

Vitamina C, tiamina e hidrocortisona: ¿aliados en shock séptico?

ANGUITA MONTENEGRO B¹, MARTÍNEZ-GALÁN FERNÁNDEZ L², PÉREZ SERRANO R¹, GIL TRUJILLO S², VICENTE SÁNCHEZ P¹, LUQUE JIMÉNEZ M¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real (España)

Fecha de recepción: 06/07/2021 - Fecha de aceptación: 18/08/2021

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad del uso de un protocolo de vitamina C, tiamina e hidrocortisona en shock séptico a las dosis empleadas en el estudio Marik.

Método: Estudio observacional retrospectivo antes-después que compara dos grupos de pacientes con shock séptico: grupo tratamiento (GT), tratado con el protocolo, desde enero 2019 a mayo 2020, frente a un grupo control (GC) en un periodo previo. Los objetivos principales fueron la supervivencia a los 14 y a los 28 días.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes, 44 en GC y 47 en GT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 14 ni a los 28 días ni en la duración de estancia hospitalaria ni en la Unidad de Reani-

mación (REA) ($p > 0,05$).

La variación de los valores de creatinina entre los días 1 y 4 presentó una mediana de $-0,04$ (RIC $-0,24;0,8$) en el GC frente a $-0,3$ del GT (RIC $-0,079;-0,03$), $p < 0,05$. Los valores de procalcitonina descendieron en el 27,3% de los pacientes del GC frente al 91,5% del GT ($p < 0,05$). La necesidad de soporte vasoactivo con noradrenalina fue del 93% GC vs 76,6% GT en el día 2; 75% GC vs 55,3% GT en el día 3; 50% GC vs 27,7% GT en el día 4 ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los datos de nuestro estudio muestran un beneficio limitado del uso del protocolo en pacientes con shock séptico, pero son necesarios estudios de mayor reclutamiento con un diseño prospectivo randomizado para asegurar el beneficio real y/o dosis óptimas.

Palabras clave: **Vitamina C, tiamina, hidrocortisona, shock séptico, paciente quirúrgico.**

Vitamin C, thiamine and hydrocortisone: allies against septic shock?

SUMMARY

Objective: To determine the effectiveness of using a protocol of vitamin C, thiamine and hydrocortisone for the treatment of septic shock at the doses used in the Marik study.

Methods: Retrospective observational before-after study comparing two groups of patients with septic shock: treatment group (GT), treated with the protocol, between January 2019 and

May 2020, versus a control group (GC) in a previous period. The primary outcomes were 14-Day and 28-Day Survival.

Results: 91 patients were included, 44 in GC and 47 in GT. No statistically significant differences were found in 14-day and 28-day survival, in length of hospital or Resuscitation Unit (REA) stay ($p > 0,05$).

The median creatinine variation between days 1 and 4 was $-0,04$ (IQR $-0,24;0,8$)

in the GC vs $-0,3$ in the GT (IQR $-0,079;-0,03$) ($p < 0,05$). Procalcitonin values decreased in 27.3% of GC versus 91.5% of GT ($p < 0,05$). The need for vasoactive drugs (noradrenaline) was 93% in GC vs 76.6% GT on day 2; 75% GC vs 55.3% GT on day 3; 50% GC vs 27.7% GT on day 4 ($p < 0,05$).

Conclusions: Our results show a limited benefit of the use of the protocol in patients with septic shock, but larger recruitment studies with a prospective randomized design are needed to ensure real benefit and/or optimal doses.

Key words: **Vitamin C, thiamine, hydrocortisone, septic shock, surgical patient.**

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como una respuesta anómala por parte del organismo a una infección, la cual se confirma con un aumento de la puntuación en la escala SOFA (Sequential Sepsis Related Organ Failure Assessment). El shock séptico se caracteriza por la presencia de sepsis que requiere del uso de vasopresores para mantener la presión arterial^{1,2}. Esta respuesta anómala provoca daños en los propios tejidos

y órganos, produciendo una disfunción orgánica que supone una amenaza para la vida del paciente. Se produce un desbalance entre las especies oxidantes y antioxidantes que desencadena la liberación de mediadores inflamatorios. El resultado final es daño endotelial, alteración del flujo microvascular, shock vasopléjico y disfunción miocárdica. Aunque la supervivencia ha mejorado, la mortalidad sigue siendo alta, además de las complicaciones a largo plazo³.

