



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE**

TÍTULO

**“TIEMPO DE VASOPRESOR EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO
QUE RECIBIERON TERAPIA ADYUVANTE CON VITAMINA C VERSUS
TERAPIA CONVENCIONAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”. ESTUDIO PILOTO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA CRÍTICA**

REGISTRO INSTITUCIONAL

368.2019

PRESENTA:

DRA. KARLA MARÍA CÓRDOVA BROCA

ASESORES DE TESIS:

DR. JOVANY CASTILLO AMADOR

DRA. RAQUEL MENDEZ REYES

DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ TÉLLEZ

DRA. MARÍA DEL CARMEN MARÍN ROMERO

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ANTONIO TORRES FONSECA
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA RAQUEL MÉNDEZ REYES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

DR. JOVANHY CASTILLO AMADOR
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios, por permanecer conmigo a cada paso, ya sea grande o pequeño que doy.

A mis padres, Naty y Alberto, que, a pesar de la distancia, siempre han manifestado su amor y comprensión para conmigo, además de que sin ellos no sería absolutamente nada, y no habría llegado hasta donde estoy el día de hoy. A mi hermano Beto y a mi mami Ninfa, gracias por todo su apoyo incondicional y por estar siempre pendiente de mí, y de ayudarme cuando los he necesitado.

A todos mis maestros y mentores de Medicina Crítica, en especial, a la Dra. Raquel Méndez, a la Dra. Ma. Del Carmen Marín, y al Dr. Jovanhy Castillo, por transmitirme sus conocimientos, enseñanzas, consejos, pero sobre todo por dejarme claro que siempre, ante todo, hay que velar por el bienestar del paciente y ofrecerle todo lo que este de mí para poder mejorar su salud.

Al Dr. Jovanhy, le agradezco que haya puesto su confianza en mí, para realizar juntos este trabajo, buscando siempre sólo el beneficio y bienestar de nuestros pacientes.

Y finalmente, agradezco a ellos, a todos y cada uno de los pacientes, por poner su salud en mis manos, y muchas veces más que eso, gracias por enseñarme tanto. Todo esto siempre será por ustedes.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	38
GLOSARIO	45
ABREVIATURAS	46

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Características de la población estudiada.	26
Tabla 2. Tiempo promedio en horas del uso de Norepinefrina	27
Tabla 3. Características de la población que se asoció a mortalidad	29
Gráfica 1. Relación de la dosis de norepinefrina y número de horas empleada	27
Gráfica 2. Relación del valor de la procalcitonina al ingreso y a las 72h.	28
Gráfica 3. Relación del valor del lactato y tiempo de estancia.	29
Gráfica 4. Comparación del valor de SOFA inicial y a las 96 h en los pacientes del grupo Control y grupo Intervención.	30
Gráfica 5. Relación del número de días y sobrevida de los pacientes	31

RESUMEN

Antecedentes. A pesar del amplio uso de antibióticos y de terapias de reanimación dirigida a objetivos específicos, la sepsis y el choque séptico continúan siendo unas de las patologías con mayor morbimortalidad a nivel mundial. Recientemente se han desarrollado nuevas terapias adyuvantes para el manejo de choque séptico, dentro de estas, la resucitación metabólica ha tomado gran interés a través de la vitaminoterapia, usando la vitamina C, junto con la tiamina, las cuales se encuentran disminuidas en el enfermo en estado crítico.

Objetivo: Comparar el número de días que requirieron vasopresor los pacientes manejados la terapia adyuvante de Vitamina C versus la terapia convencional.

Material y métodos: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo. Se evaluaron dos grupos, uno control que recibió tratamiento convencional de acuerdo a las guías Surviving Sepsis para manejo de la sepsis y choque séptico, y el grupo intervención manejado con terapia convencional más terapia adyuvante con vitamina C, tiamina e hidrocortisona en un periodo de 4 días. La muestra fue calculada por conveniencia, debido a que se trata de un muestreo no probabilístico, tomando en cuenta los pacientes ingresados en un lapso de 6 meses.

Resultados: Se identificaron y analizaron 14 pacientes ingresados en la UCI que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo divididos en dos grupos. Se evaluaron durante 4 días después de haberse iniciado el tratamiento médico. Respecto a las horas de uso de Norepinefrina, se reportó: grupo intervención (n=7) de 70 ± 45 h y grupo control (n=7) 56 ± 33 h; y una $p=0.22$. puntaje SOFA al ingreso del grupo Intervención y Control fue de 13 y 14 puntos, respectivamente. Con un descenso hacia las 96 horas reportaron 7 y 9 puntos. en el grupo control se registró una mortalidad del 42% mientras que en el grupo intervención fue del 14 %.

Conclusión: Respeto al tiempo de vasopresor, la combinación de vitamina c, tiamina y esteroide no parecen influir en la reducción del tiempo del empleo de la norepinefrina. Sin embargo, se asoció menor mortalidad.

Palabras clave: choque séptico, vitamina C, tiamina, vasopresores.

ABSTRACT

Background. Despite the wide use of antibiotics and resuscitation therapies aimed at specific objectives, sepsis and septic shock continue to be one of the diseases with the highest morbidity and mortality worldwide. Recently, new adjuvant therapies have been developed for the management of septic shock, within these, metabolic resuscitation has taken great interest through vitamin therapy, using vitamin C, along with thiamine, which are diminished in the patient in critical state

Objective: To compare the number of days that vasopressor required the patients managed the adjuvant therapy of Vitamin C versus conventional therapy.

Material and methods: Experimental, prospective, longitudinal, comparative study. Two groups will be evaluated, one control that will receive conventional treatment according to Surviving Sepsis guidelines for sepsis and septic shock management, and the group to intervene with conventional therapy plus adjuvant therapy with vitamin C, thiamine and hydrocortisone in a period of 4 days. The sample will be calculated for convenience, because it is a non-probabilistic sampling, taking into account the patients admitted within 3 months.

Results: 14 patients admitted to the ICU who met the inclusion criteria were identified and analyzed, being divided into two groups. They were evaluated for 4 days after starting medical treatment. Regarding the hours of use of Norepinephrine, it was reported: intervention group (n = 7) of 70 ± 45 h and control group (n = 7) 56 ± 33 h; and a $p = 0.22$. SOFA score at the entrance of the Intervention and Control group was 13 and 14 points, respectively. With a decrease towards 96 hours they reported 7 and 9 points. in the control group a mortality of 42% was recorded while in the intervention group it was 14%.

Conclusion: With respect to vasopressor time, the combination of vitamin C, thiamine and steroid does not seem to influence the reduction of the time of use of norepinephrine. However, lower mortality was associated. **Keywords:** septic shock, vitamin C, thiamine, vasopressors.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, a pesar del amplio uso de antibióticos y de terapias de reanimación dirigida a objetivos específicos, la sepsis y el choque séptico continúan siendo unas de las patologías con mayor morbimortalidad a nivel mundial.

Definición de choque séptico, sepsis

En el 2016, de acuerdo al Tercer Conceso Internacional de Sepsis y Choque séptico (Sepsis-3), el grupo de trabajo de especialistas en sepsis fue convocado por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine, a fin de evaluar y actualizar las definiciones de sepsis y shock séptico.

Se determinó que la sepsis se debe definir como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

Por otra parte, la disfunción orgánica se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación (SOFA), que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%. El choque séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con choque séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia ¹.

Epidemiología del choque séptico

El impacto global de la sepsis es difícil de determinar, sin embargo, se estima que afecta a más de 30 millones de personas en todo el mundo cada año, lo que podría conducir a 6 millones de muertes.

A pesar de que cada vez el diagnóstico y tratamiento se realizan de manera temprana, la mortalidad a 28 días de la sepsis en países de alto desarrollo disminuyó al 25%, y la mortalidad del choque séptico en 50%. Y en países de bajo desarrollo, estas cifras se elevan hasta el 60%.

En EU, los ingresos por sepsis han superado los de infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral (EVC). Las tasas de incidencia de sepsis son de hasta 535 casos por cada 100 000 personas y va en aumento. La mortalidad hospitalaria sigue siendo alta, de un 25-30%; y representa más de \$ 20 millones de dólares (5.2%) de los costos hospitalarios totales.

En México, Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que la mortalidad es de 30% y los costos de atención ascienden de 600,000 a 1, 870,000 pesos mexicanos, lo que muestra la repercusión de la sepsis en nuestro país.

Además de la mortalidad a corto plazo, los pacientes con sepsis sufren numerosas complicaciones a corto y largo plazo, con una calidad de vida reducida y un mayor riesgo de muerte hasta 5 años posterior al evento agudo ^{1,2}.

