal of Meta-Analysis*. 2016;4(4):77-87.
2. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(3):172-81.
3. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10(10):CD004785.
4. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections: principles of and application to meningococcal infections. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13 Suppl 2:S170-3.
5. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'ashi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 1988;1(8597):1239-42.
6. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(3):728-31
7. Hart CA, Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS. The use of ciprofloxacin to eradicate oropharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*: a preliminary report. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. 1992;11:167.
8. Simmons G, Jones N, Calder L. Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(6):909-11.
9. Simmons G, Jones N, Calder L. Comparison of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis* (abstract). *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1999;29:587.
10. Podgore JK, Girgis NI, El-Refai M, Abdel-Moneim A. A double-blind randomized trial of cefixime compared to rifampin in the eradication of meningococcal pharyngeal carriage in a closed population. *Journal of Tropical Medicine JTM*. 1993;2(5):41-45
11. De Wals, Philippe, et al. "Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts." *Journal of Infection* 3 (1981): 53-61.

PREGUNTA 2.- AZITROMICINA VERSUS RIFAMPICINA PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA.

Pregunta solicitada: En niños en contacto con casos con enfermedad meningocócica ¿Se debe administrar como quimioprofilaxis con azitromicina en comparación a rifampicina?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes en riesgo, contacto con casos y portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta)

Contacto con casos

- ↳ Contactos en la casa
- ↳ Niños o estudiantes que asistieron al mismo jardín infantil o escuela
- ↳ Personas que compartieron vaso con un caso
- ↳ Personas que compartieron transporte (por ej. avión, barco, bus o auto)

Portadores faríngeos

Subgrupo: Niños

INTERVENCIÓN

Macrólidos

- ↳ Azitromicina

COMPARACIÓN

Rifampicina

DESENLACES

Disminución de portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta) →
Disminución de casos; Efectos adversos.

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone:

- Utilizar el estimador del efecto de la población más amplia: Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos), manteniendo la población original para la estimación del riesgo basal.
- En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (*Core Outcomes Set - COS*) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas (Mortalidad, ocurrencia de infección por meningococo, efectos adversos, erradicación de portación faríngea, ocurrencia de recaída y recolonización, ocurrencia de cepas resistentes), y la opinión del equipo metodológico, en consulta con el experto clínico se seleccionó disminución de casos (desenlace sustituto: disminución de portadores) y efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas entre los años 2005 a 2016 [1-3], las cuales incluyen un ensayo aleatorizado[4], publicado el año 1998.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [4]

Ver resultados de "[Link a la pregunta en L-OVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

Ninguna revisión sistemática identificada presentó la información como metaanálisis ni realizó evaluación de certeza de evidencia GRADE, por lo que hizo este proceso.

Metanálisis

Erradicación faríngea

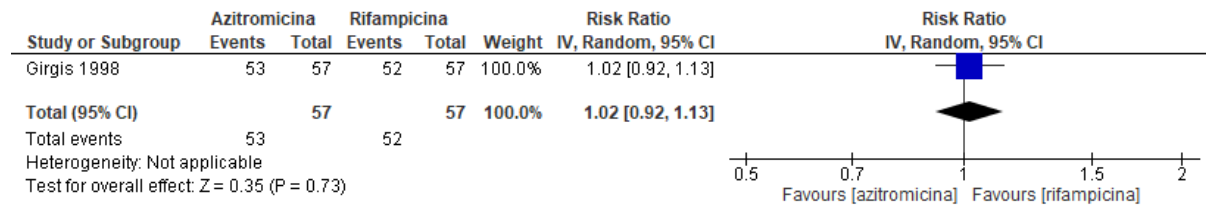


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AZITROMICINA VERSUS RIFAMPICINA PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA.						
Pacientes	Pacientes con contacto con una persona con enfermedad meningocócica					
Intervención	Azitromicina					
Comparación	Rifampicina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Rifampicina	CON Azitromicina	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	-- 1 estudio [4] (114 pacientes)	La mortalidad no fue reportada por el estudio identificado. En base a otros estudios es probablemente un evento muy infrecuente.			--	--
Casos de enfermedad meningocócica	RR 1,02 (0,92 a 1,13) 1 estudio [4] (114 pacientes)	Alto riesgo (por ej. niños en contacto con un caso en su domicilio)			⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Azitromicina y rifampicina podrían tener un efecto similar en la prevención de casos de enfermedad meningocócica
		110 por 100.000	112 por 100.000	2 pacientes más (9 menos a 14 más)		
		Riesgo moderado (por ej. niños en contacto con un caso en jardín infantil o colegio)				
		20 por 100.000	20 por 100.000	0 pacientes (2 menos a 3 más)		
		Riesgo bajo (Personas expuestas en vía pública o locomoción colectiva)				
		4 por 100.000	4 por 100.000	0 pacientes por 1000 (0 a 1 más)		
Efectos adversos	--	El estudio reporta que no hubo diferencias en la tasa de efectos adversos moderados a severos.			⊕⊕○○ ³ Baja	Azitromicina y rifampicina podrían asociarse a una tasa de eventos adversos similar, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON rifampicina** están basados en un estudio [5]. En el caso de riesgo alto (niños en contacto en el hogar) se reportó que de 5112 niños expuestos a un niño afectado, 33 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque de 0,645%) sin profilaxis efectiva. En el riesgo moderado (niños en contacto en jardín infantil o colegio) de 18,160 personas expuestas, 18 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque de 0,099%). Finalmente, no se encontró información sobre el riesgo en el grupo con bajo riesgo (personas en contacto en transporte público, o personas que compartieron el vaso con un contacto), por lo que se utilizó un valor hipotético de un 20% del riesgo que presenta el grupo de riesgo moderado. Estimando un RR 0,17 de rifampicina vs placebo [3], la estimación del riesgo en pacientes que reciben profilaxis con rifampicina, en el de riesgo alto es de 0,11%, en el de riesgo moderado de 0,02% y en el de riesgo bajo de 0,004%. El riesgo **CON cefalosporinas** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo del ensayo aleatorizado. Los pacientes e investigadores no fueron ciegos y se desconoce si hubo ocultamiento de secuencia de aleatorización.

² Se disminuyó en un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el efecto relativo corresponde al desenlace sustituto "erradicación faríngea". Además, existe incertidumbre en la estimación del riesgo basal, el cual proviene de un estudio con limitaciones. Además, el grueso del riesgo se observó en niños que estuvieron en contacto con otros niños, o en las madres de niños enfermos

³ Se disminuyó dos niveles la certeza de evidencia por indirecto ya que se infirió los efectos adversos presentados en otras poblaciones diferentes a la que tiene por objetivo esta tabla, ya que en los ensayos aleatorizados incluidos, no hubo eventos (efectos adversos moderados o severos) en ninguno de los dos grupos.

Fecha de elaboración de la tabla: 28 de Julio de 2017

Referencias

1. Abdelhamid AS, Loke YK, Abubakar I, Song F. Antibiotics for eradicating meningococcal carriage: Network meta-analysis and investigation of evidence inconsistency. *World Journal of Meta-Analysis*. 2016;4(4):77-87.
2. Fraser A, Gaftner-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2005;24(3):172-81
3. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gaftner-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10(10):CD004785.
4. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(9):816-9.
5. De Wals, Philippe, et al. "Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts." *Journal of Infection* 3 (1981): 53-61.

PREGUNTA 3 - CEFIXIMA PARA PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En población general, ¿Uso de cefixima en comparación a otros antibióticos como quimioprofilaxis de los contactos de enfermos de enfermedad Meningocócica?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes en riesgo, contacto con casos y portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta)

Contacto con casos

- ↳ Contactos en la casa
- ↳ Niños o estudiantes que asistieron al mismo jardín infantil o escuela
- ↳ Personas que compartieron vaso con un caso
- ↳ Personas que compartieron transporte (por ej. avión, barco, bus o auto)

Portadores faríngeos

INTERVENCIÓN

Cualquier antibiótico

Cefalosporinas de tercera generación

- ↳ Cefixime

COMPARACIÓN

Cualquier antibiótico

- ↳ Rifampicina

DESENLACES

Disminución de portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta) →

Disminución de casos.

Efectos adversos.

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone:

- Utilizar el estimador del efecto de la población más amplia: Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos), manteniendo la población original para la estimación del riesgo basal.
- En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (Core Outcomes Set - COS) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas (Mortalidad, ocurrencia de infección por meningococo, efectos adversos, erradicación de portación faríngea, ocurrencia de recaída y recolonización, ocurrencia de cepas resistentes), y la opinión del equipo metodológico, en consulta con el experto clínico se

seleccionó disminución de casos (desenlace sustituto: disminución de portadores) y efectos adversos

Resumen de la evidencia identificada

Mediante la revisión de guías clínicas pertinentes se identificaron 2 estudios primarios, no incluidos en ninguna revisión sistemática, evaluando otra cefalosporina de tercera generación (cefexime). Uno de ellos corresponde a un ensayo controlado aleatorizado.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	2 estudios (1 aleatorizado [1])

Ver resultados de [“Link a la pregunta en L·OVE”](#) en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

No se identificó ninguna revisión sistemática por lo que se analizaron directamente los datos del estudio primario.

