



Universidad Médica de Holguín
Facultad de Ciencias Médicas: "Mariana Grajales Coello"
Hospital General Docente Universitario: "Vladimir Ilich Lenin"

Título:

Resucitación metabólica de la sepsis: la evidencia detrás de vitaminas y esteroides. Enero 2015 -Diciembre 2019

Autora:

Dra. Rebeca Lilian Amieiro Leyva.

Residente de Tercer Año de Medicina Intensiva y Emergencias.

Tutor:

Dr. MSc. Bernardo Enrique Fernández Chelala.

Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.

Master en Urgencias Médicas.

Profesor Asistente.

Asesora:

Dra. Thais María Plasencia Urizarri.

Especialista de Primer Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.

Profesor Instructor

**TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PRIMER GRADO
EN MEDICINA INTENSIVA Y EMERGENCIAS**

HOLGUÍN, CUBA 2020

La sabiduría consiste en saber cuál es el
siguiente paso,
la virtud, en llevarlo a cabo...

David Starr Jordan

Resumen

Introducción: La sepsis y el shock séptico son un gran problema de salud que a pesar de los esfuerzos realizados por la instauración de protocolos de actuación tienen una alta mortalidad y cuantiosos ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos. En la actualidad, han surgido nuevas alternativas terapéuticas como la combinación de esteroides y vitaminas, pudiendo ser efectiva para prevenir la disfunción orgánica progresiva y reducir la mortalidad.

Objetivos: Determinar la repercusión sobre la mortalidad al introducir un nuevo protocolo de tratamiento en pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario “Vladimir Ilich Lenin” de Holguín, en el período comprendido enero 2015 y diciembre 2019.

Método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de sepsis y/o shock séptico. Se parearon por sexo y edad y se distribuyeron según la utilización de terapia combinada y/o terapia estándar.

Resultados: La terapia combinada demostró ser beneficiosa con respecto a la duración en horas del fármaco vasopresor ($71,77 \pm 72,68$ vs $121,96 \pm 107,61$, $p=0,007$), horas de (VAM) ($85,26 \pm 70,28$ vs $136,98 \pm 116,47$ ($p=0,012$) y la mortalidad 25 (48,1%) vs 35 (71,4%) ($p=0,03$ OR=2,7 IC_{95%}=1,18-6,16).

Conclusiones: La terapia combinada fue efectiva para disminuir la duración de fármacos vasopresores, horas de ventilación artificial mecánica y la mortalidad, aunque no los días de estancia en (UCI) ni el desarrollo de disfunción múltiple de órganos.

Palabras claves: Sepsis, mortalidad, resucitación metabólica

Dedicatoria

A mis padres y hermanos, que siempre han estado a mi lado y me han guiado para forjarme como médico.

A mi esposo, que me ha acompañado y apoyado todos estos años de estudio.

A mi bebé, que aun sin conocer su rostro, es lo más preciado que Dios ha planificado en nuestra vida.

Agradecimientos

Son muchas las personas que han intervenido en la realización de esta investigación a las que tengo que agradecer, a todas no las puedo enumerar pues ocuparían muchas cuartillas pero quiero destacar a:

A mi tutor: **Dr. MSc. Bernardo Fernández Chelala**, excelente docente y persona. Que no sólo me proporcionó la idea de esta investigación que me ha cautivado, sino que también ha sabido guiarla desde sus inicios y dedicarle gran parte de su tiempo,

A mis amigos **Dr.C. Luis Almaguer Mederos y Dra. Thais María Plasencia Urizarri**, por brindarme su ayuda y experiencias, dedicarme su espacio y comprensión,

A **todos los profesores de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital "Vladimir Ilich Lenin"** por brindarme su apoyo y conocimientos,

A **mis compañeros de trabajo**, por su colaboración e interés en la investigación,

A los **trabajadores del archivo**, que sin su disposición y ayuda no hubiera sido posible la realización de la investigación,

A **mi familia**, que me han apoyado con todos los materiales necesarios.

A estas personas y a las que no pude enumerar, a todas muchas gracias...

INDICE

INTRODUCCION	1-5
OBJETIVOS	6
MARCO TEORICO	7-24
Antecedentes históricos	7
Bases fisiológicas de sepsis y shock séptico	10
Efectos de los esteroides, vitamina C y tiamina en el shock séptico	13
Esteroides	13
Ácido ascórbico (Vitamina C)	15
Tiamina	19
Terapia combinada de esteroides, ácido ascórbico y tiamina en la sepsis	19
Otras líneas de tratamiento en pacientes con sepsis y shock séptico	21
Inmunoterapia	21
Plasmaféresis	22
Estatinas	22
Betabloqueadores	23-24
METODO	25-31
RESULTADOS	32-38
DISCUSION	39-44
CONCLUSIONES	45
RECOMENDACIÓN	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47-59
ANEXOS	

Introducción

El estado de sepsis es una de las enfermedades más prevalentes y una de las principales causas de muerte en los pacientes hospitalizados. La sepsis y el shock séptico son un gran problema de salud con una carga global de 32 millones de casos y 5,3 millones muertes por año; la mayoría de estos casos ocurren en países de bajos ingresos.^{1, 2}

El shock séptico es cada vez más frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con una prevalencia de 27,1% y es la tercera causa de muerte en la población general, superada solo por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.^{2, 3}

En 1991, hace más de 20 años, se publicó la primera definición de sepsis basada en el concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Recientemente, en febrero del 2016, el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis ha publicado el Tercer Consenso Internacional con las definiciones actualizadas (*SEPSIS-3*) que utiliza como nuevo concepto de sepsis: disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.⁴⁻⁷

Este nuevo consenso elimina el concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) por la escasa sensibilidad y especificidad para la sepsis; desaparece el concepto de sepsis grave y aparece una nueva escala pronóstica: *qSOFA* (*quick-Sequential Organ Failure Assessment*) para identificar a los pacientes con sospecha de infección que están en mayor riesgo, manteniendo la utilización de sistemas de puntuación APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SAPS-II (*Simplified Acute Physiologic Score*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) ≥ 2

puntos, como escalas predictoras de disfunción orgánica en pacientes sépticos.⁸⁻¹³

Se plantea una nueva definición de shock séptico como subcategoría de la sepsis, en la que las alteraciones circulatorias, metabólicas y celulares son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad, cursando con hipotensión sostenida que requiere fármacos vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) > 65 mmHg y con un lactato sérico >4 mmol/L a pesar de una adecuada resucitación con fluidos^{4,6,7}; definiciones y criterios que han facilitado el reconocimiento temprano de los pacientes con sepsis o aquellos con riesgo de desarrollarla.

La alta letalidad de la sepsis no se limita a la fase aguda de la enfermedad. También puede perjudicar la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a la hospitalización y puede comprometer la supervivencia a largo plazo.^{14, 15}

Aproximadamente el 50% de los sobrevivientes de sepsis desarrollan el síndrome post-sepsis caracterizado por el desarrollo de nuevos trastornos psiquiátricos y de déficit cognitivos. Además de los enormes costos financieros de la sepsis, el costo humano de esta enfermedad es asombroso por lo que es necesario con urgencia nuevas intervenciones que limiten los estragos de esta enfermedad.^{14, 15}

La incidencia de shock séptico varía según los diferentes estudios, la metodología y la población estudiada. En adultos se ha encontrado una incidencia de 47 a 300 casos por 100 000 habitantes, con una mortalidad entre 28 y 50%.^{16- 18}

La predisposición a la sepsis es alta con un comportamiento similar en el resto del mundo. Según un estudio realizado en Unidades de Cuidados

Intensivos de Europa y Canadá: de 14 364 ingresos, 4 500 correspondieron a sepsis, con una mortalidad hospitalaria de 53 %.^{17, 18}

En China, la sepsis constituye el 9% de los ingresos en las UCI de hospitales universitarios y se asocia a una mortalidad de 48,7 % con elevado costo de la atención hospitalaria.¹⁸

En España, la incidencia de la sepsis es 104 por 100 000 habitantes por año, con una tasa de mortalidad del 20,5%, mientras que la del shock séptico es del 31 por 100 000 habitantes por año, con una tasa de mortalidad del 45,7%.^{19- 21}

Datos de Estados Unidos y Australia demuestran que en las últimas dos décadas la incidencia anual de sepsis ha aumentado aproximadamente un 13% con una disminución de la mortalidad hospitalaria de aproximadamente a un 20%. En 2013 más de 1,3 millones de pacientes fueron hospitalizados en los Estados Unidos con diagnóstico de sepsis, de los cuales murieron más de 300000.²²

En América Latina se informan tasas de mortalidad más altas que en los países desarrollados y mayor frecuencia en la población menor de 50 años, lo que se relaciona con factores de riesgo y con la presencia de enfermedades infectocontagiosas. En Brasil anualmente un 55,7 % de los pacientes internados con sepsis fallecen.²³

En Cuba, en el año 2017, el shock séptico constituyó una de las primeras causas de mortalidad en las UCI. En una investigación realizada en el Instituto de Medicina tropical "Pedro Kouri" que incluyó 392 pacientes de dos UCI, se reportó una frecuencia de 48,6% de enfermedad infecciosa al momento de admisión, con una mortalidad global de 31,4%, siendo 39,4% en

el caso de pacientes infectados versus 23,6% en pacientes no infectados al momento de la admisión.²⁴

Durante un estudio de cohorte retrospectiva realizado en el Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín en el año 2016, la letalidad en pacientes con diagnóstico de shock séptico fue de 55,7%, lo cual se relacionó significativamente con la edad mayor de 60 años, las infecciones asociadas a la atención sanitaria, con el desarrollo de disfunción múltiple de órganos y los niveles de lactato sérico mayores de 2,1 mmol/L posreanimación.²⁵

A pesar de los esfuerzos realizados por la instauración de protocolos uniformes de actuación, la sepsis y el shock séptico siguen teniendo elevada incidencia y mortalidad. Por lo que las sociedades científicas: *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) y *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), conscientes de esta situación, publicaron la “Campaña para sobrevivir a la sepsis (2016)”, recientemente modificada en el 2018, con recomendaciones internacionales para su tratamiento, con el objetivo final de reducir un 25 % la mortalidad.²⁶

En enero de 2016, el médico estadounidense Paul Marik -especialista y jefe de Medicina Pulmonar y de Cuidados Críticos del Sentara Norfolk General Hospital de Virginia-, utilizó como medida desesperada para salvar la vida de una mujer de 48 años en shock séptico un protocolo con el que pudo salvarla: una “sencilla” combinación de vitamina C (ácido ascórbico), vitamina B1 (tiamina) e hidrocortisona. Este trabajo fue publicado en diciembre de 2016 en la revista *Chest* con el título “*Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study*”, obteniendo una disminución de la mortalidad.²⁶

Teniendo en cuenta estas recomendaciones terapéuticas en la UCI del Hospital “Vladimir Ilich Lenin” de Holguín, desde hace dos años se viene

implementando un nuevo protocolo terapéutico: "Resucitación metabólica de la sepsis". Se desconoce hasta la actualidad su influencia sobre la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico, por todo lo anterior decidimos realizar la siguiente investigación teniendo en cuenta que nuestro estudio es el primero en la provincia que aborda este tema; definiendo así como **problema científico:**

¿Cómo repercute sobre la mortalidad la introducción de un protocolo basado en el tratamiento con tiamina, ácido ascórbico e hidrocortisona en pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin" de Holguín, en el período comprendido entre enero 2015 y diciembre 2019?

Hipótesis

La administración de vitamina C, tiamina e hidrocortisona (resucitación metabólica) disminuye la duración de fármacos vasopresores y de ventilación artificial mecánica (VAM), la estadía en la UCI y la mortalidad en pacientes con shock séptico.

Objetivos.

General.

1. Determinar la repercusión sobre la mortalidad de la introducción de un nuevo protocolo de tratamiento en pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario “Vladimir Ilich Lenin” de Holguín, en el período comprendido entre enero 2015 y diciembre 2019.

Específicos.

1. Caracterizar los pacientes incluidos según edad, sexo, procedencia, APACHE II y mortalidad estimada al ingreso y tipo de paciente.
2. Identificar el foco primario de infección y tipo de infección en los sujetos estudiados.
3. Determinar la dosis media de vasopresores y la duración del tratamiento con los mismos.
4. Evaluar la necesidad y duración de la ventilación mecánica así como el desarrollo de disfunción múltiple de órganos.
5. Determinar la letalidad al egreso de la UCI en los enfermos incluidos antes y después de la implementación del nuevo protocolo de tratamiento.

