

## RESUCITACIÓN DEL PACIENTE CON SEPSIS Y *SHOCK* SÉPTICO

# Corticoides y resucitación metabólica (hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina) en la sepsis y el *shock* séptico



Víctor Ramírez Montero, Concepción Moragues Ribes, Martín Parejo Montell y Rafael Zaragoza Crespo\*

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

### PALABRAS CLAVE

Sepsis;  
Shock séptico;  
Hidrocortisona;  
Vitamina C;  
Tiamina;  
Corticoides;  
Resucitación metabólica

**Resumen** Según las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign*, entre otras, los tratamientos coadyuvantes podrían tener un papel en el propio tratamiento y el pronóstico de los pacientes sépticos. Los corticoides, el ácido ascórbico y la tiamina han sido identificados como tratamientos potenciales para estos pacientes, solos o en combinación. Desde hace muchos años, los corticoides a bajas dosis han sido propuestos para el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, todavía existen muchas controversias sobre su papel en el tratamiento. Recientes trabajos tanto experimentales como clínicos abogan sobre el efecto que el ácido ascórbico y la tiamina tendrían en el metabolismo mitocondrial disminuyendo la intensidad de la disfunción multiorgánica y la mortalidad, si bien todavía no existen datos concluyentes que avalen su uso. Este artículo es una revisión narrativa sobre la justificación fisiopatológica y la evidencia actual para el uso de estos tratamientos en estos pacientes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Sepsis;  
Septic shock;  
Hydrocortisone;  
Vitamin C;  
Thiamine;  
Metabolic resuscitation

### Corticosteroids and metabolic resuscitation (hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine) in sepsis and septic shock

**Abstract** In accordance with the recommendations of, among others, the *Surviving Sepsis Campaign*, adjunctive therapies may play a role in the treatment and the prognosis in sepsis patients. Corticosteroids, ascorbic acid, and thiamine has been identified as a potential therapy for septic shock alone or in combination. Since many years, low-dosis corticosteroids has been proposed as adjuvant therapies for these patients. However, there are still many controversies regarding the role of systemic low-dose corticosteroids as a part of the treatment of septic shock. In recent clinical and experimental investigations, mitochondrion-target therapy (ascor-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zaragoza\_raf@gva.es (R. Zaragoza Crespo).

bic acid and thiamine) for sepsis has been suggested to reduce MODS severity and mortality although their clinical results are not yet convincing for their use. In the present article, we have performed a narrative review of the current literature including pathophysiologic rationale and the current evidence for such therapies in septic patients.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Es bien conocido que los tratamientos coadyuvantes no antibióticos en la sepsis pueden tener influencia en la mortalidad. Entre ellos destaca de forma histórica el uso de corticoides y recientemente de la vitamina C y la tiamina. A continuación se describe como revisión narrativa la justificación fisiopatológica y las evidencias y recomendaciones de su uso publicadas en los últimos 20 años.

## Justificación fisiopatológica del papel de los corticoides en la sepsis y el *shock séptico*

A partir del trabajo de Bone et al.<sup>1</sup> en el que define el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se han realizado múltiples estudios en los que se aboga por el poder antiinflamatorio de los corticoides en un primer momento, y posteriormente como tratamiento de la insuficiencia suprarrenal relativa que podría aparecer en estos pacientes. Estos trabajos, hasta el día de hoy, han tenido resultados muy dispares<sup>2</sup>. Actualmente se considera el uso de los corticoides en la situación de *shock séptico*, utilizados junto con fármacos vasoactivos, como una recomendación débil con moderada calidad del grado de evidencia<sup>3</sup>.

La respuesta del huésped a la agresión que supone la sepsis se vehiculiza básicamente por tres vías. En primer lugar se activa el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) mediante la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol. Una segunda vía es la activación del sistema nervioso simpático, encargado de la secreción de catecolaminas. Finalmente, en la respuesta a la infección también participa la respuesta inmunitaria. Estos tres pilares serán los encargados de mantener la homeostasis cardiovascular y metabólica durante la sepsis. Su capacidad para establecer un equilibrio entre los procesos proinflamatorios y antiinflamatorios será la clave que determinará el pronóstico del paciente.

## Sepsis, inflamación y corticoides

Tanto monocitos como macrófagos y células dendríticas presentan en su estructura los llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales reconocen estructuras moleculares muy conservadas de los microorganismos invasores, denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), y moléculas provenientes de la degradación celular y la apoptosis, llamadas patrones moleculares asociadas a daño (DAMP)<sup>4</sup>. Entre los PRR, los receptores tipo *toll* (TLR) son los principales implicados. La interacción entre estos receptores y sus ligandos correspondientes activa la cascada inflamatoria y causa la liberación citoplásmica del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (unido al

complejo IKK $\alpha$  $\beta$ ), que se trasloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias<sup>5</sup>.

Los corticoides penetran en el citoplasma mediante unión a sus receptores específicos y posteriormente entran en el núcleo. Tras ingresar en el núcleo celular, se unen a la DNA transcriptasa modulando negativamente factores de la transcripción que llevan a la activación de genes que codifican citocinas, como es el caso del NF- $\kappa$ B. Este factor de codificación está implicado en la síntesis de la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS). Los corticoides también actúan regulando negativamente genes proinflamatorios ya activados. En las células producen una disminución del recuento de linfocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos y basófilos.

Con todo, parece claro que se consigue un efecto antiinflamatorio de los corticoides por estas vías.

## Sepsis, eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y corticoides

Durante la infección, los lipopolisacáridos bacterianos son capaces de provocar la liberación de citocinas a partir de las células inmunitarias. El acceso de estas citocinas en el cerebro se produce por diferentes rutas que evitan la acción de la barrera hematoencefálica<sup>6</sup>.

El cerebro muestra receptores para estas moléculas distribuidos en diferentes regiones anatómicas, aunque la mayor densidad de estos se localiza en el hipocampo. Del mismo modo, este tiene la capacidad de secretar *in situ* una amplia gama de citocinas, lo que lo convierte en un órgano susceptible estimulación tanto por las citocinas sistémicas como por las producidas *in situ*<sup>7</sup>.