ANTECEDENTES

Nuevas terapias

Actualmente, el tratamiento principal para la sepsis, recomendado por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, está dirigido a la identificación temprana y el tratamiento de la infección mediante la administración de antibióticos y el control de la fuente, así como revertir la inestabilidad hemodinámica mediante la reanimación con líquidos y el uso de vasopresores si es necesario. Incluso cuando el estado de choque se previene con estas terapias de apoyo, aun los pacientes con sepsis severa pueden morir de falla multiorgánica a pesar de la corrección de la perfusión y el gasto cardiaco. Algunas intervenciones sugieren que las muertes en pacientes sépticos son atribuibles a disfunción microvascular debido a la inflamación. Sin embargo, los paquetes de tratamiento actuales de cuidado de la sepsis no se dirigen al estrés inflamatorio y oxidativo causado por la sepsis, y las terapias estándar actuales pueden potencialmente aumentar la inflamación y causar un mayor daño a través de los efectos bactericidas de la administración de los antibióticos. Claramente, existe la necesidad de nuevas terapias adyuvantes y dirigidas a la reversión del estrés inflamatorio y oxidativo presente en pacientes sépticos, sin embargo, la búsqueda de una terapia dirigida efectiva ha mostrado ser difícil ¹.

Es por eso, que esta patología ha sido objeto de estudio en las últimas 3 décadas, se han realizado más de 100 ensayos clínicos fase 2 y 3 que prueban varios agentes novedosos e intervenciones terapéuticas en un intento de mejorar el resultado del paciente con sepsis y choque séptico, sin embargo, no han mostrado ser eficaces. Dentro de los estudios más significativos se encuentra la proteína C recombinante, que no mostró ningún beneficio de supervivencia en el ensayo PROWESS-Shock. También Annane et al. pudieron demostrar que la sepsis está asociada con una alta incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa y el uso de dosis de estrés de Hidrocortisona en adición a la Fludrocortisona en ambos ensayos APROCCHSS se encontró una reducción significativa de la mortalidad. Mientras que en los ensayos CORTICUS y ADRENAL no demostraron algún beneficio del uso de esteroide en el choque séptico, a excepción del primer estudio que mostró una mejor respuesta

hemodinámica con hidrocortisona al revertir de manera más rápida el estado de choque.

Esto demuestra que, hasta la fecha, no se ha descubierto algún fármaco novedoso, el cual para que tenga el suficiente impacto en la sepsis, necesita ser efectivo, económico, seguro y de fácil acceso ².

En la fisiopatología de la sepsis, se sabe que existe una respuesta inflamatoria disrregulada como resultado de una liberación masiva de citoquinas y la lesión tisular, ocasionando un daño endotelial. La hipoxia tisular, la disfunción mitocondrial y la depleción del trifosfato de adenosina afectan directamente a la microcirculación, lo que contribuye a los síntomas típicos, como la hipotensión, la miocardiopatía y la disfunción multiorgánica. La relación entre el estrés oxidativo y la activación del NF- κ B in vivo se conoce desde hace más de dos décadas. El estrés oxidativo, un mediador del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, está elevado en la sepsis.

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la formación de sustancias oxidantes y su eliminación por compuestos de absorción de antioxidantes. El estrés oxidativo es el desequilibrio entre la defensa antioxidante y la generación de oxidantes que conduce a una mayor concentración de oxidante y constituye un mecanismo de lesión para muchos procesos de las enfermedades ².

Los oxidantes están involucrados en la formación de desoxirribonucleótidos, producción de prostaglandinas, oxidación y reacciones de carboxilación e hidroxilación que son esenciales para la función celular normal. Los radicales libres también participan en la defensa del huésped contra infecciones bacterianas, la regulación del tono vascular y las reacciones de adhesión celular y actúan como una especie de sensor para la concentración de oxígeno.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) importantes en la patogenia de la sepsis incluyen al superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo (HO). Las ROS incluyen al óxido nítrico (NO) y el peroxinitrito ($ONOO^-$). Las células que representan al sistema inmune innato, como los neutrófilos y los macrófagos son los responsables del estallido oxidativo que tiene lugar al principio de la sepsis.

Para la protección de la homeostasia celular, existen varias enzimas u otras moléculas pequeñas que actúan como secuestradores de los oxidantes y comprenden el sistema de antioxidantes. Dentro las principales, se encuentran: glutatión peroxidasa, que cataliza la conversión de H₂O₂ en agua, el superóxido dismutasa que convierte O₂ en H₂O₂ menos reactivo, y la catalasa que también cataliza la descomposición de H₂O₂. También hay otras sustancias de bajo peso molecular como el ácido ascórbico (Vitamina C), glutatión (GHS) y alfa tocoferol. El GHS puede actuar como cofactor de varias enzimas, ayudar a la reparación de ADN y regenerar antioxidantes como el ácido ascórbico y tocoferoles ³.

En dos estudios prospectivos, la capacidad total antioxidante se relaciona con la puntuación de APACHE II y con la mortalidad. Se detectaron además niveles plasmáticos de vitamina C más bajos en pacientes con falla multiorgánica. Los mecanismos perjudiciales del aumento del nivel de oxidantes en la sepsis incluyen la modificación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que contribuyen a la lesión celular y a la disfunción endotelial. Además, el deterioro del glucocálix y las uniones celulares entre las células endoteliales conducen a una mayor permeabilidad vascular, una piedra angular del desarrollo de la sepsis.

A medida que aumenta el estrés oxidativo y aumenta el consumo de vitamina C y tiamina, se ha sugerido que la terapia antioxidante en un enfoque terapéutico potencial, además de que parece ser costo-efectiva ².

La vitamina C es conocida por su capacidad para prevenir y tratar enfermedades infecciosas. La mayoría de los vertebrados pueden sintetizar vitamina C e incrementan la misma durante el estrés. En los seres humanos, sin embargo, se pierde la capacidad de sintetizar vitamina C. De ésta se conoce su importante actividad antioxidante y cofactor enzimático para muchas reacciones biológicas importantes ⁴.

El escorbuto es una enfermedad descrita desde la antigüedad en jeroglíficos egipcios, era la responsable de la muerte de miles de marineros durante el Renacimiento. Hoy en día se considera al escorbuto una enfermedad rara, pero en realidad al presente se sabe que es una patología común en las Unidades de Cuidados Intensivos de acuerdo a Carr et al, donde el 40% de los pacientes con

choque séptico, tienen niveles séricos bajos de vitamina C que respaldan el diagnóstico de escorbuto (nivel sérico $<11,3$ u/mol/l). El resto de los pacientes con sepsis es probable que tengan hipovitaminosis C (nivel sérico <23 u/mol/l) ⁵.

Un estudio reciente, en fase I que se llevó a cabo en 24 UCIs con pacientes con sepsis severa, la administración de dosis altas de vitamina C redujeron la extensión de la disfunción orgánica y atenuó los niveles de biomarcadores de lesión aguda. Por otra parte, Nathens et al, en una cohorte de 595 pacientes quirúrgicos críticamente enfermos, examinó el efecto de las vitaminas E y C en la prevención del desarrollo de morbilidad pulmonar y falla orgánica. Encontró una incidencia disminuida de la insuficiencia orgánica y acortamiento de los días de estancia en la UCI después de la administración temprana de estas vitaminas ⁶.

En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, 28 pacientes quirúrgicos con choque séptico tuvieron un requerimiento significativamente menor de vasopresor y un destete más rápido del mismo. Además de estos hallazgos, la mortalidad a los 28 días fue menor con la vitamina C, en comparación con el grupo placebo ⁷.

En pacientes gravemente quemados, se realizó un estudio prospectivo en 37 pacientes, donde administraron dosis altas de vitamina C durante las primeras 24h de la lesión, y se observó que las necesidades de los líquidos se redujeron significativamente y se asoció con una mayor producción de flujos urinarios y menor edema ⁸.

Fue en 2016, cuando el Dr. Paul Marik decidió probar una combinación de vitamina C intravenosa junto con hidrocortisona, como último recurso para salvar la vida de una mujer, mostrando una notable recuperación ⁶.

Estudios recientes han generado hipótesis que han despertado interés en un viejo concepto: la terapia vitamínica como adyuvante en las enfermedades críticas o la denominada "reanimación metabólica". Dentro de las vitaminas más prometedoras son la vitamina C y la tiamina (vitamina B1).

La vitamina C se conoce con efectos pleiotrópicos. Durante una enfermedad crítica, la deficiencia aguda de esta vitamina es común, pero generalmente pasa desapercibida y además no se dispone de una medición rápida de las concentraciones plasmáticas ^{2,9}.

La vitamina C es un donador de electrones; funciona como cofactor o cosustrato para la biosíntesis de noradrenalina serotonina, cortisol, hormonas peptídicas (vasopresina) y colágeno. Es el antioxidante hidrosoluble más potente, protege el endotelio promoviendo la síntesis de colágeno; y también puede limitar la respuesta inflamatoria y el daño por isquemia-reperfusión, mejora el sistema de defensa del huésped, promueve la cicatrización de heridas ^{10, 12}.