Marco teórico

Antecedentes históricos

El término sepsis se origina del vocablo griego *seps* (σηψις) que significa putrefacción y se empezó a utilizar mucho antes de que se relacionara a la infección con los microorganismos. Se creía que la putrefacción de las heridas era causada por el contacto con el aire y que la muerte ocurría cuando el proceso de putrefacción alcanzaba la sangre. En el siglo XIX, el concepto de infección como causa de sepsis fue introducido por el obstetra austriaco, Ignaz Philipp Semmelweis y el cirujano inglés Joseph Lister. Desde entonces, el término sepsis estuvo conectado a la infección bacteriana.^{27, 28}

Sir William Osler, relevante médico y profesor, en 1904 en su artículo "*The evolution of modern medicine*" comentó: "excepto en pocas ocasiones, el paciente parece morir de la respuesta del cuerpo a la infección en lugar de la infección". En ese momento el Dr. Osler introdujo el hecho de que para que se produzca la sepsis, independientemente de la infección, es necesario que existan factores asociados al huésped.^{27,28}

En 1991 tuvo lugar la primera conferencia consenso del *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine*, en la que se definió la sepsis como una respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociada a una infección. El SRIS también puede ser debido a una agresión no infecciosa (quemaduras, traumatismos, pancreatitis) y para su diagnóstico se requiere la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- a) temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C;
- b) frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto (lpm);

- c) frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto (rpm) o una PCO_2 menor de 32 mmHg;
- d) leucocitosis mayor de 12.000/mm³ o leucopenia inferior a 4.000/mm³ o más de un 10% de formas inmaduras.^{8,17, 29}

En la Conferencia Internacional en 2001 se reafirmaron las definiciones de sepsis grave y shock séptico. Los criterios diagnósticos de SRIS y sepsis sufrieron cambios, la no exigencia de al menos dos criterios de SRIS sino «al menos algunos de los siguientes criterios»:

1. Infección documentada o sospechada con los siguientes parámetros: fiebre (temperatura mayor de 38,3°C); hipotermia (temperatura menor de 36°C); frecuencia cardíaca superior a 90 lpm; frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm; alteración del estado mental; edemas o balance hídrico positivo e hiperglucemia en ausencia de diabetes.^{30,31}
2. Parámetros inflamatorios: leucocitosis o leucopenia; presencia de más del 10% de células inmaduras y elevación de proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina.^{30, 31}
3. Parámetros hemodinámicos: hipotensión arterial (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg); saturación venosa de oxígeno mixta mayor de 70%; índice cardíaco mayor de 3,5 L/min/m²;
4. Parámetros de disfunción orgánica; hipoxemia arterial (presión arterial de oxígeno (PaO_2)/fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) menor de 300 mm Hg; oliguria (diuresis inferior a 0,5 ml/kg/hora); elevación de la creatinina sérica; coagulopatía; íleo paralítico; trombocitopenia; hiperbilirrubinemia.^{30, 31}
5. Parámetros de perfusión tisular: hiperlactacidemia (más de 2 mmol/L) y disminución del relleno capilar.^{30, 31}

Con las definiciones de estas dos conferencias, muchos pacientes hospitalizados cumplían criterios de SRIS y no necesariamente en relación con un proceso infeccioso. Por todo lo expuesto anteriormente, en enero de 2016 tuvo lugar la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, redefiniendo la misma

como un «síndrome clínico caracterizado por una disfunción orgánica que pone en peligro la homeostasis y es secundaria a una respuesta anormal y exagerada del huésped frente a una infección». ^{8, 10, 31}

Con esta nueva definición se enfatiza más la necesidad de hacer un reconocimiento adecuado e iniciar un tratamiento correcto y precoz, para evitar la disfunción orgánica que puede reconocerse mediante diferentes escalas y criterios clínicos, entre los cuales destacan: SRIS, SOFA y LODS (*Logistic Organ Dysfunction System*). ^{10, 32}

Dentro de estas tres escalas, la escala SOFA es más sencilla frente a la escala LODS y más específica que los criterios de SRIS, pero presenta una desventaja en los pacientes que están fuera de la UCI. Esta desventaja radica sobre todo en la necesidad de contar con datos de laboratorio. Por este motivo, se plantea utilizar un modelo que use 3 variables clínicas:

1. Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm (1 punto).
2. Alteración del nivel de consciencia con escala de Glasgow < 15 puntos (1 punto)
3. Cifras de tensión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg (1 punto). ^{8, 10, 32}

Este modelo tiene un valor predictivo similar a la escala SOFA, pero aplicado a pacientes que no están ingresados en una UCI y se denomina escala *qSOFA*, donde un puntaje ≥ 2 en pacientes con infección documentada se asocia a un incremento del riesgo de muerte. ^{8, 10, 32}

Su simplicidad lo hace fácil de recordar y se enfoca en puntos objetivos. Churpek et al, sugieren que no debería reemplazar los sistemas más complejos de seguimiento y actuación, sino que debe complementarlos, particularmente en entornos como la atención primaria y para la investigación. ³²

Con la nueva definición de este síndrome clínico el concepto de sepsis implica disfunción orgánica, por lo que el término «sepsis grave» desaparece

al ser reiterativo. El shock séptico se define entonces como una «subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias, metabólicas y celulares son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad», e incluye los siguientes criterios:

1. Hipotensión arterial como un estado de fallo circulatorio agudo, con una presión arterial media (PAM) menor de 65 mm Hg mantenida a pesar de una adecuada reanimación con fluidos.
2. Necesidad de soporte con fármacos vasopresores.
3. Elevación del ácido láctico mayor a 4 mmol/l a pesar de una adecuada reanimación con fluidos.^{7, 8, 33, 34}

Bases fisiológicas de sepsis y shock séptico

La sepsis es fundamentalmente una enfermedad inflamatoria, mediada por la activación del sistema inmune innato por dos agentes moleculares asociados a patrones patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados al daño (DAMP).^{35, 36}

La sepsis refleja la compleja relación entre un microorganismo y la respuesta inmunológica, inflamatoria y del sistema de coagulación del huésped. Por ello, tanto factores de la noxa como del propio huésped interactúan para determinar la evolución del proceso. La disfunción de órganos es más probable cuando la réplica a la respuesta inmunológica por parte del huésped es inadecuada, por una alteración del sistema inmune ya sea congénita o adquirida.^{35, 36}

La inmunidad innata del huésped responde rápidamente mediante receptores de reconocimiento de patrones de tipo “peaje” (*toll-like receptors –tLR–*) que identifican y se unen a determinadas moléculas presentes en los microorganismos, como el peptidoglucano de las bacterias grampositivas o el lipopolisacárido (LPS) de membrana de las gramnegativas.^{35,36}

Este reconocimiento determina que se inicie la activación de la respuesta inmune adaptativa que implica la transcripción de moléculas proinflamatorias por parte de los linfocitos Th1 (factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), IL1), pero también de otras moléculas antiinflamatorias por los th2 (IL10). Por otra parte, se activa la producción de anticuerpos por los linfocitos B, que van a facilitar la acción de neutrófilos y células Nk (*natural killer*). La activación de los neutrófilos para la destrucción de microorganismos determina, por otro lado, un daño del endotelio vascular, aumentando su permeabilidad por alteración en las uniones endoteliales.^{35, 36}

La activación de la célula endotelial provoca una liberación de óxido nítrico que, además de su efecto vasodilatador, se suma a la oxidación precoz de receptores celulares potenciando el mecanismo inflamatorio.^{35, 36}

Los lipopolisacáridos (LPS) de membrana estimulan la formación de factor tisular por parte de los monocitos. La conversión del fibrinógeno en fibrina es responsable de la formación de microtrombos. Además, existe una reducción de los niveles de proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía del factor tisular. Asimismo, se afecta la activación de la proteína C y aumenta la síntesis del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, alterando de esta forma el proceso de fibrinólisis.³⁵⁻³⁷

Esta respuesta inflamatoria exagerada tiene consecuencias fisiopatológicas generalizadas, que incluyen shock por vasoplejía, disfunción miocárdica, flujo microvascular alterado y lesión endotelial (Glicocalix). Sin embargo, fundamentalmente, la sepsis se caracteriza por la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), por la inducción de enzimas como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NOX) y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial.³⁵⁻³⁷

Se ha demostrado que las especies reactivas de oxígeno (ROS) modulan el receptor 4 tipo Lipopolisacárido-Toll (LPS-TLR4) vía de señalización, activan el factor nuclear kappa-B (NF-κB) mediante la activación del inhibidor kappa-

B quinasa (I κ B quinasa) y a su vez, el NF- κ B aumenta la transcripción de múltiples mediadores proinflamatorios. Cuando las defensas antioxidantes del huésped están abrumadas, las ROS puede inducir lesiones a los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que resulta en una disfunción endotelial generalizada, daño mitocondrial, lesión celular y disfunción de múltiples órganos. ³⁵⁻³⁷

La disfunción mitocondrial provoca alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos con disminución de la beta-oxidación y anomalías del ciclo del ácido cítrico. Estos cambios provocan disminución de la producción de adenosín-trifosfato (ATP). En el corazón, la lesión oxidativa de los miocitos se acompaña de un aumento de la proteólisis, daño mitocondrial, metabolismo desregulado del óxido nítrico, regulación negativa del adrenoreceptor β y el mal manejo del calcio ³⁵⁻³⁷

Estos datos sugieren que la producción excesiva de ROS juega un papel fundamental en la fisiopatología de la sepsis y que las intervenciones que neutralizan los oxidantes tendrían un papel protector en la misma. ³⁵⁻³⁷

La resucitación de la sepsis generalmente se enfoca en la hemodinamia. Se han derramado litros de tinta sobre la importancia de la entrega de oxígeno y la capacidad de respuesta a los líquidos. Esto es claramente importante, pero es posible que el enfoque en fenómenos fácilmente observables hayan llevado a ignorar algo igualmente importante: la resucitación metabólica, basada en la disfunción mitocondrial que genera la respuesta inflamatoria exagerada de la sepsis con efectos deletéreos sobre el sistema inmunológico. Podemos entregar todo el oxígeno que queremos a los tejidos, pero si las mitocondrias fallan, no funcionará. ³⁸⁻⁴¹

Con el objetivo de restaurar de forma sinérgica la respuesta desregulada del sistema inmune, neutralizar el daño por estrés exudativo y recuperar la función mitocondrial, surge la terapia combinada con esteroides (hidrocortisona), vitamina C (ácido ascórbico) y vitamina B1 (tiamina). Este

enfoque único y novedoso tiene el potencial de reducir la carga global de sepsis, el síndrome post-sepsis sin efectos secundarios, y ser altamente rentable.⁴²

Efectos de los esteroides, la vitamina C y la tiamina en el shock séptico.

