

**VITAMINA C, TIAMINA E HIDROCORTISONA EN EL TRATAMIENTO DEL CHOQUE
SÉPTICO (VITHA)**

Autores:

CLAUDIA PATRICIA CARDONA OCAMPO

EDGARDO QUIÑONES QUIÑONES

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO
PEREIRA
2019**

**VITAMINA C, TIAMINA E HIDROCORTISONA EN EL TRATAMIENTO DEL CHOQUE
SÉPTICO (VITHA)**

Autores:

CLAUDIA PATRICIA CARDONA OCAMPO

EDGARDO QUIÑONES QUIÑONES

**Proyecto de trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo**

Asesores:

Dr. José Fernando Gómez González

Director Posgrado en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Universidad Tecnológica de Pereira

Dr. Germán Alberto Moreno Gómez

Profesor titular Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.
MsC en Epidemiología Clínica, Universidad Tecnológica de Pereira.

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO

PEREIRA

2019

NOTA DE ACEPTACIÓN

FIRMA DIRECTOR

FIRMA JURADO

FIRMA JURADO

Pereira, Mayo 3 de 2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darnos la vida, acompañarnos en todo éste proceso y brindarnos la oportunidad de vivir este momento.

A los doctores José Fernando Gómez González, médico intensivista y director del programa de especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la universidad Tecnológica de Pereira, y German Alberto Moreno Gómez, profesor titular de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. MsC en Epidemiología Clínica, por su asesoría, apoyo incondicional y dedicación durante todo el camino de elaboración de este trabajo de grado.

Al doctor Carlos Mario Sánchez Cadavid, médico intensivista, coordinador médico de la unidad de cuidados intensivos de la clínica los Rosales, por su colaboración y acompañamiento en el trabajo de grado.

A todos nuestros profesores, por sus enseñanzas, consejos durante estos cuatro años de formación.

A todos nuestros compañeros de residencia del posgrado de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, por su amistad, apoyo y solidaridad.

A la clínica los Rosales y todo su personal, por colaborarnos en el desarrollo del trabajo y la consecución de la información de los pacientes.

Y especialmente, a nuestras familias por brindarnos cariño y apoyo incondicional en todo momento, por hacer parte de este sueño y ayudarnos a cumplir nuestras metas.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN.....	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. MARCO TEÓRICO.....	17
5. METODOLOGÍA	21
5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	21
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO.....	21
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
5.5. VARIABLES DE INVESTIGACIÓN	23
5.6. PLAN DE ANÁLISIS	23
6. RESULTADOS	24
7. DISCUSIÓN.....	30
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	32
9. BIBLIOGRAFÍA.....	33

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características basales de la población evaluada.....	25
Tabla 2. Mortalidad por choque séptico comparada entre el grupo tratado y control.....	26
Tabla 3. Desenlaces secundarios evaluados en los pacientes controlados y tratados con choque séptico.....	27
Tabla 4. Modelo de regresión logística para evaluar variables relacionadas con mortalidad intrahospitalaria.....	29

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Diagrama de selección de pacientes.....	24
Gráfica 2. Mortalidad predicha y real entre los grupos.....	26
Gráfica 3. Comparación de lactato sérico al ingreso y las 48 horas.....	28
Gráfica 4. Comparación de Δ puntaje SOFA.....	28

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. Carta de aceptación del Comité de Bioética.....	37
ANEXO B. Formato para recolección de los datos del paciente.....	38

RESUMEN

Introducción: La tasa de mortalidad por choque séptico sigue siendo tan alta como 50%. La terapia con Vitamina C, Tiamina e Hidrocortisona de forma conjunta ha sido usada en pocos estudios anteriormente, demostrando resultados prometedores en este grupo de pacientes. El objetivo del presente estudio es comparar mortalidad intrahospitalaria en dos grupos de pacientes con diagnóstico de choque séptico cuando se usa terapia médica estándar vs terapia médica estándar más Vitamina C, Tiamina e Hidrocortisona.

Métodos: Estudio de cohorte llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la Clínica Los Rosales (Pereira – Risaralda), donde se comparó el curso clínico de pacientes con choque séptico tratados con terapia estándar, sumado al uso de vitamina C, tiamina e hidrocortisona durante 6 meses consecutivos (grupo de tratamiento), con un grupo de control tratado con terapia estándar solamente, durante un período de 6 meses previos. Todos los análisis fueron realizados en el paquete estadístico SPSS 20.0 y GraphPad Prism 5.0.

Resultados: Se reclutaron 74 pacientes, 37 por cada grupo sin diferencias significativas en sus características basales. Tampoco hubo diferencias en el puntaje del APACHE II, SOFA score y mortalidad predicha al ingreso. La mortalidad fue menor en el grupo que recibió tratamiento comparado con el grupo control, 10% vs 40% respectivamente con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$). La depuración del lactato entre el ingreso y las 48 horas fue mayor en el grupo tratamiento, 50% vs 11% ($p=0,0001$), al igual que la disminución del SOFA score entre el ingreso y las 72 horas 55% vs 44% ($p=0,001$). Se evaluó el riesgo relativo para mortalidad secundaria a choque séptico entre los dos grupos y se encontró un RR de 0,267, para una reducción del riesgo relativo del 73,3 %, y un número necesario a tratar (NNT) de 3,4.

Conclusiones: De acuerdo a nuestros resultados, encontramos que la administración de Vitamina C, Tiamina e hidrocortisona en un grupo de pacientes con diagnóstico de choque séptico adicional al tratamiento estándar es beneficiosa ya que se asocia a disminución en la mortalidad de forma significativa, mejoró la depuración de lactato e impactó en el SOFA score de forma positiva. Es necesario realizar estudios adicionales para corroborar el impacto de esta terapia.

Palabras claves: Choque séptico, vitamina C, Tiamina, hidrocortisona, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: The death rate from septic shock is still as high as 50%. Therapy with Vitamin C, Thiamine and Hydrocortisone together has been used in a few studies before, demonstrating promising results in this group of patients. The aim of this study is to compare in-hospital mortality in two groups of patients with a diagnosis of septic shock when standard medical therapy is used vs standard medical therapy plus Vitamin C, Thiamin and Hydrocortisone

Methods: Cohort study carried out in the Intensive Care Unit (ICU) of the Los Rosales Clinic (Pereira - Risaralda), where the clinical course of patients with septic shock treated with standard therapy was compared, along with the use of vitamin C, thiamine and hydrocortisone for 6 consecutive months (treatment group), with a control group treated with standard therapy only, for a period of 6 months prior. All analyzes were performed in the statistical package SPSS 20.0 and GraphPad Prism 5.0.

Results: A total of 74 patients were recruited, 37 for each group without significant differences in their baseline characteristics. There were also no differences in the APACHE II score, SOFA score and mortality predicted at admission. Mortality was lower in the group receiving treatment compared to the control group, 10% vs 40% respectively with a statistically significant difference ($p = 0.003$). Lactate clearance between admission and 48 hours was higher in the treatment group, 50% vs 11% ($p = 0.0001$), as was the decrease in the SOFA score between admission and 72 hours 55% vs 44 % ($p = 0.001$). The relative risk for mortality secondary to septic shock between the two groups was evaluated and a RR of 0.267 was found, for a relative risk reduction of 73.3%, and a number needed to treat (NNT) of 3.4.

Conclusions: According to our results, we found that the administration of Vitamin C, Thiamine and hydrocortisone in a group of patients with a diagnosis of septic shock in addition to standard treatment is beneficial, since it is associated with a significant reduction in mortality, improving the clearance of lactate and impacted on the SOFA score in a positive way. Additional studies are needed to corroborate the impact of this therapy.

Key words: Septic shock, vitamin C, thiamine, hydrocortisone, mortality.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inadecuada y deletérea del huésped a la infección, la cual necesita de la identificación, diagnóstico y tratamiento oportunos (Adhikari, Fowler, Bhagwanjee, & Rubinfeld, 2010).