Durante una lesión aguda, los requerimientos de vitamina C aumentan abruptamente, los neutrófilos activados acumulan vitamina C, mientras que las glándulas suprarrenales la secretan, desencadenando la producción de cortisol. Aunque parte de la vita C se recicla, hay otra parte que se consume durante la síntesis de norepinefrina, hormonas peptídicas y cortisol.

Por otra parte, la tiamina, es la precursora de la tiamina pirofosfato (TPP), esta coenzima es esencial para procesos de descarboxilación requeridos en el metabolismo de la glucosa, el ciclo de Krebs, la generación de ATP, la vía de pentosa fosfato y la producción de NADPH ^{11,13}.

Por otra parte, la tiamina o vitamina B1, se ha descrito como una de las vitaminas hidrosolubles, la cual es un componente indispensable del metabolismo celular. La falta de esta, puede llegar a poner en riesgo la vida. La tiamina está presente en el cuerpo humano como tiamina libre y varias formas fosforiladas, la más importante es el pirofosfato de tiamina, ya que es su forma activa y es un excelente marcador del estado nutricional, además de actuar de manera concomitante con el magnesio en varias reacciones de descarboxilación oxidativo mitocondrial. También es un cofactor para el complejo cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada y para dos complejos críticos necesarios para la síntesis de ATP ¹⁴.

Por lo tanto, la tiamina es una fuente esencial de generación de energía a partir de la glucosa, a través de la formación de piruvato en acetil coenzima A para acceder al ciclo del ácido tricarbóxico, por lo que la falta de tiamina conduce a alteraciones en el metabolismo que terminan en acidosis láctica.

La deficiencia de tiamina en el paciente crítico, fue descrita por primera vez en 1980 y se ha reconocido como un factor asociado a mortalidad; está presente en 20-70% de los pacientes con choque séptico, por lo que este déficit es potencialmente común en la población de pacientes críticamente enfermos, sobre todo pacientes con estrés metabólico, disminución o pobre ingesta de nutrientes y la presencia de algunas comorbilidades son factores de riesgo para este estado ^{15, 16}.

Un ensayo aleatorizado realizado en 80 pacientes con choque séptico (200 mg/ 2 veces al día durante 7 días) mostró una disminución en los niveles de lactato. Se observó una diferencia significativa en el tiempo hasta la muerte a favor de la tiamina ($p=0.047$), con una menor mortalidad en el subgrupo con déficit (13 vs 46% en los controles). En la prueba post hoc, se demostró que el grupo de tiamina tenía niveles de creatinina más bajos y con menor índice de requerimiento de terapia sustitutiva renal que en comparación con el grupo placebo.

En otro estudio experimental de sepsis, la deficiencia de tiamina fue asociado con un mayor estrés oxidativo y una mayor respuesta inflamatoria (Andrade, et al. 2014). En adición, les ha concluido también que la tiamina podría tener un efecto protector en la función endotelial de pacientes con riesgo incrementado de estrés oxidativo ¹⁶.

La ingesta oral prolongada de altas dosis de vitamina C aumenta el riesgo de hiperoxalosis y formación de litos renales de oxalato. Esta es una complicación rara que ocurre en pacientes con insuficiencia renal que reciben altas dosis intravenosas; y no se ha informado con la administración intravenosa de vitamina C a corto plazo en dosis inferiores a 14g/día. Como ya se mencionó, la deficiencia de tiamina es común en pacientes sépticos. La suplementación de tiamina reduce el riesgo de lesión renal aguda y muerte ¹⁵. El glioxilato, un subproducto del metabolismo intermediario, se reduce a oxalato o se oxida a CO₂ por la enzima glioxilato aminotransferasa, el pirofosfato de tiamina en una coenzima necesaria para esta reacción. La deficiencia de tiamina aumenta la conversión de glioxalato a oxalato resultado en hiperoxalosis. Por lo que se ha postulado que el tratamiento con tiamina reduzca el riesgo de hiperoxalosis en pacientes que reciben vitamina C intravenosa (Marik et al, 2017) ⁶.

Y por último, se sabe que en la sepsis ocurre un desequilibrio autoinmune. La activación excesiva del factor nuclear kB (NF-kB) ha sido implicada en la generación de la “tormenta de citoquinas” en las primeras etapas de esta patología. A través de una variedad de mecanismos genómicos y no genómicos, los glucocorticoides inhiben la activación del NF-kB ¹⁷. La liberación inadecuada del cortisol (insuficiencia suprarrenal relativa) y/o la resistencia del tejido glucocorticoide se han postulado como la causa de la actividad inadecuada de los glucocorticoides; el término “insuficiencia de corticosteroide relacionada con enfermedades críticas” (CIRCI) se ha acuñado para describir este síndrome. De acuerdo a las recomendaciones de la guía Sobreviviendo a la Sepsis, se emplea hidrocortisona ante un estado de hipotensión persistente ante un choque séptico que está requiriendo altas dosis de vasopresores.

Ante lo anterior descrito, se ha propuesto que la tiamina puede sinergizar con la vitamina C y los corticosteroides para revertir la respuesta inmune regulada y la disfunción orgánica asociada con la sepsis ¹⁸.

Por lo que en 2017, en la retrospectiva, antes y después del estudio clínico, (Hydrocortisona, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock) publicado en la revista CHEST, el Dr. Marik comparó dos grupos control de 47 pacientes, en el grupo que utilizó el coctel de Vitamina C, el cual consistió en el empleo de Vitamina C 1500 mg cada 6h, Hidrocortisona 50 mg cada 6h (opcional bolo de 50mg, seguido de la infusión continua de 200mg por 24h) y la tiamina 200 mg IV cada 12 h, todos durante 4 días, comparado con un placebo de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La mortalidad hospitalaria fue del 8.5% (4 de 47), comparado con 40.4% (19 de 47) en el grupo control ($p >.001$). Respecto a la presentación de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM), ningún paciente del primer grupo la desarrolló. Y la duración con vasopresores fue menor en el grupo del tratamiento, con un promedio 18.3 ± 9.8 h después del inicio del protocolo, mientras que en el grupo control fue de 54.9 ± 28.4 h ($p <.001$) ⁶.

Con dicho estudio, se demuestra que el uso temprano de Vitamina C, junto con esteroide y tiamina, son efectivos en la prevención de la disfunción orgánica

progresiva, incluyendo la lesión renal aguda y en la reducción de la mortalidad de pacientes con sepsis severa y choque séptico ²⁰.

Si bien, la población que abarcó este estudio fue pequeña, y hasta el momento esta terapéutica ha sido probada en 300 pacientes, se necesita realizar más investigación para la validación de los resultados; pero se considera que la administración de Vitamina C y tiamina, es tan seguro que casi no habría contraindicación para su uso, a menos que el paciente tenga algún trastorno genético como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), en donde la administración de vitamina C intravenosa en dosis altas funciona como prooxidante, y esto podría provocar la ruptura de sus glóbulos rojos, con consecuencias probablemente catastróficas. Afortunadamente este padecimiento es poco común, a nivel mundial afecta a 400 millones de personas, en los EU se estima que 1 de cada 10 afroamericanos varones la padecen ^{6,21}. El conjunto Mylan Pharmaceutical en 2015, no enumeró contraindicaciones ni efectos adversos de la vitamina C y establece que se han administrado hasta 6 gramos/día sin evidencia de toxicidad ¹⁹.

A principios del año 2020, salió publicado en la revista Jama, el resultado de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, incluyendo 10 unidades de cuidados intensivos en Australia, Nueva Zelanda y Brasil, con 216 pacientes que cumplieron con la tercera definición de Sepsis para choque séptico del 8 de mayo de 2018 al 9 de julio del 2019. Dentro de las conclusiones de este estudio, pareciera que el uso del coctel de vitamina C no conduce a una resolución más rápida del estado de choque respecto al uso de vasopresores, en comparación con la terapia convencional con solo hidrocortisona ²⁶.

Sin embargo, debido a que esta nueva intervención terapéutica que no es más que una combinación de medicamentos baratos y de fácil acceso y que al parecer tienen el potencial de reducir la mortalidad global por sepsis, se está probando prospectivamente en una serie de ensayos controlados aleatorios en curso. Dentro de los más importantes, actualmente se está llevando a cabo el estudio VICTAS (The Vitamin C, Thiamine And Steroids in Sepsis Study), actualmente con 501 pacientes registrados, pero contempla un máximo de 2000 pacientes, se trata de un

ensayo doble ciego, controlado, randomizado adaptado, diseñado para investigar la eficacia del uso de la combinación de la Vitamina C, tiamina y corticoesteroide en la reducción de la mortalidad y mejora de la disfunción orgánica múltiple en los pacientes con sepsis; los primeros resultados serán publicados en diciembre de 2019, y será completado en octubre de 2021 ^{22,23}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estado de choque es definido como la expresión clínica de falla circulatoria, que resulta en la inadecuada utilización de oxígeno a nivel celular, siendo esta condición clínica de las principales causas de ingreso y de mortalidad en el área de cuidados intensivos del Hospital Regional “1° de Octubre”.