Cuando las citocinas alcanzan una concentración 10 nM, se unen a sus receptores específicos en el cerebro y, por medio de vías fisiológicas diferentes, inducen tres tipos de procesos: *a*) neuroinmunológicos, que activan la liberación de citocinas en el cerebro; *b*) neuroquímicos, comenzando con la liberación de neurotransmisores como la norepinefrina y la serotonina, y *c*) neuroendocrinos, con la secreción de CRH y la activación del eje HHA, lo que a su vez induce la liberación de cortisol y andrógenos anabolizantes, como es el caso de la deshidroepiandrosterona. El cortisol a concentraciones bajas actúa como inmunestimulante durante periodos cortos estimulando a la subpoblación de linfocitos colaboradores tipo 2 (TH2), que participa de la respuesta humoral. La deshidroepiandrosterona estimula la actividad de los linfocitos colaboradores tipo 1 (TH1) que promueven una inmunidad de tipo celular. La diferencia entre las células TH1 y TH2 radica en el perfil de citocinas secretadas: de tipo proinflamatorio las TH1 y antiinflamatorio las TH2<sup>8</sup>.

En el paciente crítico existe una insuficiencia corticoidea relativa. Los mecanismos implicados son varios. En primer

lugar, se produce un daño estructural mediado por procesos hipóxico-isquémicos y hemorrágicos. A nivel molecular, la sobreexpresión de iNOS favorecida por la presencia de IL-1 y TNF $\alpha$  lleva a apoptosis celular. Finalmente, a nivel adrenal, la capacidad de almacenamiento de cortisol es muy limitada y, en situación de riesgo, las concentraciones plasmáticas se hallan en su punto máximo, por lo que no existe margen de respuesta frente a una noxa superior. Asimismo, la síntesis de corticoides se halla alterada tanto por incapacidad para la captación de precursores (fundamentalmente lipídicos) como por el bloqueo de vías metabólicas necesarias para su síntesis. Finalmente, un nuevo mecanismo para inhibir la síntesis de cortisol está relacionado con la unión de los mediadores inflamatorios a los receptores de ACTH de la corteza adrenal, inhibiendo el *feedback* (+) necesario para iniciar la síntesis<sup>9</sup>. En la figura 1 se describen básicamente los mecanismos fisiopatológicos y el mecanismo de acción de los corticoides.

El hallazgo de que la mortalidad del paciente séptico no está relacionada con la concentración plasmática de cortisol total<sup>10</sup> o cortisol libre<sup>11</sup> ha incrementado las dudas sobre la participación del eje HHA en el proceso. Actualmente se apunta a una síntesis bimodal de cortisol<sup>12</sup>, un incremento plasmático en la fase aguda relacionado con una respuesta adaptativa al estrés seguida de un descenso en la concentración plasmática de incierto origen, posiblemente atribuible a una inhibición de la secreción de ACTH iniciada en la fase aguda, prolongada en el tiempo debido al mantenimiento de la situación crítica. Relacionado con ello, Boonen et al.<sup>13</sup> observaron que los pacientes críticos que fallecen tras superar la fase aguda de la enfermedad presentan en la cápsula suprarrenal una mayor desestructuración y atrofia, con menores peso y concentración de colesterol que los pacientes críticos que fallecen durante la fase aguda o los pacientes no críticos.

Con base en estos mecanismos, los corticoides pueden tener un papel crucial en el tratamiento de sustitución en el

contexto de la insuficiencia suprarrenal relativa presente en los pacientes con sepsis.

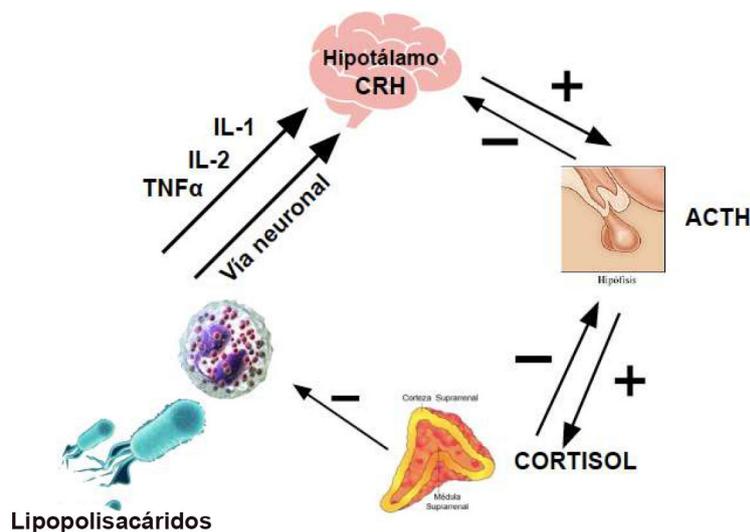
### Sepsis, vasomodulación y corticoides

La fisiopatología de la vasodilatación es multifactorial e incluye la activación de vías vasodilatadoras intrínsecas y una falta de respuesta a vasopresores<sup>14</sup>. Estos mecanismos pueden resumirse en tres tipos: neuroinmunitario, acoplados a receptores de proteína G y mediante la alteración de segundos mensajeros.

En el mecanismo neuroinmunitario, el tono vasomotor se controla a través de la activación del sistema simpático en el *locus coeruleus* y el eje HHA en el núcleo paraventricular por el estímulo de quimiorreceptores y barorreceptores, así como de citocinas proinflamatorias. Además, la vasopresina y la angiotensina, a través de los receptores de proteína G (receptores de vasopresina, adrenérgicos y de angiotensina I), actúan sinérgicamente en la célula vascular incrementando la entrada de calcio. La activación sostenida en el tiempo lleva a una desensibilización por fosforilación de estos receptores y se produce vasodilatación. De igual modo, los receptores adrenérgicos se ven afectados por moléculas como la endotoxina.

La expresión de la iNOS se incrementa en las células musculares lisas de los vasos durante la sepsis, con lo que se incrementa la producción de óxido nítrico (NO), el cual activa la producción de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) y canales sensibles al calcio, entre otros, lo que produce vasodilatación<sup>15</sup>.