La carga mundial de morbilidad de la sepsis es considerable, con un estimado de 15 a 19 millones de casos por año, registrándose la mayoría de estos en países de bajos ingresos (Adhikari et al., 2010). Con un diagnóstico y tratamiento más temprano, la mortalidad a los 28 días por sepsis en los países desarrollados ha disminuido a aproximadamente el 25%, sin embargo, la tasa de mortalidad por choque séptico sigue siendo alta y alcanza hasta un 50% en países desarrollados (Gaieski, Edwards, Kallan, & Carr, 2013; Kadri et al., 2017; Kaukonen, Bailey, Suzuki, Pilcher, & Bellomo, 2014), y 60% en países de ingresos bajos (Organization, 2016; Silva et al., 2004). Los pacientes sépticos sufren numerosas complicaciones a corto y largo plazo, con una calidad de vida reducida y un mayor riesgo de muerte hasta 5 años después del evento agudo (Karlsson, Ruokonen, Varpula, Ala-Kokko, & Pettila, 2009; Ou et al., 2016; Yende et al., 2016).

Durante las tres últimas décadas, se han realizado más de 100 ensayos clínicos que prueban diferentes agentes farmacológicos novedosos e intervenciones terapéuticas en un intento de mejorar el resultado de los pacientes con choque séptico; todos estos esfuerzos fallaron en producir un nuevo agente farmacológico que llevara a un mejor desenlace (Artenstein, Higgins, & Opal, 2013). Se requieren de manera urgente nuevos enfoques terapéuticos para el manejo del choque séptico.

Para tener un impacto en la carga global de tales entidades, estas intervenciones deben ser efectivas, económicas, seguras y de fácil acceso.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios epidemiológicos y de supervivencia realizados a nivel mundial muestran heterogeneidad y diferencias en el comportamiento de la sepsis en las diferentes regiones geográficas, lo que genera cuestionamiento en cuanto a la sensibilidad diagnóstica, mortalidad y otros desenlaces.

Se destaca el estudio EPIC II (Ou et al., 2016), donde se evidenció que la incidencia permanece elevada pero la mortalidad se ha reducido al 33%. El estudio de Rodríguez y cols. En 2011 realizado en Colombia mostró una mortalidad del 20.5% para sepsis severa y del 42% para choque séptico en infecciones adquiridas en la comunidad, y 25.1% y 52% respectivamente para infecciones nosocomiales (Rodríguez et al., 2011). En Australia y Nueva Zelanda, la mortalidad por choque séptico es del 22% y 60% respectivamente (Kaukonen et al., 2014). A nivel local, la mortalidad alcanza un 26% para sepsis severa y 33% para choque séptico (Alzate, 2015), teniendo limitaciones epidemiológicas en cada uno de los estudios, debido a la falta de aplicación y homogenización de la definición y protocolos de tratamiento.

A pesar de los avances en Cuidados Intensivos durante las últimas décadas, el tratamiento de la sepsis y choque séptico continúa siendo el mismo: Fluidos y antibióticos. Se han escrito cientos de documentos acerca de la entrega de oxígeno y la capacidad de respuesta a líquidos. Esto siendo claramente importante, pero es posible que se haya dejado en segundo plano la disfunción mitocondrial y la resucitación metabólica (Leite & de Lima, 2016).

La patogénesis por sepsis comienza desde la infección por bacterias gram-negativas, gram-positivas, hongos o virus, una respuesta inflamatoria exacerbada, hipotensión con potencial de causar choque distributivo y un menor suministro de oxígeno a los tejidos debido al deterioro de la utilización de oxígeno por las células. La participación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y / o radicales libres como óxido nítrico (NO), Peroxinitrito (ONOO-), Superóxido (O₂-), peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y radical hidroxilo (OH) se ha informado que subyacen a estos efectos. La disfunción mitocondrial está relacionada con la pérdida de potencial de membrana interna, la inhibición de la cadena de transferencia de electrones mitocondrial y de la F1-adenosina trifosfato-sintasa, lo que resulta en una falla energética celular. Además, la sobreproducción de NO debido a la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se ha asociado con efectos nocivos tales como la vasodilatación general y la hiporreactividad a los agentes vasoconstrictores terapéuticos. Teniendo en cuenta que la expresión de iNOS está regulada por el factor nuclear kB que puede ser activado por

ROS, los antioxidantes podrían inhibir la sobreexpresión de iNOS en la sepsis. De acuerdo con esto, varios agentes como la vitaminas C, la Tiamina, N acetil cisteína, melatonina, selenio y otros fueron efectivos en la mejora del estrés oxidativo en modelos animales de sepsis y en un número de ensayos clínicos con pacientes sépticos (Huet, Dupic, Harrois, & Duranteau, 2011; Mantzaris & Tsolaki, 2017; Prauchner, 2017).

Así mismo en un estudio retrospectivo unicéntrico publicado de forma reciente por el Doctor Paul Marik, la combinación de vitamina C intravenosa, tiamina e hidrocortisona pareció tener un efecto positivo sobre la supervivencia hospitalaria y otros resultados de pacientes con sepsis y choque séptico (Marik, Khangoora, Rivera, Hooper, & Catravas, 2017); datos que deben ser corroborados mediante la realización de nuevos trabajos que brinden un mayor nivel de evidencia, siendo esto lo que pretendemos lograr con el presente estudio.

Ante la evidencia mencionada anteriormente, el presente estudio pretende responder a la siguiente pregunta de investigación:

1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el riesgo de muerte de los pacientes con diagnóstico de choque séptico que reciben el tratamiento estándar comparado con los que además reciben de manera conjunta vitamina C intravenosa, tiamina e hidrocortisona?

2. JUSTIFICACIÓN

La sepsis y choque séptico continúan siendo un grave problema de salud pública por su impacto negativo sobre la morbilidad, la mortalidad (Shankar-Hari et al., 2016) y los elevados costos de atención (Angus & van der Poll, 2013). Gracias a los avances y conocimientos médicos actuales, así como los consensos de manejo, sabemos la importancia de detectar y tratar tempranamente tales entidades, evitando con esto la progresión a falla múltiple de órganos y la muerte (Alzate, 2015; Singer et al., 2016).

En el momento siguen siendo la terapia antimicrobiana y reanimación hídrica las piedras angulares de manejo, dejando otras posibilidades terapéuticas relegadas (Moskowitz et al., 2018).

Dentro del arsenal farmacológico se cuenta con medicamentos que han demostrado ser efectivos, económicos, seguros y de fácil acceso. Ejemplo de esto es el estudio publicado recientemente por el Doctor Paul Marik, un reconocido Intensivista Estadounidense que aplicó un protocolo de manejo que incluye Vitamina C intravenosa 1.5 g cada 6 horas, Tiamina intravenosa 200 mg cada 12 horas por 4 días e Hidrocortisona 50mg cada 6 horas o hasta la salida de la UCI (Marik et al., 2017).

Este estudio retrospectivo analizó un grupo control de pacientes durante un período de 7 meses, los cuales fueron manejados con terapia estándar antes de implementar la combinación de hidrocortisona, vitamina C, y tiamina, y los comparó con otro grupo de pacientes durante los 7 meses posteriores a la implementación de este protocolo. La mortalidad hospitalaria disminuyó del 40.7% en el grupo de terapia convencional al 8.5% en el grupo de tratamiento, y el puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) disminuyó rápidamente en todos los pacientes. Además, al grupo de tratamiento se le logró suspender los vasopresores a una media de $18,3 \pm 9,8$ horas en comparación con $54,9 \pm 28,4$ horas en el grupo de control. Sin duda, estos hallazgos son sorprendentes, y este estudio ha despertado un marcado interés y debate dentro de la comunidad de cuidados intensivos (Marik et al., 2017; Moskowitz et al., 2018). En los años posteriores a que el Dr. Rivers publicara las pautas de manejo temprano dirigidas por metas, numerosos estudios han intentado proporcionar nuevos tratamientos para mejorar los desenlaces de la sepsis y choque séptico, la mayoría de los cuales han demostrado no tener beneficio, incluso cuando las investigaciones iniciales parecían esperanzadoras (Angus, 2011; Marshall, 2014). Por lo tanto, la comunidad médica ha aprendido a ser escéptica y cuestiona la validez de los resultados del estudio mencionado y la aplicabilidad del mismo.

Es importante realizar ensayos clínicos adicionales para confirmar estos hallazgos preliminares; en la literatura revisada no se encontraron publicados proyectos a nivel local o nacional que incluyan la utilización en forma conjunta las tres moléculas utilizadas en el protocolo del Dr. Paul Marik (Marik et al., 2017).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el riesgo de muerte entre los pacientes con choque séptico que reciben tratamiento estándar versus aquellos que reciben además y en forma conjunta Vitamina C, tiamina e hidrocortisona, en la unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica los Rosales de la ciudad de Pereira.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la población de pacientes incluidos, estableciendo variables sociodemográficas, microbiológicas, fisiológicas y comorbilidades previas.