Esteroides

En el paciente crítico existe una insuficiencia suprarrenal relativa o funcional, donde la afectación de la síntesis hormonal se produce por disminución de la secreción central y periférica secundario al efecto de citocinas circulantes, déficit de la hormona transportadora, resistencia de los receptores de glucocorticoides y por una menor inhibición de la producción de óxido nítrico por su sintetasa inducible. Todo esto desencadena apoptosis de las células neuroendocrinas motivando a la resistencia a la corticotropina (ACTH) y a los glucocorticoides.^{43, 44}

Los mineralocorticoides regulan el tono vasomotor a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona y por tanto el volumen intravascular, importante en el mantenimiento de la presión sanguínea. Mientras que los glucocorticoides modelan la sensibilidad de los receptores beta a las catecolaminas endógenas y exógenas. De esto se deduce que en la insuficiencia suprarrenal secundaria (paciente crítico) no existe defecto de los mineralocorticoides porque la secreción de aldosterona no es por ACTH.^{45, 46}

Los glucocorticoides son fármacos con efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores que derivan de la hidrocortisona o cortisol, hormonas producidas por la corteza adrenal, imprescindibles para una correcta adaptación al estrés. Son fármacos que protegen al organismo de las consecuencias que puede desarrollar una respuesta inflamatoria indiscriminada.^{45, 46}

Son considerados como inmunorreguladores y no como inmunosupresores ya que no anulan la secreción de algunas citoquinas, sino que incrementan la expresión de correceptores para las citoquinas y optimizan la respuesta de los linfocitos T, disminuyendo estos en número e incrementándose los neutrófilos. ⁴⁵⁻⁴⁷

Su efecto antiinflamatorio se describe al inhibir la transcripción de señales para la producción de citocinas proinflamatorias. Desempeñan un papel importante en la regulación de la síntesis de los receptores adrenérgicos; este hecho adquiere una gran importancia en los enfermos en los que al estado hiperadrenérgico propio de la situación se añade el tratamiento con catecolaminas a dosis altas. ⁴⁵⁻⁴⁷

Los esteroides inhiben el óxido nítrico, incrementan la sensibilidad vascular a drogas vasopresoras, lo que permite disminuir la dosis de catecolaminas y por tanto duración del shock, de la disfunción multiorgánica y de la mortalidad. ⁴⁵⁻⁴⁷

Los estudios iniciales fueron utilizando altas dosis en cursos cortos, pero no produjeron efectos favorables. La observación de que la sepsis está asociada a insuficiencia suprarrenal relativa o resistencia del receptor de glucocorticoides inducida por inflamación sistémica hizo utilizar bajas dosis de corticoides por largos periodos, obteniéndose reducción de los días de uso de vasopresores y en la mortalidad a los 28 días. ^{45, 46}

El estudio CORTICUS fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, el cual se efectuó en medio millar de pacientes adultos (65% quirúrgicos) con sepsis o shock séptico de menos de 72 horas de evolución. En el grupo en que se usó hidrocortisona, el shock revirtió más rápido que en el grupo placebo, observándose una pronta recuperación de la disfunción cardiovascular. ^{45,46}

En el año 2018, se publicaron dos grandes ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaban el papel de hidrocortisona en pacientes con shock

séptico. El estudio llamado APROCCHSS demostró una reducción en la mortalidad a los 90 días, mientras que un estudio complementario con el nombre ADRENAL no demostró beneficio en la mortalidad. Sin embargo, ambos estudios demostraron una reducción en el apoyo con vasopresores, duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI sin mayor riesgo de complicaciones.^{47, 48}

Estos estudios indican que mientras los glucocorticoides (solos) tienen un efecto biológico en pacientes con shock séptico, su efecto sobre los resultados centrados en el paciente es limitado. Sin embargo, se cree que los glucocorticoides actúan sinérgicamente con vitamina C y tiamina para reducir las complicaciones y mortalidad asociada con sepsis.^{47, 48}

En este sentido, las actuales guías internacionales de la «Campaña sobrevivir a la sepsis» señalan que, conociendo que el principal riesgo asociado con el uso de esteroides es la sobreinfección, se pueden hacer las siguientes consideraciones con respecto a su administración:

1. En adultos con shock séptico sólo cuando la presión arterial media (PAM) sea menor o igual a 65 mm Hg o lactato mayor de 4 mmol/l, a pesar de una adecuada reposición de volumen y el empleo de vasopresores.
2. No se recomienda realizar la prueba de ACTH para seleccionar a los pacientes con shock séptico que deben recibir hidrocortisona.
3. La hidrocortisona es preferible a la dexametasona.
4. Puede incluirse fludrocortisona (50µg por vía enteral una vez al día) si se emplea una alternativa a la hidrocortisona sin actividad mineralocorticoide. El uso de fludrocortisona es opcional si se usa hidrocortisona.
5. El tratamiento esteroideo puede reducirse cuando los vasopresores ya no sean necesarios.
6. La dosis de hidrocortisona: 1-2 mg/kg/día cada 6-8 h (200-300 mg/día).
7. Se recomienda que la duración sea de 7 días y que puede ser administrado tanto en infusión como en bolo endovenoso.^{47, 48}

Ácido ascórbico (Vitamina C)

Desde hace dos décadas, diversos estudios han demostrado que los pacientes con sepsis presentan una inadecuada función en la regeneración del ácido ascórbico o vitamina C, acelerando así su destrucción. La concentración subnormal de ácido ascórbico y de leucocitos en el plasma son hallazgos comunes en pacientes críticamente enfermos, dicha concentración es inversamente proporcional a la disfunción múltiple de órganos (DMO) y directamente proporcional a la supervivencia. ^{49, 50}

El ácido ascórbico es una vitamina esencial para los seres humanos. Su mecanismo de acción, además de su rol adicional como un agente antioxidante, incluye la atenuación de los efectos del daño en las células endoteliales. ^{49, 50}

La principal característica de la vitamina C es oxidarse en ácido deshidro- L -ascórbico para formar un sistema redox que puede ser la base de sus acciones fisiológicas; los humanos no sintetizan la enzima que convierte la L -gulonolactona en 2-oxo- L -gulonolactona y ácido ascórbico ⁷ , el cual actúa como cofactor en el sitio activo de enzimas hidroxilantes y es un elemento protector en reacciones de hidroxilasas ⁸ , neutraliza radicales libres y participa en la hemostasis y la protección de las membranas lipídicas. ^{49, 50}

Efecto antioxidante.

Juega un papel importante en la síntesis de colágeno y carnitina y en el contexto de la sepsis, facilita la producción de catecolaminas, vasopresina y cortisol así como se ha observado que tiene efecto modulador sobre el sistema inmune. Como antioxidante puede eliminar directamente las especies de oxígeno reactivas (superóxido y peroxinitrato) previniendo por tanto la lesión a las proteínas celulares. ^{50, 51}

También es reactiva junto con otros depuradores de estas especies de oxígeno reactivas tales como el glutatión y alfa-tocoferol mediante la

donación de un electrón que mejora su función. La enzima nicotinamida adenina dinucleótido oxidasa (NOX) se activa en presencia de la disfunción endotelial durante la sepsis y otras condiciones isquémicas y es una enzima activa en la producción de otros radicales libres de oxígeno, los cuales lesionan las estructuras endoteliales que conducen a la extravasación y el compromiso circulatorio y se ha demostrado que la vitamina C inhibe la producción de la misma.^{50, 51}

Inhibe el factor nuclear kappa-B que conduce a una reducción de los niveles de moduladores de la inflamación incrementando la actividad endotelial y preservando de esta manera una adecuada perfusión tisular.^{50, 51}

Síntesis de vasopresores.

La vasopresina es una hormona producida en la neurohipófisis: sintetizada en el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. Es liberada en respuesta a la disminución del volumen intravascular, de la presión arterial o el incremento de la osmolaridad plasmática. Actúa sobre el músculo liso vascular renal induciendo vasoconstricción e incrementando la retención de agua. Además también ejerce su función sobre la hipófisis anterior induciendo la liberación de ACTH que conduce a una mayor síntesis de corticoesteroides en respuesta al estrés.^{51, 52}

La vitamina C actúa como co-factor de la enzima peptidilglicina alfa-amidating monooxigenasa que es necesaria en la síntesis de vasopresina. En la sepsis, los niveles de vasopresina se incrementan dramáticamente en las fases iniciales del shock séptico pero los niveles de esta y de la vitamina C se depletan rápidamente en la medida que el paciente progresa hacia el shock.^{51, 52}

Las catecolaminas (epinefrina y dopamina) juegan un papel importante en el incremento de la presión arterial mediante la contracción del músculo liso vascular a través de su unión con receptores alfa-adrenérgicos. La disminución en la síntesis de catecolaminas se ha observado en pacientes

gravemente enfermos incluyendo los casos con sepsis. La vitamina C es necesaria en dos etapas en la síntesis de catecolaminas. En la primera etapa es un co-factor de la enzima dopamina beta-hidroxilasa que convierte la dopamina en epinefrina. Nuevas investigaciones han demostrado la acción de la vitamina C en la síntesis de L-dopa (precursor de la dopamina) y también puede incrementar la síntesis de tirosina hidroxilasa, incrementando aún más la producción de dopamina. ^{51, 52}

Adicionalmente, se ha demostrado que la vitamina C es un modulador de la actividad de los receptores alfa-adrenérgicos y beta-adrenérgicos incrementando su activación por la epinefrina. ^{51, 52}

Función inmune.

Se han encontrado altas concentraciones de vitamina C en los leucocitos y esto hace que se vea implicada en diversas funciones inmunes: mejora la quimiotaxis, incrementa la proliferación linfocítica y ayuda en la muerte mediada por neutrófilos de las bacterias. ^{52, 53}

El déficit de vitamina C está asociado con una demora en la muerte de las bacterias mediada por células naturales y suprime la actividad citotóxica de las células T. También ha demostrado poseer una potente actividad bacteriostática aunque no se conoce cuando esto confiere alguna protección a pacientes humanos. En modelos animales ha demostrado disminuir la injuria pulmonar mediada por lipopolisacáridos, inhibir la actividad del factor de necrosis tumoral y adicionalmente ha demostrado respaldar la función inmune mediante la inhibición de la apoptosis y la protección de las células progenitoras endoteliales, entre otras funciones. ^{52, 53}

Vallance et al. demostraron que administrar solo una dosis de manera intravenosa (i.v.) de 1 g de ácido ascórbico cada cuatro horas conduce hacia niveles plasmáticos normales en un lapso de 24 horas en pacientes con patologías específicas. Rumelin et al, recomendaron que su administración i.v. garantiza una concentración plasmática suficiente que compensa el

elevado metabolismo. Varios estudios han reportado una tasa de supervivencia de hasta el 80% en pacientes que recibieron vitamina C (133 mg/kg/h), en comparación con un 50% en quienes no se les administró. ^{54 - 56}

Tiamina (Vitamina B1)

La tiamina es una vitamina hidrosoluble que se absorbe a nivel del yeyuno, luego es sometida a fosforilación para formar su precursor: pirofosfato de tiamina (TPP), que actúa como cofactor del piruvato deshidrogenasa: enzima necesaria para convertir el piruvato en acetil-coA, para la generación de energía en forma de ATP (ciclo de Krebs). Cuando los niveles de tiamina son insuficientes, el piruvato no se puede convertir en acetil-coA, conllevando a la vía anaerobia con elevación de los niveles de lactato sérico. ^{57, 58}

La tiamina también juega un rol importante en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y es un componente primordial de la vía de la pentosa fosfato, la cual es necesaria para la generación de nicotinamida adenina dinucleotide (NADPH) y por tanto para el ciclo del glutati6n, una importante vía antioxidante. Tiene efectos antiinflamatorios al suprimir el estr6s oxidativo inducido por la activaci6n del factor nuclear kB. ⁵⁸

El d6ficit de tiamina es com6n en los pacientes con sepsis, con un rango de prevalencia entre 20% y 70%. Est6 asociado con la muerte celular mediada por exocitosis neuronal y con el incremento de la producci6n de radicales libres de oxigeno (ROS), perpetuando la respuesta inflamatoria exagerada. ⁵⁸

La tiamina puede invertir el estr6s oxidativo que no est6 relacionado con el d6ficit de tiamina, sugiriendo que la tiamina podr6a actuar como antioxidante directo. Por tanto, es probable que el d6ficit de tiamina agrave el da6o oxidativo mitocondrial y el fallo bioenerg6tico causado por la depleci6n de vitamina C. ^{59, 60}

Terapia combinada de hidrocortisona, 6cido asc6rbico y tiamina en la sepsis. (HAT)

La superposición de propiedades antiinflamatorias de los glucocorticoides y el ácido ascórbico reduce la producción de mediadores proinflamatorios y radicales libres de oxígeno (ROS), los cuales están asociados a daño endotelial, mitocondrial y fallo orgánico. Además, ambos agentes tienen efectos inmunomoduladores, lo cual limita la inmunosupresión que ocurre en pacientes con sepsis. Estos fármacos podrían, sinérgicamente, restaurar la desregulación del sistema inmune provocada por la sepsis. ^{60, 61}

La tiamina actúa sinérgicamente con los glucocorticoides y el ácido ascórbico para limitar el daño oxidativo mitocondrial y restaurar la función mitocondrial y la producción de energía. Las propiedades antiinflamatorias de estos agentes es probable que mejore la actividad del complejo de piruvato deshidrogenasa (PDC), de este modo mejora la producción de ATP. Sin embargo, la interacción entre la tiamina y ácido ascórbico es compleja y probablemente dependiente de la dosis de este último en el contexto clínico. ^{58, 61}

La vitamina C puede ser metabolizada en ácido oxálico, provocando nefropatía por oxalato de calcio. Al ser un efecto dosis dependiente el uso simultáneo de tiamina reduce este proceso. Barabutis et al. demostraron que la hidrocortisona y el ácido ascórbico protegen al endotelio vascular del daño por las endotoxinas, mientras que ningún agente por separado tiene este efecto. Paul Marik en un estudio publicado en la revista Chest en el año 2017, sugiere que el uso de la terapia combinada es efectivo para prevenir la disfunción orgánica progresiva y para reducir la mortalidad por sepsis y shock séptico. ^{51, 55, 61}

Esto generó entusiasmo en la líneas investigativas con respecto al tema, siendo publicado en la revista JAMA en enero 2020 por Fujii et al. un estudio multicéntrico, clínico aleatorizado abierto, realizado en 10 UCIs en Australia, Nueva Zelanda y Brasil, que compara el uso de la terapia combinada e hidrocortisona sola. El cual demostró que aunque la terapia combinada no conduce a una más rápida resolución del shock séptico, sí reduce la administración de vasopresores hasta 7 días y la mortalidad a los 28 días. ⁶²

Esta controversia fue el punto detonante para la búsqueda de otras líneas del tratamiento de la sepsis y shock séptico en vista de disminuir el riesgo de infección y por tanto la mortalidad.⁶²

Otras líneas de tratamiento en pacientes con sepsis y shock séptico.