El tratamiento del shock séptico suele realizarse con vasopresores, uso temprano de antibióticos y fluidoterapia. Aunque no forma parte de las recomendaciones habituales⁴, se está estudiando el uso terapéutico de la vitamina C, tiamina e hidrocortisona en este escenario.

Esta aplicación terapéutica de la vitamina C se basa en su papel antioxidante, sus propiedades antiinflamatorias, la capacidad de modular la respuesta inmune y aumentar la síntesis y sensibilidad de vasopresores endógenos. Además, actúa como cofactor enzimático, bacteriostático y antitrombótico⁵⁻⁹.

Altas dosis de vitamina C pueden derivar en fallo renal debido a su conversión a oxalato y acumulación en el riñón. La tiamina se añade con el objetivo de prevenirlo¹⁰.

La hidrocortisona³ presenta efecto antiinflamatorio, además de potenciar la respuesta inmune, preservar la función endotelial y aumentar la sensibilidad a vasopresores. Se ha observado un efecto sinérgico entre la vitamina C y la hidrocortisona debido a la acción protectora de la vitamina C, evitando la oxidación del glucocorticoide, y a la participación de los glucocorticoides en el transporte de la vitamina C a la célula.

La publicación de Marik *et al.*¹¹ ha demostrado el beneficio de la combinación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona en el tratamiento de pacientes con shock séptico. Se comparó un grupo control (GC) con un grupo tratamiento (GT) detectándose diferencias estadísticamente significativas en la variable principal del estudio, mortalidad (8,5% GT frente a 40,4% GC), y en las variables secundarias, como duración de la terapia con vasopresores (18,3 horas GT frente a 54,9 horas GC) y aclaramiento de procalcitonina (86,4% GT frente a 33,9% GC). Como conclusión, este estudio demuestra que la combinación es efectiva en la prevención de la disfunción orgánica y reducción de la mortalidad.

En enero de 2019, tras la revisión de este estudio, se decidió la implantación del protocolo con vitamina C, tiamina e hidrocortisona a las dosis empleadas en el estudio Marik en la unidad de Reanimación (REA) del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Esto lleva a los servicios de Farmacia y Anestesia y Reanimación a iniciar un estudio para su valoración tras la implantación. El estudio cuenta con la aprobación previa del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real. El objetivo principal de este fue evaluar la efectividad del protocolo en pacientes con shock séptico comparado con un grupo control en un periodo previo mediante la determinación de la supervivencia a los 14 y 28 días. Los objetivos secundarios fueron evaluar si se detectan diferencias tras la implantación del protocolo en estancias, uso de vasopresores y biomarcadores de sepsis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo antes-después realizado en una unidad de pacientes críticos quirúrgicos adultos (seis camas ampliables a diez en caso de necesidad), a cargo de facultativos de Anestesia y Reanimación del Hospital General Universitario de Ciudad Real, hospital terciario.

Entre noviembre 2017 y diciembre 2018 fueron reclutados pacientes mayores de 18 años diagnosticados de shock séptico ingresados en REA, conformando el grupo control (GC). De enero 2019 a mayo 2020 se reclutó a los pacientes en tratamiento con el protocolo (con los mismos criterios de inclusión que en GC), formando el grupo trata-

miento (GT). Los criterios de exclusión fueron: supervivencia menor a dos días tras el diagnóstico de shock séptico y pacientes diagnosticados de COVID-19.

Las dosis usadas en el protocolo son iguales a las usadas en el estudio Marik: vitamina C 1,5 g cada 6 horas durante 4 días, tiamina 200 mg cada 12 horas durante 4 días e hidrocortisona 50 mg cada 6 horas, por vía intravenosa.