- Determinar variables de desenlace secundario:
 - Tiempo de estancia en UCI.
 - Tiempo de uso de vasopresores.
 - Terapia de reemplazo renal.
 - Depuración de lactato a las 48 horas.
 - Cambio de la puntuación SOFA durante las primeras 72 horas.

4. MARCO TEÓRICO

El choque séptico ha sido definido recientemente en el tercer consenso de sepsis como una anomalía circulatoria, celular y metabólica que aumentan significativamente el riesgo de mortalidad y se identifica clínicamente por la necesidad de utilizar vasopresores para mantener una tensión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y un lactato sérico ≥ 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia (Singer et al., 2016). Estos pacientes son identificados y clasificados según su severidad dadas por variables clínicas, fisiológicas y de laboratorio que permite orientar el tratamiento y agrega un valor pronóstico según la escala utilizada, entre estas el SOFA y el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), las cuales han sido utilizadas y aplicadas ampliamente en el contexto de pacientes críticamente enfermos (Singer et al., 2016; Vincent & Moreno, 2010).

En los últimos 20 años, la administración temprana de antibióticos y la reanimación hídrica en el manejo de la sepsis y choque séptico ha logrado disminuir la tasa de mortalidad de 30-40% a 20-25% (Rowan et al., 2017; Yealy et al., 2014). El tratamiento estándar se ha protocolizado según los lineamientos de la última campaña de sobrevivir a la sepsis (Rhodes et al., 2017), en la cual se incluye reanimación hídrica inicial, toma de cultivos, inicio de terapia antimicrobiana de amplio espectro, uso de vasopresores, terapia de reemplazo renal, trombo y gastroprofilaxis, control glicémico, inicio de soporte nutricional temprano, hidrocortisona intravenosa 50 mg cada 6 horas, estrategia de protección pulmonar y uso limitado de agentes sedantes (Rhodes et al., 2017). Sin embargo parece que hemos llegado a un punto crítico para mejorar el tratamiento de estas entidades, es por eso que debemos poner nuestra atención en otro tipo de terapias farmacológicas entre estas el uso de vitaminas con propiedades antioxidantes.

La sepsis causa un aumento en el consumo intracelular de tiamina y vitamina C, encontrando en algunos estudios que la deficiencia de estas se correlaciona con el fallo múltiple de órganos y mayor mortalidad hasta en un 30% de los pacientes (Fowler et al., 2014; Wilson & Wu, 2012). Sin embargo, en la práctica diaria no verificamos el nivel de vitaminas rutinariamente, pasando desapercibidos estos trastornos tan potencialmente letales.

La vitamina C es importante para el mantenimiento de las barreras endoteliales, así mismo se requiere para la síntesis de catecolaminas y cortisol, por lo que su deficiencia causa falla del sistema nervioso simpático (Carr, Shaw, Fowler, & Natarajan, 2015; Donnino et al., 2016). La deficiencia de tiamina está relacionada con mayor riesgo de desarrollar delirio y disfunción cardíaca, lo que podría conllevar a choque y acidosis láctica (Donnino et al., 2016).

No está claramente establecido el papel de las deficiencias de vitaminas en la patogénesis del choque séptico. Sin embargo, no es difícil pensar que el desarrollo simultáneo de hipovitaminosis podría empeorar la disfunción orgánica múltiple.

Existen diferentes estudios en los cuales se ha demostrado que en los pacientes críticos hay un aumento del consumo metabólico de Vitamina C, por lo que en este contexto se recomienda la reposición de esta por vía intravenosa (Rodemeister & Biesalski, 2014; Zabet, Mohammadi, Ramezani, & Khalili, 2016). Adicionalmente, en pacientes severamente quemados (superficie corporal quemada > 30%), la administración de ácido ascórbico ha demostrado reducir la necesidad de emplear grandes volúmenes de reanimación, permitiendo disminuir la tasa de complicaciones relacionadas con la sobrecarga hídrica y mejorando los índices oxigenación y el tiempo ventilación mecánica cuando fue comparado con el grupo control (promedio de 12 vs 21 días, $p = 0,03$) (Tanaka et al., 2000).

Por otra parte, Nathens y cols, lograron demostrar que la administración profiláctica de vitamina E enteral más vitamina C IV 1000 mg cada 8hr hasta el alta en pacientes quirúrgicos de la UCI, reducía las complicaciones pulmonares, el tiempo de ventilación mecánica y la tasa falla multiorgánica, con una diferencia que no era estadísticamente significativa (Nathens et al., 2002).

Otros estudios han probado la seguridad del ácido ascórbico intravenoso en pacientes con sepsis grave, comparando la administración de placebo versus vitamina C a dosis bajas (12,5 mg / kg IV cada 6hr) y a dosis altas (50 mg / kg IV cada 6hr). Ninguno de los pacientes que recibió ácido ascórbico presentó eventos adversos y adicionalmente se observó una mejoría de la puntuación SOFA y de los marcadores inflamatorios (Fowler et al., 2014).

Dado que la vitamina C se requiere para la síntesis de catecolaminas, muchos autores han planteado la hipótesis de que podría acelerar el destete de los vasopresores. En 2016, Zabet y cols, publicaron un estudio en el cual aleatorizaron paciente para recibir placebo versus Vitamina C a 25 mg / kg IV cada 6hr. Los resultados fueron sorprendentes al encontrar que se redujo significativamente la dosis y el tiempo de vasopresor en los pacientes que recibieron vitamina C. Igualmente, hubo una reducción en la mortalidad entre los pacientes tratados con este medicamento (Zabet et al., 2016).

Ese mismo año, Donnino y cols, publicaron un ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de tiamina en pacientes con choque séptico, en donde se le administraba a cada paciente 200 mg IV cada 12 horas, encontrando que en aquellos que tenían deficiencia de esta vitamina, se redujeron los niveles de lactato y la tasa de mortalidad. En los

pacientes sin déficit, las diferencias no eran estadísticamente significativas (Donnino et al., 2016).

En 2017 se publicó un estudio en el que Marik y cols, evaluaron el impacto del tratamiento de la sepsis con una combinación de tiamina 200 mg IV cada 12hr, vitamina C 1,5 gramos cada 6hr e hidrocortisona 50 mg IV cada 6 horas (Marik et al., 2017). La razón para combinar esteroides y vitamina C es que trabajan sinérgicamente, ésta última restaurando la sensibilidad a los glucocorticoides (Marik et al., 2017). En cultivos de tejidos de células endoteliales, la combinación de esteroides y vitamina C (pero ninguno de los fármacos de manera aislada) puede preservar la integridad endotelial frente a la estimulación a partir de lipopolisacárido.

Esta terapia se aplicó a pacientes en una UCI médica con sepsis y una procalcitonina > 2 ng / ml. El resultado primario fue la mortalidad que se redujo sustancialmente en los pacientes que recibieron vitamina C ($p < 0,001$). Resultados similares se obtuvieron cuando los datos se analizaron a través de dos métodos alternativos, utilizando tanto un resultado ajustado a la propensión como un análisis multivariado. La solidez de estos análisis sugiere que las diferencias de mortalidad reflejan un verdadero efecto de tratamiento, más que una confusión estadística.

En los pacientes tratados con Vitamina C fue suspendida la administración de vasopresores mucho antes que en los pacientes control, a pesar de recibir en promedio un poco menos líquido. Este resultado es similar a los hallazgos discutidos anteriormente del estudio aleatorizado controlado de Zabet 2016 (Zabet et al., 2016). Los pacientes tratados con ácido ascórbico experimentaron una disminución más rápida en la puntuación SOFA y el valor de procalcitonina. Estos resultados son similares a los resultados mostrados por Fowler 2014 (Fowler et al., 2014).

Aunque no existe un único estudio controlado incuestionable, hay un amplio cuerpo de evidencia sobre el uso de vitamina C y la tiamina. Más de medio siglo de experimentación atestigua la seguridad de estos antioxidantes en humanos. Varios estudios aleatorizados controlados sugieren que son benéficos en enfermedades críticas, como se analizó anteriormente. Los resultados de Marik tienen similitudes con estudios aleatorizados controlados previos, lo que implica replicabilidad (Marik et al., 2017). Esta evidencia clínica es apoyada por la ciencia básica robusta.