Inmunoterapia

El desarrollo de inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico es considerado una estrategia innovadora para bloquear el inicio y el desarrollo de la cascada inflamatoria. Desde 1980 las inmunoglobulinas endovenosas (IVIg) han sido propuestas para el tratamiento de la sepsis. Estas tienen múltiples modos de acción, incluyendo la atenuación de genes de transcripción inflamatorios, promueven la eliminación de patógenos y minimiza los efectos de la respuesta celular innata y adaptativa a la apoptosis.^{63, 64}

Las inmunoglobulinas endovenosas policlonales son una mezcla estéril de anticuerpos purificados fabricadas de *pools* de plasma humano. La inmunoglobulina G (IgG) enriquecida con inmunoglobulina M (IgM) provoca disminución de la respuesta inflamatoria y de la activación exagerada del complemento. Los pacientes que se benefician de su uso son aquellos en los cuales persiste la sepsis o shock séptico después del cumplimiento de metas de tratamiento; estas deben ser administradas dentro de las primeras 8 h después del diagnóstico. Por el contrario, los pacientes que presentan neutropenia por enfermedad oncológica, infecciones intraabdominales posquirúrgicas o que han pasado más de 48 h después del diagnóstico, no se benefician de la misma.^{63, 64}

Laupland et al realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con 14 ensayos clínicos aleatorizados, demostrando que la terapia adyuvante con inmunoglobulinas intravenosas policlonales redujo la mortalidad con un RR=0,66 (IC_{95%}=0,53-0,83). Consecuente con estos resultados, un estudio post-mortem por Boomer et al. en pacientes con sepsis, evidenció que ocurre una inmunodepresión generalizada dentro de los órganos mayores, mientras

que Torgersen et al. encontraron que alrededor del 80% de los pacientes con sepsis no tenían resuelto el foco de infección en el momento de la muerte. ⁶³⁻⁶⁵

El uso de inmunoglobulina monoclonal así como de la policlonal en la sepsis ha estado sujeto a 42 estudios controlados aleatorizados y múltiples metaanálisis a través de los años. Esto ha provocado resultados contradictorios y ha fallado en demostrar un beneficio general.

Plasmaféresis

La remoción sanguínea extracorpórea de mediadores endógenos proinflamatorios fue propuesta por primera vez 1990 como un medio para reducir la respuesta inflamatoria sistémica. Este concepto fue respaldado por los hallazgos de que la hemofiltración de alto volumen logra estabilidad hemodinámica, reduce el requerimiento de vasopresores, disminuye el lactato sérico y podría mejorar la supervivencia en el shock séptico. Aunque este enfoque no se ha adoptado en la práctica clínica, la adición de la hemoabsorción a los circuitos extracorporales convencionales, ha demostrado que elimina eficazmente productos bacterianos y mediadores inflamatorios como el TNF alfa y la IL-10 y mejora el resultado en modelos en animales con sepsis. ^{66, 67}

Estatinas.

La sepsis es un estado proinflamatorio e hipercoagulable agudo, cuya modulación biológica por medio de estatinas impacta en la fisiopatología y evolución clínica por diversos mecanismos. Las estatinas tienen un efecto antiinflamatorio al intervenir en la regulación de la síntesis de citocinas, preferentemente de las interleucinas y factor de necrosis tumoral, niveles séricos de proteína C-reactiva, quimiocinas como la proteína monocítica quimioatrayente-1 y RANTES (*regulated upon activation normal T cells expressed and secreted*), activación de células T mediada por superantígenos, moléculas de adhesión, proliferación y diferenciación

linfocitaria, sintetasa inducible de óxido nítrico y median la interacción de los leucocitos con el endotelio. ^{68, 69}

Las acciones inmunomoduladoras comunes a simvastatina, provastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina y fluvastatina tienen impacto en la inmunobiología molecular y patrones evolutivos de la sepsis, lo que se ha demostrado in vitro e in vivo en modelos animales y estudios clínicos. In vitro, las estatinas inhiben la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la proliferación de células T ante el estímulo con endotoxina, que se traduce en la reversión de la vasodilatación y mejor respuesta a vasopresores. ^{69, 70}

Hasta la fecha los estudios que se han realizado al respecto son retrospectivos y observacionales y han puesto en duda la fiabilidad de sus resultados. El efecto de las estatinas se observa en terapia a largo plazo, por lo que actualmente no se incluye en el protocolo de actuación en sepsis y shock séptico.

Betabloqueadores

Datos recientes sugieren que los bloqueadores β pueden proporcionar efectos beneficiosos en el contexto de la sepsis. En la sepsis temprana la respuesta adrenérgica aumenta la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca para satisfacer las demandas metabólicas, pero luego la depresión cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda alterada (FEVI), dilatación apical, atontamiento miocárdico, apoptosis y la necrosis ocurren en hasta el 60% de los pacientes con shock séptico y contribuye al aumento de la mortalidad. ⁷¹

La justificación fisiológica de la aplicación clínica de los bloqueadores β en el shock séptico no se limita a la modulación de los efectos cardíacos de la estimulación simpática excesiva, sino también de los efectos extracardíacos.

Un reciente estudio controlado aleatorizado realizado por Morelli y col. informó que una infusión continua de esmolol se tituló para mantener la frecuencia cardíaca entre 80 y 94 latidos por minutos (lpm) en pacientes con shock séptico con una frecuencia cardíaca de 95 (lpm) o superior y que requieren noradrenalina para mantener PAM de 65 mmHg, iniciada 24 horas después de la optimización hemodinámica. Esto se asoció con una reducción significativa de noradrenalina y de líquidos endovenosos y con una disminución en la mortalidad a los 28 días en comparación con la atención estándar.⁷¹

No hay suficiente evidencia para proponer el uso de estos agentes por lo que no constituye un protocolo de actuación.

Método

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico basados en el Tercer Consenso Internacional de Definiciones de sepsis y shock séptico (Sepsis-3) del año 2016, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario “Vladimir Ilich Lenin” de Holguín en el período comprendido entre el 1º de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019 con el objetivo de determinar la repercusión sobre indicadores de calidad en estos enfermos con la introducción de un nuevo protocolo de tratamiento.

Criterios de inclusión.

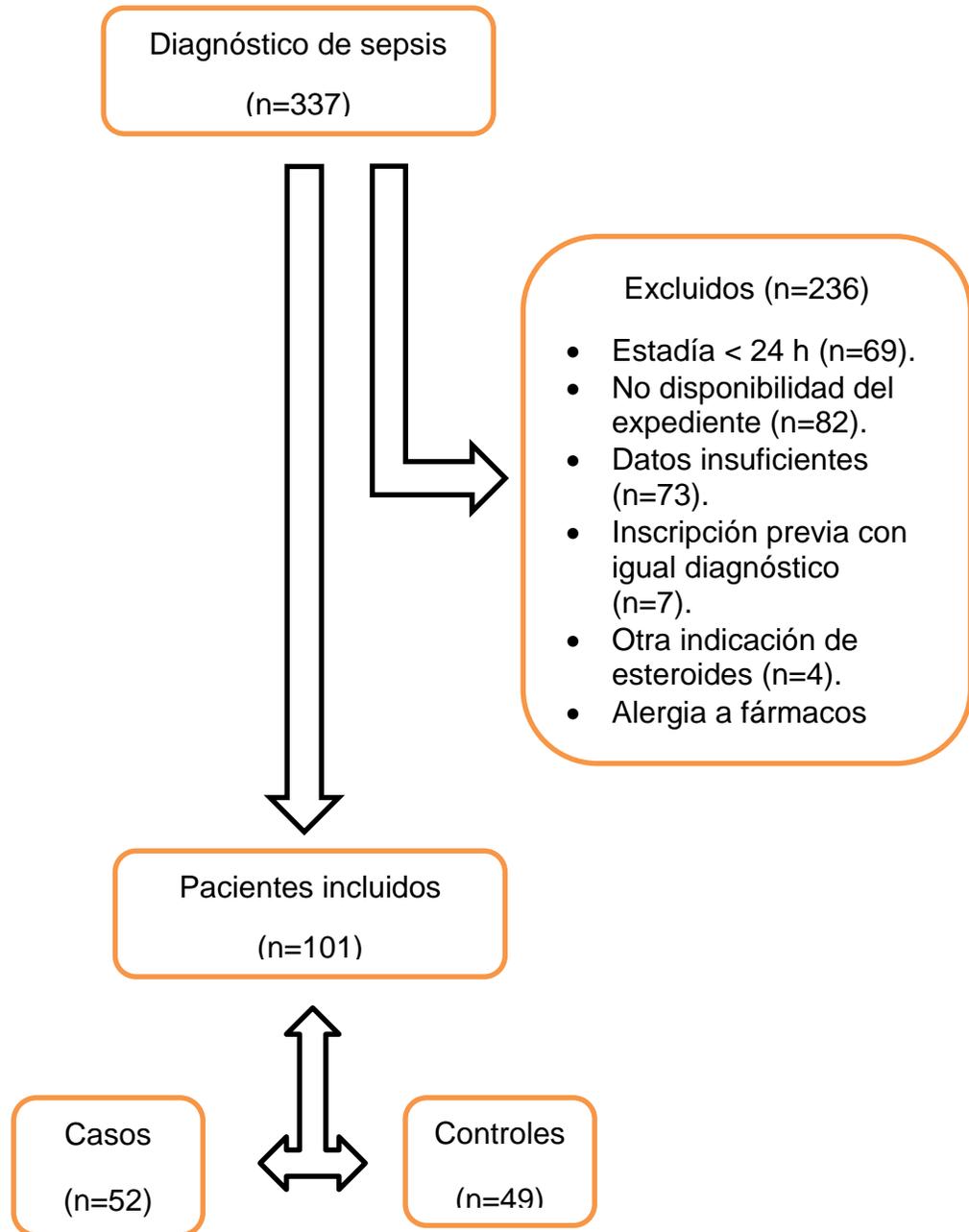
- Edad > 19 años.
- Estada en la UCI > 24 horas.
- Diagnóstico de sepsis al ingreso o durante su estadía en la unidad.

Criterios de exclusión.

- Pacientes referidos a otra unidad asistencial como parte de su diagnóstico o tratamiento.
- Documentación no disponible o datos insuficientes.
- Otra indicación para el empleo de esteroides.
- Alergia referida a alguno de los fármacos empleados.

De esta forma, la cohorte incluyó 101 pacientes que fueron asignados por muestreo intencionado en dos grupos: los sujetos que recibieron terapia convencional (antes de implementado el nuevo protocolo de tratamiento) y que nombramos “controles” (N=49) y los que recibieron terapia combinada (resucitación metabólica) en base a hidrocortisona, tiamina y vitamina C a los que nombramos “casos” (N=52). La diferencia entre el número de pacientes en cada grupo no fue significativa ($P=0,92$ IC_{95%} = -16,50 – 22,50). En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo.

Figura 1. Diagrama de los pacientes seleccionados para el estudio.



Operacionalización de las variables.

Variable	Clasificación	Escala	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa continua.	20 – 35 36 – 51 52 – 67 68 – 83 84 – 99	Edad en años según carné de identidad.	Frecuencia absoluta, porcentaje, media y desviación estándar.
Sexo	Cualitativa, nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico.	Frecuencia absoluta y porcentaje.
Tipo de ingreso	Cualitativa, nominal dicotómica	Planificado No planificado	Procedente de una unidad de atención a pacientes graves o de una sala de cuidados mínimos.	Frecuencia absoluta y porcentaje.
Tipo de paciente	Cualitativa, nominal politómica	Médico Quirúrgico urgente Quirúrgico programado	Según datos de la historia clínica	Frecuencia absoluta y porcentaje.
Foco primario de infección	Cualitativa, nominal politómica	Respiratorio Cardiovascular Ginecológico Urinario Intraabdominal Torrente sanguíneo Sistema ostomioarticular (SOMA), Sistema nevioso.	Según examen clínica y estudios complementarios.	Frecuencia absoluta y porcentaje.