Actualmente dentro de la terapéutica del choque séptico, están surgiendo terapias adyuvantes que pretenden disminuir la mortalidad. El uso de Vitamina C asociado a tiamina e hidrocortisona tienen como objetivo la reversión del estrés inflamatorio y oxidativo presente en pacientes sépticos.

Hasta el momento, no se tienen registros en nuestra unidad de cuidados intensivos de la mortalidad asociada al uso de vitamina C como terapia adyuvante, por lo que se pretende asociar a la terapéutica convencional del paciente con choque séptico el uso de vitamina C y evaluar la mortalidad, días de estancia hospitalaria y remisión del estado de choque.

Pregunta del problema:

¿El uso de la terapia adyuvante con Vitamina C disminuye el tiempo de uso de vasopresor en los pacientes con choque séptico?

JUSTIFICACIÓN

Hoy en día, la sepsis es una de las principales causas de mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos a nivel mundial, a pesar de las estrategias de tratamiento convencional, las cuales consisten básicamente en la reanimación hídrica, uso de vasopresores, y esteroides, además del empleo de antibióticos de manera temprana; sin embargo, hasta ahora parece no ser suficiente ya que no se ha logrado un impacto favorable en la sobrevida de los enfermos.

Recientemente se han desarrollado nuevas terapias adyuvantes para el manejo de choque séptico, dentro de estas, la resucitación metabólica ha tomado gran interés a través de la vitaminoterapia, usando la vitamina C, junto con la tiamina, las cuales se encuentran disminuidas en el enfermo en estado crítico. Respecto a la primera, ha demostrado tener efectos pleiotrópicos, como su potente efecto antioxidante, antiinflamatorio, cofactor enzimático para algunas reacciones importantes en el organismo, por otra parte la tiamina puede sinergizar con la vitamina C y los corticosteroides para revertir la respuesta inmune regulada y la disfunción orgánica asociada con la sepsis; por lo que esta terapia ha sido de las más sobresalientes, en cuanto a su efectividad, impacto económico, seguridad y que es de fácil acceso.

En nuestra unidad no se encuentran estudios que valoren el uso de la terapia adyuvante de la Vitamina C en choque séptico, y de resultar benéfico, repercutiría directamente en la mortalidad, disminución de los días de vasopresor, menor disfunción orgánica, días de estancia en UCI y costos hospitalarios, entre los más importantes.

HIPOTÉISIS

El uso de terapia adyuvante (vitamina C y Tiamina) durante 4 días en pacientes con choque séptico disminuye el tiempo de vasopresor a 24 h en 50% de los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Comparar el tiempo que requirieron vasopresor los pacientes manejados con la terapia adyuvante de Vitamina C versus la terapia convencional.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar la incidencia de Disfunción Orgánica Múltiple a 4 días de tratamiento en los pacientes con la terapia adyuvante de Vitamina C versus la terapia convencional
- Comparar los días de estancia en UCI en los pacientes manejados con la terapia adyuvante de Vitamina C versus la terapia convencional
- Comparar la mortalidad hospitalaria a 28 días de los pacientes manejados con la terapia adyuvante de Vitamina C versus la terapia convencional

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto de carácter experimental, ciego, aleatorizado y prospectivo. La muestra se recolectó del mes de julio de 2019 a enero de 2020, con un total de 14 pacientes, la cual se conformó en dos grupos: el grupo Control y el grupo Intervención, ambos incluyeron pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos y que cumplieran con todos los criterios de inclusión, el grupo Control recibió tratamiento de acuerdo a las guías de manejo de sepsis y choque séptico publicadas por el grupo de Surviving Sepsis Campaign; y el grupo Intervención recibió tratamiento de acuerdo a las guías internacionales, más terapia adyuvante con vitamina C, tiamina e hidrocortisona en un periodo de 4 días.

Todos los pacientes incluidos, fueron captados de las áreas de Urgencias, Hospitalización o Quirófano.

Se utilizó una hoja de recolección de datos (Ver Anexo 2), posteriormente se almacenaron en una base de datos de computo, la cual se procesó para su análisis estadístico y estadística descriptiva para la presentación de los datos, las variables nominales se expresaron en frecuencia y porcentaje, las variables numéricas con distribución normales utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 25.

El presente estudio se rigió en base a los principios de la bioética: autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia; presentándose ante el comité de bioética quien lo aprobó sin restricciones. Dado el concepto del estudio, se solicitó autorización bajo consentimiento informado a los familiares de los participantes (Ver Anexo 3).

Se incluyeron pacientes que cumplieran con las siguientes características:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Que tengan diagnóstico de choque séptico.
- Edad mayor a 18 años
- Uso de norepinefrina >15 mcg/min
- Uso de dos o más vasopresores
- Procalcitonina > 1 ng/dl
- Diagnóstico establecido de choque séptico en las primeras 24h de ingreso a Terapia Intensiva.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que no autoricen su participación
- Con estado de choque que no sea de origen séptico.
- Que no acepten soporte multiorgánico
- Alergia conocida a la vitamina C o tiamina.
- Diagnóstico de Hiperoxaluria primaria y nefropatía por oxalato.
- Ingesta de etilenglicol en los últimos 7 días.
- Patología crónica que condicione una sobrevida menor a 30 días.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades oncológicas en estadios avanzados.
- Embarazo

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que desee salir del estudio.
- Que no cumpla con los días de tratamiento establecido de manera inicial.
- Que no se cuente con expediente clínico completo para recabar los datos.

Se realizó una búsqueda intencionada de pacientes con diagnóstico de choque séptico, y dentro de sus primeras 24 horas de ingreso con apoyo de norepinefrina a dosis superiores de 15 mcg/minuto o apoyo de doble vasopresor, se solicitó consentimiento informado al paciente y/o familiar responsable para ser incluido en el protocolo.

Después de la obtención del consentimiento informado se procedió a la aleatorización de los pacientes mediante un programa generador de números aleatorios en plataforma iOs, siendo asignado los números pares al grupo control y los números impares al grupo a intervenir.

El **grupo control**, recibió tratamiento convencional de acuerdo a las guías de Surviving Sepsis, es decir, a base de fluidoterapia, vasopresor y esteroide sistémico; y adicionalmente placebo:

- Solución cristaloiide, 30 ml/kg durante la primera hora.
- Norepinefrina a dosis de hasta 15 mcg/min en infusión continua.
- Hidrocortisona 200mg en 100 ml de solución salina al 0.9% para pasar en 24h en infusión continua.
- Dosis de placebo en jeringas precargadas de 20 ml (solución salina al 0.9%) que fueron administradas en bolo durante 4 días.

El **grupo a intervenir** recibió tratamiento convencional más terapia adyuvante con vitamina C:

- Solución cristaloiide, 30 ml/kg durante la primera hora.
- Norepinefrina a dosis de hasta 15 mcg/min en infusión continua.
- Hidrocortisona 200mg en 100 ml de solución salina al 0.9% durante 24h en infusión continua.
- Vitamina C 1.5 g aforados en 20 ml de solución salina al 0.9% en jeringa precargada en bolo, cada 6 horas, durante 4 días.
- Tiamina 200 mg aforados en 20 ml de solución salina al 0.9% en jeringa precargada en bolo, cada 12 horas, durante 4 días.

El precargado y rotulado de las jeringas de 20 ml de placebo y medicamentos fue realizado por la jefa de enfermería.

Entre los efectos secundarios relacionados a la vitamina C y Tiamina se encuentran reacciones alérgicas, las cuales incluyen: rash, angioedema, prurito o urticaria; o en su defecto, náusea y/o vómito. Pero, cabe señalar que ningún paciente incluido en el estudio presentó algún efecto adverso.

Se omitió la medición de niveles séricos de vitamina C y tiamina en los pacientes incluidos en el estudio, debido a que no se realiza de manera rutinaria dicha medición en nuestro hospital, al igual que tampoco en otros medios públicos o privados. Además de acuerdo a la literatura citada, el paciente que se encuentra en un estado de choque séptico presentará cierto grado de hipovitaminosis secundario a la fisiopatología de la sepsis.

Se recolectaron los datos obtenidos del expediente clínico en hoja impresa para después ser trasladado a una base de datos creada en programa Excel, para después ser analizados en programa SPSS.