La práctica clínica no es científicamente perfecta. Casi todas nuestras terapias actuales para la sepsis carecen de pruebas de nivel I. En las primeras líneas del cuidado crítico, nos vemos obligados a tratar a los pacientes moribundos basados en la evidencia que

tenemos, no en la evidencia que podríamos desear. En el contexto de esta realidad imperfecta, el tratamiento de pacientes sépticos con vitamina C y tiamina puede ser una práctica racional y basada en la evidencia. De hecho, algunos autores recomendaron usar IV vitamina C incluso antes de que el estudio de Marik fuera publicado (Honore, Jacobs, Hendrickx, De Waele, & Spapen, 2016) .

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente es un estudio de cohorte llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la Clínica Los Rosales, una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel con 193 camas de hospitalización y 33 camas de cuidados intensivos de adultos, que se encuentra vinculada mediante un convenio docencia-servicio a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira y la cual ofrece cobertura a la población del departamento de Risaralda, norte del Valle del Cauca, Quindío y Caldas aproximadamente a 2 millones de habitantes. Este estudio fue aprobado por el comité institucional de bioética con código CBE-SYR-162016 del 18 de junio de 2018.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO

Se realizó el cálculo de la muestra de pacientes basados en la estadística actual a nivel mundial (Alzate, 2015; Marik et al., 2017), para lograr una potencia estadística del 90 % con un nivel de confianza del 95 %:

Riesgo en expuestos: 8,500%

Riesgo en no expuestos: 40,400%

Riesgo relativo a detectar: 0,210

Razón no expuestos/expuestos: 1,00

Nivel de confianza: 95,0%

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	28	28	56
85,0	32	32	64
90,0	37	37	74

Se llevó a cabo el seguimiento de dos grupos: un grupo control conformado por pacientes que ingresaron entre junio de 2017 y diciembre de 2017 con diagnóstico de choque séptico, quienes recibieron el tratamiento estándar consistente en administración empírica de antibióticos de amplio espectro (previa toma de cultivos), los

cuales fueron posteriormente dirigidos de acuerdo con el perfil microbiológico obtenido, adicionalmente se realizó reposición volumétrica con cristaloides isotónicos y soporte vasoactivo acorde a las guías de manejo de la Campaña de Sobreviviendo a la sepsis (Rhodes et al., 2017). En cuanto a la elección del vasopresor, se siguieron las siguientes premisas: La norepinefrina como la primera línea a una dosis inicial de 0,05 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ titulada según respuesta fisiológica, buscando una presión arterial media >65 mmHg. En los pacientes en los cuales no se logra la meta, se adiciona adrenalina a una dosis inicial de 0,05 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ según respuesta fisiológica o vasopresina a una dosis de 0,04 unidades/minuto. El soporte nutricional es iniciado dentro de las primeras 24 horas de ingreso a la UCI, según el estado fisiológico del paciente. Todos los sujetos de estudio, salvo si existe contraindicación, reciben tromboprolifaxis con enoxaparina (o heparina no fraccionada en paciente con tasa de filtración glomerular < 30 mL/min), gastroprolifaxis con inhibidor de bomba de protones por vía IV u oral.

Los pacientes del segundo grupo recibieron manejo de acuerdo a un protocolo de tratamiento recientemente adoptado por la institución (protocolo VITHA). Estos ingresaron entre junio de 2018 y diciembre de 2018. Al tratamiento estándar descrito anteriormente se le sumó la administración de Vitamina C 1.5 g (3 ampollas de 500 mg diluidas en 100 cc de solución salina normal 0.9 %) en 20 minutos por vía intravenosa cada 6 horas por 4 a 7 días, Hidrocortisona 50mg (1/2 ampolla de 100 mg diluida en 100 cc de solución salina normal 0.9 %) cada 6 horas por 4 a 7 días y Tiamina 200 mg (2 ampollas de 100 mg diluidas en 100 cc de solución salina normal 0.9 %) cada 12 horas por 4 a 7 días.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes mayores de edad (≥ 18 años).

Diagnóstico de choque séptico conforme al tercer consenso en sepsis del año 2016 (1).

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres gestantes.

Individuos con limitaciones para la atención (manejo paliativo, indicación de no reanimación).

Datos incompletos en la historia clínica.

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas conocidas a algunos de los medicamentos.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), historia de nefrolitiasis, hiperoxaluria u oxalosis, hemocromatosis, anemia sideroblástica y talasemia.

5.5. VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

Se recolectaron variables clínicas y demográficas incluidas: edad, género, diagnóstico de ingreso, comorbilidades, requerimiento de ventilación mecánica y terapia de soporte renal, uso de vasopresores (en horas de uso), días de estancia en UCI, datos de paraclínicos y pruebas microbiológicas. Se calcularon el puntaje de APACHE II y SOFA al ingreso a la UCI y a las 72 horas, el valor de lactato al ingreso y a las 48 horas y la mortalidad predicha.

5.6. PLAN DE ANÁLISIS

La base de datos fue elaborada en el programa Excel y para la construcción de ella solamente se almacenaron las iniciales del nombre de cada paciente con el fin de garantizar la confidencialidad. Se utilizaron medidas de tendencia central, distribución y dispersión según el tipo de variable y los subgrupos para el análisis. Fue realizada una prueba de Shapiro Wilk para corroborar la normalidad de los datos, además de pruebas t-test y Chi-cuadrado para verificar la comparabilidad de los grupos. Posteriormente de acuerdo a la naturaleza de las variables, fueron evaluadas mediante los test de Chi-cuadrado y t-test aquellas con distribución normal, y métodos no paramétricos para las que no cumplieron los supuestos de normalidad. Para el análisis del porcentaje de cambio del SOFA score se efectuó una t-test pareada y para el lactato se realizó una prueba de Wilcoxon de mediciones repetidas. No se desarrollaron análisis post-hoc ya que el número de subgrupos definidos para los datos de interés no cumplían con las premisas para ser objeto de este tipo de análisis. Se diseñó con las variables significativas un modelo de regresión logística para evaluar la asociación con la mortalidad intrahospitalaria. Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS 20.0 y GraphPad Prism 5.0.

6. RESULTADOS

Se reclutaron 74 pacientes, 37 por cada grupo, después de haber aplicado los criterios de exclusión como se muestra en la *Figura 1*. Los grupos no tienen diferencias significativas en sus características basales, tampoco hubo diferencias en el puntaje del APACHE II, SOFA score y mortalidad predicha al ingreso (ver Tabla 1). La gran mayoría de los pacientes tenían múltiples comorbilidades. La monitoría hemodinámica estaba presente en casi todos los pacientes exceptuando dos del grupo control que no tuvieron ningún sistema de monitorización hemodinámica invasiva. En cuanto al foco infeccioso, en el grupo control el principal fue de origen abdominal, mientras que en el grupo de tratamiento el más importante fue pulmonar, sin una diferencia estadísticamente significativa en los resultados y en tan sólo un caso del grupo tratamiento no se logró identificar dicho foco.