Lugar de adquisición de la infección	Cualitativa, nominal dicotómica	Adquirida en la comunidad Asociada a los servicios sanitarios	Según medio estimado de adquisición de la infección.	Frecuencia absoluta y porcentaje.
APACHE II	Cuantitativa discreta	6 – 16	Según parámetros clínicos, humorales y hemogasométricos.	Media y desviación estándar.
		17 – 27		
		28 – 38		
		39 – 49		
Mortalidad estimada	Cuantitativa continua (de intervalo)	4 – 27	Según APACHE II	Media y desviación estándar.
		28 – 50		
		51 – 73		
		74 – 96		
Dosis de fármaco vasopresor	Cuantitativa continua (de intervalo)	0,03 – 0,1	Según datos de la historia clínica (en µcg/kg/min).	Media y desviación estándar.
		0,1 – 0,17		
		0,17 – 0,24		
		0,24 – 0,31		
Duración de fármaco vasopresor	Cuantitativa continua (de intervalo)	0,31 – 0,38	Según datos de la historia clínica (en horas).	Media y desviación estándar.
		3 – 108		
		109 – 213		
		214 – 318		
Desarrollo de disfunción múltiple de órganos	Cualitativa, nominal dicotómica	319 – 423	Según datos de la historia clínica	Frecuencia absoluta y porcentaje
		424 – 528		
		Sí		
		No		

Necesidad de ventilación artificial mecánica	Cualitativa, nominal dicotómica	Si No	Según datos de la historia clínica	Frecuencia absoluta y porcentaje.
		3 – 108		
Duración de la ventilación artificial mecánica	Cuantitativa continua (de intervalo)	109 – 213 214 – 318 319 – 423 424 – 528	Según datos de la historia clínica (en horas).	Media y desviación estándar.
Terapia combinada	Cualitativa, nominal dicotómica	Si No	Tratamiento endovenoso con Ácido ascórbico, tiamina más hidrocortisona, además del tratamiento estándar.	Frecuencia absoluta y porcentaje.
		2 – 8		
Estadía en UCI	Cuantitativa discreta (de intervalo)	9 – 14 15 – 20 21 – 26	Según datos de la historia clínica (en días).	Media y desviación estándar.
Estado al egreso	Cualitativa, nominal dicotómica	Vivo Fallecido	Estado al egreso de la UCI.	Frecuencia absoluta y porcentaje.

Obtención de los datos primarios.

Para la obtención de los datos primarios se confeccionó una planilla de recolección de información, con campos especificados para cada una de las variables en estudio. Las fuentes primarias de información fueron el registro de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos hasta su egreso, y los correspondientes expedientes clínicos.

Procesamiento y análisis estadístico de la información.

La información obtenida se organizó en una base de datos en Microsoft Excel. Las variables cualitativas nominales fueron procesadas mediante el empleo de frecuencia absoluta y relativa (porcentaje). Las variables cuantitativas discretas mediante el empleo de la mediana y las variables cuantitativas continuas mediante el uso de la media y la desviación estándar. Para establecer la asociación entre variables cualitativas se empleó el test de Chi cuadrado. Para establecer comparaciones de medias entre variables cuantitativas se utilizó prueba de t Student. Mientras tanto, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para establecer asociaciones entre variables cuantitativas. Se consideró un nivel de confianza de 95% y una significación estadística de $p < 0,05$. Los resultados se presentaron en tablas de distribución de frecuencias simples y de contingencia, y en gráficos para una mejor apreciación. El procesamiento estadístico de los datos se realizó mediante el software IBM SPSS (versión 22.0).

Aspectos éticos.

La investigación se rige por los principios generales establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en sujetos humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki con actualización de Edimburgo, Escocia, octubre 2000 y Tokio 2004. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de sus familiares previo su inclusión en la investigación (Anexo 1). El aval del Comité de Ética de las Investigaciones y del Consejo Científico del Hospital

General Universitario “Vladimir Ilich Lenin” (Anexo 2 y 3). Los datos obtenidos son anónimos y su empleo fue exclusivamente durante la investigación para cumplir los objetivos propuestos.



Resultados.

En el estudio fueron incluidos 52 pacientes que recibieron la terapia combinada (casos), y 49 que recibieron la terapia estándar no combinada (controles). En las tablas 1 y 2 se distribuyen los sujetos incluidos según sus características demográficas y clínicas.

Tabla 1. Distribución de los casos y controles según edad, sexo, tipo de paciente y procedencia.

Características demográficas	Casos		Controles		P
	FA	FR	FA	FR	
<u>Sexo.</u>					
• Masculino	26	50,0	17	34,7	0,12
• Femenino	26	50,0	32	65,3	
<u>Grupos de edad (años).</u>					
• 20–35	5	9,6	3	6,2	0,86
• 36–51	9	17,3	8	16,3	
• 52–67	11	21,2	10	20,4	
• 68–83	22	42,3	20	40,8	
• 84–99	5	9,6	8	16,3	
<u>Tipo de ingreso.</u>					
• Planificado	9	17,3	22	44,9	0,003
• No planificado	43	82,7	27	55,1	
<u>Tipo de paciente.</u>					
• Médico	32	61,5	37	75,51	0,17
• Quirúrgico urgente	18	34,6	12	24,49	
• Quirúrgico programado	2	3,9	0	0	
	N=52		N=49		

FA (frecuencia absoluta); FR (frecuencia relativa en % según cada grupo)

El 57,4% (58/101) de los pacientes fue del sexo femenino, mientras que solo el 42,6% (43/101) fueron del sexo masculino (tabla 1). En los 52 sujetos incluidos como casos, la distribución por sexo fue igual: 26 individuos (50,0%) en cada sexo; en los incluidos como controles 32 (65,3%) fueron del sexo femenino. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2=2,417$; $p=0,12$). No se obtuvo asociación significativa entre el sexo del paciente y el tipo de ingreso, tipo de paciente, lugar de adquisición de la infección, foco primario de infección, necesidad de ventilación artificial mecánica, disfunción múltiple de órganos o estado al egreso ($p>0,05$).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad entre el grupo que recibió la terapia combinada y el que recibió el tratamiento estándar ($\chi^2=1,293$; $p=0,863$).

No obstante, se obtuvieron asociaciones significativas entre la edad y el foco primario de infección ($\chi^2=67,93$; $p<0,001$), la disfunción múltiple de órganos ($\chi^2=10,22$; $p=0,037$), y el estado al egreso ($\chi^2=15,52$; $p=0,004$). La mayoría de los pacientes con edades entre 68 y 99 años, tuvieron el foco primario de infección a nivel respiratorio (30/55; 54,55%) o intraabdominal (18/55; 32,73%). Mientras tanto, la mayoría de los pacientes con más de 51 años de edad tuvieron disfunción múltiple de órganos (34/76; 44,74%), y fallecieron (52/76; 68,42%).

El tipo de ingreso que predominó en ambos grupos fue el no planificado representando un 69,30% de la muestra en estudio, el grupo que recibió la terapia combinada ~83% (43/52), mientras que el grupo control representó ~55% (27/49). Hubo asociación significativa entre los grupos en estudio y el tipo de ingreso ($\chi^2=9,028$; $p=0,003$).

El grupo de pacientes que ingresaron en la UCI por condiciones no quirúrgicas fue el más representativo con 68,32% del total de pacientes estudiados. Sin embargo, no se obtuvo asociación significativa entre el grupo

que recibió la terapia combinada y el que recibió el tratamiento estándar ($\chi^2=3,476$; $p=0,176$), al igual que entre el tipo de ingreso y de paciente ($\chi^2=1,340$; $p=0,512$).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según APACHE II, mortalidad estimada, lugar donde adquirió la infección y foco primario de la misma.

Variables clínicas	Casos		Controles		P
	FA	FR	FA	FR	
APACHE II (media \pm DE)	23,62 \pm 8,89		23,49 \pm 9,67		0,946
Mortalidad estimada (media \pm DE)	45,84 \pm 23,53		47,64 \pm 27,52		0,054
<u>Lugar de adquisición de la infección.</u>	FA	FR	FA	FR	
• Adquirida en la comunidad	47	90,4	37	75,5	0,046
• Asociada al servicio sanitario.	5	9,6	12	24,5	
<u>Foco primario de infección.</u>					
• Respiratorio	21	40,4	18	36,7	0,603
• Cardiovascular	0	0	1	2,0	
• Intraabdominal	21	40,4	18	36,7	
• Ginecológico	2	3,9	0	0	
• Urinario	5	9,6	6	12,2	
• Torrente sanguíneo	1	1,9	3	6,1	
• SOMA	2	3,9	2	4,1	
• Sistema nervioso	0	0	1	2,0	
	N=52		N=49		

FA (frecuencia absoluta); FR (frecuencia relativa en % según cada grupo)

En la tabla 2 distribuimos los pacientes incluidos en la investigación según algunas variables clínicas predictoras y los grupos de estudio. Los valores medios de APACHE II en los casos fueron de 23,62 \pm 8,89 mientras que en los controles fue de 23,49 \pm 9,67. La mortalidad estimada según APACHE II en el grupo de casos fue 45,84 \pm 23,53 mientras que en los controles fue de

47,64 ± 27,52. No existieron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (P=0,946 y P=0,054 respectivamente).

La comunidad constituyó el lugar dónde la mayoría de los pacientes adquirieron las infecciones (84/101; ~83%). En el grupo que recibió la terapia combinada 90,38% y 75,51% en el que recibió el tratamiento estándar. Se obtuvo asociación significativa entre ambos grupos ($\chi^2= 3,987$; p= 0,046).

En ambos grupos los focos primarios de infección más frecuentemente reportados fueron el sistema respiratorio y el compartimento intraabdominal con 40,38% y 36,74%, respectivamente, mientras que los menos reportados fueron el cardiovascular, ginecológico, sistema nervioso y torrente sanguíneo. No hubo asociación significativa entre el grupo que recibió la terapia combinada y el que recibió el tratamiento estándar ($\chi^2= 5,468$; p= 0,603).

Sin embargo, se observó una asociación significativa entre el tipo de paciente y el foco primario de infección ($\chi^2=55,75$; p<0,001); la mayoría de los pacientes de tipo médico tuvo el foco primario de infección a nivel respiratorio (37/69; 53,62%), mientras que la mayoría de los pacientes de tipo quirúrgico urgente tuvo el foco primario de infección a nivel intraabdominal (27/30; 90,0%), y todos los de tipo quirúrgico programado también tuvieron el foco primario de infección a nivel intraabdominal (2/2; 100,0%).

De los 101 pacientes incluidos en el estudio, 90 requirieron de ventilación artificial mecánica (VAM), tal y como se presenta en la tabla 3. Entre los casos, el 90,4% (47 enfermos) requirieron de soporte ventilatorio mientras que en los controles necesitaron de VAM 43 pacientes (87,8%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($X^2=0,18$ P=0,672).

Existió asociación estadísticamente significativa entre el foco primario de infección y la necesidad de VAM ($X^2=32,22$ P<0,01). La mayoría de los

pacientes en los que el foco primario de infección se localizó a nivel respiratorio requirió de VAM (38 pacientes que representaron el 42,22%) así como los enfermos con foco primario a nivel abdominal (36 de 90 para un 40%). Estos resultados se presentan en el gráfico 1.

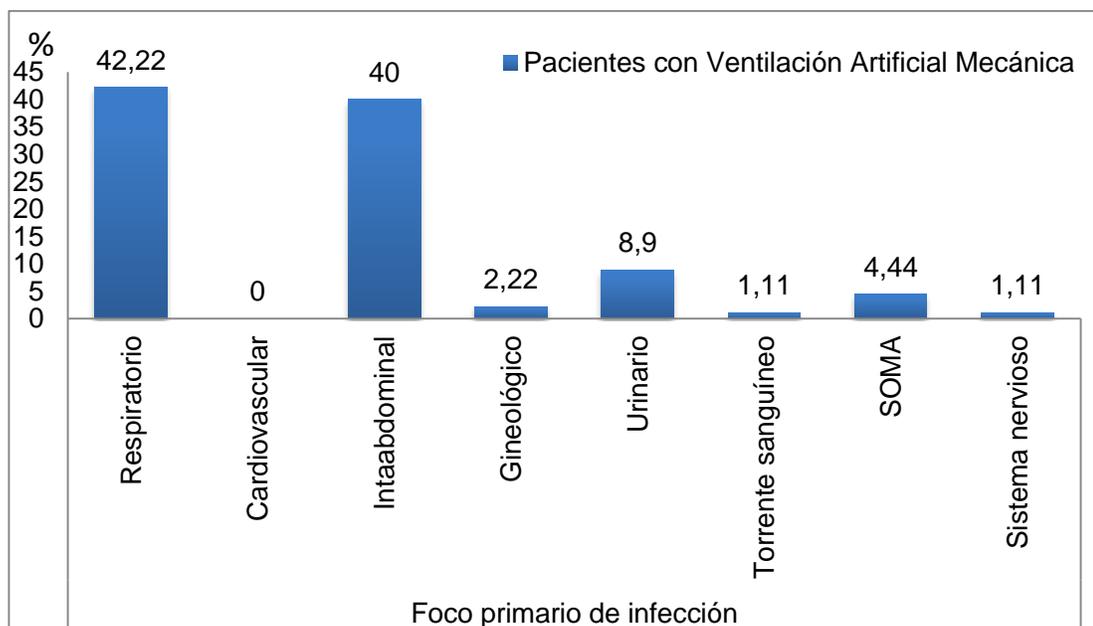
Tabla 3. Necesidad de ventilación artificial mecánica según grupo de inclusión.