Metanálisis

Erradicación faríngea

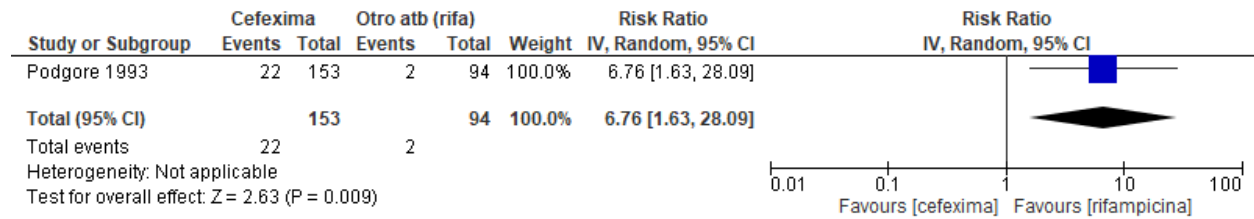


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CEFIXIMA VERSUS RIFAMPICINA PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Pacientes en contacto con una persona con enfermedad meningocócica					
Intervención	Cefixima					
Comparación	Rifampicina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON rifampicina	CON cefixima	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	-- 1 ensayo [1] (247 pacientes)	No hubo muertes en ninguno de los dos grupos			--	--
Casos de enfermedad meningocócica (calculado a partir de erradicación de portación faríngea)	RR 6,76 (1,63 a 28,09) 1 estudios [1] (247 pacientes)	Alto riesgo (por ej. niños en contacto con un caso en su domicilio)			⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Cefixima podría ser menos efectiva que rifampicina en reducir el número de casos de enfermedad meningocócica, pero la certeza de la evidencia es baja.
		110 por 100.000	744 por 100.000	634 más por 100.000 (69 a 2980 más)		
		Riesgo moderado (por ej. niños en contacto con un caso en jardín infantil o colegio)				
		20 por 100.000	135 por 100.000	115 más por 100.000 (13 a 542 más)		
		Riesgo bajo (Personas expuestas en vía pública o locomoción colectiva)				
4 por 100.000	27 por 100.000	23 más por 100.000 (3 a 108 más)				
Efectos adversos**	El ensayo aleatorizado no señaló el total de pacientes que reportó eventos adversos, pero hubo una mayor incidencia de náuseas, dolor abdominal, deposiciones blandas y diarrea en el grupo con cefixima			⊕⊕○○ ^{2,3} Baja	Cefexime podría asociarse a más efectos adversos que rifampicina, pero la certeza de la evidencia es baja.	

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR = Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **CON rifampicina** están basados en un estudio [3]. En el caso de riesgo alto (niños en contacto en el hogar) se reportó que de 5112 niños expuestos a un niño afectado, 33 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque 0,645%) sin profilaxis efectiva. En el riesgo moderado (niños en contacto en jardín infantil o colegio) de 18,160 personas expuestas, 18 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque de 0,099%). Finalmente, no se encontró información sobre el riesgo en el grupo con bajo riesgo (personas en contacto en transporte público, o personas que compartieron el vaso con un contacto), por lo que se utilizó un valor hipotético de un 20% del riesgo que presenta el grupo de riesgo moderado. Estimando un RR 0,17 de rifampicina vs placebo [4], la estimación del riesgo en pacientes que reciben profilaxis con rifampicina, en el de riesgo alto es de 0,11%, en el de riesgo moderado de 0,02% y en el de riesgo bajo de 0,004%. El riesgo **CON cefixima** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados. Este no describió la forma de aleatorización.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el efecto relativo corresponde al desenlace sustituto "erradicación faríngea". Además, existe incertidumbre en la estimación del riesgo basal, el cual proviene de un estudio con limitaciones. Además, el grueso del riesgo se observó en niños que estuvieron en contacto con otros niños, o en las madres de niños enfermos

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a la baja cantidad de eventos en ambos grupos.

Fecha de elaboración de la tabla: 28 de Octubre de 2017

Referencias

1. Podgore JK, Girgis NI, El-Refai M, Abdel-Moneim A. A double-blind randomized trial of cefixime compared to rifampin in the eradication of meningococcal pharyngeal carriage in a closed population. *Journal of Tropical Medicine JTM*. 1993;2(5):41-45.

PREGUNTA 4 - CIPROFLOXACINO ARA PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En población general ¿Uso de ciprofloxacino en comparación a otros antibióticos como quimioprofilaxis de los contactos de enfermos de enfermedad Meningocócica?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes en riesgo, contacto con casos y portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta)

Contacto con casos

- ↳ Contactos en la casa
- ↳ Niños o estudiantes que asistieron al mismo jardín infantil o escuela
- ↳ Personas que compartieron vaso con un caso
- ↳ Personas que compartieron transporte (por ej. avión, barco, bus o auto)

Portadores faríngeos

INTERVENCIÓN

Cualquier antibiótico

Quinolona

- ↳ Ciprofloxacino

COMPARACIÓN

Cualquier antibiótico

- ↳ Rifampicina

DESENLACES

Disminución de portadores faríngeos (Utilizado como evidencia indirecta) → Disminución de casos.

Efectos adversos.

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone:

- Utilizar el estimador del efecto de la población más amplia: Pacientes en riesgo (contacto con casos y portadores faríngeos), manteniendo la población original para la estimación del riesgo basal.
- En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (Core Outcomes Set - COS) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas (mortalidad, ocurrencia de infección por meningococo, efectos adversos, erradicación de portación faríngea, ocurrencia de recaída y recolonización, ocurrencia de cepas resistentes), y la opinión del equipo metodológico, en consulta con el experto clínico se

seleccionó disminución de casos (desenlace sustituto: disminución de portadores) y efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas (reportadas en 3 referencias), las cuales incluyen 2 ensayos controlados aleatorizados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1-3]
Estudios primarios	2 ensayos aleatorizados [4-5]

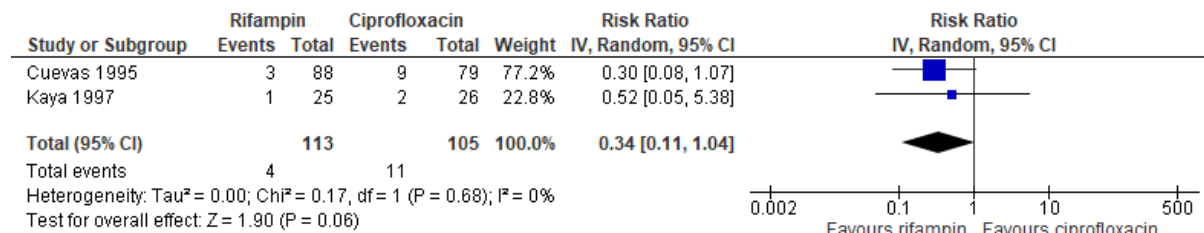
Ver resultados de "[Link a la pregunta en L-OVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

Existe una revisión sistemática [1] que incluye todos los ensayos de la matriz ([Ciprofloxacino versus rifampicina para prevención de casos secundarios después de contacto con persona con enfermedad meningocócica](#)), por lo que se decidió reutilizar su metanálisis.