Para la estadística descriptiva se utilizaron las siguientes medidas de acuerdo a la variable que se utilizó:

- Variables cualitativas: frecuencias, porcentajes e intervalos de confianza al 95%
- Variables cuantitativas: promedios y desviación estándar.

Para la estadística inferencial se utilizaron las siguientes medidas de acuerdo a la variable que se utilizó:

- Variables cualitativas: Chi cuadrada con un nivel de significancia alfa 0.05, o la prueba exacta de Fisher
- Variables cuantitativas: Se realizó la prueba de Shapiro Wilk para valorar si la desviación es normal o anormal.
 - Desviación normal: T de Student con nivel de significancia alfa 0.05
 - Desviación anormal: Se utilizó prueba de Mann Whitney.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo de investigación se apegó a los requisitos de las normas nacionales e internacionales para la investigación en seres humanos en México.

Así mismo, cumplió con los principios enunciados en el Informe Belmont del Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos titulado “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”.

De acuerdo con el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, esta investigación se consideró como de riesgo mínimo y fue sometido a la consideración y evaluación del comité local de investigación y ética de la investigación, para su aprobación; además de que se llevó a cabo de acuerdo a los cuatro principios bioéticos: Beneficiencia, no maleficiencia, justicia y autonomía.

De acuerdo a los principios bioéticos:

Beneficiencia: El paciente obtendría el beneficio de la disminución de las horas del vasopresor que ofrece la terapia coadyuvante con vitamina C en el choque séptico al ingresar al estudio.

No maleficiencia: al tratarse de una terapia vitamínica, el riesgo que representó hacia el paciente fue mínimo.

Justicia: todo paciente con diagnóstico de choque séptico fue incluido en el estudio y se distribuyó al azar en uno de los dos grupos (relación 1:1).

Autonomía: todo paciente incluido se le explicó a él o a su familiar detalladamente en que consistió el estudio, por lo que el paciente o en su defecto, el familiar responsable tuvo la facultad para aceptar o rechazar su participación en el mismo a través de un consentimiento informado.

RESULTADOS

Se identificaron y analizaron 14 pacientes ingresados en la UCI y que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo divididos en dos grupos. Se evaluaron durante 4 días después de haberse iniciado el tratamiento médico, y la información fue recabada directamente de las hojas de enfermería, gasometrías y estudios de laboratorio de cada paciente; todo esto se realizó previa firma de consentimiento informado.

Se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 1. Características de la población estudiada.

	Grupo Intervención (n= 7)	Grupo Control (n= 7)	Valor p
<i>Edad</i>	54 años \pm 16	67 años \pm 10	
<i>Sexo</i>			
• <i>Hombres</i>	2	3	
• <i>Mujeres</i>	5	4	
<i>Comorbilidades:</i>			
• <i>DM2*</i>	3	3	
• <i>HAS**</i>	2	2	
• <i>Hipotiroidismo</i>	1	0	
• <i>Sin Crónicos</i>	1	2	
Días de estancia	8 \pm 4	5 \pm 4	0.24
SOFA inicial	13 \pm 2	14 \pm 3	
Mortalidad	1	3	0.83

* DM2: Diabetes mellitus tipo 2, **HAS: Hipertensión arterial sistémica.

De acuerdo a la Tabla 1, se obtuvo una muestra de 14 pacientes, de los cuales 7 fueron asignados al grupo intervención (2 hombres y 5 mujeres) y 7 al grupo control (3 hombres y 4 mujeres).

Dentro de las comorbilidades, en el grupo intervención se encontraron 3 pacientes con DM2, 2 pacientes con HAS, 1 con hipotiroidismo, y uno previamente sano.

Por otra parte, en el grupo control, se encontraron 3 pacientes con DM2, 2 pacientes con HAS y 2 pacientes previamente sanos.

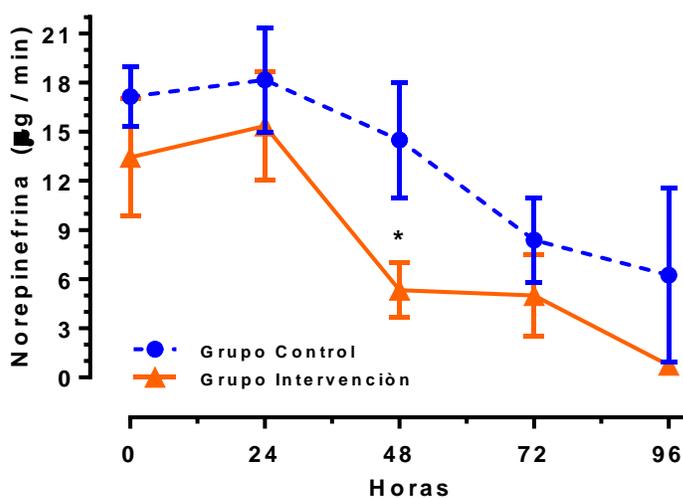
Relacionado a la estancia, en el grupo intervención tuvieron una duración 8 ± 4 días, mientras que el grupo control 5 ± 4 días; con un valor de $p=0.24$ y nivel de significancia de 0.05. Por otra parte, un puntaje SOFA inicial promedio de 13 ± 2 y 14 ± 3 , para el grupo intervención y control, respectivamente.

Tabla 2. Tiempo promedio en horas del uso de Norepinefrina

	Grupo Intervención (n= 7)	Grupo Control (n= 7)	Valor p
Norepinefrina (h)	70 ± 45	56 ± 33	0.22

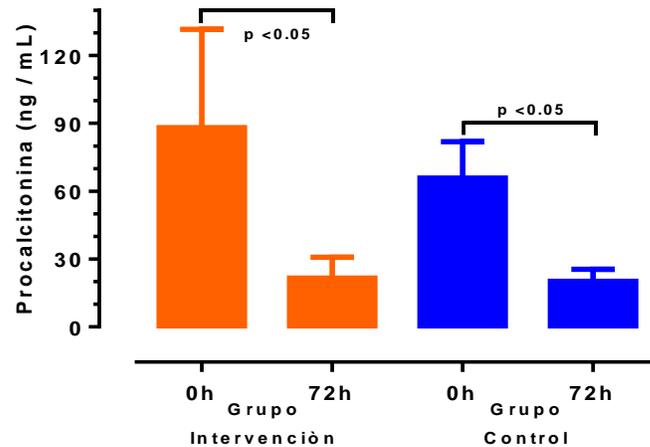
En la tabla 2, se observa que el grupo Intervención utilizó norepinefrina con una duración promedio de 70 ± 45 h, mientras que el grupo control 56 ± 33 h. Con un valor de $p=0.22$ y nivel de significancia de 0.05

Gráfica 1. Relación de la dosis de norepinefrina y número de horas empleada.



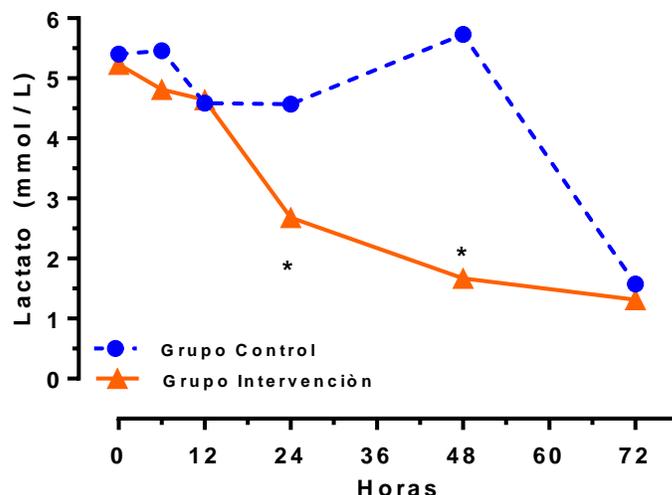
En la Gráfica 1 se observa que la dosis de empleo de norepinefrina a su ingreso fue un promedio de 15.3 mcg/min en ambos grupos, con un pico máximo hacia las 24 h, y posteriormente presentaron un descenso paulatino, que fue más significativo hacia las 48 h, con una dosis de 6.8 mcg/min en el grupo Intervención versus 8.5 mcg/min del grupo Control, sin embargo se logran igualar las dosis de infusión hacia las 72h h, con dosis de 5 mcg/min y 4.5 mcg/min, respectivamente.

Gráfica 2. Relación del valor de la procalcitonina al ingreso y a las 72h.



En la Gráfica 2, se puede observar los niveles de procalcitonina a su ingreso, la cual tuvo un valor promedio más alto en el grupo Intervención con 88 ng/dl versus el grupo control con 66 ng/dl, con un descenso a las 72 h, del 78% y 70%, respectivamente.

Gráfica 3. Relación del valor del lactato y tiempo de estancia..