El incremento de la presión arterial tras la administración de corticoides se debe a un triple efecto. En la célula vascular lisa, los corticoides aumentan la entrada de calcio intracelular el cual activa la ATPasa, inhibida durante la sepsis, bloqueo que origina la vasodilatación. Mediante inhibición de la iNOS, disminuye la síntesis de NO. Los corticoides re-



Los lipopolisacáridos bacterianos tienen la capacidad de inducir en células del sistema inmune la secreción de distintas citocinas que, tanto vía humoral como neural, alcanzan el sistema nervioso central evitando el paso a través de la barrera hematoencefálica. A nivel hipotalámico actúan sobre receptores que participan en la producción y secreción de CRH poniendo en marcha el eje HHA así como sus mecanismos de *feedback* correspondientes.

**Figura 1** Mecanismos fisiopatológicos y el mecanismo de acción de los corticoides.

sensibilizan los receptores adrenérgicos desensibilizados e incluso incrementan su densidad<sup>16</sup>. No obstante, estos resultados parecen estar mediados por la interacción tanto de los glucocorticoides como de catecolaminas y adrenerreceptores. En los riñones, incrementan el filtrado glomerular, la retención de sodio y la eliminación de potasio<sup>17</sup>.

### Evidencia de la administración de corticoides para la resucitación en la sepsis y el *shock* séptico

Tras varios estudios previos con resultados deletéreos del uso de corticoides a dosis antiinflamatorias en estos pacientes, en 2002 el grupo francés de Annane et al.<sup>18</sup> publicó en *JAMA* un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario era identificar diferencias de mortalidad a los 28 días en pacientes con *shock* séptico en función de que se administrara tratamiento corticoideo o no. Se incluyó a 300 adultos diagnosticados de *shock* séptico, 149 al grupo de corticoides y 151 al grupo de placebo. Como particularidad y con base en la hipótesis de la insuficiencia suprarrenal que induce la sepsis, se somete a los pacientes a test de corticotropina para identificar a los respondedores. De esta forma, en ambos brazos existe un número homogéneo de respondedores y no respondedores. Para el tratamiento se administran 200 mg de hidrocortisona fraccionada en 4 dosis (50 mg/6 h) durante 7 días y, como elemento diferenciador con respecto a los estudios publicados hasta la fecha, utiliza una combinación con un mineralocorticoide añadiendo a la terapia del grupo de tratamiento 50 µg de fludrocortisona. Los autores concluyen que no hay diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 28 días entre los pacientes que reciben corticoides y los que no. Sin embargo, en el estudio de subgrupos objetivan que existe una menor mortalidad a los 28 días en el grupo de no respondedores a test de corticotropina tratados con corticoides exógenos, y se identifica a estos pacientes como el subgrupo con insuficiencia suprarrenal relativa, que hipotéticamente podrían beneficiarse de la administración exógena de corticoide. Igualmente, tanto en respondedores como en no respondedores, los pacientes tratados están más días libres de vasopresores de manera estadísticamente significativa.

Tras este estudio, se adoptó como estrategia terapéutica la identificación de pacientes con insuficiencia suprarrenal con test de corticotropina para indicar la administración de corticoides.

En 2008, un grupo internacional encabezado por Sprung y en colaboración con Annane et al.<sup>19</sup> publicó los resultados del estudio CORTICUS, de diseño multicéntrico prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo primario de identificar diferencias de mortalidad a los 28 días en pacientes con *shock* séptico sin respuesta al test corto de corticotropina en función de la administración de terapia corticoidea. En este estudio se aleatorizó a 498 pacientes, 250 a 200 mg de hidrocortisona (50 mg/6 h) al día durante 5 días y 248 que recibieron placebo. El estudio concluye en que no existen diferencias en la mortalidad a los 28 días en ningún subgrupo de pacientes. Aunque lo más relevante fue que se desterrara el uso del test corto de corticotropina, ya que no existe diferencia de mortalidad entre

respondedores y no respondedores, pacientes con insuficiencia suprarrenal y/o insuficiencia suprarrenal relativa. Los criterios de inclusión de uno y otro estudio eran muy diferentes, por lo que la diferencia de resultados positivos se podía justificar en ello.

Posteriormente se realizaron múltiples ensayos con tamaños muestrales más pequeños que no consiguieron demostrar el objetivo primario de disminución de la mortalidad en los pacientes sépticos tratados con glucocorticoides. No fue hasta 2018, cuando se publicaron 2 nuevos estudios aleatorizados, controlados por placebo y a doble ciego de 2 grupos distintos (ADRENAL y APROCCHSS). A pesar de que el reclutamiento coincidió con la nueva definición de sepsis-3, se hizo con base en criterios uniformes y definiciones homogéneas.

El estudio ADRENAL<sup>17</sup> cuenta con un importante tamaño muestral (3.800 pacientes en *shock* séptico, todos en ventilación mecánica). Se los aleatorizó en 2 brazos; el grupo de tratamiento recibió infusión continua de 200 mg de hidrocortisona durante un máximo de 7 días o hasta el alta de UCI y/o el fallecimiento (lo que ocurriese primero) y el grupo de control recibió placebo. Se aplicaba como objetivo primario la mortalidad por cualquier causa a los 90 días de la inclusión. Crearon múltiples subgrupos en función de afección, gravedad del proceso o variables demográficas. El estudio concluye en que no existen diferencias estadísticamente significativas en mortalidad ni en los objetivos secundarios valorados por subgrupos.

En paralelo, el grupo de Annane et al. desarrolló un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y a doble ciego con un esquema *a priori* similar (estudio APROCCHSS)<sup>20</sup>. Aleatorizaron a un total de 1.241 pacientes en 2 brazos, con un diseño factorial 2 × 2. El grupo de control entre 2008 y 2011 recibió simultáneamente drotrecogina alfa. Al grupo de intervención se le administraron 200 mg de hidrocortisona fraccionados en 4 dosis de 50 mg/6 h junto con 50 µg de fludrocortisona por vía enteral. Como objetivo primario se estableció la mortalidad a 90 días. Concluye que los tratados con corticoides tuvieron menor mortalidad tanto a los 90 días como al alta de UCI y el alta hospitalaria, pero no a los 28 días. Del mismo modo, tuvieron menos días de asistencia vasopresora en las primeras 4 semanas y más días sin fallo de órganos.