Metanálisis

Falla en erradicación faríngea



Efectos adversos

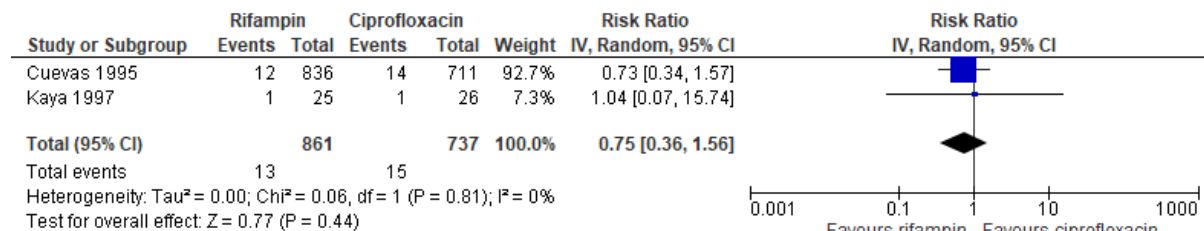


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CIPROFLOXACINO VERSUS RIFAMPICINA PARA PREVENIR CASOS DESPUÉS DE CONTACTO CON UNA PERSONA CON ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Pacientes en contacto con una persona con enfermedad meningocócica					
Intervención	Ciprofloxacino					
Comparación	Rifampicina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON rifampicina	CON ciprofloxacino	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	1 estudio [4] (1547 pacientes)	Hubo una muerte en el grupo rifampicina y ninguna en el grupo de ciprofloxacino. No fue relacionada a meningococo.			--	--
Casos de enfermedad meningocócica (calculado a partir de erradicación de portación faríngea)	RR 0,34 (0,11 a 1,04) 2 estudios [4-5] (218 pacientes)	Alto riesgo (por ej. niños en contacto con un caso en su domicilio)			⊕⊕○○ 1,2 Baja	Ciprofloxacino comparado con rifampicina podría disminuir el número de casos de enfermedad meningocócica, pero la certeza de la evidencia es baja.
		110 por 100.000	37 por 100.000	73 menos por 100.000 (98 menos a 2 más)		
		Riesgo moderado (por ej. niños en contacto con un caso en jardín infantil o colegio)				
		20 por 100.000	7 por 100.000	13 menos por 100.000 (0 a 18 menos)		
		Riesgo bajo (Personas expuestas en vía pública o locomoción colectiva)				
		4 por 100.000	1 por 100.000	3 menos por 100.000 (0 a 4 menos)		
Efectos adversos	RR 0,75 (0,36 a 1,56) 2 estudios [4-5] (1598 pacientes)	2035 por 100.000	1526 por 100.000	509 menos por 100.000 (1303 menos a 1140 más)	⊕⊕○○ 1,3 Baja	Ciprofloxacino podría asociarse a menos efectos adversos que rifampicina, pero la certeza de la evidencia es baja

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR = Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **CON rifampicina** están basados en un estudio [6]. En el caso de riesgo alto (niños en contacto en el hogar) se reportó que entre 5112 niños expuestos a un niño afectado, 33 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque 0,645%) sin profilaxis efectiva. En el riesgo moderado (niños en contacto en jardín infantil o colegio) de 18,160 personas expuestas, 18 contrajeron la enfermedad (tasa de ataque de 0,099%). Finalmente, no se encontró información sobre el riesgo en el grupo con bajo riesgo (personas en contacto en transporte público, o personas que compartieron el vaso con un contacto), por lo que se utilizó un valor hipotético de un 20% del riesgo que presenta el grupo de riesgo moderado. Estimando un RR 0,17 de rifampicina vs placebo [1], la estimación del riesgo en pacientes que reciben profilaxis con rifampicina, en el de riesgo alto es de 0,11%, en el de riesgo moderado de 0,02% y en el de riesgo bajo de 0,004%. El riesgo **CON ciprofloxacino** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados. En un ensayo (Cuevas 1995) no describió la forma de aleatorización y no fue ciego. Otro ensayo [5] la secuencia de aleatorización presenta alto riesgo de sesgo y no fue ciego.

² Se disminuyó en un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el efecto relativo corresponde al desenlace sustituto "erradicación faríngea". Además, existe incertidumbre en la estimación del riesgo basal, el cual proviene de un estudio con limitaciones. Además, el grueso del riesgo se observó en niños que estuvieron en contacto con otros niños, o en las madres de niños enfermos

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión porque a cada extremo del intervalo de confianza involucra una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: 29 de Octubre de 2017

Referencias

1. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10(10):CD004785.
2. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(3):172-81.
3. Abdelhamid AS, Loke YK, Abubakar I, Song F. Antibiotics for eradicating meningococcal carriage: Network meta-analysis and investigation of evidence inconsistency. *World Journal of Meta-Analysis*. 2016;4(4):77-87.
4. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(3):728-31.
5. Kaya A, Tasyaran MA, Celebi S, Yilmaz S. Efficacy of a single dose of ciprofloxacin vs. rifampicin in eradicating the nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 1997;27:153
6. De Wals, Philippe, et al. "Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts." *Journal of Infection* 3 (1981): 53-61.

PREGUNTA 5

Pregunta solicitada: ¿Debería usarse Cultivo nasofaríngeo vs. no hacer cultivo en niños y adultos en contacto con casos con Enfermedad Meningocócica?

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta. Se extendió la búsqueda a través de guías clínicas o síntesis amplia, pero tampoco se encontró ningún estudio pertinente.

Tabla resumen de la evidencia identificada

No aplica

Estimador del efecto

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Referencias

No aplica

PREGUNTA 6.- PUNCIÓN LUMBAR EN SOSPECHA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA SIN SIGNOS DE MENINGITIS

Pregunta solicitada: En niños y adultos con sospecha de Enfermedad Meningocócica como manejo inicial, ¿Se debe tomar punción lumbar para descartar compromiso meníngeo en comparación a hacerlo sólo en casos con semiología sugerente de compromiso meníngeo?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Sospecha de enfermedad Meningocócica

↳ Sospecha de sepsis por meningococo (NO sospecha de meningitis)

INTERVENCIÓN

Realizar punción lumbar

COMPARACIÓN

No realizar punción lumbar

DESENLACES

Mortalidad, secuelas, complicaciones de la punción lumbar (Utilizado como evidencia indirecta)

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone mantener la pregunta.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas respondiendo esta pregunta. Se identificó un estudio primario no aleatorizado en niños, no incluido en ninguna revisión sistemática.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	No encontradas
Estudios primarios	Ensayos clínicos aleatorizados=0 otros diseños=1 [1]

Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

Debido a la ausencia de revisiones sistemáticas y a la imposibilidad de calcular un estimador del efecto, se decidió preparar un resumen narrativo de los diferentes desenlaces seleccionados.

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PUNCIÓN LUMBAR EN SOSPECHA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA SIN SIGNOS DE MENINGITIS				
Pacientes	Niños con sospecha de sepsis por meningococo (sin clínica sugerente de meningitis)			
Intervención	Realización de punción lumbar			
Comparación	No realización de punción lumbar			
Desenlaces	Efecto relativo	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Mortalidad	-- 1 estudio	No hubo ninguna muerte en 43 niños con sospecha de sepsis meningocócica sin signos de compromiso de sistema nervioso central en quienes no se realizó una punción lumbar.	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	Prescindir de la punción lumbar podría no aumentar la mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica sin signos de meningitis, pero la certeza de la evidencia es muy baja.
Secuelas	-- 1 estudio	No hubo ninguna secuela en 43 niños con sospecha de sepsis meningocócica sin signos de compromiso de sistema nervioso central en quienes no se realizó una punción lumbar.	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	Prescindir de la punción lumbar podría no aumentar el riesgo de secuelas en pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica sin signos de meningitis, pero la certeza de la evidencia es muy baja.
Complicaciones de la punción lumbar	--	No reportadas en el estudio.	--	Las complicaciones de la punción lumbar no fueron medidas en el estudio.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

¹ Estudio observacional retrospectivo.

² Imprecisión: estudio con pequeño número de pacientes.

Fecha de elaboración de la tabla: 30 de Octubre de 2017

Referencias

1. Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in children with suspected central nervous system infection. BMC pediatrics. 2002;2:8

PREGUNTA 7

Pregunta solicitada: En niños y adultos con sospecha de Enfermedad Meningocócica ¿Se debe tomar hemocultivo previo al inicio de tratamiento?

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta. Se extendió la búsqueda a través de guías clínicas o síntesis amplia, pero tampoco se encontró ningún estudio pertinente.

Tabla resumen de la evidencia identificada

No aplica

Estimador del efecto

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Referencias

No aplica

PREGUNTA 8

Pregunta solicitada: En niños y adultos con sospecha de Enfermedad Meningocócica ¿Debería usarse aislamiento de gotitas en pieza individual comparado con aislamiento de gotitas solamente?

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta. Se extendió la búsqueda a través de guías clínicas o síntesis amplia, pero tampoco se encontró ningún estudio pertinente.

Tabla resumen de la evidencia identificada

No aplica

Estimador del efecto

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Referencias

No aplica

PREGUNTA 9.- ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE ANTIBIÓTICOS PARENTERALES ANTE SOSPECHA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En niños y adultos con sospecha de enfermedad meningocócica ¿Se debe administrar precozmente el antibiótico ceftriaxona (hasta 3 primeras horas desde la sospecha) en comparación a administrarlo tardíamente (más de 3 horas desde la sospecha)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica

INTERVENCIÓN

Administración precoz del antibiótico

Administración pre-hospitalaria

Administración en las primeras 3 horas

Antibiótico (cualquiera)

Antibiótico oral

Antibiótico parenteral

↳ Ceftriaxona

COMPARACIÓN

Administración menos precoz

Administración después de las primeras 3 horas

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad y complicaciones

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone ampliar la intervención a cualquier intervención orientada a administrar el antibiótico precozmente, y a cualquier tipo de antibiótico.

En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (*Core Outcomes Set - COS*) aplicables a esta pregunta. Se seleccionó aquel utilizado en las guías y revisiones analizadas (mortalidad).