Gráfica 1. Diagrama de selección de pacientes

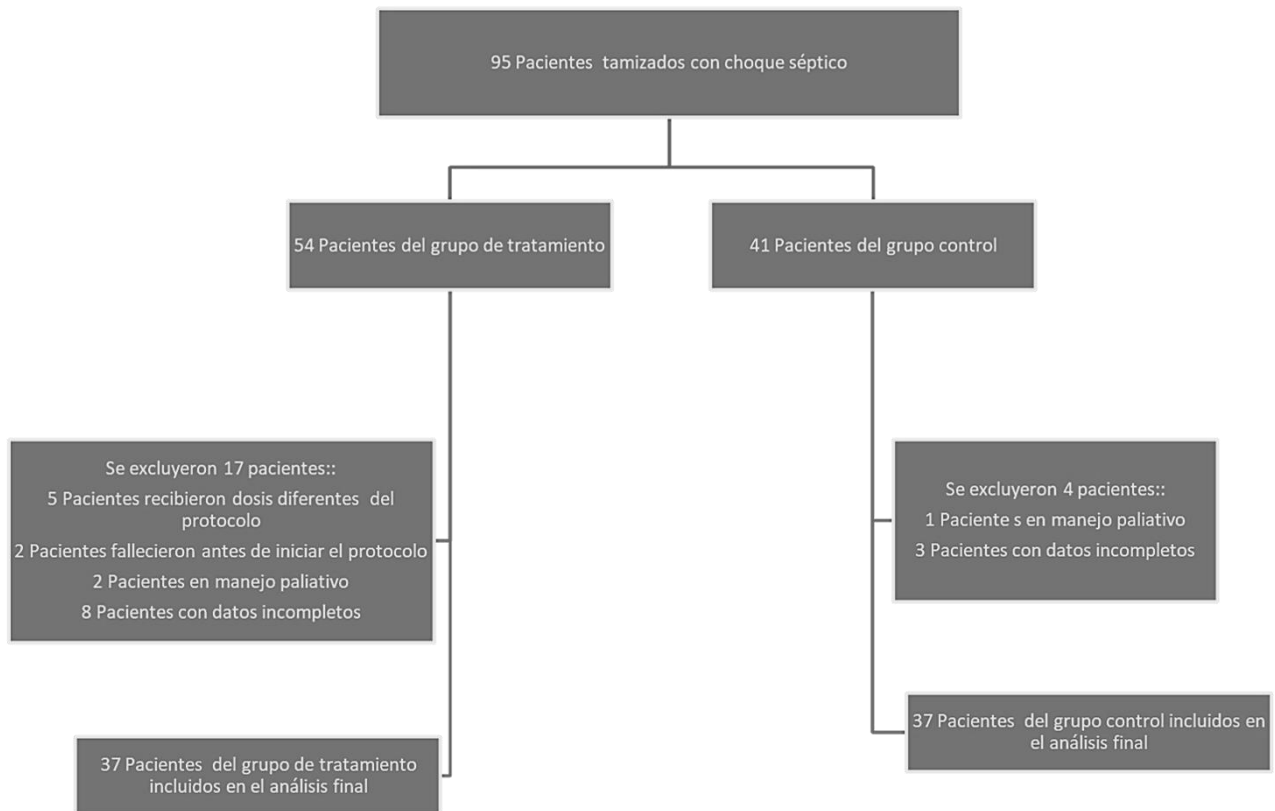


Tabla 1. Características basales de la población evaluada

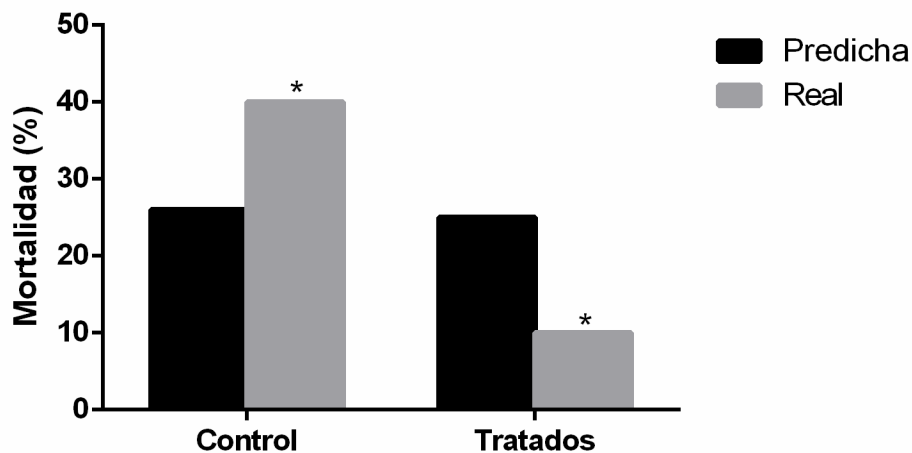
Característica	Controles(n=37)	Tratados(n=37)	p ^a	
Edad (Mediana – RIC)	72(53.5-78.5)	64(44-75)	0,14	
Género (Femenino) n (%)	18 (48)	19	0,81	
Comorbilidades existentes n (%)				
HTA	24 (64)	19	0,23	
DM	14 (37)	9	0,21	
ERC	6 (16)	6	0,91	
Hipotiroidismo	7	8	0,18	
EPOC	5	9	0,18	
Cardiopatía	1	9	0,6	
Hipertensión pulmonar	1	0	0,8	
Anemias y hematológicas	3	0		
Neurodegenerativas	5	1		
Cardiovasculares y arritmias	2	6		
Obesidad	4	1		
Tejido conectivo	1	5		
Gastrointestinal y abdomen	0	4		
Inmunosupresión	0	1		
Tuberculosis	0	2		
Consumo SPA	0	1		
Monitoría hemodinámica	35	37		0,15
Foco infeccioso, n				
Ninguno	1	0		0,77
Pulmón	10	15		
Abdomen	14	12		
Urinario	7	6		
Piel y tejidos blandos	3	2		
SNC	1	0		
Bacteriemia	1	2		
Paraclínicos				
Hemoglobina (Media±DE)	13±3	11±2	0,13	
Plaquetas (Media±DE)	273.1±144.1	233.6±86.1	0,13	
Leucocitos (Mediana – RIC)	16.6(10.5-22.7)	15.6(10.5-20.5)	0,89	
Creatinina (Mediana – RIC)	1.0(0.75-2.1)	0.93(0.67-1.65)	0,45	
BUN (Mediana - RIC)	25.3(17.5-38.2)	27(17.5-40.5)	0,35	
Lactato (Mediana - RIC)	2.2(1.95-4.15)	2.3(2-4.17)	0,39	
Puntajes de severidad				
SOFA (Media±DE)	8.5±2.9	7.6±2.8	0,4	
APACHE II (Media±DE)	18±6.8	17±5.6	0,49	
Mortalidad predicha (Mediana - RIC)	26(15-40)	25(12-40)	0,18	
^a Se realizaron pruebas de <i>chi-cuadrado</i> o <i>t-test</i> paramétricas o no paramétricas según la distribución de los datos HTA: Hipertensión arterial DM: Diabetes Mellitus ERC: Enfermedad renal crónica EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica SPA: Sustancias psicoactivas SNC: Sistema Nervioso Central BUN: Nitrógeno ureico SOFA: Sequential Organ Failure Assessment APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation RIC: Rango intercuartílico				

El desenlace primario se presenta en la *Tabla 2*. La mortalidad intrahospitalaria en el grupo de tratamiento fue de 10 % comparada con la mortalidad del grupo control que fue del 40 % ($p=0.003$) (*Figura 2*).

Tabla 2. Mortalidad por choque séptico comparada entre el grupo tratado y control					
Protocolo VITHA	Mortalidad intrahospitalaria				p
	No	Sí	%	Predicha	
Controles	22	15	40	26(15-40)	0,003*
Tratados	33	4	10	25(12-40)	

*Se realizó una prueba de *chi-cuadrado* que fue estadísticamente significativa

Gráfica 2. Mortalidad predicha y real entre los grupos. $*p<0.01$ mediante *Chi-cuadrado*.



La evaluación de los desenlaces secundarios se presenta en la *Tabla 3*. El lactato a las 48 horas fue menor en el grupo de tratamiento ($p=0,0001$) (*Figura 3*). Hubo un cambio porcentual significativo en el grupo tratado cuando se calcula el delta del SOFA entre el

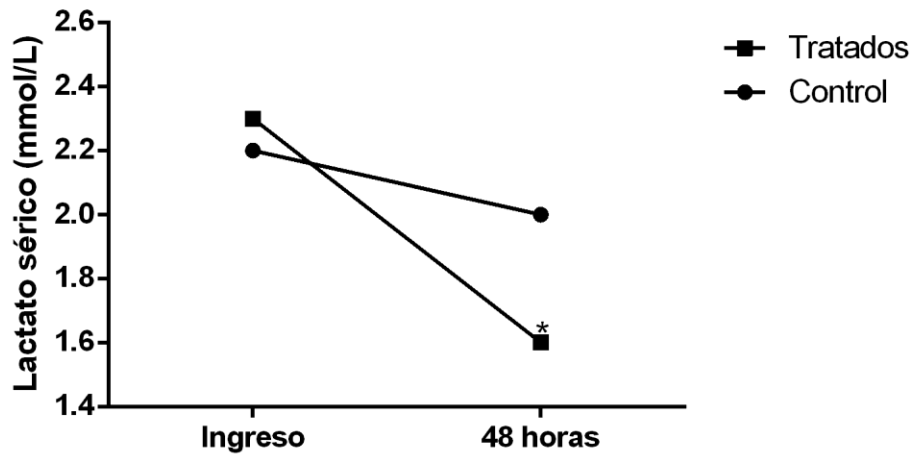
ingreso y las 72 horas (Figura 4). La necesidad de terapia de reemplazo renal también fue menor en este grupo, 29 pacientes (78 %) vs 9 (24 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Tabla 3. Desenlaces secundarios evaluados en los pacientes controlados y tratados con choque séptico