Las variables recogidas se clasificaron en: variables demográficas y comorbilidades (sexo, edad, hipertensión arterial, antecedentes respiratorios, cardiológicos, diabetes mellitus, obesidad, paciente oncológico); variables al ingreso (cirugía de tipo oncológica, puntuación escala SOFA, presencia de insuficiencia renal aguda, uso de ventilación mecánica y origen de sepsis); variables analíticas y clínicas durante el ingreso: niveles de procalcitonina (ng/mL) y creatinina (mg/dL) en los días 1 y 4, días de tratamiento con noradrenalina, estancia hospitalaria, estancia en REA y supervivencia a los 14 y 28 días. Se consideró insuficiencia renal aguda una disminución de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min con respecto a la analítica anterior al ingreso. También se recogió en el GC el uso de hidrocortisona y días de tratamiento en la primera semana desde el inicio de tratamiento con noradrenalina.

La información clínica fue obtenida a través de la historia clínica electrónica (Mambrino XXI®) y el programa de prescripción electrónica Athos prisma®.

El análisis estadístico se efectuó aplicando la prueba chi cuadrado de Pearson (χ^2) para variables categóricas y T Student y U de Mann Whitney para cuantitativas según normalidad (evaluación mediante la prueba Shapiro-Wilk) a través del programa estadístico SPSS versión 23.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes: 44 en GC y 47 en GT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características entre los grupos (ni en variables demográficas ni comorbilidades). Estas características aparecen representadas en la tabla 1. La mayoría de los pacientes eran hombres (61,4% en GC y 66% en GT) con una edad media de 71,8±9,8 años en GC y 69,9±10,7 años en GT.

No se encuentran diferencias entre grupos en las variables al ingreso excepto en el origen de la sepsis, siendo de origen abdominal en un 84,1% del grupo control frente al 74,5% del GT y de origen urológico en el 2,3% del GC y 21,3% del GT ($\chi^2=9,33$, $p<0,05$, V de Cramer=0,32) (tabla 1).

En relación con el uso de corticoides en el grupo control, el 43,2% de los pacientes (19) recibieron hidrocortisona con una mediana de duración en la primera semana de 5 días (rango intercuartílico, RIC, 3-7).

Las variables de los objetivos principales y secundarios se representan en la tabla 2. La supervivencia a los 14 días fue del 86,4% en GC frente a 80,9% en GT y de 79,5% en GC y 74,5% en GT a los 28 días, sin alcanzarse la significación estadística en ninguna de las variables ($p>0,05$). Tampoco hubo diferencias en estas variables al restringir el análisis a los 25 pacientes del GC que no fueron tratados con hidrocortisona (tabla 3).

La disminución de la creatinina entre los días 1 y 4 presentó una mediana de -0,04 (RIC -0,24;0,8) en el GC frente a -0,3 del GT (RIC -0,079;-0,03) ($p<0,05$).

Los valores de procalcitonina descendieron en el 27,3% de los pacientes del GC frente al 91,5% del GT ($\chi^2=9,46$, $p<0,05$, $\phi=0,38$).

Tabla 1. Características basales del grupo control y grupo tratamiento

Variable	Grupo control (N=44)	Grupo tratamiento (N=47)	Significación
Sexo N (%)			
Hombres	27 (61,4%)	31 (66%)	p=0,649
Mujeres	17 (38,6%)	16 (34%)	p=0,649
Edad (media ± DE)	71,8 ± 9,8	69,9±10,7	p=0,363
Comorbilidades N (%)			
Hipertensión arterial	28 (63,6%)	25 (53,2%)	p=0,313
Patologías respiratorias	7 (15,9%)	15 (31,9%)	p=0,075
Cardiovasculares	7 (15,9%)	6 (12,8%)	p=0,669
Diabetes mellitus	15 (34,1%)	10 (21,3%)	p=0,171
Obesidad	8 (18,2%)	7 (15,9%)	p=0,673
Paciente oncológico	17 (38,6%)	17 (36,2%)	p=0,808
VARIABLES AL INGRESO			
Cirugía oncológica N (%)	16 (36,4%)	11 (23,4%)	p=0,176
SOFA (media ± DE)	8±3	8±3	p=0,071
Insuficiencia renal aguda N (%)	24 (54,5%)	24 (51,1%)	p=0,740
Uso de ventilación mecánica N (%)	36 (81,8%)	39 (83%)	p=0,884
Origen de la sepsis N (%)			
Origen abdominal	37 (84,1%)	35 (74,5%)	p=0,009
Origen urológico	1 (2,3%)	10 (21,3%)	p=0,009