Resumen de la evidencia identificada

No se encontró evidencia directa para responder la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda a preguntas más amplias, encontrando dos revisiones sistemáticas (la más reciente de 2017) que incluyen 14 estudios pertinentes [3-16], de los cuales ninguno corresponde a un ensayo controlado aleatorizado.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1-2]
Estudios primarios	14 [3-16]. Ninguno corresponde a un ensayo aleatorizado.

Ver resultados de "[Link a la pregunta en L-OVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

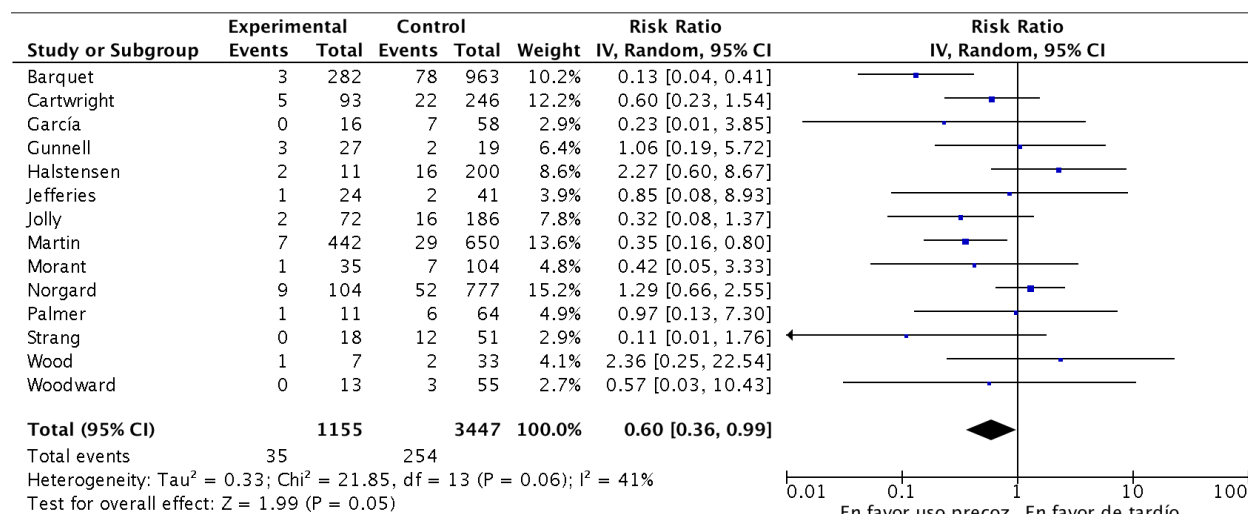
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia. Ver evidencia identificada en: [Administración prehospitalaria de los antibióticos en pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica](#).

Si bien existe una revisión sistemática Cochrane de 2017, ésta identificó sólo un estudio no aleatorizado¹ que compara 2 antibióticos en el ámbito pre-hospitalario, y no identificó ningún estudio aleatorizado o no aleatorizado respondiendo la pregunta de interés.

Por lo tanto, la matriz de la pregunta específica sobre antibióticos parenterales precoces versus tardíos es la siguiente: [Administración prehospitalaria de los antibióticos parenterales en pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica](#)

Metanálisis

Si bien existe una revisión sistemática que incluye el total de los estudios pertinentes, ésta no realizó un metanálisis por la alta tasa de heterogeneidad. Si bien esta postura es válida, también existen posturas según las cuales un metanálisis puede ser realizado en estas condiciones, por lo que procedimos a hacerlo.



¹ Estudio experimental en el cual los participantes fueron asignados a la intervención utilizando métodos no aleatorios (definición grupo Cochrane EPOC).

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE ANTIBIÓTICOS ANTE SOSPECHA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Adultos o niños con sospecha de enfermedad meningocócica					
Intervención	Antibióticos parenterales precoces (prehospitalarios)					
Comparación	Antibióticos parenterales más tardíos (intrahospitalarios)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN ATB precoz	CON ATB precoz	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,6 (0,36 a 0,99) -- 14 estudios 4656 pacientes [3-16]	74 por 1000	45 por 1000	29 menos (1 a 47 menos)	⊕⊕○○ ¹ Baja	El uso de antibióticos precoces podría disminuir la mortalidad.

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza del 95%

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

¹ Los estudios corresponden a estudios observacionales.

Fecha de elaboración de la tabla: 18 de Agosto 2017

Referencias

1. Sudarsanam TD, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;6:CD005437
2. Hahné SJ, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, Heuberger S, Santamaria M, Stuart JM. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. BMJ (Clinical research ed.). 2006;332(7553):1299-303
3. Jefferies C, Lennon D, Stewart J, Martin D. Meningococcal disease in Auckland, July 1992 - June 1994. The New Zealand medical journal.112(1085):115-7.
4. Woodward CM, Jessop EG, Wale MC. Early management of meningococcal disease. Communicable disease report. CDR review.5(9):R135-7.
5. Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. BMJ (Clinical research ed.).305(6846):143-7.
6. Jolly K, Stewart G. Epidemiology and diagnosis of meningitis: results of a five-year prospective, population-based study. Communicable disease and public health.4(2):124-9.
7. Barquet N, Domingo P, Cayla JA. Oral antibiotics and outcome in meningococemia. Archives of Internal Medicine.160:2221-3.
8. Nørgård B, Sørensen HT, Jensen ES, Faber T, Schønheyder HC, Nielsen GL. Pre-hospital parenteral antibiotic treatment of meningococcal disease and case fatality: a Danish population-based cohort study. The Journal of infection.45(3):144-51.
9. Martin D, Kieft C, Miller J. The epidemiology of meningococcal disease in New Zealand in 1998. A report to the Ministry of Health. Unpublished Report.

10. Wood AL, O'Brien SJ. How long is too long? Determining the early management of meningococcal disease in Birmingham. *Public health*.110(4):237-9.
11. Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *BMJ (Clinical research ed.)*.305(6846):141-3.
12. Halstensen A, Pedersen SH, Haneberg B, Bjorvatn B, Solberg CO. Case fatality of meningococcal disease in western Norway. *Scandinavian journal of infectious diseases*.19(1):35-42.
13. Gunnell DJ, Pearson N, Ley B, Hill A. Epidemiology of meningococcal disease and a community outbreak in Somerset. *Communicable disease report. CDR review*.4(9):R101-4.
14. Palmer SR, Corson J, Hall R, Payne S, Ludlow J, Deere B, Jones H, Kaul S, Stubbins J, Williams R. Meningococcal disease in Wales: clinical features, outcome and public health management. *The Journal of infection*.25(3):321-8.
15. Morant Gimeno A, Díez Domingo J, Gimeno Cardona C, Pereiró Berenguer I, Brines Solanes J, Saurí Martí V. [An analysis of prior antibiotic treatment on the impact of meningococcal disease in children of the Valencian Community. The Study Group of Invasive Diseases]. *Anales espanoles de pediatria*. 1999;50(1):17-20.
16. García Muñoz MT, Espinosa Pérez J, Franganillo Fernández A, Cerezo Pancorbo JM, Sánchez Badía JL. [Previous antibiotic treatment in meningococcal infections]. *Anales espanoles de pediatria*. 1986;24(4):213-6.

PREGUNTA 10.- ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE ANTIBIÓTICOS PARENTERALES ANTE SOSPECHA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En niños y adultos con sospecha de enfermedad meningocócica ¿Se debe administrar precozmente aporte de volumen con Cristaloides en comparación a no usar precozmente?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con sepsis (Utilizado como evidencia indirecta)

- ↳ Pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica

INTERVENCIÓN

Administración precoz de fluidos

- ↳ Administración precoz de cristaloides

COMPARACIÓN

Administración menos precoz

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad

Pregunta sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone ampliar la intervención a administración precoz de fluidos

En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (Core Outcomes Set - COS) aplicables a esta pregunta. Se seleccionó de aquellos utilizados en las guías y estudios analizados (mortalidad, mortalidad hospitalaria, mortalidad en UCI, admisión a UCI, ventilación mecánica, tiempo de hospitalización total, tiempo de hospitalización en UCI), en consulta con el equipo de expertos clínicos, incluyéndose sólo mortalidad total como desenlace crítico para la toma de decisión.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas relevantes para responder la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda, encontrando dos estudios observacionales que no han sido incluidos en ninguna revisión sistemática.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	2 estudios observacionales

Estimador del efecto

Se obtuvo el estimador del efecto de uno de los estudios observacionales, de mayor tamaño muestral. La inclusión del segundo estudio, del mismo autor y con metodología similar no llevaría a cambios en la certeza de la evidencia, ni a cambios sustantivos en la magnitud del efecto. Por otra parte, muy probablemente existe sobreposición de pacientes en ambos reportes).