Necesidad de VAM	Casos		Controles		Total	%
	FA	FR	FA	FR		
Sí	47	90,4	43	87,8	90	89,1
No	5	9,6	6	12,2	11	10,9
Total	52	100	59	100	101	100

P=0,672

VAM (ventilación artificial mecánica), FA (frecuencia absoluta), FR (frecuencia relativa en porcentaje según grupo de inclusión)

Gráfico 1. Distribución de los pacientes según foco primario de infección y ventilación artificial mecánica.



En la tabla 4 se compara el resultado del empleo de la terapia combinada Vs. la terapia convencional en la investigación según las variables empleadas como desenlace. En los casos, la dosis media de apoyo vasopresor ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) fue de $0,18\pm 0,10$ mientras que en los controles fue de $0,20\pm 0,08$. No existieron diferencias estadísticamente significativas en relación con la dosis de apoyo vasopresor en ambos grupos ($p=0,296$). Si existió relación estadísticamente significativa ($p=0,007$) en la duración del apoyo vasopresor en horas. Mientras en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado fue de $71,77\pm 72,68$ horas en los controles fue de $121,96\pm 107,61$ horas.

Tabla 4. Comparación de los resultados del empleo de terapia combinada (casos) en relación con el empleo de terapia convencional (controles)

Resultados	Casos	Controles	P
Dosis del AV (media \pm DE)	0,18 \pm 0,10	0,20 \pm 0,08	0,296
Duración del AV (media \pm DE)	71,77 \pm 72,68	121,96 \pm 107,61	0,007
Duración de la VAM (media \pm DE)	85,26 \pm 70,28	136,98 \pm 116,47	0,012
Estadía en UCI (media \pm DE)	6,27 \pm 3,62	8,12 \pm 7,23	0,104
Desarrollo de DMO (FA, %)	19 (36,5%)	36 (37,6%)	0,817
Mortalidad real (FA, %)	25 (48,1%)	35 (71,4%)	0,03
REM según APACHE II	1,05	1,49	
	N=52	N=49	

AV (apoyo vasopresor), dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), duración (horas), VAM (ventilación artificial mecánica), duración de la VAM (horas), estadía en UCI (días), FA (frecuencia absoluta), REM (razón estandarizada de mortalidad).

Los pacientes incluidos en el grupo del tratamiento combinado tuvieron una duración media de la VAM en horas de $85,26\pm 70,28$ mientras que en los controles la duración fue significativamente mayor: $136,98\pm 116,47$ ($P=0,012$). No existieron diferencias estadísticamente significativas en relación con la

estadía en la UCI en ambos grupos: casos (6,27±3,62 días) Vs. controles (8,12±7,23) (P=0,104).

Entre los casos desarrollaron disfunción múltiple de órganos 19 (36,5%) mientras que en los controles apareció en 36 (37,6%). Esta diferencia en relación con el desarrollo de DMO no fue estadísticamente significativa (P=0,817). La mortalidad real fue significativamente menor en el grupo de pacientes con terapia combinada: 25 (48,1%) Vs. 35 (71,4%) (P=0,03 OR=2,7 IC_{95%}=1,18-6,16).

Discusión

La sepsis y el shock séptico representan una complicación frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) a nivel mundial. En la actualidad se ha demostrado un incremento tanto en la incidencia de sepsis, como en la mortalidad relacionada con ella. Se han trazado muchas estrategias internacionales con vistas a mitigar este serio problema que enfrenta la salud pública universal.^{24, 71}

Los resultados demográficos obtenidos en esta serie, donde el grupo de edades mejor representado fue el de 68 a 83 años de edad, no difieren de los encontrados por otros autores, tales como: Ochoa Morales y col.³⁴, que plantean una edad media de 66.5 (DE \pm 17.6) años; sin embargo tanto en la literatura nacional^{24,25} e internacional^{53,71-74} el sexo masculino es el más afectado, lo que no coincide con nuestro estudio donde el sexo femenino fue el predominante.

Existen algunos pacientes que en el momento de su ingreso no presentan signos de inestabilidad fisiológica ni estados clínicos, quirúrgicos u obstétricos potencialmente complicados, o simplemente no reúnen los requisitos para ser considerados como críticos; por tanto, inicialmente no se ingresan en UCI, pero en algún momento de su evolución requieren ser trasladados a esta sala por diferentes causas, entre las cuales figuran: decisión inicial incorrecta de ingreso en otro servicio, error diagnóstico, negativa inicial de esta unidad para su admisión, aparición de complicaciones no esperadas, presión familiar, entre otros. Este grupo lo constituyen los ingresos no planificados (INP).⁷⁵

En la casuística, los ingresos no planificados constituyeron el mayor número de hospitalizaciones en la Unidad de Cuidados intensivos (69,30%), resultado que no coincide con el estudio realizado por Fernández Chelala y col.⁷⁵, en el cual se plantea que el mayor número de estos obedece a pacientes que presentaron una determinada complicación o enfermedad

desde el momento de su internamiento o desde el inicio del proceso, ya sea por insuficiencia de órganos, hipoxemia, hemorragias, trastornos hidroelectrolíticos, disfunción múltiple de órganos, entre otros. Esta diferencia pudiera explicarse porque en nuestro estudio solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis que puede ser una complicación de aquellos que ingresaron por otra causa o que, estando ingresados por una infección adquirida en la comunidad, nunca evolucionaron a la sepsis.

Hallazgos encontrados en nuestra investigación son similares a otros estudios ^{71,72,75} en los cuales se evaluó la asociación del ingreso no planificado con incidentes intraoperatorios y sucesos colaterales, lo que trae aparejado el incremento de los INP y, por tanto, el aumento de la estancia de los afectados en el hospital así como de la mortalidad.

Las condiciones no quirúrgicas fueron la causa más representativa de ingreso en UCI con 68,32%, que coincide con otros autores ^{71,72,76} donde la gran mayoría fueron de tipo médico (68%), seguido de los quirúrgicos urgentes (17%) y quirúrgicos programados (12%) y traumatológicos (2%).

Comparando nuestros resultados con otros autores ^{52, 60, 71,74}, el foco primario de infección predominante en ambos grupos, corresponde en primer lugar al intraabdominal, sin que se pudiera precisar de forma confiable, como adquiridas en la UCI, pues son pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas fuera del servicio. La infección a nivel respiratorio ocupó el segundo puesto, y en menor grado el sistema urinario, torrente sanguíneo y sistema osteomioarticular. También hubo correspondencia en que la mayoría con infección intraabdominal y/o respiratoria requirieron ventilación artificial mecánica.

Los pacientes con enfermedades quirúrgicas urgentes aunque no constituyeron el tipo de paciente más preponderante en el estudio, actualmente son los pacientes que consumen de forma global la mayor parte de los recursos de la UCI, dado porque generalmente requieren técnicas

invasivas, nutrición parenteral, lo que traduce en una mayor proporción de infecciones nosocomiales por gérmenes multirresistentes y de tratamiento antimicrobiano de alto costo, prolongando la estancia tanto en la UCI como hospitalaria.⁷⁶

Las infecciones comunitarias requieren con frecuencia su admisión en la UCI, tanto por necesidades terapéuticas inherentes a la gravedad intrínseca del cuadro como por el requerimiento de una adecuada monitorización del proceso. En nuestro estudio la comunidad constituyó el lugar donde la mayoría de los pacientes adquirieron las infecciones, concordando con el proyecto realizado por Blanquer et. al.⁷⁷

Un componente fundamental en la evaluación del paciente y el diseño de la estrategia de atención al interior de la UCI lo constituye la valoración rápida y precisa del nivel de gravedad del paciente, máxime si existe de por medio la probabilidad de una infección bacteriana adquirida o nosocomial; para ello es necesario disponer de una herramienta válida y confiable que ofrezca una visión pronóstica lo más real posible acerca de los riesgos derivados del estado de salud, edad y comorbilidades presentes. La escala APACHE II parece ser el instrumento más útil para identificar objetivamente la gravedad del paciente y orientar las decisiones terapéuticas inmediatas, evitando o retardando las complicaciones inmediatas.⁷¹

Diferentes estudios^{14, 33, 75} señalan asociación significativa entre APACHE II / Mortalidad estimada y estado al egreso, que se correlaciona con los resultados obtenidos. Fernández Chelala y col.⁷⁵, plantea que en la medida que el valor de APACHE II se incrementa por encima de 24, existe mayor riesgo de gravedad de determinada afección.

La mortalidad por sepsis/ shock séptico en la UCI reportada en nuestro estudio fue de 59,40%, sin embargo la introducción de la terapia combinada (Ácido ascórbico o vitamina C, tiamina e hidrocortisona) resultó beneficiosa para la supervivencia pues disminuyó la mortalidad en un 23,35%. Un

estudio recientemente publicado por Tomoko Fujii et. al ⁶¹, donde compara el tratamiento combinado y la hidrocortisona intravenosa sola, no mejoró significativamente la duración del tiempo de vida y sin administración de vasopresores durante 7 días.

Las posibles razones de esta discrepancia son, en primer lugar, que la duración de la administración de vitamina C fue relativamente corta. Un estudio reciente ⁷⁸ sobre la farmacocinética de la vitamina C mostró que la suplementación sostenida de vitamina C durante más de dos o tres días es necesaria para prevenir la hipovitaminosis en pacientes críticos, a pesar de las infusiones de dosis altas. En segundo lugar, la tasa de mortalidad general fue relativamente más baja que en los estudios de choque séptico en la UCI que muestran tasas de mortalidad del grupo control > 40% ^{51, 79}.

Marik et. al ⁶⁰, reporta una variación en la duración de la dependencia de vasopresores en pacientes con shock séptico entre aproximadamente 72 y 120 horas, coincidiendo con nuestros resultados donde la duración media de vasopresores en el grupo de pacientes que recibió la terapia combinada fue menor que el grupo control con una diferencia entre ambos de 50 horas, siendo menor que la obtenida por en el estudio de Fowler et. al ⁸⁰ (86 horas) y estudio CORTICUS ⁸¹ (79 horas).

Estos datos respaldan la afirmación de que la vitamina C, la hidrocortisona y la tiamina tienen efectos sinérgicos para revertir el shock vasopléjico en pacientes con sepsis. Acortar la duración del tratamiento con vasopresores y prevenir el aumento de la dosis probablemente tenga numerosos efectos beneficiosos, incluida la limitación de la isquemia de órganos y extremidades.^{80, 81}

La explicación de por qué la combinación de vitamina C intravenosa, hidrocortisona y tiamina parece tener un efecto marcado en el curso de la sepsis, en comparación con la infinidad de moléculas de diseño que se han evaluado en ensayos de sepsis anteriores, es probable relacionado con los

efectos múltiples y superpuestos de los tres agentes en comparación con los medicamentos que se dirigen a una sola molécula o vía.^{80, 81}

La vitamina C juega un papel importante en la preservación de la función endotelial y el flujo microcirculatorio. Además, activa la vía del factor nuclear eritroide 2 similar a 2 (Nrf2) / hemo oxigenasa (HO) -1, que desempeña un papel fundamental en las defensas antioxidantes y mejora la función de las células T y los macrófagos. Su transporte a la célula está mediado por el transportador de sodio-vitamina C-2 (SVCT2) y se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias disminuyen la expresión de SVCT2. Debido a que es un transportador intestinal saturable, para alcanzar niveles normales de vitamina C en suero en pacientes críticos, se requiere una dosis diaria de más de 3 gramos⁸², lo que justifica la dosis empleada en nuestro estudio comprendida entre 4 a 6 gramos.