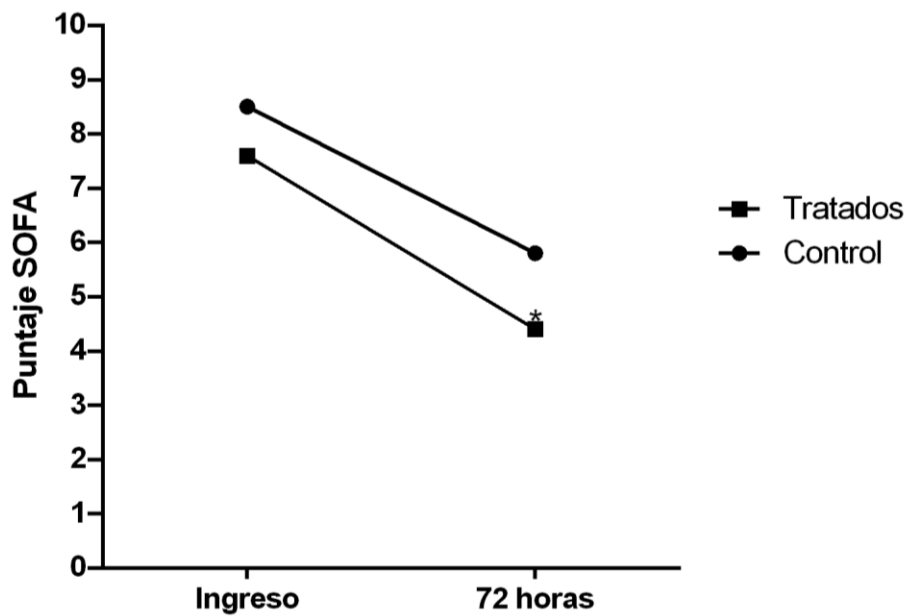
Variable	Protocolo VITHA		p
	Control (n=37)	Tratados (n=37)	
Días de estancia (Mediana-RIC)	10(4-19.5)	9(7.8-16.5)	0,67
Uso de vasopresor en horas (Mediana-RIC)	50(33-69.5)	42(24.5-70)	0,42
Lactato al ingreso (Mediana-RIC)	2.2(1.95-4.15)	2.3(2-4.17)	0,39
Lactato a las 48 horas (Mediana-RIC)	2(1.35-2.85)	1.63(1-2.44)	0,04 μ
Δ Lactato (Mediana-RIC)	-11(-31.5-0)	-50(-61/-22)	0,0001** (0.001 μ)
SOFA al ingreso (media \pm DE)	8.5 \pm 2.9	7.6 \pm 2.8	0,2
SOFA a las 72 horas (media \pm DE)	5.5 \pm 3.5	4.4 \pm 3.3	0,22
Δ SOFA 0-72 horas (Mediana – RIC)	-44(-61/-17)	-55(-67/-33)	0,001 \uparrow
Terapia renal	Sí	29	0,0001*
	No	8	
Ventilación mecánica	Sí	13	0,02*
	No	24	

* Chi-cuadrado de Pearson
 μ t-test paramétrica o U-Mann de Whitney según la distribución de los datos
 **Prueba de Wilcoxon
 \uparrow t-test pareada
 RIC: Rango intercuartílico

Gráfica 3. Comparación de lactato sérico al ingreso y las 48 horas. $*p < 0.05$ mediante prueba de Wilcoxon.



Gráfica 4. Comparación de Δ puntaje SOFA. $*p < 0.05$ t-test pareada del grupo tratado.



Se evaluó el riesgo relativo para mortalidad secundaria a choque séptico entre los dos grupos y se encontró un RR de 0,267, para una reducción del riesgo relativo del 73,3 %,

y un número necesario a tratar (NNT) de 3,4. En la *Tabla 4*, se presenta el análisis de regresión logística, que evidencia diferencias significativas en el uso del protocolo VITHA y el lactato de ingreso como variables que mejor explican la mortalidad, lo que respalda su uso como una medida de reducción de la mortalidad secundaria a choque séptico.

Tabla 4. Modelo de regresión logística para evaluar variables relacionadas con mortalidad intrahospitalaria						
Muerte intrahospitalaria	OR	Err. Est.	z	P> z 	[95% Intervalo de confianza]	
Lactato de ingreso	1.274818	.1449638	2.14	0.033	1.020129	1.593093
Protocolo VITHA	.0811769	.0677415	-3.01	0.003	.0158165	.4166326
Constante	.3470239	.1719765	-2.14	0.033	.1313786	.9166299

7. DISCUSIÓN

Este estudio reviste gran importancia, dado el impacto que tiene el choque séptico a nivel mundial por la elevada morbimortalidad y altos costos de atención en salud (40 %) (Kadri et al., 2017; Organization, 2016). Adicionalmente, se realizó una búsqueda exhaustiva hasta abril de 2019 en las bases de datos MEDLINE, BIREME, LILACS, ScienceDirect, Ovid, entre otras, con los términos MeSH: Hydrocortisone, Ascorbic Acid, Shock Septic, Thiamine, Mortality, y los términos DeCS: hidrocortisona, tiamina, ácido ascórbico, choque séptico y mortalidad, sin encontrar suficientes publicaciones en las cuales se utilizaran las tres moléculas de forma conjunta para esta entidad clínica a nivel mundial y ninguno a nivel nacional.

En este estudio de cohortes se logró determinar que la administración de vitamina C, tiamina e hidrocortisona intravenosas en pacientes con choque séptico disminuye significativamente la mortalidad intrahospitalaria. Resultados que concuerdan con los hallazgos en estudios previos (Balakrishnan et al., 2018; Kim et al., 2018; Marik et al., 2017).

Otro punto favorable es el bajo costo de las moléculas utilizadas y el fácil acceso institucional dado que se encuentran dentro del plan de beneficios de salud nacional (Minsalud, 2018), así mismo, el bajo potencial de efectos adversos de estos tres medicamentos ampliamente demostrado (Carr et al., 2015; Donnino et al., 2016; Fowler et al., 2014; Moskowitz et al., 2018; Zabet et al., 2016).

En la búsqueda de replicar los resultados existentes se incluyeron pacientes de una UCI polivalente sin diferencias significativas en sus características sociodemográficas, comorbilidades u origen de foco infeccioso. La progresión de disfunción multiorgánica también fue un desenlace a resaltar ya que hubo una diferencia significativa en la necesidad de inicio de terapia de reemplazo renal y de ventilación mecánica. El soporte avanzado por lesión renal aguda fue de 24% en el grupo de tratamiento y 78% en el grupo control, resultados distantes del estudio de Marik y cols. Quienes evidenciaron una proporción de 10% y 33% respectivamente (Marik et al., 2017).

La terapia guiada por depuración de lactato es una herramienta útil, esto demostrado en un meta-análisis reciente en donde la medición seriada logró la optimización del manejo de pacientes con choque séptico (Pan et al., 2019). En nuestro estudio se evaluó el porcentaje de cambio de los niveles séricos de lactato entre cada grupo, los cuales tuvieron una reducción significativa y se correlacionó con una menor mortalidad en el modelo de regresión logística, por lo cual resaltamos la importancia del uso del protocolo VITHA y su efecto en la depuración de lactato.

El puntaje SOFA no tuvo diferencias relevantes a excepción del cambio porcentual en el grupo tratado, lo que es congruente con una menor necesidad de terapia de reemplazo renal y de ventilación mecánica, parámetros que se tienen en cuenta dentro del SOFA para determinar la mortalidad por choque séptico (Iba, Arakawa, Mochizuki, Nishida, & Wada, 2019; Songsangjinda & Khwannimit, 2019).

En cuanto al uso de vasopresor, encontramos una tendencia a la disminución en tiempo de utilización en el grupo tratado sin una diferencia estadísticamente significativa, lo que sí fue descrito en los resultados de otros estudios (Balakrishnan et al., 2018; Marik et al., 2017).