En la Gráfica 3, se observa que la medición de lactato al ingreso de los pacientes de grupo Intervención fue de 4.9 mmol/l versus 5.3 mmol/l del grupo control, con un pico máximo hacia las 48h en el grupo control de 5.7 mmol/l, mientras que en el grupo intervención continuó con un descenso paulatino desde el ingreso, logrando una disminución hacia la normalidad hasta las 72h en ambos grupos.

Tabla 3. Características de la población que se asoció a mortalidad.

	Grupo. TAC (n= 1)	Grupo TE (n= 3)	Valor p
Sitio de infección	pulmón	Abdomen	
SOFA inicial	15	13.6	
Lactato			
<i>inicial</i>	2	5.5	0.24
<i>6 horas</i>	2.5	5.4	0.22
Comorbilidades			
<i>DM</i>	1	2	
<i>Sin crónicos</i>	0	1	

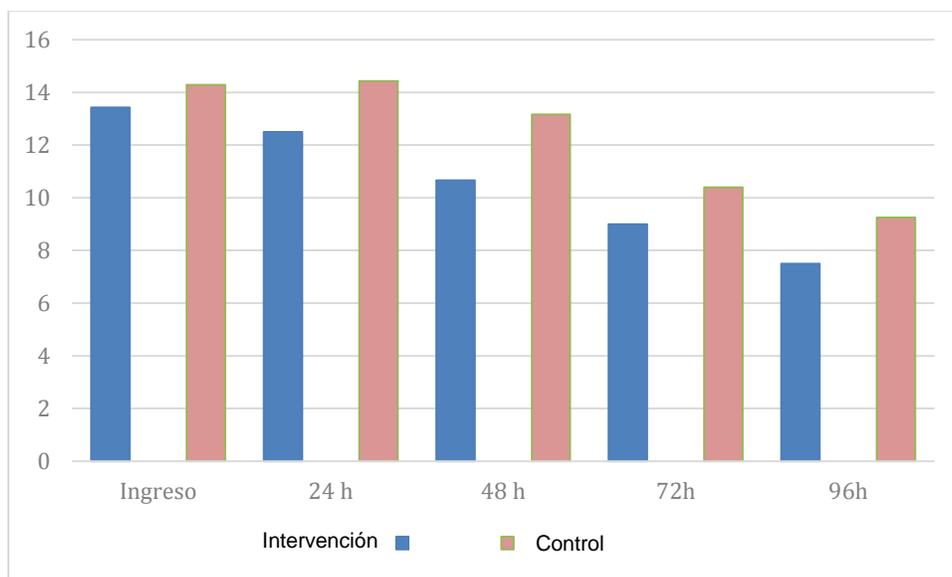
Dentro de la Tabla 3, en el grupo control se registró una mortalidad del 42% (3 de 7 pacientes) mientras que en el grupo intervención fue del 14 % (1 de 7 pacientes). con un valor de $p=0.83$ y nivel de significancia de 0.05

Del grupo intervención, la edad promedio fue de 54 años DE, con 2 hombres y 5 mujeres, y una mortalidad a los 7 días del 14%.

Del grupo control, la edad promedio fue de 67 años DE, con 3 hombres y 4 mujeres, con una mortalidad de 42%.

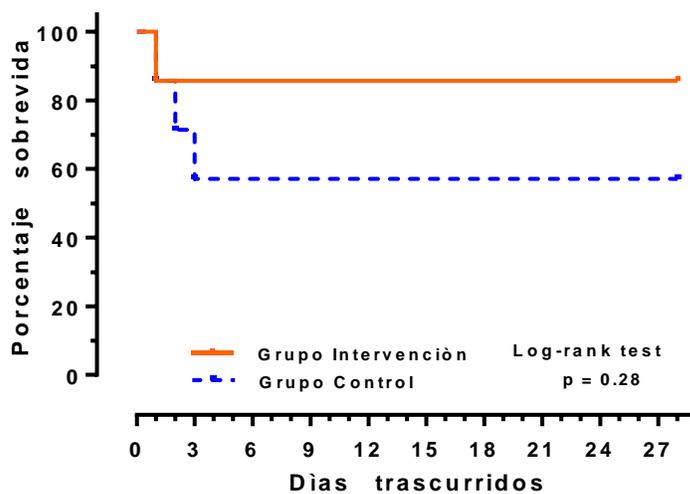
Del grupo intervención, el SOFA promedio fue de 13.4, Vs 14 del grupo control. Con lactatos de ingreso de 4.9 para el primer grupo y 5.3 para el segundo grupo.

Gráfica 4. Comparación del valor de SOFA inicial y a las 96 h en los pacientes del grupo Control y grupo Intervención.



En la gráfica 4, se observa que el puntaje SOFA al ingreso del grupo Intervención y Control fue de 13 y 14 puntos, respectivamente. Con un descenso progresivo, y hacia las 96 horas reportaron 7 y 9 puntos.

Gráfica 5. Relación del número de días y sobrevida de los pacientes.



En la Gráfica 5, se observa que en el grupo se registró una mortalidad del 42% mientras que en el grupo intervención fue del 14 %, en ambos casos la mortalidad se presentó entre el primer y tercer día de estancia en UCI.

DISCUSIÓN

Actualmente el choque séptico es una de las patologías que condicionan mayor morbimortalidad dentro de la población en la UCI. Algunas intervenciones sugieren que las muertes en pacientes sépticos son atribuibles a disfunción microvascular debido a la inflamación. Sin embargo, los paquetes de tratamiento actuales de cuidado de la sepsis no se dirigen al estrés inflamatorio y oxidativo causado por la sepsis. Claramente, existe la necesidad de nuevas terapias adyuvantes y dirigidas a la reversión del estrés inflamatorio y oxidativo presente en pacientes sépticos, sin embargo, la búsqueda de una terapia dirigida efectiva ha mostrado ser difícil ¹.

En el 2017, el ensayo clínico: Hydrocortisona, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock de la revista CHEST, comparó dos grupos de 47 pacientes, un grupo con administración de coctel de Vitamina C durante 4 días, comparado con un placebo. La duración con vasopresores fue menor en el grupo del tratamiento, con un promedio 18.3 ± 9.8 h después del inicio del protocolo, mientras que en el grupo control fue de 54.9 ± 28.4 h ($p < .001$) ⁶. En nuestro caso, el grupo Intervención utilizó norepinefrina con una duración promedio de 70 ± 45 h, mientras que el grupo control 56 ± 33 h, con una $p=0.22$; pudiendo deberse a que se vio afectado el resultado con los pacientes fallecidos del grupo control.

Nathens et al, en una cohorte de 595 pacientes quirúrgicos críticamente enfermos, examinó el efecto de la vitamina C administrada de manera temprana en la falla orgánica. Encontrando una incidencia disminuida de ésta, además de un acortamiento de los días de estancia en la UCI ⁶. En relación a nuestro estudio la estancia en el grupo intervención tuvo una duración 8 ± 4 días, mientras que el grupo control 5 ± 4 días, con una $p=0.24$. Respecto al SOFA, con un puntaje inicial promedio de 13 ± 2 y 14 ± 3 , para el grupo intervención y control, posteriormente hacia las 96 horas reportaron 7 y 9 puntos respectivamente, además de que se encontró una disminución constante de los biomarcadores medidos, en este caso el

lactato y la procalcitonina, todos con un descenso paulatino que es de esperarse de acuerdo a la evolución de los pacientes que van saliendo del estado de choque.

En el mismo estudio de Paul Marik, en 2017, la mortalidad hospitalaria fue del 8.5% (4 de 47), versus 40.4% (19 de 47) en el grupo control ($p > .001$). En nuestro estudio, en el grupo control se registró una mortalidad a menos de 7 días del 42% (3 de 7 pacientes) mientras que en el grupo intervención fue del 14 % (1 de 7 pacientes), ambos similares a los resultados, sin embargo, con una $p=0.83$ y una muestra poco representativa.

De acuerdo a un ensayo aleatorizado realizado en 80 pacientes con choque séptico, el uso de la tiamina durante 7 días mostró una disminución en los niveles de lactato y una diferencia significativa en el tiempo hasta la muerte a favor de la tiamina (13 vs 46% en los controles). En nuestro estudio, la medición de lactato inicial en el grupo Intervención fue de 4.9 mmol/l versus 5.3 mmol/l del grupo control, con un pico máximo hacia las 48h sólo en el grupo control de 5.7 mmol/l, y posterior a esto ambos con descenso paulatino a la normalidad a las 72h, resultando en una $p=0.24$.