A pesar que las altas dosis de vitamina C pueden causar Insuficiencia renal debido al depósito de oxalato en el riñón, la asociación con tiamina previene la conversión de glioxilato en oxalato mediante la coenzima pirofosfato de tiamina.^{51,60,74,82} En nuestro estudio a pesar que tuvo como limitación la no determinación de la concentración sérica de vitamina C, no se reportó el desarrollo de disfunción renal durante el tratamiento combinado, al contrario demostró que la DMO fue algo menor en el grupo que recibió esta terapia.

El concepto básico de la conjunción de ácido ascórbico y esteroides es que el ácido ascórbico aumenta el número de receptores de glucocorticoides que están disfuncionales debido a las moléculas oxidantes en la sepsis. Por otro lado, los esteroides también aumentan la absorción celular de vitamina C a través del canal transportador de sodio vitamina C.⁸²

Debido a que la vitamina C es un cofactor en la síntesis de catecolaminas, su adición puede haber contribuido a la producción más rápida de catecolaminas endógenas, ya que este estudio demostró una reducción numérica en horas con los fármacos vasopresores, lo que puede haber

contribuido a una estancia relativamente más corta en la UCI en el grupo de tratamiento. ⁸³

Conclusiones

La implementación precoz y oportuna de la terapia combinada con ácido ascórbico, tiamina y bajas dosis de hidrocortisona, como parte de la resucitación metabólica en la sepsis y el shock séptico, fue efectiva para disminuir la duración de fármacos vasopresores, horas de ventilación artificial mecánica y la mortalidad, aunque no los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos ni el desarrollo de disfunción múltiple de órganos.

Recomendación

Continuar la investigación con un incremento del número de pacientes incluidos en un estudio de cohorte prospectiva que evalúe además la mortalidad a largo plazo.

Referencias bibliográficas.

1. Rebollo CP, Arfelís NJ. Sepsis, Sepsis Grave y Choque Séptico. Medicina Interna. 18va ed. Elsevier [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; 2327-2402.
2. Wittaker SA, Fuchs BD, Gaieski DF, Christie JD, Goyal M, Meyer NJ. Epidemiology and outcomes in patients with severe sepsis admitted to the hospital wards. J Crit Care [Internet] 2015 [citado 24 mayo 2018]; 30: 78-84. doi: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944114002883>.
3. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave y choque séptico. Seis años de evolución. Med Intensiva [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; 40 (1): 18-25. doi: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0S021056911500024>.
4. Singer M, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari M, Annane D, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; 315(8): 801-810. doi: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>.
5. Besen BA, Romano TG, Nassar AP, Taniguchi LU, Azevedo LC, MendesPV, et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low–middleincome country. Ann. Intensive Care [Internet]. 2016 [citado 24 mayo 2018], 6: 2-9. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5093106/>.
6. Rhodes Andrew, Evans Laura E., Alhazzani Waleed et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care [Internet]. 2017 Marzo [citado 24 mayo 2018], 45 (3): 1-38. doi: <http://www.richclinics.com/upload/201701/24/201701240837567434.pdf>.

7. Seymour C.W, et al. Assesment of Clinical Criteria for Sepsis. For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; 315(8): 762-774. doi: [10.1001/jama.2016.0288](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288).
8. Neira-Sánchez Elsa R, Málaga Germán. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? Acta Med Peru. [Internet] 2016 [citado 30 noviembre 2019]; 33(3): 217- 222. doi: [10.35663/amp.2016.333.115](https://doi.org/10.35663/amp.2016.333.115).
9. Salomão R. Ferreira, M.C. Salomão, S.S. Santos, L.C.P. Azevedo, M.K.C. Brunialti. Sepsis: evolving concepts and challenges. Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet] 2019 [citado 30 noviembre 2019]; 52(4): e8595. doi: [10.1590/1414-431X20198595](https://doi.org/10.1590/1414-431X20198595).
10. Torné Esteban. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. Rev Esp Pediat. 2017; 73(1): 21-22.
11. Avilés García M., Figueira Iglesias J.C., Agrifoglio Rotaeché A. y Sánchez Sánchez M.. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. Medicine [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 12 (52): 3066-75.
12. Martin Arsanios Daniel, Felipe Barragan Andrés, Alexandra Garzón Diana, Cuervo Millán Francisco, Pinzón Jazmín y col. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. Acta Colomb Cuid Intensivo. [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 17(3):158---183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2017.03.001>.
13. Foëx Bernard A. Sepsis-3 and simple rules. Emerg Med J Month [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 0(0)1-2. doi: [10.1136/emered-2018-207668](https://doi.org/10.1136/emered-2018-207668).
14. Mena-Ramírez José Ramón, Valdez-Euan José, Castro-Sansores Carlos J, Martínez-Díaz Germán. Análisis de supervivencia en pacientes con

choque séptico en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Int Méx* 2014; 30 (4): 399-406.

15. Contrin Ligia Marcia, Del'Arco Paschoal Vania, Marinilza Beccaria Lucia, Bernardi Cesarino Claudia y col. Calidad de vida de sobrevivientes de sepsis grave después del alta hospitalaria. *Latino-Am. Enfermagem*. [Internet] 2015 [citado 24 mayo 2018]; 21(3) 1-8. doi: <http://www.eerp.usp.br/rlae>.

16. Alzate Atehortua María Victoria. Caracterización de la sepsis severa y choque séptico en Unidad de Cuidados Intensivos. (Tesis) Pereira, Colombia; 2015.

17. Kadri SS, Rhee C, Strich JR et al. Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States Academic Medical Centers using clinical data. *Chest* [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; doi: [10.1016/j.chest.2016.07.010](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.010).

18. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic shock in Intensive Care Units in Mainland China 2014. *Plos One* [Internet]. 2014 [citado 24 mayo 2018]; 9 (9): e107181. doi: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107181>

19. Sánchez Sánchez M. Flores Cabeza E., Asensio Martín M.J. y Perales Ferrera E. Protocolo diagnóstico y tratamiento del paciente séptico con inestabilidad hemodinámica. *Medicine*. Madrid, España. 2018; 12(52):3105-9.

20. Micheloud Giménez D., Gargallo García E., Gil Gómez F.J., Sánchez Sendín D. Sepsis y shock séptico. *Medicine*. Madrid, España. 2015; 11(90):5365-70.

21. Ballesteros M. A., Miñambres E. y Fariñas M.C. Sepsis y shock séptico. *Medicine*. Madrid, España. 2014; 11(57): 3352-63.

22. Auchet Thomas, Alix Regnier Marie, Girerd Nicolas and Levy Bruno, et al. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann. Intensive Care* [Internet]. 2017 [citado 24 mayo 2018] (7): 43. doi: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/10.1186/s13613-017-0261-x>.
23. Jiménez A Julián y col. Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias* 2019; 31:123-135.
24. Ortega González Lilia María, Duque Vizcaíno Milena. Sepsis grave en la unidad de terapia intensiva del instituto de Medicina tropical "Pedro Kouri". *Revista Cubana de Salud Pública*. [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 44(2): 213-223. doi: <http://scielo.sld.cu>.
25. Bermúdez Serrano Alejandro, Fernández Chelala Bernardo. Estándares de calidad en la atención a pacientes en shock séptico. Influencia en la letalidad. (Tesis). Holguin: Hospital Vladimir Ilich Lenin; 2017.
26. Marik Paul E., Khangoora Vikramjit, Rivera Racquel, Hooper Michael H., Catravas John et al. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study, *Chest* [Internet] (2017), [citado 24 mayo 2018], doi: [10.1016/j.chest.2016.11.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036).
27. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber... *Med Int Méx* [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 33(3):381-391. doi: <http://www.medicinainterna.org.mx>.
28. Cecconi Maurizio, Evans Laura, Levy Mitchell, Rhodes Andrew. Sepsis and septic shock. *Lancet* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 392: 75 – 87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2).

29. Vincent J.-L., et al. Update on surgical sepsis syndrome. Ann BJS Society Ltd [Internet]. 2017 [citado 24 mayo 2018]; 104: e34-e40. doi: <http://www.bjs.co.uk> [10.1002/bjs.10451](https://doi.org/10.1002/bjs.10451).
30. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. Br J Anaesth 2014; 113: 740–747.
31. Napolitano Lena M. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Acute Care Surgery, Trauma and Surgical Critical Care, University of Michigan Health System. [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019] 19 (2): 118-125. doi: [10.1089/sur.2017.278](https://doi.org/10.1089/sur.2017.278).
32. Pérez Losada María Elena. Identificación de marcadores del pronóstico de sepsis en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (Tesis doctoral). Universidad de Salamanca. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. 2016.
33. Ochoa Morales Ximena, Cano Esquivel Alonso Alfredo, Tapia Ibáñez Elvia Ximena, López Cruz Fabiola, Pérez de Los Reyes Barragán Gabriela del Rocío, y col. Validación de la nueva definición de sepsis en el servicio de urgencias. An Med (Mex) 2018; 63 (1): 6-13.
34. PärIngemar Johansson, Jakob Stensball , SisseRye Ostrowski. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. Critical Care [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 21:25. doi: [10.1186/s13054-017-1605-5](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1605-5).
35. Seheult Jansen, Fitzpatrick Gerard, Boran Gerard. Lactic acidosis: an update. Clin Chem Lab Med [Internet] 2016 [citado 30 noviembre 2019]; 1 – 12. doi: [10.1515/cclm-2016-0438](https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0438).
36. Ruiz Rodríguez Juan Carlos. Lesión endotelial en la disfunción multiorgánica de la sepsis grave. (Tesis) Barcelona; 2015.

37. Nandhabalan Prashanth, Ioannou Nicholas, Meadows Christopher, Wyncoll Duncan. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Critical Care* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 22:1 – 5. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2144-4>.
38. Loza Vázquez A., León Gil C. y León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión. *Medicina Intensiva*. 2011; 35(4):236 - 245.
39. Arriagada S Daniela, Donoso F Alejandro, Cruces R Pablo, Díaz R Franco. Shock séptico en unidad de cuidados intensivos. Enfoque actual en el tratamiento. *Rev Chil Pediatr*. [Internet] 2015 [citado 30 noviembre 2019]; 86(4): 224---235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.013>.
40. Hernández Oliva Mijail, Merlán Pérez Ana Ibis, Álvarez González Raúl y col. Factores pronósticos de pacientes con sepsis en cuidados intensivos, *Ann. Intensive Care*. [Internet] 2018 [citado 24 mayo 2018], 17(1): 36-46. doi: <http://www.revmie.sld.cu>.
41. Donnino MW, Andersen LW, Chase M et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med* [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; 44:360-367. doi: [10.1097/CCM.0000000000001572](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001572).
42. Mateos Moreno Laura, Palacios García Nuria, Estrada García Francisco Javier. Insuficiencia suprarrenal en el enfermo crítico: nuevos conceptos etiopatogénicos e implicaciones terapéuticas. *Endocrinol Diabetes Nutr*. [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 64(10):557---563. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.004>.
43. Annane Djillali, Pastores Stephen M., Rochweg Bram, Arlt Wiebke, Balk Robert A., et. al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society

of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Intensive Care Med. [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4914-X>.

44. Zimmerman Jerry J. Adjunctive Steroid Therapy for Treatment of Pediatric Septic Shock. *Pediatr Clin N Am* [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 64: 1133–1146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.010>.

45. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, Van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* [Internet] 2015 [citado 24 mayo 2018]; 41: 1220–1234. doi: [10.1007/s00134-015-3899-6](https://doi.org/10.1007/s00134-015-3899-6).

46. Venkatesh Balasubramanian, Cohen Jeremy. Hydrocortisone in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin* [Internet] 2019 [citado 30 noviembre 2019]; 35: 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.005>.

47. MacDonald Russell D. Articles That May Change Your Practice: Steroids and Septic Shock. *Air Medical Journal* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 37: 343–344. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2018.08.001>.

48. Mah Eunice, Matos Manuel D., Kaweicki Diana, Ballard Kevin, Guo Yi, et. al. Vitamin C Status Is Related to Proinflammatory Responses and Impaired Vascular Endothelial Function in Healthy, College-Aged Lean and Obese Men. *J Am Diet Assoc.* [Internet] 2011 [citado 30 noviembre 2019]; 111: 737-743. doi: [10.1016/j.jada.2011.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.02.003).

49. de Grooth Harm-Jan, Manubulu-Choo Wai-Ping, Zandvliet Anthe S., Spoelstra - de Man Angélique M. E., Girbes Armand R., et. al. Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients A Randomized Trial of Four IV Regimens. *Chest* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 153(6):1368-1377. doi: <http://www.clinicaltrials.gov>.