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

APORTE PRECOZ DE CRISTALOIDEOS ANTE LA SOSPECHA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Sospecha de enfermedad meningocócica (extrapolado de sepsis de cualquier causa)					
Intervención	Administración precoz de cristaloides (< a 30 minutos)					
Comparación	Administración menos precoz (> a 30 min)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN administración precoz	CON administración precoz	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	OR 0,74 (0,62 a 0,87) 1 estudio [1]**5.336 pacientes	178 por 1000	138 por 1000	40 menos (19 a 60)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderado	La administración precoz de cristaloides probablemente disminuye la mortalidad.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN administración precoz** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON administración precoz** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

** Estudio observacional

¹ Se aumentó un nivel de certeza de evidencia por existir un gradiente dosis-respuesta, en el que a mayor tiempo mayor mortalidad.

Fecha de elaboración de la tabla: 4 de Agosto de 2017

Referencias

1. Leisman DE, Goldman C, Doerfler ME, Masick KD, Dries S, Hamilton E, Narasimhan M, Zaidi G, D'Amore JA, D'Angelo JK. Patterns and Outcomes Associated With Timeliness of Initial Crystalloid Resuscitation in a Prospective Sepsis and Septic Shock Cohort. *Critical care medicine*. 2017
2. Leisman D, Wie B, Doerfler M, Bianculli A, Ward MF, Akerman M, D'Angelo JK, Zimmel D'Amore JA. Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay. *Annals of emergency medicine*. 2016;68(3):298-311.

PREGUNTA 11.- CORTICOIDES PARA MENINGITIS MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En niños y adultos con Enfermedad Meningocócica que desarrollan Meningitis ¿Se debe administrar corticoides en comparación a no usar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con enfermedad meningocócica

- ↳ Meningitis por meningococo
- ↳ Meningococcemia

Meningitis

Meningitis aguda

Meningitis aguda bacteriana (Utilizado como evidencia indirecta)

- ↳ Meningitis por Neisseria Meningitidis
- ↳ Meningitis por Haemophilus Influenzae
- ↳ Meningitis por Streptococcus Pneumoniae

Meningitis aguda viral

INTERVENCIÓN

Corticoides

COMPARACIÓN

No uso de corticoides

DESENLACES

Mortalidad, secuelas neurológicas, pérdida auditiva, efectos adversos.

Selección de los desenlaces

Estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (*Core Outcomes Set - COS*) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas, y la opinión del equipo metodológico en consulta con el experto clínico se seleccionó mortalidad, secuelas neurológicas y pérdida auditiva.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas (más reciente: 2015), incluyendo 13 ensayos aleatorizados.

Tabla resumen de la evidencia identificada (Evidencia indirecta)

Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	13 ensayos aleatorizados [4-16]

Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia [Corticoides para la meningitis meningocócica](#), la cual incluye una revisión sistemática Cochrane de 2015 que contiene el total de los estudios en la matriz, por lo que se utilizó el estimador entregado por ésta.

Dado que la revisión Cochrane aborda una pregunta más amplia (Corticoides para la meningitis aguda bacteriana [de cualquier etiología]), el análisis de meningitis meningocócica corresponde a un análisis de subgrupo.

En el desenlace mortalidad se decidió reutilizar el estimador del subgrupo entregado por la revisión sistemática.

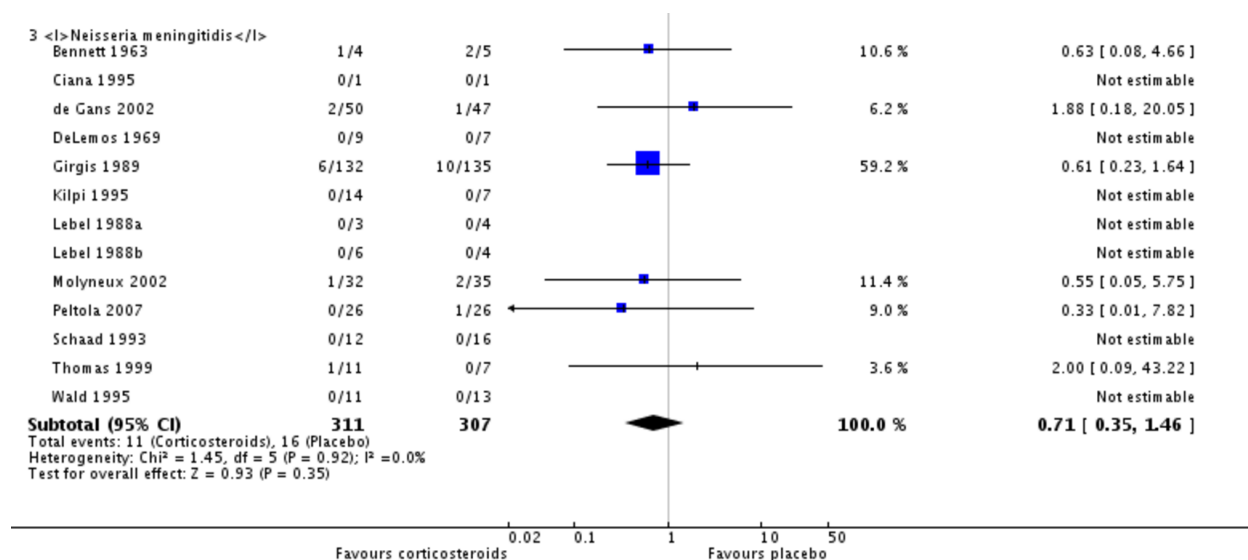
Para los desenlaces secuelas neurológicas y pérdida auditiva, la revisión Cochrane no llevó a cabo un análisis de subgrupo, por lo que se decidió realizar dos aproximaciones y optar por la que entrega una mayor certeza de evidencia

- 1- Uso de evidencia indirecta, mediante el estimador de efecto de corticoides para la meningitis aguda bacteriana [de cualquier etiología].
- 2- Rehacer el metanálisis de evidencia directa.

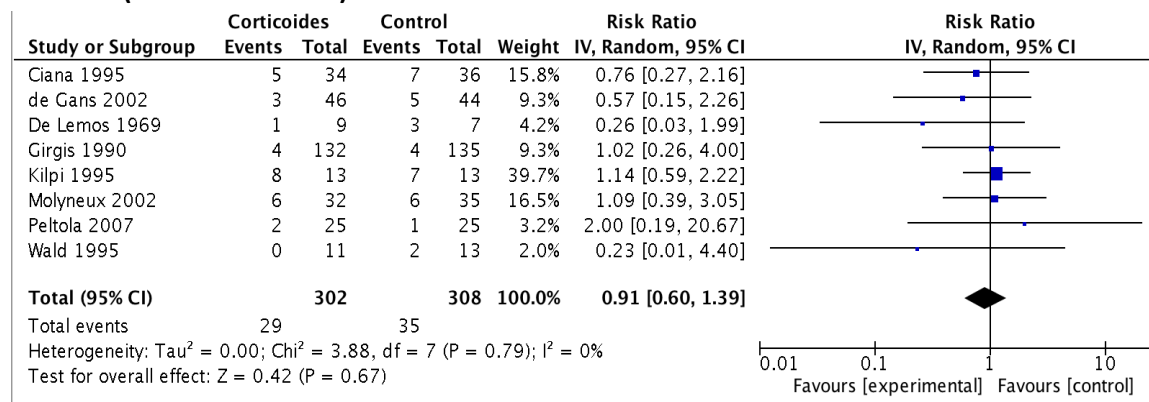
Ambas opciones resultaron en evidencia de certeza baja (evidencia indirecta: -1 por riesgo de sesgo y -1 por evidencia indirecta; evidencia directa: -1 por riesgo de sesgo y -1 por imprecisión). Se optó por la evidencia directa, ya que la incorporación de evidencia indirecta no parece aportar a la toma de decisión.