De nuevo, la población de estudio no resultó homogénea en todos los estudios referidos, dado que no hay homogeneidad en el tipo de sepsis (posquirúrgica frente a foco primario), el número de pacientes en ventilación mecánica, etc., lo que quizá sea una de las principales razones por las que se podrían criticar los resultados que se publican y que hacen que tengamos que valorar a estos pacientes de manera individualizada.

En la tabla 1 se describen las principales características de estos estudios.

Los 2 metanálisis más recientes<sup>2,19,20</sup> que incluyen trabajos de metodología más homogénea, con demostrada validez tanto interna como externa y una gran muestra acumulada, concluyen de forma unánime que existe una relación directa entre la administración de corticoides a dosis bajas, precoz y durante un tiempo corto y la mortalidad a los 28 días en los pacientes en *shock* séptico. Sin embargo, esta tendencia no se mantuvo a los 90 ni a los 120 días. Igualmente coinciden en que sí se ha demostrado que los corticoides tienen

**Tabla 1** Evidencia de la resucitación metabólica con corticoides en la sepsis y el shock séptico

Autor	Año	Tipo de ensayo clínico	Nombre del estudio	Comparadores	Objetivo primario	Resultados	Comentarios
Annane et al. <sup>16</sup>	2002	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y a doble ciego		Hidrocortisona junto con fludrocortisona frente a placebo	Mortalidad a 28 días en los no respondedores a corticotropina	HC 53% frente a P 63% (p = 0,02)	Tiempo libre de vasopresores fue menor en C en los no respondedores
Sprung et al. <sup>17</sup>	2008	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y a doble ciego	CORTICUS	Hidrocortisona frente placebo	Mortalidad 28 días de los pacientes que no responden a la corticotropina	HC 39,2% vs P 36,1% (p=0.69)	Reversión de shock más temprana en el grupo de HC pero mayores sobreinfecciones
Venkatesh (15)	2018	Multicéntrico, prospectivo, doble ciego, grupos paralelos, controlado, aleatorizado.	ADRENAL	Hidrocortisona frente a placebo	Mortalidad por cualquier causa a los 90 días	HC 27,9% frente a P 28,8% (p = 0,50)	Sin diferencias en mortalidad a los 28 días, recurrencia del <i>shock</i> , estancia en UCI, estancia hospitalaria, frecuencia y duración de la VM, TRR, incidencia de nueva aparición de bacteriemia y fungemia Diferencias a favor de HC en resolución de <i>shock</i> , tiempo de VM y menor necesidad de transfusiones
Annane et al. <sup>18</sup>	2018	Multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, a doble ciego y controlado, diseño 2 x 2	APROCCHSS	Hidrocortisona más fludrocortisona más drotrecogina alfa frente placebo	Mortalidad por cualquier causa a los 90 días	HC 43% frente a P 49,3% (p = 0,03)	Diferencias a favor de HC: días libres de vasopresor, fallo de órganos, mortalidad al alta y a los 180 días Sin diferencias en días libres de VM Hiperglucemia en el grupo de tratamiento

HC: hidrocortisona; P: placebo; TRE: tratamiento de reemplazo renal; VM: ventilación mecánica.

relación directa con un mayor número de días libres de aminas y la más rápida resolución del estado de *shock*, ambos de manera estadísticamente significativa.

En este punto, y a la vista de que las guías actuales recomiendan la vasopresina para el *shock* refractario, cabe mencionar el artículo ya clásico de Russell et al.<sup>22</sup>, un estudio *post hoc* de pacientes en *shock* séptico que requieren administración de aminas vasoactivas con objetivo primario de mortalidad por cualquier causa a los 28 días y como secundarios disfunción orgánica, uso de vasopresores y valores plasmáticos de vasopresina. Con estas premisas, se aleatorizó a los pacientes a recibir vasopresina o noradrenalina en esquema ciego y se añadieron corticoides según la evolución y el juicio del clínico durante un periodo de observación de 28 días. La mortalidad se redujo de manera estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que recibieron vasopresina junto con corticoides. Sin embargo, los pacientes fallecían en mayor número si recibían vasopresina sin corti-

coide, lo que deja la puerta abierta a nuevos estudios que aporten mayores y mejores evidencias en la administración combinada de corticoides y vasopresina<sup>23</sup>.

A la vista de la evidencia, se puede concluir que la administración de corticoides es segura, pues en los estudios descritos se ha analizado la aparición de complicaciones inherentes a la utilización de corticoides, a saber<sup>24</sup>: hiperglucemia, hipernatremia, sangrado gastrointestinal, debilidad muscular y superinfección, y hay evidencia de peso estadístico sobre la aparición de hiperglucemia e hipernatremia que no se relacionan con peores resultados clínicos (tabla 2); por lo tanto, se concluye que deben administrarse a pacientes en *shock* séptico independientemente del foco inicial del cuadro y solo cuando se haya asegurado una adecuada resucitación con fluidoterapia volumétrica y soporte vasoactivo a dosis  $\geq 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , tal y como indica la guía de la *Surviving Sepsis Campaign* recientemente actualizada<sup>3</sup>. En estos estudios se han empleado du-

**Tabla 2** Efectos no deseados de los corticoides en la sepsis<sup>24</sup>

Efecto no deseado	RR (IC95%)	p
Hiperglucemia	1,26 (1,16-1,37)	< 0,00001
Hipernatremia	1,64 (1,28-2,09)	< 0,00001
Hemorragia gastrointestinal	1,24 (0,92-1,67)	0,15
Superinfección	1,02 (0,87-1,20)	0,81
Debilidad muscular	0,62 (0,21-1,88)	0,24

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

rante un periodo corto de tratamiento, de no más de 5 días, o hasta el momento de recuperación hemodinámica que permita reducir la dosis de vasopresores administrada y siguiendo un esquema de administración en bolos con dosis diaria de 200 mg repartidos en 4 dosis (figura 2). Sin embargo, y como es lógico pensar, dada la complejidad del tratamiento de estos pacientes, se ha intentado dilucidar la conveniencia de administrar los corticoides en bolos o en infusión continua. Es sobradamente conocido que la secreción de corticoides por las glándulas suprarrenales no es lineal, sino que se rige por un ciclo circadiano que se modifica por condicionantes externos, como pueden ser la luz, la temperatura, el ciclo sueño-vigilia, etc. Desde esta premisa, parece lógico pensar que lo más fisiológico es la administración en bolos, pero es difícil valorar cada cuánto han de administrarse esos bolos y en qué condiciones. Es por ello que se ha valorado si existen diferencias de resultados clínicos condicionadas por la forma de administración del corticoide necesario en los pacientes sépticos; de manera resumida y concisa, se puede decir que no hay diferencias en mortalidad o días libres de aminas en función de la modalidad de administración de fármaco y sí que parece existir una tendencia a una menor hiperglucemia en

los pacientes con corticoide en infusión continua, aunque sin relevancia clínica atribuible.