Por último, según Fujii T et al y su publicación en la revista Jama este 2020 ²⁶, concluyó de un estudio multicéntrico, que el coctel de vitamina C no parece repercutir en la evolución de los pacientes con choque séptico, sin embargo, faltaría ver las conclusiones del estudio VICTAS, que hasta el momento sería el mayor estudio multicéntrico ya que incluirá mayor número de pacientes (más de dos mil) y evaluarán los efectos de la combinación de la vitamina C, tiamina y corticosteroide, respecto a la mortalidad y mejora de la disfunción orgánica en pacientes sépticos.

CONCLUSIONES

- De acuerdo a los resultados de nuestro estudio piloto, nos arroja un valor de $p=0.22$ y nivel de significancia de 0.05, es decir, es un resultado estadísticamente no significativo, por lo que la combinación de vitamina c, tiamina y esteroide no parecen influir en la reducción del tiempo del empleo de la norepinefrina.
- Por otra parte, la duración de la estancia en UCI y la mortalidad asociada, tampoco parece tener un resultado estadísticamente significativo ($p= 0.24$ y 0.83, respectivamente), a pesar que la mortalidad global de nuestra muestra fue de 28%, quedando por debajo de la media reportado en la literatura.

LIMITACIONES

- Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran el tamaño de la muestra ya que por tratarse de un estudio piloto nos impide calcular de manera más fidedigna las variables estudiadas, resultando estadísticamente no significativas. Definitivamente hacen falta más estudios que incluyan una mayor muestra en la que se utilice el coctel de vitamina C y así ofrecer una mayor precisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. Marik PE, Hooper MH. Crit Care. Doctor-your septic patients have scurvy!. 2018 Jan 29;22(1):23. doi: 10.1186/s13054-018-1950-z.
3. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis.
4. Alpha A Fowler, III, Aamer A Syed,¹ Shelley Knowlson,² Robin Sculthorpe,³ Don Farthing,⁴ Christine DeWilde,¹Christine A Farthing,⁴ Terri L Larus,⁴ Erika Martin,⁵ Donald F Brophy,⁵ and Seema Gupta⁶, Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing
5. *J Transl Med*. 2014; 12: 32. Published online 2014 Jan 31. doi: [10.1186/1479-5876-12-32]
6. Michelow I.C., Alhinai Z., Dennehy P.H. (2017). Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for Sepsis: Whither the Ethics in Research? *Chest*, 152 (3) , pp. 689-690.
7. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. (2017) *Chest*, 151 (6) , pp. 1229-1238.
8. E. Marik, Paul. (2018). Vitamin C for the treatment of Sepsis: The Scientific Rationale. *Pharmacology & Therapeutics*. 189. 10.1016/j.pharmthera.2018.04.007.
9. Amrein, K., Oudemans-van Straaten, H.M. & Berger, M.M. *Intensive Care Med* (2018) 44: 1940. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5107-y>
10. Vitamin C in sepsis. Kuhn, Sven-Olaf & Meissner, Konrad & Mayes, Lena & Bartels, Karsten. (2017). *Current Opinion in Anaesthesiology*. 31. 1. 10.1097/ACO.0000000000000549.
11. Mantzarlis, Konstantinos & Tsolaki, Vassiliki & Zakynthinos, Epaminondas. (2017). Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and

- Potential Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. 1-10. 10.1155/2017/5985209.
12. Teng, Jason & Pourmand, Ali & Mazer-Amirshahi, Maryann. (2017). Vitamin C: The next step in sepsis management?. *Journal of Critical Care*. 43. 10.1016/j.jcrc.2017.09.031.
 13. Berger, Mette & Oudemans, Heleen. (2015). Vitamin C supplementation in the critically ill patient Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 18. 10.1097/MCO.000000000000148.
 14. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Spapen HD. Adjuvant vitamin C treatment in sepsis-how many oranges a day keep (vasopressor-dependent) septic shock away?. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E993-E995.
 15. C. Kalil, Andre & W. Johnson, Daniel & Cawcutt, Kelly. (2017). Vitamin C Is Not Ready for Prime Time in Sepsis but a Solution Is Close. *Chest*. 152. 676. 10.1016/j.chest.2017.05.025.
 16. B. Belsky, Justin & R. Wira, Charles & Jacob, Vinitha & E. Sather, John & J. Lee, Patty. (2018). A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutrition Research Reviews*. 31. 1-10. 10.1017/S0954422418000124.
 17. Gritsenko, Diana, John Papadopoulos, Diana Altshuler, Young Im Lee and Jerry Altshuler. "The Unsung Hero: Role of Thiamine in the 'Vitamin C Cocktail'." *Chest* 152 3 (2017): 678.
 18. Moskowitz, Ari, Lars Wiuff Andersen, Michael N. Cocchi, Mathias Karlsson, Parth Vijay Patel and Michael William Donnino. "Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock. A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial." *Annals of the American Thoracic Society* 14 5 (2017): 737-741.
 19. Collie, Jake T B, Ronda F. Greaves, Oliver A H Jones, Que Lam, Glenn Matthew Eastwood and Rinaldo Bellomo. "Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges." *Clinical chemistry and laboratory medicine* 55 11 (2017): 1652-1668.
-

20. Spoelstra-de Man, A., Elbers, P., & Oudemans-Van Straaten, H. M. (2018). Vitamin C: should we supplement?. *Current opinion in critical care*, 24(4), 248-255.
 21. Zabet, M. H., Mohammadi, M., Ramezani, M., & Khalili, H. (2016). Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *Journal of research in pharmacy practice*, 5(2), 94-100.
 22. 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?. *Critical care (London, England)*, 19, 418. doi:10.1186/s13054-015-1131-2
 23. Marik, Paul E. MD, FCCM, FCCP. "Vitamin S" (Steroids) and Vitamin C for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock!*. *Critical Care Medicine: June 2016 - Volume 44 - Issue 6 - p 1228–1229*. doi: 10.1097/CCM.0000000000001684
 24. Teachey, Amanda; Keith, Philip; Tatum, Evan; Watkins, Jared; Hodges, Jeremy. COMPARISON OF VITAMIN C, THIAMINE, AND CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. *Critical Care Medicine: January 2018 - Volume 46 - Issue 1 - p 735*. doi: 10.1097/01.ccm.0000529504.58537.83
 25. Bernardo, Roberto; Toschi, Marcus; Mathew, Julia; Saksouk, Bassel; Awab, Ahmed. USE OF VITAMIN C IN PATIENTS WITH MILD SEPTIC SHOCK A PILOT STUDY. *Critical Care Medicine: January 2018 - Volume 46 - Issue 1 - p 703* doi: 10.1097/01.ccm.0000529441.66004.1e
 26. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(5):423–431. doi:10.1001/jama.2019.22176
-

ANEXOS

Anexo 1

Lista de variables

Sepsis	1 foco infeccioso sospechado o documentado + >2 criterios internacionalmente aceptados de qSOFA	Nominal	Categoría: a) Sí b) No
Choque séptico	Sepsis documentada y uso de vasopresores para mantener una TAM >65 mmHg y lactato >2mmol/L a pesar de una reanimación adecuada.	Nominal	Categoría: a) Sí b) No
Sexo	Identificación de sexo con el que se registró en la hoja inicial de atención	Nominal	Categoría: a) Masculino b) Femenino
Diabetes mellitus 2	Antecedente documentado de Diabetes Mellitus 2 en el expediente clínico	Nominal	Categoría: a) Sí b) No
Hipertensión arterial sistémica	Antecedente documentado de hipertensión arterial en el expediente clínico	Nominal	Categoría: a) Sí b) No
Enfermedad renal crónica	Antecedente documentado de ERC en el expediente clínico	Nominal	Categoría: a) Sí b) No

Lesión renal aguda	Paciente no conocido previamente con ERC pero que cursa con incremento de la creatinina o disminución de la uresis secundario a la sepsis	Nominal	Categoría: a) Sí b) No
Norepinefrina	Se considerará criterios de inclusión a partir de su infusión de 15 mcg/min	continua	Categoría: Horas, días.
Vasopresina	Se considerará como segunda amina vasopresora hasta 0.03 U/min, en casos de choque séptico que no responde a dosis de norepinefrina de 15 mcg/min.	Continua	Categoría: Horas, días
Hidrocortisona	Esteroides indicados en infusión de 200 mg/día en caso de choque séptico posterior a una reanimación hídrica y uso de vasopresores adecuados.	Continua	Categoría: Días
Procalcitonina	Biomarcador cuya medición será de >1 ng/dL para considerarse significativo en sepsis o choque séptico de etiología bacteriana.	Continua	Categoría: Valor
Disfunción Orgánica Múltiple	Falla de 2 o más órganos de acuerdo a la escala de SOFA	Continua	Categoría: SOFA (Puntos)
Días de estancia	Días acumulados a partir del día de ingreso a UCI hasta su egreso hospitalario	Continua	Número de días