Metanálisis

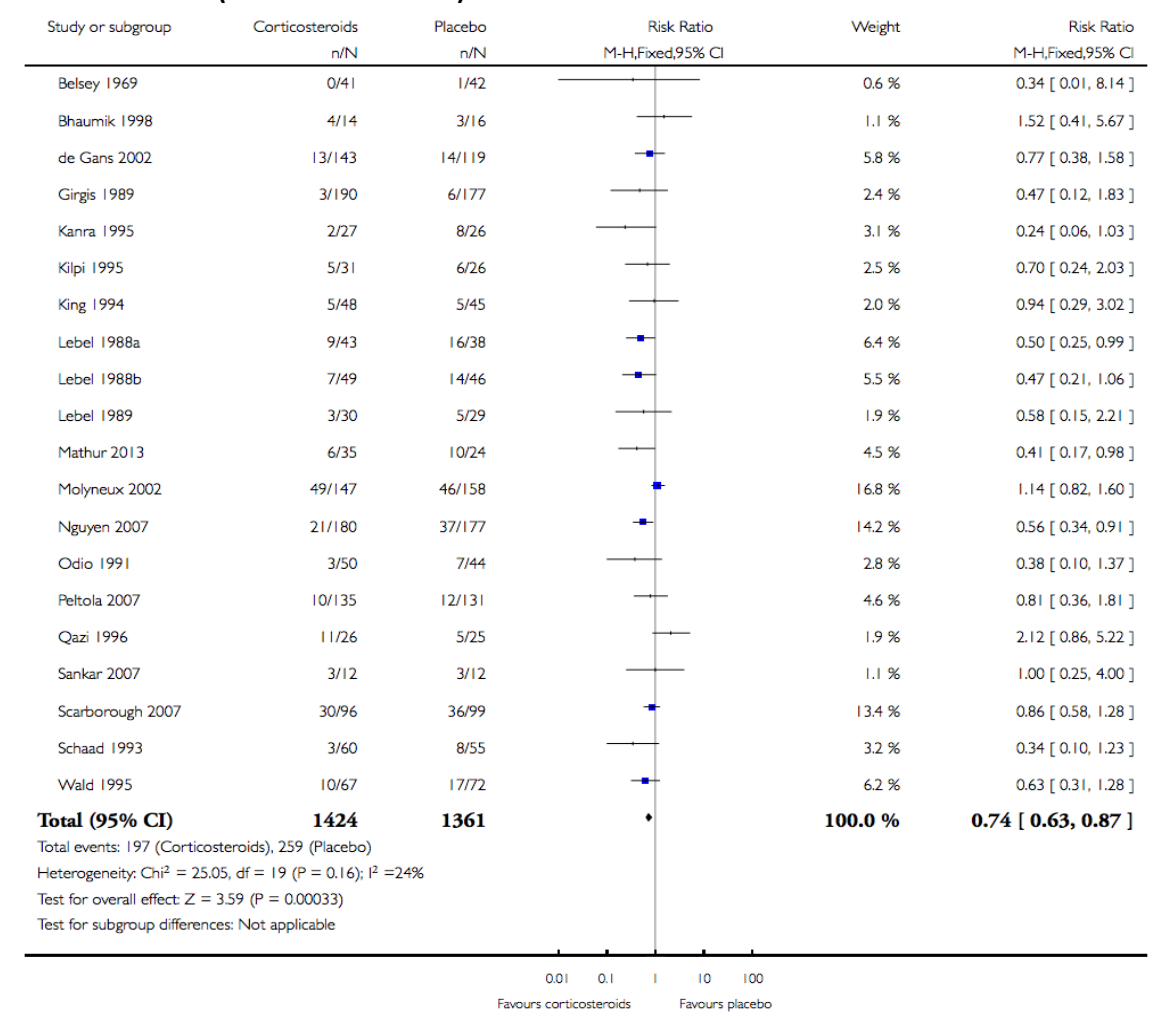
Mortalidad



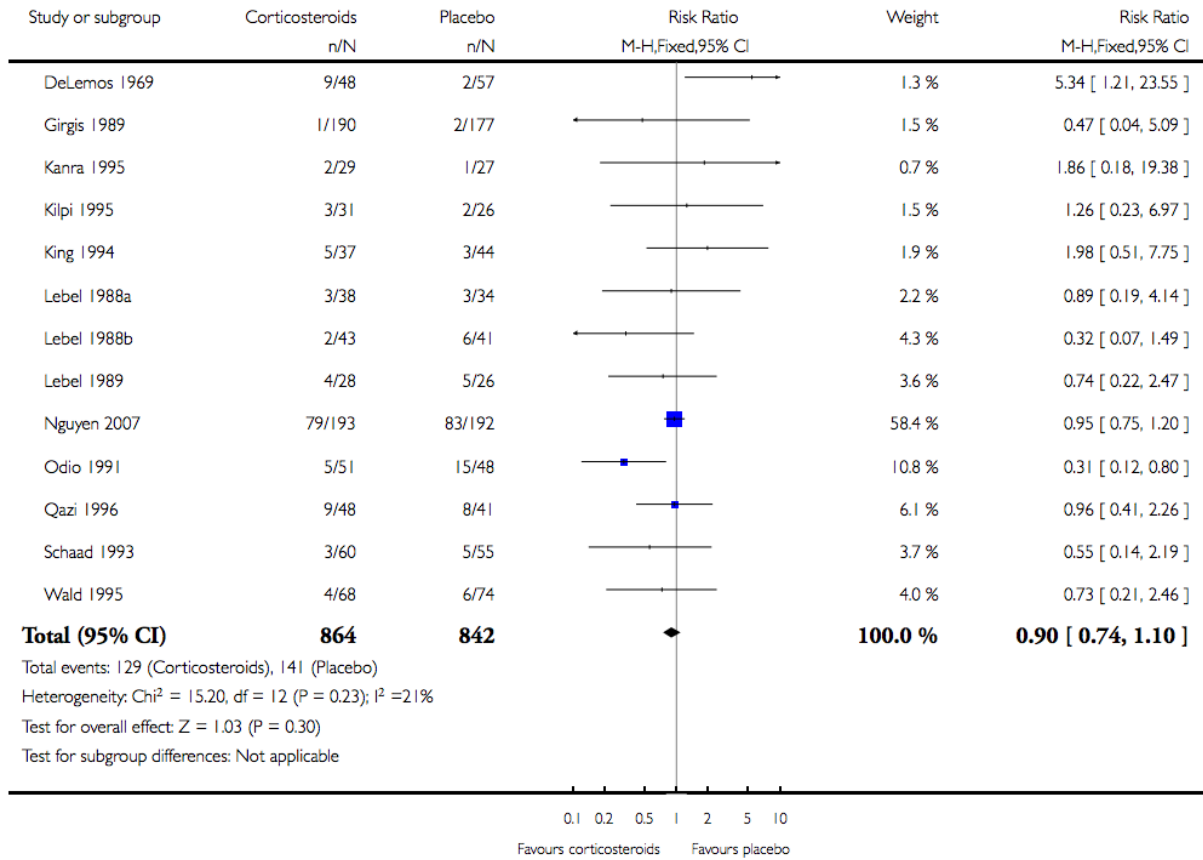
Secuelas (evidencia directa)



Pérdida auditiva (evidencia indirecta)



Secuelas neurológicas a largo plazo (evidencia indirecta) [1]



Efectos adversos

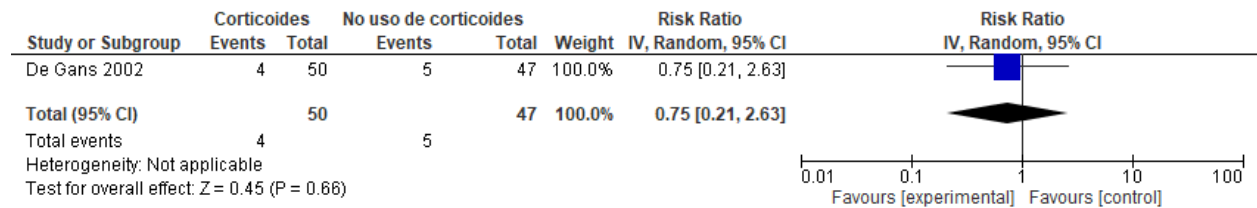


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CORTICOIDES PARA MENINGITIS POR MENINGOCOCO						
Pacientes	Pacientes con meningitis por Neisseria meningitidis					
Intervención	Corticoides					
Comparación	Placebo o no uso de corticoides					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN corticoides	CON corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,71 (0,35 a 1,46) 13 ensayos [4-16] (618 pacientes)	52 por 1000	37 por 1000	15 menos por 1000 (34 menos a 24 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Los corticoides podrían no disminuir la mortalidad en la meningitis meningocócica, pero la certeza de la evidencia es baja.
Secuelas totales**	RR 0,91 (0,60 a 1,39) 8 ensayos [5-9, 12,13,16] 610 pacientes	114 por 1000	103 por 1000	11 menos por 1000 (45 menos a 44 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Los corticoides podrían no disminuir las secuelas en la meningitis meningocócica, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos ***	RR 0,75 (0,21 a 2,63) 1 ensayo [6] 97 pacientes	106 por 1000	80 por 1000	26 menos por 1000 (84 menos a 173 más)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	Los corticoides probablemente no tienen efectos adversos clínicamente relevantes en la forma en que utilizan en el tratamiento de la meningitis meningocócica.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN CORTICOIDES** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON CORTICOIDES** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

*** Incluye secuelas auditivas y neurológicas, entre otras, no especificadas por lo estudios.

** No se especifica en el ensayo cuáles fueron los efectos adversos.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que algunos de los ensayos no son ciegos, tienen pérdidas de seguimiento importante, y en el caso de las secuelas, podrían existir sesgo de reporte.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que el efecto tenga cualquier dirección.

³ Se disminuyó un nivel de certeza por tratarse de un sólo estudio, con un número pequeño de pacientes.