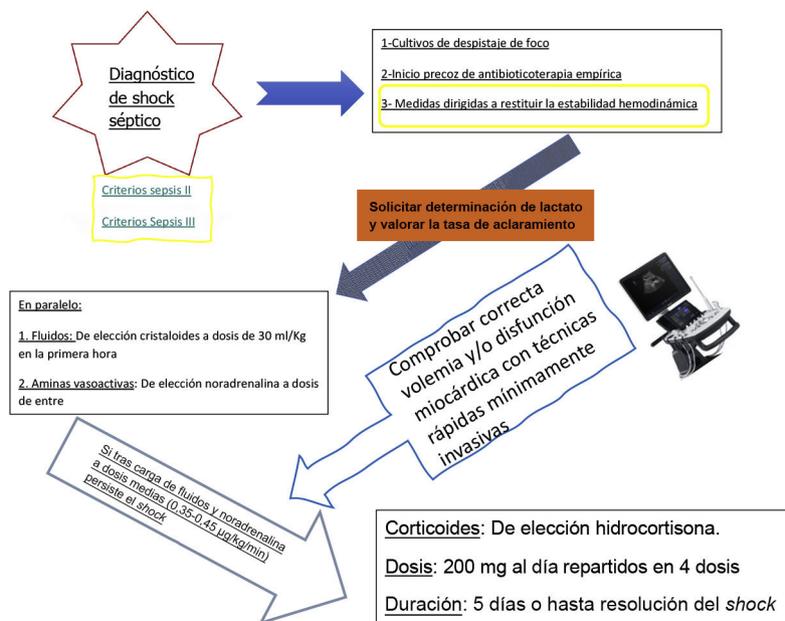
### Justificación fisiopatológica del papel de la resucitación metabólica en la sepsis y el shock séptico

Múltiples trabajos<sup>25-28</sup> han demostrado progresión de la apoptosis y el daño tisular durante la sepsis en ausencia de hipoperfusión y con un transporte de oxígeno adecuado o incluso supraóptimo. Un mayor conocimiento de sus fundamentos bioquímicos ha mostrado nuevos efectos intracelulares, entre ellos los que se producen en el interior de la mitocondria<sup>29</sup>. Esta disfunción mitocondrial causa, entre otros, alteración de los procesos de producción de energía, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa que conduce al conocido como estrés oxidativo. Este estrés oxidativo se muestra con un incremento de moléculas reactivas de oxígeno (ROS) y moléculas reactivas de nitrógeno (RNS), bioproductos de la fosforilación oxidativa que producen daño en la membrana celular y las uniones intercelulares, disfunción de la barrera endotelial por daño del glucocáliz<sup>30</sup>, alteración del tono vascular e incremento de la permeabilidad capilar, con cierto grado de refractariedad a la acción de las catecolaminas<sup>31</sup>.

A la vista de sus efectos biológicos intracelulares y dado que durante la sepsis disminuye la concentración plasmática por incremento de su consumo y la imposibilidad de síntesis en humanos, desde hace décadas se propone la utilización de ácido ascórbico, vitamina A y tiamina como parte del tratamiento complementario de la sepsis, en la llamada “resucitación metabólica”.

### Vitamina C

El ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble esencial para mantener la homeostasis. Existen 2 importantes for-



**Figura 2** Indicación de los corticoides en el shock séptico.

mas biológicas de vitamina C; la forma reducida o ácido ascórbico, y la forma oxidada, ácido deshidroascórbico (DHA). La forma reducida o ácido ascórbico se transporta a nivel intracelular a través de los transportadores SVCT (*sodium dependent vitamin C transporters*). El DHA se transporta por los GLUT (transportador de la glucosa) por la semejanza química entre la glucosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) y la vitamina C ( $C_6H_8O_6$ )<sup>32</sup>. La forma oxidada de vitamina C (DHA), una vez alcanza el medio intracelular, sufre una reversión espontánea a su forma reducida o ácido ascórbico por la acción del glutatión.

Entre las múltiples funciones que ejerce, su capacidad antioxidante es la que ha centrado los principales estudios relacionados con la sepsis.

### Función antioxidante

Es el principal antioxidante soluble en agua en el organismo. Protege las membranas celulares, el ácido desoxirribonucleico (DNA), las proteínas de la célula y los lípidos contra los efectos oxidantes de radicales libres y ROS. Cuando el DHA ingresa en las mitocondrias, es importante su reducción a ácido ascórbico, ya que durante la sepsis se requieren mecanismos antioxidantes en respuesta a los subproductos prooxidantes de la fosforilación oxidativa<sup>33</sup>.

Un antioxidante, por definición, es aquel que tiene la capacidad de donar electrones al radical libre que se encuentra inestable con el fin de prevenir la oxidación de otros compuestos. Cuando dona sus electrones, se convierte en un radical libre, pero no tiene capacidad reactiva. En este sentido la vitamina C, tras donar un electrón, se convierte en el radical ascorbilo (o ácido semideshidroascórbico), el cual es relativamente estable y poco reactivo. Tras la pérdida de su segundo electrón es cuando se forma el DHA. La reducción a ácido ascórbico es la más estable. Actúa como cofactor de las enzimas relacionadas con la oxidación estabilizándolas en su forma reducida, lo que permite que mantengan su actividad.

Como antioxidante es dador específico de electrones, con lo que captura radicales libres y previene la generación de nuevos radicales actuando sobre la vía de la NADPH oxidasa (NOX) inhibiéndola, así como a la iNOS aumentando la tetrahidropterina, lo que previene el desacoplamiento de la vía de la fosforilación oxidativa bloqueando directamente tanto derivados de las ROS y RNS como otras sustancias que no son radicales libres pero sí tóxicos intracelulares, como el ácido hipocloroso, las nitrosaminas y el ozono<sup>29</sup>.