DE: desviación estándar; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Tabla 2. Resultados de las variables principales y secundarias

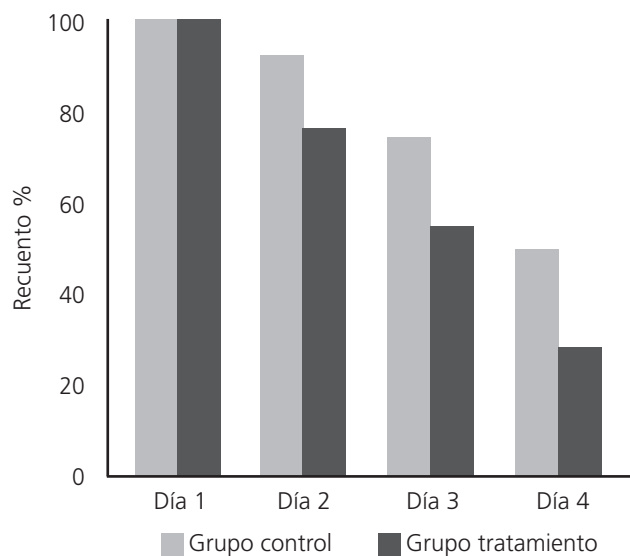
Variables	Grupo control N=44	Grupo tratamiento N=47	Significación
VARIABLES PRINCIPALES			
Supervivencia a los 14 días N (%)	38 (86,4%)	38 (80,9%)	p=0,623
Supervivencia a los 28 días N (%)	35(79,5%)	35 (74,5%)	p=0,693
VARIABLES SECUNDARIAS			
Variación de creatinina (mediana y RIC)	-0,04 (-0,24;0,8)	-0,3 (-0,079; -0,03)	p=0,003
Disminución de procalcitonina N (%)	12 (27,3%)	43 (91,5%)	p=0,002
Necesidad de soporte vasoactivo día 2 N (%)	41 (93,2%)	36 (76,6%)	p=0,028
Necesidad de soporte vasoactivo día 3 N (%)	33 (75%)	26 (55,3%)	p=0,049
Necesidad de soporte vasoactivo día 4 N (%)	22 (50%)	13 (27,7%)	p=0,034
Estancia en REA. Días: mediana (RIC)	6,5 (4-20)	10 (4-24)	p=0,343
Estancia hospitalaria. Días: mediana (RIC)	27 (18,3-41,8)	33 (11-56)	p=0,598

REA: unidad de reanimación; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3. Supervivencia a los 14 y 28 días en el grupo control sin hidrocortisona vs grupo tratamiento

Variable principal N (%)	GC (sin HC) N=25	GT N=47	Significación
Supervivencia a los 14 días	20 (80%)	38 (80,9%)	p=0,931
Supervivencia a los 28 días	20 (80%)	35 (74,5%)	p=0,599

GC: grupo control; HC: hidrocortisona; GT: grupo tratamiento.

Figura 1. Necesidad de vasopresores en los días 1, 2, 3 y 4 en el grupo control vs grupo tratamiento

La necesidad de soporte vasoactivo con noradrenalina fue del 93% GC vs 76,6% GT en el día 2 ($\chi^2=4,8$, $p<0,05$, $\phi=0,23$); 75% GC vs 55% GT en el día 3 ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$, $\phi=0,21$); 50% GC vs 28% GT en el día 4 ($\chi^2=4,5$, $p<0,05$, $\phi=0,22$) (figura 1).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de estancias en el hospital, con una mediana de 6,5 días (RIC 4-20) en GC y 10 días (RIC 4-24) en GT, ni en la REA, con una mediana de 27 días (RIC 18,3-41,8) en GC y 33 días (RIC 11-56) en GT ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

Se trata de una población añosa y con mucha comorbilidad. Es importante señalar que todos los pacientes son post-quirúrgicos con diagnóstico de shock séptico. En el entorno post-quirúrgico se genera una respuesta inflamatoria exagerada con un aumento de la liberación de citoquinas. Por tanto, aumenta el estrés oxidativo y la vulnerabilidad de los pacientes a la sepsis¹².