Fecha de elaboración de la tabla: 30 de Julio de 2017

Referencias

1. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;9(9):CD004405.
2. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;278(11):925-31.
3. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2004;4(3):139-43.
4. Bennett IL, Finland M, Hamburger M, Kass EH, Lepper M, Waisbren BA. The Effectiveness of Hydrocortisone in the Management of Severe Infections. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1963;183(6):462-465.
5. Ciana G, Parmar N, Antonio C, Pivetta S, Tamburlini G, Cuttini M. Effectiveness of adjunctive treatment with steroids in reducing short-term mortality in a high-risk population of children with bacterial meningitis. *Journal of tropical pediatrics*. 1995;41(3):164-8.
6. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(20):1549-56.
7. De Lemos RA, Haggerty RJ. Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis. A controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1969;44(1):30-4.
8. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *The Pediatric infectious disease journal*. 1990;8(12):848-51.
9. Kilpi T, Peltola H, Jauhiainen T, Kallio MJ. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *The Pediatric infectious disease journal*. 1995;14(4):270-8.
10. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, Kennard BD, Olsen KD, McCracken GH. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *The New England journal of medicine*. 1988;319(15):964-71.
11. Lebel MH, Hoyt MJ, Waagner DC, Rollins NK, Finitzo T, McCracken GH. Magnetic resonance imaging and dexamethasone therapy for bacterial meningitis. *American journal of diseases of children (1960)*. 1989;143(3):301-6.
12. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, Bwanaisa L, Njobvu A, Rogerson S, Malenga G. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9328):211-8.
13. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG, Arbo A, Bologna R, Miño G, Goyo J, López E, de Andrade SD, Sarna S. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(10):1277-86.
14. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Swiss Meningitis Study Group. Lancet*. 1993;342(8869):457-61.

15. Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, Camus C, Michelet C, Le Corre P, Bellissant E. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult Meningitis Steroid Group. *Intensive care medicine*. 1999;25(5):475-80.
16. Wald ER, Kaplan SL, Mason EO, Sabo D, Ross L, Ardit M, Wiedermann BL, Barson W, Kim KS, Yogov R. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. *Pediatrics*. 1995;95(1):21-8.

PREGUNTA 12.- CORTICOIDES PARA SEPSIS MENINGOCÓCICA

Pregunta solicitada: En niños y adultos con Enfermedad Meningocócica ¿Se debe administrar corticoides en comparación a no usar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Paciente con sepsis (Utilizado como evidencia indirecta)

Pacientes con enfermedad meningocócica

↳ Meningitis por neisseria meningitidis

↳ Sepsis meningocócica

INTERVENCIÓN

Corticoides

COMPARACIÓN

No uso de corticoides

DESENLACES

Mortalidad.

Aproximación sugerida por el equipo metodológico

El equipo metodológico, tomando en cuenta consideraciones clínicas y la evidencia identificada para la pregunta sugerida, propone:

- Utilizar el estimador del efecto de la población más amplia: Pacientes con sepsis, manteniendo la población original para la estimación del riesgo basal.
- En relación a los desenlaces, estos no fueron definidos en la pregunta solicitada, y no se cuenta con un set de desenlaces principales (*Core Outcomes Set - COS*) aplicables a esta pregunta. En base al análisis de desenlaces utilizados en las guías y revisiones analizadas, y la opinión del equipo metodológico, en consulta con el experto clínico se seleccionó sólo mortalidad y el efecto adversos hiperglicemia como desenlace crítico para la toma de decisión.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontró evidencia directa para responder la pregunta solicitada.

Tabla resumen de la evidencia identificada (Evidencia indirecta)

Revisión Sistemática	17 [1-17]
Estudios primarios	51 ensayos aleatorizados [18-68]

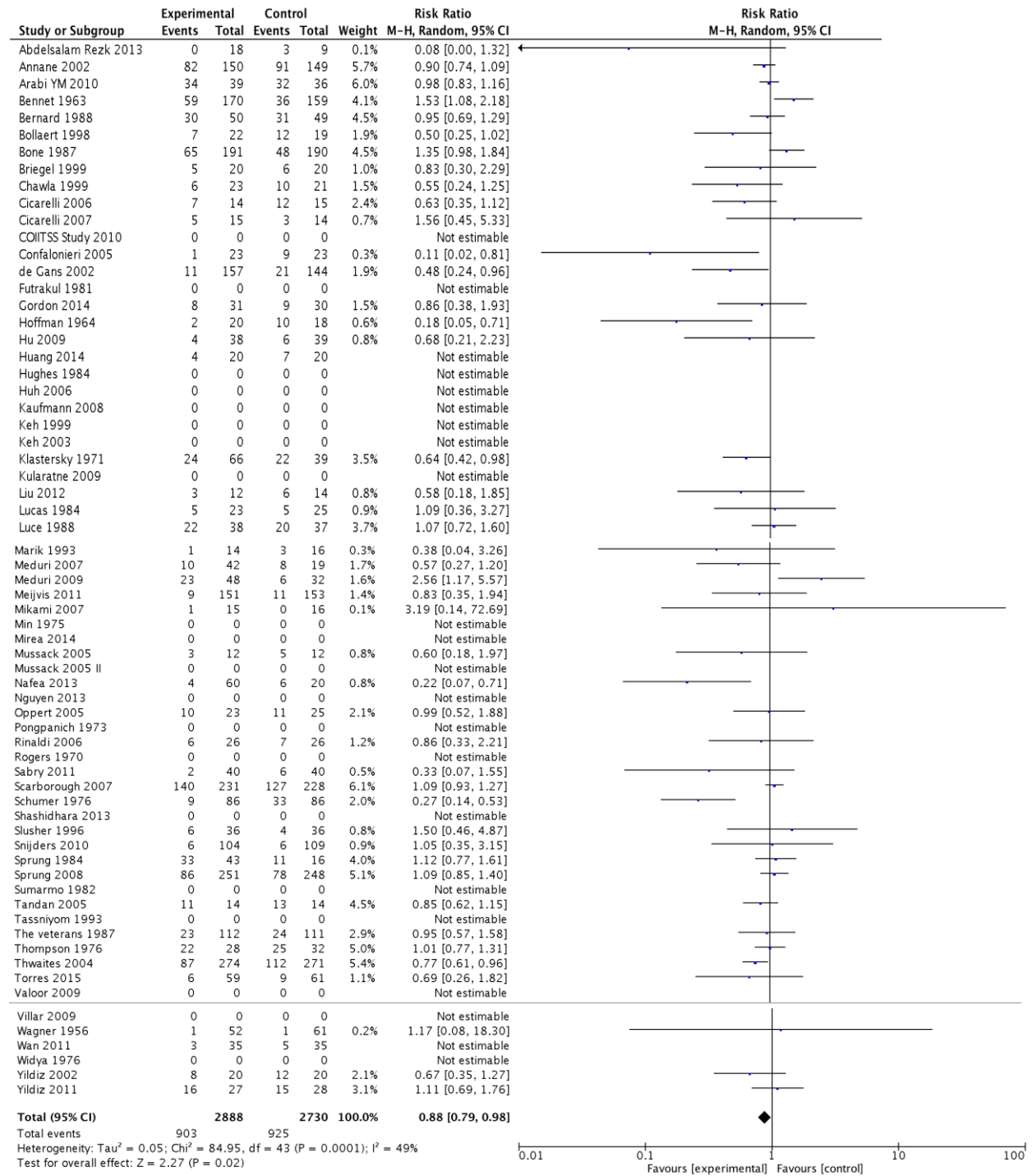
Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver la evidencia en: [Corticosteroids for sepsis](#). Considerando que de las 17 revisiones [1-17], la revisión sistemática Cochrane constituye la más completa y la más reciente de las identificadas, pero que sólo considera una proporción baja de los 51 ensayos aleatorizados existentes, se procedió a utilizar el reanálisis de los ensayos aleatorizados [18-68] incluidos en un resumen de evidencia [70].