Dentro de las fortalezas, destacamos la implementación de nuestro protocolo, como parte de las estrategias a utilizar de manera institucional de acuerdo con las expectativas de los estudios existentes. Lo anterior, previa evaluación y aprobación de la dirección médica de la clínica y la coordinación de la Unidad de Cuidados intensivos donde se llevó a cabo el estudio. Adicionalmente, la recolección de datos únicamente a cargo de los investigadores principales, la fácil replicación del protocolo y el apoyo de un grupo científico y epidemiológico de investigación que aportan a la solidez del trabajo. Los hallazgos fueron estadísticamente significativos, considerando el tamaño de la muestra calculado durante la preparación metodológica, especialmente, en mortalidad y en desenlaces secundarios. Consideramos dados los resultados obtenidos, que el uso de este protocolo que incluye tres agentes farmacológicos con seguridad y experiencia comprobada, pueda ser tenido en cuenta en próximas actualizaciones de la Campaña Sobreviviendo a la sepsis (Rhodes et al., 2017), ya que se trata de una estrategia de bajo costo, fácil acceso y que parece ser efectiva para el abordaje de los pacientes con choque séptico con el fin de disminuir la mortalidad y la disfunción multiorgánica.

En este estudio observacional, el grupo control se recolectó en un período retrospectivo no concurrente con el grupo que recibió el protocolo VITHA y la muestra de pacientes provino de un solo centro de atención, lo que afecta la validez externa, de otra parte, los tiempos de exposición de los dos grupos fueron diferentes (primero la cohorte no expuesta y luego la cohorte expuesta) lo que puede generar diferencias en el cuidado de los pacientes a favor del grupo expuesto a los medicamentos, requiriendo una mayor evidencia científica ojala a través de ensayos clínicos controlados para afirmar de manera categórica el efecto de esta intervención.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El uso del protocolo VITHA parece reducir la disfunción multiorgánica asociada a choque séptico, evaluada mediante la medición de lactato sérico, el puntaje SOFA, la necesidad de terapia de reemplazo renal y el requerimiento de ventilación mecánica.
- En nuestro estudio el uso del protocolo VITHA se comporta como un factor protector frente a mortalidad ocasionada por choque séptico.
- A partir de la implementación del protocolo VITHA se propone realizar estudios economía en salud y análisis de costo-efectividad, los cuales presumimos podrían mostrar gran impacto de acuerdo a la experiencia obtenida.
- Una tarea adicional que nos hemos propuesto es la de difundir los resultados de este trabajo tanto a nivel regional, nacional e internacional, a través de los diferentes medios académicos a los que podamos tener acceso; pues cabe anotar que hacen falta más replicas en diferentes poblaciones y con mayor tamaño de muestra para obtener resultados concluyentes y que puedan servir para modificar categóricamente los protocolos existentes en la actualidad.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Adhikari, N. K., Fowler, R. A., Bhagwanjee, S., & Rubenfeld, G. D. (2010). Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*, *376*(9749), 1339-1346. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60446-1
- Alzate, M. V. (2015). *Caracterización de la sepsis severa y choque séptico en una UCI de la ciudad de Pereira Colombia*. Universidad Tecnológica de Pereira.
- Angus, D. C. (2011). The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *Jama*, *306*(23), 2614-2615. doi: 10.1001/jama.2011.1853
- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, *369*(9), 840-851. doi: 10.1056/NEJMra1208623
- Artenstein, A. W., Higgins, T. L., & Opal, S. M. (2013). Sepsis and scientific revolutions. *Crit Care Med*, *41*(12), 2770-2772. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829eb98f
- Balakrishnan, M., Gandhi, H., Shah, K., Pandya, H., Patel, R., Keshwani, S., & Yadav, N. (2018). Hydrocortisone, Vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery. *Indian J Anaesth*, *62*(12), 934-939. doi: 10.4103/ija.IJA_361_18
- Carr, A. C., Shaw, G. M., Fowler, A. A., & Natarajan, R. (2015). Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care*, *19*, 418. doi: 10.1186/s13054-015-1131-2
- Donnino, M. W., Andersen, L. W., Chase, M., Berg, K. M., Tidswell, M., Giberson, T., . . . Cocchi, M. N. (2016). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. *Crit Care Med*, *44*(2), 360-367. doi: 10.1097/ccm.0000000000001572
- Fowler, A. A., 3rd, Syed, A. A., Knowlson, S., Sculthorpe, R., Farthing, D., DeWilde, C., . . . Natarajan, R. (2014). Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*, *12*, 32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32
- Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., & Carr, B. G. (2013). Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*, *41*(5), 1167-1174. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8
- Honore, P. M., Jacobs, R., Hendrickx, I., De Waele, E., & Spapen, H. D. (2016). Adjuvant vitamin C treatment in sepsis-how many oranges a day keep (vasopressor-dependent) septic shock away? *J Thorac Dis*, *8*(9), E993-e995. doi: 10.21037/jtd.2016.08.60
- Huet, O., Dupic, L., Harrois, A., & Duranteau, J. (2011). Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *16*, 1986-1995.
- Iba, T., Arakawa, M., Mochizuki, K., Nishida, O., & Wada, H. (2019). Usefulness of Measuring Changes in SOFA Score for the Prediction of 28-Day Mortality in Patients With Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation. *25*, 1076029618824044. doi: 10.1177/1076029618824044
- Kadri, S. S., Rhee, C., Strich, J. R., Morales, M. K., Hohmann, S., Menchaca, J., . . . Klompas, M. (2017). Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*, *151*(2), 278-285. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.010
- Karlsson, S., Ruokonen, E., Varpula, T., Ala-Kokko, T. I., & Pettila, V. (2009). Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*, *37*(4), 1268-1274. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819c13ac

- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama*, *311*(13), 1308-1316. doi: 10.1001/jama.2014.2637
- Kim, W. Y., Jo, E. J., Eom, J. S., Mok, J., Kim, M. H., Kim, K. U., . . . Lee, K. (2018). Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care*, *47*, 211-218. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.07.004
- Leite, H. P., & de Lima, L. F. (2016). Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic? *J Thorac Dis*, *8*(7), E552-557. doi: 10.21037/jtd.2016.05.37
- Mantzaris, K., & Tsolaki, V. (2017). Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *2017*, 5985209. doi: 10.1155/2017/5985209
- Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H., & Catravas, J. (2017). Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*, *151*(6), 1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036
- Marshall, J. C. (2014). Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med*, *20*(4), 195-203. doi: 10.1016/j.molmed.2014.01.007
- Minsalud, M. D. S. Y. P. S.-. (2018). Resolución número 5857 de 2018. *Plan de Beneficios en Salud*. Retrieved 30/04/2019, 2019, from https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf
- Moskowitz, A., Andersen, L. W., Huang, D. T., Berg, K. M., Grossestreuer, A. V., Marik, P. E., . . . Donnino, M. W. (2018). Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*, *22*(1), 283. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4
- Nathens, A. B., Neff, M. J., Jurkovich, G. J., Klotz, P., Farver, K., Ruzinski, J. T., . . . Maier, R. V. (2002). Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, *236*(6), 814-822.
- Organization, W. H. (2016). The top 10 causes of death: the 10 leading causes death by country income group 2012 (WHO fact sheet). Retrieved December 15, 2016, from World Health Organization
- Ou, S. M., Chu, H., Chao, P. W., Lee, Y. J., Kuo, S. C., Chen, T. J., . . . Chen, Y. T. (2016). Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*, *194*(2), 209-217. doi: 10.1164/rccm.201510-2023OC
- Pan, J., Peng, M., Liao, C., Hu, X., Wang, A., & Li, X. (2019). Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, *98*(8), e14453. doi: 10.1097/md.00000000000014453
- Prauchner, C. A. (2017). Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*, *43*(3), 471-485. doi: 10.1016/j.burns.2016.09.023
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., . . . Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, *43*(3), 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Rodemeister, S., & Biesalski, H. K. (2014). There's life in the old dog yet: vitamin C as a therapeutic option in endothelial dysfunction. *Crit Care*, *18*(4), 461. doi: 10.1186/s13054-014-0461-9
- Rodriguez, F., Barrera, L., De La Rosa, G., Dennis, R., Duenas, C., Granados, M., . . . Jaimes, F. (2011). The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*, *39*(7), 1675-1682. doi: 10.1097/CCM.0b013e318218a35e