### Otros efectos relacionados

La hipotensión arterial refractaria a catecolaminas es el paradigma del *shock* séptico. La vitamina C está presente en concentraciones relativamente altas en la corteza suprarrenal. Actúa como cofactor donando electrones a 8 diferentes tipos de enzimas, entre ellas 3 que participan directamente en procesos mediados por la dopamina-β-hidroxilasa y relacionados con la producción de noradrenalina desde la dopamina y el cortisol<sup>34</sup>.

En los leucocitos interviene en la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, la proliferación de linfocitos y la actividad de células *natural killer*. En un contexto experimental, ha mostrado un efecto bacteriostático cuando se administra a altas dosis (100-1000 μM).

### Tiamina

Al igual que la vitamina C, la tiamina es una vitamina hidrosoluble no sintetizable en humanos, por lo que mantener la concentración plasmática requiere el aporte exógeno. Durante la sepsis los valores decrecen por incremento del consumo, y su déficit es una de las causas de acidosis láctica. El transporte se realiza por dos transportadores: la hTHTR-1 y la hTHTR-2, y la excreción es vía renal<sup>34</sup>.

### Funciones

Entre sus funciones, actúa como cofactor de múltiples enzimas relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos y en la producción de energía. Estabiliza la piruvato deshidrogenasa que cataliza la conversión de piruvato en acetil CoA; la α-cetoglutarato deshidrogenasa que transforma el α-cetoglutarato en succinil CoA en el ciclo de Krebs y, al igual que la vitamina C, genera NADPH y estabiliza la transacetolasa que participa en la vía de pentosa-fosfatos<sup>35</sup>.

### Vitamina A

La vitamina A pertenece a un grupo de compuestos orgánicos liposolubles que tienen un papel importante en la agudeza visual, la proliferación y la diferenciación celular; también tiene acción antioxidante y actividad inmunológica. El retinol es fundamental contra los ROS y protege al organismo del estrés oxidativo<sup>36</sup>.

La sepsis incrementa las pérdidas urinarias de retinol, y la concentración en sangre de este y de betacaroteno están disminuidos. La deficiencia de vitamina A, según se ha comprobado en estudios animales, predispone a la infección por *Staphylococcus aureus* secundaria a la disminución de la actividad lítica del complemento. Estos estudios han determinado que la suplementación con esta vitamina aumenta el aclaramiento de las endotoxinas<sup>37</sup>.

### Evidencia sobre la resucitación metabólica en la resucitación de la sepsis y el *shock* séptico

El potencial papel de la vitamina C en la sepsis y su suplementación sola o acompañada de corticoides se han discutido mucho. Recientemente se ha publicado el CITRIS-ALI<sup>38</sup>, ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego que intentó demostrar que dosis altas de vitamina C pueden disminuir el fallo de órganos (*SOFA score*), los biomarcadores de inflamación y la lesión vascular en los pacientes con sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de menos de 24 h de evolución frente a placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo que recibió elevadas dosis de vitamina C frente a placebo respecto a la disfunción de órganos. Tampoco en cuanto a las concentraciones de proteína C y trombomodulina.

En un ensayo prospectivo, aleatorizado y a doble ciego<sup>38</sup>, se demostró que la suplementación con vitamina A no disminuye la mortalidad en UCI a los 14 y 28 días; tampoco disminuyó la estancia ni los días libres de vasopresores y ventilación mecánica. Los parámetros clínicos de sepsis no

variaron, salvo un aumento en los valores de seroalbúmina el día 14 de estudio.

Respecto a la suplementación con tiamina, un ensayo clínico, a doble ciego y aleatorizado evidenció que la administración de tiamina a dosis de 200 mg no se asocia con un descenso del lactato en pacientes con sepsis y *shock* séptico<sup>40</sup>. Unos años más tarde se publicó un estudio retrospectivo de cohortes sobre la administración de tiamina a pacientes críticos con antecedentes de alcoholismo y en situación de *shock* séptico. Demostró una disminución de la mortalidad entre los que recibieron la suplementación, aunque se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico y con un tamaño muestral reducido<sup>41,42</sup>.

Un único ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego (ATESS)<sup>43</sup> no pudo demostrar que la suplementación de vitamina C más tiamina disminuya el fallo de órganos (SOFA score) secuencial tras su administración temprana.

En resumen, las deficiencias vitamínicas en la sepsis están descritas, no así la evidencia de la suplementación en el paciente con sepsis y *shock* séptico. Los diferentes ensayos clínicos realizados administrando un suplemento de vitamina A, B<sub>1</sub> o C frente a placebo no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en los objetivos primarios y secundarios evaluados.

La resucitación metabólica de los enfermos con sepsis deja a un lado los suplementos únicos con vitaminas y se interesa por las vías metabólicas que comparten con los glucocorticoides. El estudio publicado por Marik et al.<sup>44</sup>, con un número de pacientes escaso, demuestra que la administración temprana de vitamina C, tiamina y corticoides es efectiva para frenar la disfunción progresiva de órganos en la sepsis, incluido el fallo renal, y reduce eficazmente la mortalidad de los pacientes con sepsis y *shock* séptico.

Este estudio abrió la puerta a trabajos posteriores que no pudieron corroborar estos resultados. Los ensayos publicados no muestran beneficios con el empleo combinado de vitaminas y corticoides. La evidencia trata de medir mortalidad a corto y largo plazo, estancias en UCI y hospitalaria, reducción del fallo de órganos (SOFA score), días libres de vasopresores, días libres de ventilación mecánica, prevención del fallo renal, reducción de la necesidad de técnicas de reemplazo renal y disminución de biomarcadores de inflamación.

Los resultados de Marik et al. no se han podido reproducir quizá porque en su trabajo, dada su metodología, análisis retrospectivo, no consideró las cifras de vitamina C y tiamina previos en la población diana. Así, no se ajustaron las dosis de vitaminas, lo que ha demostrado *a posteriori* diferentes resultados y efectos secundarios. A pesar de algún parámetro estudiado con resultado exitoso, no hay evidencia de beneficio en subgrupos de pacientes determinados.