En este estudio partimos de dos grupos comparables exceptuando el origen de la sepsis: abdominal o urológico en la mayoría de los pacientes. Existe evidencia de la menor mortalidad en sepsis de origen urológico^{13,14}, presente en mayor proporción del GT. Por otra parte, se trata de un escenario distinto al de otros ensayos realizados, donde la mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados de neumonía^{11,15,16}.

Nuestro estudio muestra que la utilización del protocolo se relaciona con una recuperación del shock séptico más rápida, ya que se obtienen beneficios en cuanto a la disminución de vasopresores y reducción de procalcitonina en los cuatro primeros días, pero con un efecto neutro en mortalidad y estancia.

La disminución del uso de vasopresores con el uso del protocolo coincide con la evidencia existente sobre el beneficio de la vitamina C en el paciente post-quirúrgico. Se ha demostrado que altas dosis de vitamina C reducen la dosis y duración de la terapia con vasopresores, además de la mortalidad⁵. Esto es producido por la acción de la vitamina C como cofactor enzimático. Además de participar en la sín-

tesis de catecolaminas, la vitamina C también es necesaria en la producción de vasopresina, la cual se reduce bruscamente en shock séptico¹². Debido a esto, la vitamina C participa en el control de la hipotensión generada en el shock séptico.

No se han reproducido los resultados obtenidos por Marik en su estudio en cuanto a supervivencia. Es importante mencionar las diferencias encontradas entre el tipo de pacientes de nuestro estudio y el de referencia: origen de la sepsis, distintas poblaciones con mortalidad basal diferente, uso de corticoides en el grupo control... entre otros. Además, se debe destacar que el número de pacientes reclutados en nuestro estudio no tiene la potencia estadística suficiente para detectar cambios en la mortalidad o supervivencia. El tamaño de la muestra adecuado, para un nivel de confianza del 95%, con un poder estadístico del 90% y esperar una disminución de mortalidad de al menos el 20% (en el estudio Marik la reducción fue del 31,9%), sería de 73 pacientes en cada grupo.

Esta inefectividad en relación con la supervivencia coincide con los resultados de varios ensayos clínicos^{15,17-19}. En VITAMINS²⁰, la variable primaria fue la duración de tiempo de uso de vasopresores en los primeros siete días (122,1 horas GT y 125,6 horas en GC, $p=0,83$). Entre las variables secundarias destaca la mortalidad a los 90 días (28,6% en GT frente a 24,5% del grupo control). Por tanto, este ensayo concluye que el tratamiento con el protocolo no lleva a una resolución más rápida del shock séptico. Debemos resaltar que en este ensayo el grupo control fue tratado con hidrocortisona. En nuestro estudio solo una parte del grupo control recibió el corticoide. En el ensayo HYPRESS²¹ se concluyó que el uso de hidrocortisona en pacientes con sepsis severa (no shock séptico) no reducía el riesgo de desarrollar shock séptico en 14 días. Aunque en nuestro estudio se demostraron resultados similares en el análisis post-hoc de los pacientes del grupo control que no recibieron hidrocortisona, el tratamiento con corticoides en el grupo control debería ser un factor a controlar en posibles investigaciones para poder clarificar su importancia en pacientes con shock séptico.

En el ensayo CITRIS-ALI¹⁶ no se mostraron diferencias en disfunción orgánica ni en los marcadores de infección pero sí se detectó un descenso de la mortalidad (variable secundaria). Sin embargo, los pacientes fueron tratados con una dosis superior de vitamina C (50 mg/kg cada 6 horas) y el proceso de sepsis de origen pulmonar estaba muy agudizado.

En el ensayo VICTAS¹⁵ no hay un incremento significativo en los días sin vasopresores y sin ventilación en el GT, aunque el estudio se terminó antes de lo planificado. Tanto en el ensayo VITAMINS como VICTAS existen dudas sobre si el inicio del tratamiento fue tardío. Por tanto, se debería estudiar si disminuir el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento mejoraría los resultados.