- Rowan, K. M., Angus, D. C., Bailey, M., Barnato, A. E., Bellomo, R., Canter, R. R., . . . Yealy, D. M. (2017). Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*, 376(23), 2223-2234. doi: 10.1056/NEJMoa1701380
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., . . . Singer, M. (2016). 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*, 315(8), 775-787. doi: 10.1001/jama.2016.0289
- Silva, E., Pedro Mde, A., Sogayar, A. C., Mohovic, T., Silva, C. L., Janiszewski, M., . . . Knobel, E. (2004). Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*, 8(4), R251-260. doi: 10.1186/cc2892
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Songsangjinda, T., & Khwannimit, B. (2019). Comparison of severity score models based on different sepsis definitions to predict in-hospital mortality among sepsis patients in the Intensive Care Unit. *Med Intensiva*. doi: 10.1016/j.medin.2018.12.004
- Tanaka, H., Matsuda, T., Miyagantani, Y., Yukioka, T., Matsuda, H., & Shimazaki, S. (2000). Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg*, 135(3), 326-331.
- Vincent, J. L., & Moreno, R. (2010). Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*, 14(2), 207. doi: 10.1186/cc8204
- Wilson, J. X., & Wu, F. (2012). Vitamin C in sepsis. *Subcell Biochem*, 56, 67-83. doi: 10.1007/978-94-007-2199-9_5
- Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., . . . Angus, D. C. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 370(18), 1683-1693. doi: 10.1056/NEJMoa1401602
- Yende, S., Austin, S., Rhodes, A., Finfer, S., Opal, S., Thompson, T., . . . Angus, D. C. (2016). Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med*, 44(8), 1461-1467. doi: 10.1097/ccm.0000000000001658
- Zabet, M. H., Mohammadi, M., Ramezani, M., & Khalili, H. (2016). Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*, 5(2), 94-100. doi: 10.4103/2279-042x.179569

ANEXO A. Carta de aceptación del Comité de Bioética



Sello: ORIGINAL

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
COMITÉ DE BIOÉTICA
NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN



Código: CBE-SYR-162016

Página 1 de 1

Pereira, 18 de junio de 2018

Señor(a)
Investigador Principal

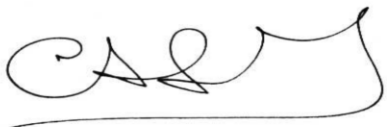
Referencia: proyecto “Vitamina C, Tiamina e Hidrocortisona en el tratamiento del Choque Séptico (VITHA)”.

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, ubicado en el edificio 1, oficina 1ª-404 en la carrera 27 #10-02 del barrio Los Álamos de Pereira, con teléfono (6) 3137114, en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según acta No. 55, punto 3.1, numera 3.1.2, ha aprobado el proyecto “**Vitamina C, Tiamina e Hidrocortisona en el tratamiento del Choque Séptico (VITHA)**”, clasificado como investigación con **RIESGO MINIMO**. El CBE-UTP deja constancia de lo siguiente:

- Los autores del proyecto están calificados para ejecutarlo.
- El proyecto posee las condiciones bioéticas y científicas adecuadas y justifica la relación entre los riesgos y los beneficios predecibles para los participantes.
- El consentimiento informado escrito contiene la información requerida y los autores establecen claramente cómo entregarán la información a los participantes.
- El proceso de selección e inclusión de los participantes queda claramente establecido.
- Los autores están comprometidos en que cualquier cambio substancial en el proyecto original o la aparición de un evento adverso serio debe ser reportado al CBE-UTP, tan pronto como sea posible por el investigador principal, para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.

El CBE-UTP se acoge a las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos (resolución 8430 de 1993, resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki). El CBE-UTP cuenta con 12 miembros activos y considera quórum a la presencia de la mitad más uno de sus miembros. Se anexa a esta notificación la lista de los asistentes a la reunión en la cual el proyecto fue aprobado, con las respectivas firmas.

Atentamente,



Carlos Alberto Isaza Mejía
Presidente Comité de Bioética
Universidad Tecnológica de Pereira

ANEXO B. Formato para recolección de los datos del paciente



Vitamina C Tiamina e Hidrocortisona en el Tratamiento del Choque Séptico

Estudio VITHA

FORMATO # _____ / FECHA RECOLECCIÓN DATOS ____/____/____
RESPONSABLE DEL REGISTRO _____

PARTE1. VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS				
1. Nombre:	Inicial 1er Apellido	Inicial 2do Apellido	Inicial 1er Nombre	Inicial 2do Nombre
2. Edad (años cumplidos):	3. Sexo:		Masculino (0)	Femenino (1)
4. Número de documento:				
5. Centro de atención:	Clínica Los Rosales (0) Hospital San Jorge (1)			
6. Fecha de ingreso a UCI:	dd/mm/aa			
7. Fecha de egreso de la UCI:	dd/mm/aa			
8. Régimen de salud:	Contributivo (0) Subsidiado (1) Especial (2) _____			
9. Estado civil:	Casad@ (0) Solter@ (1) Unión libre (2) Viudo@ (3) Otro (4) Sin Dato (5)			
10. Servicio de procedencia:	Urgencias (0) Hospitalización (1) Quirófano (2) UCI externa (3)			
11. IMC:				
12. Antecedentes:	HTA (0) DM (1) Nefropatía (2) Hipotiroidismo (3) EPOC (4) Cardiopatía (5)			

PARTE2. VARIABLES CLÍNICAS (AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE CHOQUE SEPTICO)								
1. Signos vitales:	FC	FR	PAS	PAD	PAM	T°	GLUCOMETRÍA	GLASGOW
2. Signos vitales 48 horas:	FC	FR	PAS	PAD	PAM	T°	GLUCOMETRÍA	GLASGOW
3. Monitoría hemodinámica:	Si (0) No (1)		Swan Ganz (0)	PiCCO (1)	Ecocardiografía (2)	Otro (3)		
4. Intubación orotraqueal	Si (0) No (1)							
5. Terapia de soporte renal	Si (0) No (1)							

	FECHA INICIO	FECHA FINAL
6. Uso de vasopresores: Si (0) No (1) Norepinefrina (0) Adrenalina (1) Vasopresina (2) Otro (3)	dd/mm/aa	dd/mm/aa
7. Uso de inotrópicos: Si (0) No (1) Dobutamina (0) Levosimendan (1) Milrinone (2) Dopamina (3) Otro (4)	dd/mm/aa	dd/mm/aa
8. Ventilación mecánica: Si (0) No (1)	dd/mm/aa	dd/mm/aa

PARTE 3. MICROBIOLOGÍA	
1. Cultivos:	Si (0) No (1)
2. Tipo de cultivo:	Hemocultivo (0) LCR (1) Líquido peritoneal (2) Urocultivo (3) SOT (4) Líquido ascítico (5) Uretral (6) Materia fecal (7) Articular (8) Hueso (9) Otro (0)
3. Foco infeccioso:	Neurológico (0) Respiratorio (1) Cardíaco (2) Abdominal (3) Urinario (4) Bacteriemia (5) Piel y tejidos blandos (6) Osteo-musculo-articular (7) No identificado (8)
4. Antibiótico:	Penicilinas (0) Cefalosporinas (1) Carbapenémicos (2) Quinolonas (3) Macrólidos (4) Aminoglucósidos (5) Lipopeptidos (6) Glicopeptidos (7) Oxazolidinonas (8)
5. Drenaje quirúrgico:	Si (0) No (1)

PARTE 4. PARACLÍNICOS			
PARACLÍNICOS	INGRESO	24 HORAS	48 HORAS
Hemoglobina			
Hematocrito			
Leucocitos			
Plaquetas			
Lactato			
Creatinina			
Nitrógeno ureico			
TGO			
TGP			
Fosfatasa alcalina			
Bilirrubina total			
PTT			
PT			
INR			
pH (gases arteriales)			
PO2			
PCO2			
HCO3			
BE			
SO2			

PARTE 5. MEDICAMENTOS			
	FECHA INICIO	FECHA FINAL	DOSIS TOTAL
1. Hidrocortisona	dd/mm/aa	dd/mm/aa	
2. Vitamina C	dd/mm/aa	dd/mm/aa	
3. Tiamina	dd/mm/aa	dd/mm/aa	

PARTE 6. DESENLACE			
1. SOFA	DIA 1	DIA 2	DIA 3
Respiratorio			
Coagulación			
Hepático			
Cardiovascular			
SNC			
Renal			
TOTAL			
2. APACHE II ingreso			
3. Muerte			
4. Muerte intrahospitalaria			