Mortalidad	Registro de defunción dentro del expediente clínico durante su hospitalización o confirmación de la misma vía telefónica posterior a egreso hospitalario.	Cuantitativa	Categorías: a) 0-14 días b) 15-28 días c) >28 días
Tiempo de uso de norepinefrina	Número de horas bajo empleo de vasopresor	Cuantitativa	Categorías: a) <24 horas b) >24 horas
TAM inicial	Tensión arterial media menor de 65 mmHg	Nominal	Categoría: a) Sí b) No
TAM final	Tensión arterial media mayor de 65 mmHg, o en hipertensos mayor de 75 mmhg	Nominal	Categoría: a) Sí b) No

Anexo 2.**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
DATOS GENERALES**

# Paciente:		Enfermedades Crónico Degenerativas						Tiempo
# Expediente:								
Edad:								
Sexo:								
Dx:								
Sitio de infección:								
Teléfono:								
VARIABLE	INGRESO	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	
APACHE	*			*	*	*	*	
SOFA	*			*	*	*	*	
Noradrenalina (mcg/min)								
Vasopresina (U/min)								
Dobutamina (mcg/kg/h)								
Levosimendán (mcg/kg/min)								
Lactato (mmol/L)								
DCO2 (mmHg)								
SvO2 (%)								
TAM (mmHg)								
FC (lpm)								

Balance hídrico (ml)				*	*	*	*
Leucocitos (103/uL)	*			*	*	*	*
Plaquetas 103/uL	*			*	*	*	*
Creatinina (mg/dL)	*			*	*	*	*
BT/BD/BI (mg/dl)	*			*	*	*	*
PaO2/FIO2	*			*	*	*	*
Procalcitonina	*						*
# horas de vasopresor e Inotrópico							
Noradrenalina							
Vasopresina							
Dobutamina							
Levosimendán							
Otro							
Fallecimiento en UCI:		Sí	No				
Fallecimiento al día:	7	14	28				

Anexo 3.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado(a) Señor/Señora (familiar responsable), _____ familiares del paciente _____ ***

Usted ha sido invitado a participar en el presente proyecto de investigación, "TIEMPO DE VASOPRESOR EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO QUE RECIBAN TERAPIA ADYUVANTE CON VITAMINA C VERSUS TERAPIA CONVENCIONAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE". ESTUDIO PILOTO, el cual se desarrollará en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE.

Si Usted o su familiar deciden la participación en el estudio, es importante que considere la siguiente información. Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

Los participantes en el presente estudio se incluirán en algunos de los dos grupos que forman parte del mismo, denominados grupo con terapia convencional y grupo con terapia adyuvante, la inclusión en cualesquiera de los dos grupos se realizara al azar. Usted debe de saber que la terapia convencional incluye todos los recursos de diagnóstico y tratamiento empleados hasta este momento en el tratamiento del paciente con choque séptico, por lo que no se verá afectado el tratamiento de su paciente.

En los siguientes párrafos se explica en que consiste el estudio y la terapia adyuvante, reiteramos sienta na la libertad de preguntar todas sus inquietudes.

El propósito del presente estudio es el uso de una terapia adyuvante, es decir adicional al manejo establecido para el tratamiento del choque séptico, que es la forma más grave de una infección, con la finalidad de brindar una opción más de tratamiento para su paciente.

Les pedimos participar en este estudio porque su paciente(familiar) cumple con los requisitos para ser incluidos en este trabajo, que son: diagnóstico de choque séptico, mayor de 18 años, requerimiento del uso de norepinefrina en dosis muy altas (>15 mcg/min), ha requerido del uso de más de dos medicamentos para mejorar su presión arterial y tiene niveles elevados de sustancias en sangre que se relacionan con la gravedad de su paciente (Procalcitonina > 1)

Procedimientos:

Su participación consistirá en:

1. Solución cristaloides, 30 ml/kg durante la primera hora.
2. Norepinefrina a dosis de hasta 15 mcg/min en infusión continua.
3. Hidrocortisona 200mg en 100 ml de solución salina al 0.9% para pasar en 24h en infusión continua.
4. Vitamina C 1.5 g aforados en 20 ml de solución salina al 0.9% para pasar en jeringa precargada en bolo, cada 6 horas, durante 4 días o hasta su retiro del vasopresor.
5. Tiamina 200 mg aforados en 20 ml de solución salina al 0.9% para pasar en jeringa precargada en bolo, cada 12 horas, durante 4 días o hasta su retiro del vasopresor.
6. Durante la administración de medirán sus signos vitales, cantidad de orina excretada así como los siguientes exámenes de laboratorio

Beneficios: Durante las infecciones graves se producen alteraciones que afectan la producción y uso de energía, prolongan la inflamación y aumentan la oxidación que es un proceso que puede dañar a las células del organismo. El beneficio que recibirá usted como paciente si responde a este tratamiento puede ser, una disminución de las afecciones mencionadas que podrán ser evidenciadas por disminución del uso de fármacos que mejoran la presión arterial, mejora de signos vitales, disminución de sustancias medidas en sangre que relacionan con gravedad.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted como paciente quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Participación Voluntaria/Retiro: La participación de su paciente en este estudio es absolutamente voluntaria. sientase en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o no en el estudio no implicará ningún tipo de consecuencia o afectará de ninguna manera el tratamiento que recibe su familiar dentro de la unidad de cuidados intensivos.

Riesgos Potenciales/Compensación: No se espera la aparición riesgos por la participación en este estudio mayores a los derivados del Choque séptico.

En relación con la preparación de la solución está será preparada bajo condiciones de asepsia por personal de enfermería especializado, siendo este mismo personal el encargado de administrarla con la vigilancia de los investigadores.

No recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Aviso de Privacidad Simplificado: El investigador principal de este estudio, **Dr. Jovanhy Castillo Amador**, es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que nos proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la **Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados**. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Se puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo electrónico karcb88@gmail.com

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con los Investigadores:

Dr. Jovanhy Castillo Amador al número 5541444025 o al correo Jovanhy.md.@gmail.com (Investigador)

Dra. Dra. Karla María Córdova Broca. 9811113485 o al correo karcb88@gmail.com (Investigador)

Dra. Berenice Gabriela Ávila Román. (Miembro del Comité de Ética) 55866011, lunes a viernes 8:00 – 2:00 pm.

Dra. Raquel Méndez Reyes (Investigador)

Dra. María del Carmen Marín Romero (Investigador)

Si usted tiene preguntas generales relacionadas con sus derechos como participante de un estudio de investigación, puede comunicarse con el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional "1° de Octubre" Si acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Declaración de la persona que da el consentimiento

- Se me ha leído esta Carta de consentimiento.
- Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.
- He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.

Si entiende la información que le hemos dado en este formato, está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, entonces le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio.

Registre su nombre y firma en este documento del cual le entregaremos una copia.

*** Paciente o familiar dependerá de las condiciones clínicas del paciente (Oroitubado/Con sedación)

PARTICIPANTE:

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha/hora _____

TESTIGO 1

Nombre: _____

Firma: _____

Relación con la participante: _____

Fecha/hora: _____

TESTIGO 2

Nombre: _____

Firma: _____

Relación con la participante: _____

Fecha/hora: _____

Nombre y firma del investigador o persona que obtiene el consentimiento:

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha/hora _____

GLOSARIO

Sepsis: La sepsis es una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una desregulación de la respuesta inflamatoria contra la infección.

Choque séptico: Cuando las anomalías circulatorias y del metabolismo celular son suficientes para aumentar significativamente la mortalidad dentro del grupo de los pacientes con sepsis. Otro concepto se define como sepsis con hipotensión sostenida que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) > 65 mmHg y con un lactato sérico >2 mmol/L a pesar de una adecuada resucitación con fluidos.

Lactato: es un compuesto orgánico formado por carbono, hidrogeno y oxigeno que se encuentra en los músculos, sangre y algunos órganos. Sus en la circulación pueden usarse como marcador de hipoperfusión tisular sistémica en pacientes con choque circulatorio.

Procalcitonina: Polipéptido sérico que se encuentra en el plasma en cantidades mínimas (, 0,5 ng/ml) Suele ser el principal biomarcador para contribuir a detectar o descartar la sepsis de forma temprana.

Vasopresor: es un fármaco que causa un aumento en la presión arterial. Ej: norepinefrina.

Vitamina C: también conocida como ácido ascórbico-L, es una vitamina soluble en agua.

Tiamina: también conocida como vitamina B1, es una vitamina hidrosoluble, insoluble en alcohol, que forma parte del complejo B.

Hidrocortisona: (cortisol) es un esteroide natural que en dosis farmacológicas produce efectos glucocorticoides y mineralocorticoides.

ABREVIATURAS

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

DOM: Disfunción Orgánica Múltiple

SOFA: Puntaje de Fallo Orgánico Secuencial