Metanálisis

Mortalidad a 28 días



Hiperglicemia

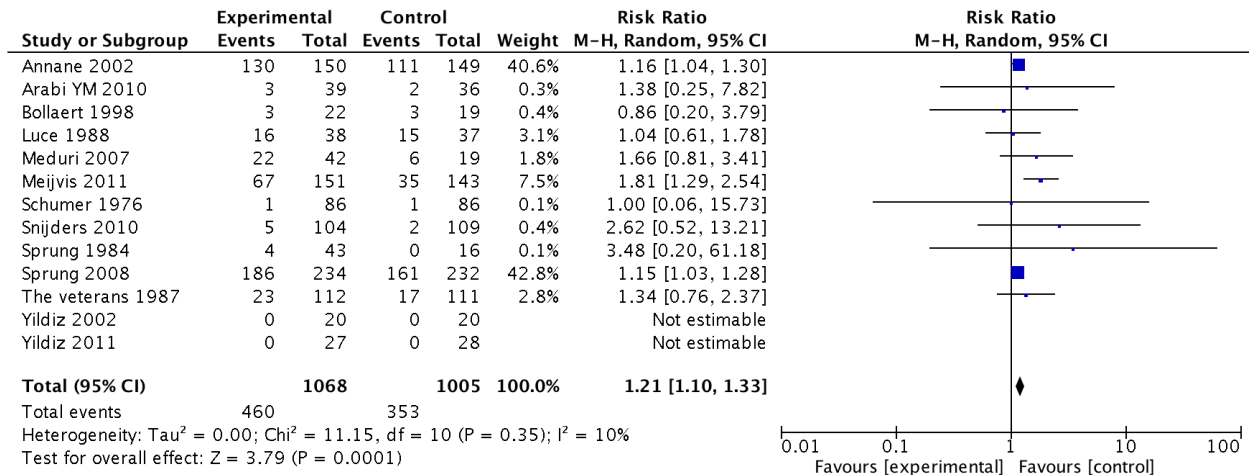


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CORTICOIDES PARA SEPSIS MENINGOCÓCICA						
Pacientes	Sepsis meningocócica (extrapolado de información con sepsis de cualquier causa)					
Intervención	Corticoides					
Comparación	Placebo o no tratamiento					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN corticoides	CON corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,88 (0,79 a 0,98) 44 estudios (5.618 pacientes)	121 por 1000	106 por 1000	15 menos (7 a 71 menos)	⊕⊕⊕⊖ ¹ Moderada	Los corticoides probablemente disminuyen la mortalidad en pacientes con sepsis meningocócica.
Hiperglicemia	RR 1,21 (1,10 a 1,33) 13 estudios (2.073 pacientes)	339 por 1000	410 por 1000	71 más (34 a 112 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Los corticoides aumentan el riesgo de hiperglicemia en la forma en que utilizan en el tratamiento de la sepsis meningocócica.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN corticoides** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON corticoides** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I²=49%).

Fecha de elaboración de la tabla: 4 de Agosto de 2017

Referencias

1. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;12:CD002243.
2. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004 Aug 28;329(7464):480.
3. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2362-75.
4. Burry LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(3):464-72.
5. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, .Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995 Aug;23(8):1430-9.
6. Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 1;(7):CD003488.
7. Ho KM, Tan JA. Use of L'Abbé and pooled calibration plots to assess the relationship between severity of illness and effectiveness in studies of corticosteroids for severe sepsis. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):528-36.
8. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1995 Jul;23(7):1294-303.
9. Menon K, McNally D, Choong K, Sampson M. A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jun;14(5):474-80.
10. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*. 2004 Jul 6;141(1):47-56.
11. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Apr;15(4):308-18.
12. Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care*. 2010;14(4):R134.
13. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):133-9.
14. Sherwin RL, Garcia AJ, Bilkovski R. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2012 Jul;43(1):7-12.
15. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):93-101.
16. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial seq
17. Hong-Jing, H. E., Hui-min W, Jia C, Jiang H, Gui-li X (2010). System Review on Curative Effect and Safety of Dexamethasone for Severe Asthma and Severe Sepsis [J]. *China Pharmacy*, 22, 025. uential analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41(7):1220-34.
18. Abdelsalam Rezk N, Mohamed Ibrahim A. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(1):167-172.
19. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):862-71.

20. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):1971-7.
21. Bennett IL Jr, Finland M, Hamburger M, Kass EH, Lepper M, Waisbren BA. A double-blind study of the effectiveness of cortisol in the management of severe infections. *Trans Assoc Am Physicians*. 1962;75:198-207.
22. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1987 Dec 17;317(25):1565-70.
23. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998 Apr;26(4):645-50.
24. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987 Sep 10;317(11):653-8.
25. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999 Apr;27(4):723-32.
26. Chawla, Kabu, Kupfer, Yizhak, Goldman, Isa, Tessler, Sidney. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Critical Care Medicine*. 1999;27(1).
27. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2007 Jul 5;125(4):237-41.
28. Cicarelli DD, Benseñor FE, Vieira JE. Effects of single dose of dexamethasone on patients with systemic inflammatory response. *Sao Paulo Med J*. 2006 Mar 2;124(2):90-5.
29. COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 27;303(4):341-8.
30. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):242-8.
31. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1549-56.
32. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Stotz M, Terblanche M, Ashby D, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1325-33.
33. Hoffman SL, Woodward TE, Hornick RB, Punjabi NH, Greisman SE. Effective treatment and prevention of typhoid fever: updated. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1984;95:52-65.
34. Hu B, Li JG, Liang H, Zhou Q, Yu Z, Li L, et al. [The effect of low-dose hydrocortisone on requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009 Sep;21(9):529-31.
35. Hughes GS Jr. Naloxone and methylprednisolone sodium succinate enhance sympathomedullary discharge in patients with septic shock. *Life Sci*. 1984 Dec 3;35(23):2319-26.
36. Huh, Jin Won, Lim, Chae-Man, Koh, Younsuck, Hong, Sang-Bum. Effect of low doses of hydrocortisone in patient with septic shock and relative adrenal insufficiency: 3 days versus 7 days treatment. 369. *Crit Care Med*. 2006;34(12):A101-A101.
37. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):344-9.

38. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 15;167(4):512-20.
39. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 15;167(4):512-20.
40. Klastersky J, Cappel R, Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. *N Engl J Med.* 1971 Jun 3;284(22):1248-50.
41. Liu L, Li J, Huang YZ, Liu SQ, Yang CS, Guo FM, Qiu HB, Yang Y. [The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012 Aug;51(8):599-603.
42. Lucas CE, Ledgerwood AM. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg.* 1984 May;119(5):537-41.
43. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Jul;138(1):62-8.
44. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest.* 1993 Aug;104(2):389-92.
45. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007 Apr;131(4):954-63.
46. Meduri, Gianfranco U, Golden, Emmel, Umberger, Reba. PRospective double-blind randomized clinical trial on the effects of low-dose hydrocortisone infusion in patients with severe sepsis. *Chest.* 2009;136(4_MeetingAbstracts):45S-h-45S.
47. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Jun 11;377(9782):2023-30.
48. Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung.* 2007 Sep-Oct;185(5):249-55.
49. Mirea, L, Ungureanu, R, Pavelescu, D, Grintescu, IC, Dumitrache, C, Grintescu, I, Mirea, D. Continuous administration of corticosteroids in septic shock can reduce risk of hypernatremia. *Critical Care.* 2014;18(Suppl 1):P239-P239.
50. Mussack T, Briegel J, Schelling G, Biberthaler P, Jochum M. Effect of stress doses of hydrocortisone on S-100B vs. interleukin-8 and polymorphonuclear elastase levels in human septic shock. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(3):259-68.
51. Mussack T, Briegel J, Schelling G, Jochum M. Hemofiltration does not influence early S-100B serum levels in septic shock patients receiving stress doses of hydrocortisone or placebo. *European journal of medical research.* 2005;10(1):11-7.
52. Nafae, Ramadan M., Ragab, Mostafa I., Amany, Fawzy M., Rashed, Shima B.. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013;62(3):439-445.
53. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gräf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(11):2457-64.
54. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, De Gaudio AR. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med.* 2006 Sep;34(9):2334-9.

55. Rogers J. Large doses of steroids in septicaemic shock. *Br J Urol.* 1970 Dec;42(6):742.
56. Sabry, Nirmeen A., Omar, Emad El-Din. Corticosteroids and ICU Course of Community Acquired Pneumonia in Egyptian Settings. *Pharmacology & Pharmacy.* 2011;2:73-81.
57. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007 Dec 13;357(24):2441-50.
58. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg.* 1976 Sep;184(3):333-41.
59. Slusher T, Gbadero D, Howard C, Lewison L, Giroir B, Toro L, et al. Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Jul;15(7):579-83.
60. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 May 1;181(9):975-82.
61. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111-24.
62. Tandan, SM, Guleria, R, Gupta, N. Low dose steroids and adrenocortical insufficiency in septic shock: a double-blind randomised controlled trial from India. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:A43.
63. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med.* 1987 Sep 10;317(11):659-65.
64. Thompson, WL, Gurley, HT, Lutz, BA, Jackson, DL, Kvols, LK, Morris, IA. Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind-study). *CLINICAL RESEARCH.* 1976;24(3):A258-A258.
65. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1741-51.
66. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Feb 17;313(7):677-86
67. Wagner HN Jr, Bennett IL Jr, Lasagna L, Cluff LE, Rosenthal MB, Mirick GS. The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1956 Mar;98(3):197-215.
68. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care.* 2002 Jun;6(3):251-9.
69. Yildiz O, Tanriverdi F, Simsek S, Aygen B, Keleştimur F. The effects of moderate-dose steroid therapy in sepsis: A placebo-controlled, randomized study. *J Res Med Sci.* 2011 Nov;16(11):1410-21.
70. Jerez J, Castro R. What is the role of corticosteroids in the management of sepsis? *Medwave.* 2016 Aug 30;16 Suppl 3:e6522. doi: 10.5867/medwave.2016.6522