50. Costa Caritá Amanda, Fonseca-Santos Bruno, Shultz Jemima Daniela, Michniak-Kohn Bozena, Chorilli Marlus, et. al. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. [Internet] 2020 [citado 23 enero 2020] 24: 102 – 117. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>.
51. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* [Internet] 2016 [citado 24 mayo 2018]; 5:94-100. doi: [10.4103/2279-042X.179569](https://doi.org/10.4103/2279-042X.179569).
52. Torres-Valdez Sophia, Ramírez-Campaña Jesús, Vázquez-Rodríguez Juan Gustavo y col. Impacto de la administración de vitamina C en el pronóstico de los pacientes con choque séptico y sepsis severa. *Rev Esp Méd Quir*. 2017; 22:87-94.
53. Moskowitz Ari, Andersen Lars W., Huang David T., et. al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Critical Care* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 22:1 -7. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2217-4>.
54. Badeaux Jennifer E., Martin Jennifer B. Emerging Adjunctive Approach for the Treatment of Sepsis: Vitamin C and Thiamine. *Crit Care Nurs Clin N Am* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 30: 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.002>.
55. Spoelstra-de Man A.M.E., Oudemans-van Straaten H.M., Elbers P.W.G. Vitamin C and thiamine in critical illness. *BJA Education*, [Internet] 2019 [citado 30 noviembre 2019]; 19(9): 290e296. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.05.005>.
56. Pons Leite Heitor, Peixoto de Lima Lúcio Flávio, de A.C. Taddei José Augusto, Tavares Paes Ângela. Effect of blood thiamine concentrations on

mortality: Influence of nutritional status. *Nutrition* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 48: 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.11.020>.

57. Johan Holmberg Mathias, Moskowitz Ari, Vijay Patel Parth, Grossestreuer Anne Victoria, Uber Amy, et al. Thiamine in septic shock patients with alcohol use disorders: An observational pilot study. *Journal of Critical Care* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 43: 61–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.022>.

58. Nakamura Zev M., Tatreau Jason R., Rosenstein Donald L., Park Eliza M. Clinical Characteristics and Outcomes Associated With High-Dose Intravenous Thiamine Administration in Patients With Encephalopathy. *Psychosomatics* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 59:379 - 387. doi: <http://www.psychosomaticsjournal.org>.

59. Kourouni Ismini, Pirrotta Stefania, Mathew Joseph, Shapiro Janet. Thiamine: An Underutilized Agent in Refractory Lactic Acidosis. *American College of Chest Physicians*. [Internet] 2016 [citado 30 noviembre 2019]; 247A. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.260>.

60. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* [Internet] 2017 [citado 16 septiembre 2017]; 15 (6): 1229-1238. doi: <http://journal.publicatinos.chesnet.org>.

61. Fujii Tomoko, Luethi Nora, Young Paul J. et al. Effect of VitaminC, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock. *JAMA* [Internet] 2020 [citado 23 enero 2020] E1- E9. doi: [10.1001/jama.2019.22176](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22176).

62. Davies Roger, O’Dea Kieran, Gordon Anthony. Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again? *Journal of the Intensive Care Society* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 19(4) 326–344. doi: [10.1177/1751143718765407journals.sagepub.com/home/jics](https://doi.org/10.1177/1751143718765407journals.sagepub.com/home/jics).

63. Peters van Ton Annemieke M., Kox Matthijs, Abdo Wilson F., Pickkers Peter. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Front. Immunol* [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 9:1926. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>.
64. Roveran Genga Kelly, James Russel A. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun* [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 9:441–455. doi: [10.1159/000477419](https://doi.org/10.1159/000477419).
65. Mogica-Martínez María Dolores. Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 44 (2): 81-86.
66. Barba Evia José Roberto. Plasmaféresis y recambio plasmático. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014; 61 (3): 163-174.
67. Mermis Joel D., Simpson Steven Q. Statin Effect on Sepsis Mortality Can We Close the Book? *Chest* [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 769 - 770. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.004>.
68. Carrillo-Esper Raúl. Estatinas en sepsis. *Cir Ciruj* Abril- Mayo 2011; 76 (2):99-100.
69. Carrillo Esper Raúl, Carrillo Córdova Jorge Raúl, Carrillo Córdova Luis Daniel. Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. *Med Int Mex* [Internet] 2012 [citado 30 noviembre 2019]; 25(5):372-8. doi: <http://www.nietoeditores.com.mx>.
70. Coppola Silvia, Froio Sara, Chiumello Davide. β -blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Critical Care* [Internet] 2015 [citado 30 noviembre 2019]; 19:119. doi: [10.1186/s13054-015-0803-2](https://doi.org/10.1186/s13054-015-0803-2).
71. Carvajal-Estupiñán JF, Naranjo-Junoy F, Ospina-Díaz JM. Caracterización de pacientes diagnosticados con sepsis en una unidad de

cuidados intensivos de Bucaramanga, Colombia 2010-2011: estudio descriptivo. Arch Med (Manizales) 2016; 16(1):53-0.

72. Azkárate I., Sebastián R., Cabarcos E., Choperen G. a, Pascal M. y col. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. Med Intensiva. [Internet] 2012 [citado 30 noviembre 2019]; 36(4):250-256. doi:[10.1016/j.medin.2011.10.006](https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.10.006).

73. Masood H, Burki A M, Sultan A, et al. Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone (The Metabolic Resuscitation Protocol) on Early Weaning from Vasopressors in Patients with Septic Shock. A Descriptive Case Series Study. Cureus. [Internet] 2019 [citado 30 noviembre 2019]; 11(6): e5016. doi:[10.7759/cureus.5016](https://doi.org/10.7759/cureus.5016).

74. Karimpour Hasanali, Bahrami Alireza, Amini Shila, Rezaei Mansour, Amini-Saman Javad, Shahbazi Foroud. Effects of a High Dose of Vitamin C along with Thiamine in Critically-ill Patients with Septic Shock: A Preliminary Study. Journal of Pharmaceutical Research International. [Internet] 2019 [citado 30 noviembre 2019]; 29(5): 1-7, Article no.JPRI.51229. doi: [10.9734/JPRI/2019/v29i530248](https://doi.org/10.9734/JPRI/2019/v29i530248).

75. Fernández Chelala Bernardo, Tamayo Bartutis Ever, Matos Montero Arianna, Estopiñan Zúñiga Dayanet, Romero Oquendo Yacel. Ingresos no planificados en una unidad de cuidados intensivos. MEDISAN, [Internet] 2013 [citado 30 noviembre 2019]; 17(1):10. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368444989002>.

76. Mas N., Olaechea P., Palomar M., Alvarez-Lerma F., Rivas R. y col. Análisis comparativo de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas por causa médica y quirúrgica. Med Intensiva. [Internet]

2015 [citado 30 noviembre 2019]; 39(5):279---289.
[dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.07.006](https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.07.006).

77. Blanque J. r, Sole Viola J., Carvajal J., Lucena F. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. Med Intensiva. [Internet] 2010 [citado 30 noviembre 2019]; 34(6):388–396.
[dx.doi.org/10.1016/j.medin.2010.03.003](https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.03.003).

78. De Grooth, H.J.; Manubulu-Choo, W.P.; Zandvliet, A.S.; Spoelstra-de Man, A.M.E.; Girbes, A.R.; Swart, E.L.; Oudemans-van Straaten, H.M. Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients A Randomized Trial of Four IV Regimens. Chest [Internet] 2018 [citado 30 noviembre 2019]; 153, 1368–1377. doi: <https://www.researchgate.net/publication/338334990>.

79. Barabutis, N.; Khangoora, V.; Marik, P.E.; Catravas, J.D. Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. Chest [Internet] 2017 [citado 30 noviembre 2019]; 152, 954–962. doi: [10.1016/j.chest.2017.07.014](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.014).

80. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase 1 safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. Journal of Translational Medicine [Internet] 2014 [citado 30 noviembre 2019], 12:32. doi: <http://www.translational-medicine.com/content/12/1/32>.

81. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. [Internet] 2010 [citado 30 noviembre 2019]; 358(2): 111-124. doi: [10.1056/NEJMoa071366](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071366).

82. James M May, Harrison Fiona E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. [Internet] 2013 [citado 30 noviembre 2019]; 19(17):2068-2083. doi: [10.1089/ars.2013.5205](https://doi.org/10.1089/ars.2013.5205).

83. Mitchell Anna B., Tenley E. Ryan, Gillion Amanda R., Wells Lindsey D., Muthiah Muthiah P. Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock. Manuscript Number: 19-1355. *The American Journal of Medicine*. [Internet] 2019 [citado 30 noviembre 2019]; https://www.researchgate.net/profile/Anna_Mitchell16?enrichId=rgreq-fb86fedc46567a4e2ce9de16bc8d7381-XXX.

Anexo 1

Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin.

Consentimiento Informado

Yo _____ participo voluntariamente en esta investigación que tiene como objetivo evaluar el comportamiento de la mortalidad por sepsis y choque séptico después de un nuevo protocolo terapéutico, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, Cuba, en el período comprendido entre los años 2015 y 2017.

Conozco que toda la información recogida se mantendrá reservada y es confidencial.

Estos resultados no tienen fines diagnósticos sino investigativos, por lo cual no se me darán a conocer personalmente ni serán revelados a otros miembros de mi familia u otras personas. Autorizo su utilización en publicaciones y con otros fines investigativos siempre y cuando resulten beneficiosos para el desarrollo de la ciencia y se mantenga sin revelar mi identidad. Si de la investigación se derivaran bienes confirmo que mi participación es completamente voluntaria.

Se me ha explicado que puedo retirarme de la investigación en cualquier momento, si así lo estimo pertinente, sin que deba dar explicaciones acerca de mi decisión, lo cual no afectará mis relaciones con el personal de salud a cargo de la misma.

He realizado todas las preguntas que consideré necesarias acerca de la investigación, y en caso de que desee conocer algún nuevo dato o recibir más información sobre el estudio o la enfermedad puedo dirigirme a: **Dra. Rebeca Lilian Amieiro Leyva.**

Estoy conforme con todo lo expuesto y para que así conste firmo a continuación expresando mi consentimiento,

Nombre y Apellidos _____ Firma _____

Dirección articular _____

Fecha ___ / ___ / ___ Lugar _____ Hora _____

Anexo 2



Aval del Comité de Ética de las investigaciones en salud

Holguín.

Los miembros del Comité de Ética de las Investigaciones en Salud, han revisado el proyecto de investigación titulado: *Resucitación metabólica de la sepsis: la evidencia detrás de vitaminas y esteroides. Enero 2015 - Diciembre 2019*

De la autora principal: Dra. Rebeca Lilian Amieiro Leyva

A consideración del Comité se ha acordado la aprobación de la ejecución de este proyecto; considerando que:

- Cientificidad y conocimiento actualizado de los autores sobre el tema
- Diseño muestral que garantiza los principios éticos
- Formularios adecuados que garantizan la confidencialidad
- Que establezca ser realizado por los principios de la Declaración de Helsinki
- Correcta elaboración del formulario de Consentimiento Informado
- Correcta integración y experiencia del equipo de investigación

Recomendaciones:

Fecha de expedición del aval:

Lic. Enilvia Cuba Ramírez

Presidente del Comité Provincial de Ética.



Anexo 3

Consejo científico

Aval de proyecto de investigación

En sesión ordinaria del Consejo Científico efectuada el de del 2017 se presentó la solicitud de aval del proyecto de investigación titulado:

Resucitación metabólica de la sepsis: la evidencia detrás de vitaminas y esteroides. Enero 2015 - Diciembre 2019.

Que tiene como investigadora principal: **Dra. Rebeca Lilian Amieiro Leyva**

Una vez analizada la solicitud se aprobó otorgarle el aval por todos los presentes, lo cual fue recogido en el acuerdo No. del presente curso escolar, tomando en consideración los criterios siguientes:

- (Vinculación del objetivo del proyecto con el banco de problemas)
- (Sobre la adecuación del diseño a los objetivos propuestos)
- (Sobre el valor de los principales resultados a obtener en la ejecución del proyecto)
- (Sobre la capacidad de los integrantes del equipo de investigación)
- (Sobre la factibilidad de ejecución del proyecto)

Dr. Víctor Cruz Velázquez

Jefe Departamento Docencia

Hospital General Universitario V. I. Lenin

Ave. Lenin No. 2 entre 18 y 26. Reparto Lenin. CP: 80100 Holguín. Cuba