El ensayo clínico multicéntrico VITAMINS<sup>45</sup>, aleatorizado y a doble ciego, monitorizó 2 grupos de pacientes con *shock* séptico. El grupo de intervención recibió vitamina C (1,5 g/6 h), hidrocortisona (50 mg/6 h) y tiamina (200 mg/12 h), conocida como terapia HAT. Los pacientes del grupo de control recibieron hidrocortisona (50 mg/6 h). Los objetivos eran la supervivencia y la ausencia de vasopresores a los 7 días. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En un estudio semejante publicado más tarde, el ORANGES<sup>46</sup>, aleatorizado y a doble ciego, sí se evidenció una dife-

rencia estadísticamente significativa en los días libres de vasopresores en el grupo con HAT. No hubo diferencias en el SOFA score ni en los objetivos secundarios medidos, como la mortalidad en UCI y hospitalaria.

Posteriormente, se publicó el ensayo clínico ACTS<sup>47</sup>, aleatorizado, multicéntrico y enmascarado, que comparó la administración de vitamina C, tiamina y corticoides a las mismas dosis que su estudio precedente en pacientes con *shock* séptico frente a placebo. El objetivo fue medir la escala SOFA secuencial desde el momento de la inclusión hasta las 72 h. No solo las diferencias en la puntuación en la escala no fueron estadísticamente significativas, sino que se detectaron eventos adversos como hiperglucemia, hipernatremia e infección nosocomial.

El último ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego es el VICTAS<sup>48</sup>. Se seleccionaron 2 grupos de pacientes con sepsis e insuficiencia respiratoria y/o disfunción cardiovascular. Al grupo de intervención se le administró vitamina C (1,5 g), tiamina (100 mg) e hidrocortisona succinato (50 mg) a las 4 h de la aleatorización y, después, cada 6 h hasta las 96 h, la muerte o el alta de la UCI. Al grupo de control, placebo. El objetivo primario fue calcular los días sin ventilación mecánica ni soporte vasoactivo durante los primeros 30 días tras la aleatorización y el secundario, la mortalidad en el mismo periodo de tiempo. No aumentaron los días libres de ventilación mecánica o vasopresores. Este ensayo se interrumpió por cuestiones administrativas, motivo por el que los autores justifican los resultados.

Un metanálisis<sup>49</sup> que merece ser destacado por su revisión no exclusivamente de corticoides, sino del llamado “cocktail de resucitación metabólica” (hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina), no llegó a un resultado de peso estadístico en cuanto a mortalidad. Sin embargo, sí que demostró que la combinación de estos 3 fármacos mejora el fallo orgánico (medido por el  $\Delta$ SOFA en las primeras 72 h de tratamiento), así como la necesidad de aminas vasoactivas (reduce el tiempo de exposición de los pacientes que reciben la combinación de los 3 fármacos).

En la tabla 3 se resumen las principales características de estos estudios.

Por todo ello, la actualización de la guía *Surviving Sepsis Campaign*, publicada recientemente, hace una recomendación en contra del empleo de vitamina C intravenosa en pacientes con sepsis y *shock* séptico e ignora la tiamina y otras vitaminas<sup>3</sup>.

Con base en todo lo expuesto, se puede aseverar que, aun siendo un concepto novedoso y atractivo basado en una hipótesis que se sustenta en una base fisiopatológica sólida, en el momento actual no se dispone de estudios de calidad suficiente que recomienden la utilización conjunta de corticoides, vitamina C y tiamina, tal y como preconizaban Marik et al. en su estudio. Los últimos estudios aleatorizados y controlados ponen en duda y no son capaces de demostrar el beneficio de esta combinación farmacológica, y da la impresión de que en los que hay una tendencia a la mejoría es atribuible al efecto propio del corticoide y no al de las vitaminas añadidas. En contrapartida, es cierto que tanto el ácido ascórbico como la tiamina son fármacos asequibles y que no han demostrado efectos adversos relevantes (aunque preocupa el potencial incremento del consumo de oxígeno asociado con la administración de tiamina), por lo que quizá

**Tabla 3** Evidencia de la resucitación metabólica con vitaminas en la sepsis y el *shock* séptico

Autor	Año	Tipo de estudio	Nombre del estudio	Comparadores	Objetivo primario	Resultados	Comentarios
Sevranski et al. <sup>46</sup>	2021	Ensayo multicéntrico aleatorizado y a doble ciego	VICTAS	HAT frente a placebo	Días libres de vasopresores y VM	HAT, 25 frente a P, 26 (p = 0,85)	Finalización temprana administrativa Mortalidad similar
Moskovitz et al. <sup>45</sup>	2020	Ensayo multicéntrico aleatorizado y a doble ciego	ACTS	HAT frente a placebo	$\Delta$ SOFA score ingreso-72 h	HAT, -4,7 frente a P, 4,1 (p = 0,12)	Sin diferencias en fallo renal o mortalidad a 30 días
Fujji et al. <sup>43</sup>	2020	Ensayo multicéntrico aleatorizado abierto	VITAMINS	HAT frente a corticoides	Tiempo (h) vivo y libre de vasopresores	HAT, 122,1 frente a C, 124,6 (p = 0,83)	Ensayo abierto, sin diferencias en mortalidad a los 90 días
Iglesias et al. <sup>44</sup>	2020	Ensayo multicéntrico aleatorizado y a doble ciego	ORANGES	HAT frente a placebo	Resolución del <i>shock</i> (h) $\Delta$ SOFA score	HAT, 27 $\pm$ 22 frente a 53 $\pm$ 38 (p < 0,001) Sin significación	Reducido tamaños de la cohorte Sin diferencias en mortalidad a 28 días ni en estancia
Fowler et al. <sup>39</sup>	2019	Ensayo multicéntrico aleatorizado y a doble ciego	CITRIS-ALI	Vitamina C frente a placebo	$\Delta$ SOFA score Biomarcadores de inflamación Lesión vascular	VC, 3 frente a P, 3,5 (p = 0,86) Sin diferencias	Administración temprana de dosis altas de vitamina C, no en situación de SDRA Población heterogénea
Marik et al. <sup>42</sup>	2017	Estudio retrospectivo antes-después		Terapia HAT frente a placebo	Mortalidad hospitalaria	HAT, 4% frente a P, 40,4% (p < 0,001)	Reducido tamaño muestral Diseño unicéntrico
Donnino et al. <sup>36</sup>	2016	Ensayo en 2 centros, a doble ciego y aleatorizado		Tiamina frente a placebo	Lactato 24 h tras la primera dosis	Mediana: T, 2,5 mmol/l [1,5-3,4] frente a P, 2,6 mmol/l [1,6-5,1] (p = 0,40)	Tiempo de resolución del <i>shock</i> , gravedad y mortalidad En el subgrupo de pacientes con déficit de tiamina, la suplementación disminuye el lactato y la mortalidad de manera significativa