En relación a la seguridad, no se objetivó toxicidad renal ligada al uso del protocolo. Por el contrario, se observa una mejora discreta de los valores de creatinina, probablemente en relación también con una recuperación más rápida del grupo de tratamiento. Se han descrito casos de nefropatía debida a la acumulación de oxalato en el riñón, a dosis de 10g/día de vitamina C^{12,22}. En nuestro caso, además de no alcanzarse esa dosis, la vitamina C es combinada con tia-

mina⁸. Por tanto, en base a estos resultados, se puede afirmar que se trata de una terapia segura.

Las limitaciones encontradas se deben a tratarse de un estudio unicéntrico y retrospectivo. Además, los dos grupos de pacientes son recogidos en diferentes periodos por lo que puede haber variaciones en el manejo analítico y terapéutico. Por ejemplo, el método de cuantificación de la procalcitonina en nuestro hospital ha sido modificado entre los dos periodos de reclutamiento. Obtuvimos así una variable cuantitativa discreta en el GC, mientras que en el GT y en la actualidad se trata de una variable continua. Por ello, fue necesario crear una nueva variable cualitativa de descenso de procalcitonina, sin ser posible cuantificar la variación de procalcitonina en ambos grupos.

Otra limitación encontrada fue no disponer de los niveles basales de vitamina C, ya que en estudios previos se ha demostrado que en la mayoría de pacientes sépticos existe déficit^{9,23}. Sería interesante disponer de este dato para poder establecer si existe relación con la efectividad del protocolo.

Como conclusión, los datos de nuestro estudio muestran que no hay beneficio en supervivencia a los 14 y 28 días. Se detecta un beneficio discreto del uso del protocolo en pacientes con shock séptico (menor necesidad de soporte vasoactivo en los cuatro primeros días y mejora de creatinina y procalcitonina en el cuarto día). Sin embargo, son necesarios estudios de mayor reclutamiento con un diseño prospectivo randomizado para asegurar el beneficio real y/o dosis óptimas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sepsis alliance. [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.sepsis.org/espanol/>. [Último acceso 15 junio 2020].
2. Nuevas definiciones de sepsis y shock séptico. [Online]; 2020. Disponible en: <http://ubicuasemes.org/?p=496>. [Último acceso 15 junio 2020].
3. Moskowitz, A, Andersen, LW, Huang, DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Critical Care*. 2018; 22:283.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3).
5. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2).
6. Sven-Olaf K, Meissner K, Mayes L.M., Barstels, K. Vitamin C in sepsis. *Cardiovascular anesthesia*. 2018;31(1)55-60.
7. J, Li. Evidence is stronger than you think: A meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Critical Care*. 2018;22:258.
8. Marik PE. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid*. *Nutrients*. 2018;10(1762):1-15.
9. Torres-Valdez S, Ramírez-Campaña J, Vázquez-Rodríguez JG, López A, Soto-Acevedo F, López-Morales CM. Impact of management of vitamin C in the prognosis of patients with septic shock and severe sepsis. *Rev Esp Méd Quir*. 2017; 22.
10. Mitchell AB, Ryan TE, Gillion AR, Wells LD, Muthiah P. Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock. *Am J Med*. 2019.
11. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238.
12. Anand T, Roller LK, Jurkovich GJ. Vitamin C in surgical sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6).
13. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008; 12(6).
14. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Asociación entre el sitio de infección y la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis atendidos en urgencias de hospitales de tercer nivel en Medellín, Colombia. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2019;31(1).
15. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, et al. VICTAS Investigators. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(8).
16. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13).
17. Kalil AC. Lack of Benefit of High-Dose Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Combination for Patients With Sepsis. *JAMA*. 2020;323(5).
18. Hager D, Hooper MH, Bernard GR, Busse LW, Wesley Ely A. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective multi-center, double-blinding, adaptive simple size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*. 2019;20(197).
19. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, Gong J, Doshi PB, Grossestreuer AV, et al. ACTS Clinical Trial Investigators. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(7).
20. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020.
21. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(17).
22. Vitamin C Fact Sheet for Health Professionals 2018. [Online]; 2018. Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>. [Último acceso 1 abril 2021].
23. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(1).



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.