C: corticoides; HAT: hidrocortisona, ácido ascórbico, tiamina; IRA: insuficiencia renal aguda; P: placebo; SOFA: *secuencial organ failure assessment*; T: tiamina; TRE: terapia de reemplazo renal; VC: vitamina C; VM: ventilación mecánica.

se pueda permitir cierta flexibilidad en su uso a la espera de más resultados.

### Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar con respecto a los contenidos de este artículo.

### Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Resucitación del paciente con sepsis y *shock* séptico», que cuenta con el patrocinio de AOP HEALTH IBERIA.

### Bibliografía

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-1655.
2. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:213-223.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intens Care Med*. 2021;47:1181-1247.
4. Gentile LF, Moldawer LL. DAMPs, PAMPs, and the origins of SIRS in bacterial sepsis. *Shock*. 2013;39:113-114.

5. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-150.
6. McCann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Mastronardi CA, Rettori V. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:4-18.
7. Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2001;54:329-338.
8. Pavón L, Hernández ME, Loria GS. Interacciones neuroendocrino-inmunológicas. *Salud Ment*. 2004;27:19-25.
9. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-734.
10. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:29-35.
11. Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E. Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2008;106:1813-1819.
12. Mateos Moreno L, Palacios García N, Estrada García FJ. Insuficiencia suprarrenal en el enfermo crítico: nuevos conceptos etiopatogénicos e implicaciones terapéuticas. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:557-563.
13. Boonen E, Langouche L, Janssens T, Meersseman P, Vervenne H, De Samblanx E, et al. Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4214-4222.
14. Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:139-149.
15. Spink J, Cohen J, Evans TJ. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase: Activation by nuclear factor- $\kappa$ B. *J Biol Chem*. 1995;270:29541-29547.
16. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the  $\alpha$ 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991;88:385-389.
17. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:797-808.
18. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-871.
19. Sprung C, Annane D, Keh DMR, et al.; for the C study group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
20. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-818.
21. Siddiqui WJ, Iyer P, Aftab G, Zafrullah F, Zain MA, Jethwani K, et al. Hydrocortisone reduces 28-day mortality in septic patients: a systemic review and meta-analysis. *Cureus*. 2019; 11(6):e4914.
22. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hébert PC, Singer J, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37:811-818.
23. Hsu JL, Liu V, Patterson AJ, Martin GS, Nicolls MR, Russell JA. Potential for overuse of corticosteroids and vasopressin in septic shock. *Crit Care*. 2012;16:2010-2012.
24. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis. Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD002243.
25. Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, Finnis ME, Chapman MJ, Kuchel TR, et al. Structure and function of the kidney in septic shock: A prospective controlled experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:692-700.
26. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, Weill A, Ricordeau P, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:363-375.
27. Hernandez G, Bruhn J, Ince C. Microcirculation in sepsis: new perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:161-169.
28. De Backer D, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5:73-79.
29. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:18-35.
30. Burke-Gaffney A, Evans TW. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit Care*. 2012;16:2010-2011.
31. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87:245-313.
32. Bürzle M, Hediger MA. Functional and physiological role of vitamin C transporters. *Curr Topic Membrane*. 2012;70:357-375.
33. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care*. 2017;21:183.
34. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: A rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care*. 2015;19:1-8.
35. Costa NA, Gut AL, de Souza Dorna M, Pimentel JAC, Cozzolino SMF, Azevedo PS, et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2014;29:249-252.
36. Ribeiro Nogueira C, Ramalho A, Lameu E, Da Silva Franca CA, David C, Accioly E. Serum concentrations of vitamin A and oxidative stress in critically ill patients with sepsis. *Nutr Hosp*. 2009;24:312-317.
37. Wiedermann A, Tarkowski U, Bremell T, Hanson LÅ, Kahu H, Dahlgren UI. Vitamin A deficiency predisposes to *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun*. 1996;64:209-214.
38. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, Dewilde C, Priday A, et al. Effect of citamim 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;322:1261-1270.
39. Cherukuri L, Gewirtz G, Osea K, Tayek JA. Vitamin A treatment for severe sepsis in humans; a prospective randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:49-51.
40. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al.; for the C of RS research group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med*. 2016;44:360-367.
41. Holmberg MJ, Moskowitz A, Patel P, Grossestreuer A, Uber A, Stankovi N, et al. Thiamine in septic shock patients with alcohol use disorders: an observational pilot study. *J Crit Care*. 2018;43:61-64.
42. Lawrence S, Willmott L, Milligan E, Winch S, White B, Parker M. Autonomy versus futility? Barriers to good clinical practice in end-of-life care: a Queensland case. *Med J Aust* [Internet]. 2012;196:404-405. Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2012/196/6/autonomy-versus-futility-barriers-good-clinical-practice-end-life-care-queensland>.
43. Hwang SY, Park JE, Jo IJ, Kim S, Chung SP, Kong T, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock in a multicentre, double-blind, randomized, controlled study (ATESS): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20:1-8.
44. 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;151:1229-1238.

45. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:423-431.
46. Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: The ORANGES trial. *Chest*. 2020;158:164-173.
47. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, Gong J, Doshi PB, Grosses-treuer AV, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:642-650.
48. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, et al. Effect of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis- and VICTAS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:742-750.
49. Assouline B, Faivre A, Verissimo T, Sangla F, Berchtold L, Giraud R, et al. Thiamine, ascorbic acid, and hydrocortisone as a metabolic resuscitation cocktail in sepsis. *Crit Care Med*. 2021;49:2112-2120.