

Hidrocortisona, vitamina C y tiamina para el tratamiento de la sepsis severa y shock séptico

Un estudio retrospectivo

Paul E. Marik, Vikramjit Khangoora, Racquel Rivera, Michael H. Hooper, John Catravas
CHEST 2017; 151(6):1229-1238

La sepsis en cuidados intensivos es una patología de alta prevalencia y mortalidad. Se estima entre 15 a 19 millones de casos anualmente, con una tasa de mortalidad cercana al 60% en los países de bajos ingresos.

En esta publicación, Marik y colaboradores nos presentan un estudio clínico retrospectivo (antes-después), en donde se compararon pacientes sépticos de UCI tratados con vitamina C intravenosa, tiamina e hidrocortisona (grupo de tratamiento) durante un periodo de 7 meses vs un grupo control que había sido manejado en la misma UCI durante los 7 meses anteriores. El resultado primario a comparar entre los grupos fue la sobrevida hospitalaria.

Hubo 47 pacientes en cada grupo, sin diferencias estadísticas en las características clínicas iniciales. La mortalidad hospitalaria fue 8.5% (4 de 47) en el grupo de tratamiento en comparación con 40.4% (19 de 47) en el grupo de control ($P < .001$). El puntaje de evaluación de falla de órganos relacionada con la sepsis (SOFA) disminuyó en todos los pacientes en el grupo de tratamiento y ninguno desarrolló falla multiorgánica. A todos los pacientes del grupo de tratamiento se les retiraron los vasopresores, con un media de 18.3 ± 9.8 hr después de comenzar el tratamiento con el protocolo de vitamina C, mientras que la duración media del uso de vasopresores fue 54.9 ± 28.4 hr en el grupo de control ($p < 0.001$).

Estos resultados sugieren que el uso temprano de vitamina C, corticosteroides y tiamina intravenosos son efectivos para prevenir la disfunción progresiva de órganos, incluida la injuria renal aguda y en la reducción de la mortalidad de pacientes con sepsis grave y shock séptico en UCI.

Comentarios de Especialistas



Dr. Ramón Rodrigo Salinas

Profesor Titular

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Magister en Ciencias Médicas, Universidad de Chile

El estudio presentado por Marik y Cols. tuvo como objetivo determinar el efecto de la administración de una asociación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona, por vía intravenosa, sobre el curso clínico de un grupo de pacientes con sepsis grave y shock séptico. En el desarrollo temprano de esta grave condición participan procesos como inflamación y estrés oxidativo, lo que podría ayudar a comprender el efecto favorable de agentes farmacológicos antioxidantes.

En cuanto al efecto que podría tener la administración de tiamina, su mecanismo es poco conocido; sin embargo, se ha comprobado que es dependiente de una deficiencia previa de esta vitamina, lo cual impide el ingreso de piruvato al ciclo de Krebs, elevando la producción de lactato. La principal limitación de estos estudios obedece a la ausencia de estandarización metodológica para determinar niveles de tiamina lo que impide evaluar la trazabilidad en cuidados intensivos.

En la sepsis y shock séptico interviene la producción de estrés oxidativo por aumento de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno a una tasa superior al potencial antioxidante disponible, que además se encuentra menos activo en los pacientes críticos. A su vez, los antioxidantes no enzimáticos se reducen como resultado de pérdidas, estado metabólico, dilución por manejo de los fluidos y redistribución en los compartimientos. Las consecuencias se traducirán en una variada gama de daño, desde inflamación hasta muerte celular y daño de órganos, llegando a su máxima expresión en el daño multisistémico. La vitamina C podría actuar como un elemento de reforzamiento del componente no enzimático del sistema de defensa antioxidante; sin embargo, el estudio de Marik et al. emplea una dosis que, aunque se encuentra sobre la dosis mínima recomendada para sepsis, producirá niveles plasmáticos de ascorbato por debajo de 200 μ moles/L, concentración insuficiente para bloquear la reacción entre el radical anión superóxido y el óxido nítrico, e impedir la formación de peroxinitrito y sus consecuencias. No obstante, las propiedades pleiotrópicas de la vitamina C podrían tener algunos efectos favorables como down-regulation de la NADPH oxidasa, favorecer la estabilización de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y mantener perfusión microvascular. La necesidad de administrar vitamina C también puede obedecer a una

depleción masiva que ocurre en este tipo de pacientes críticos y que puede llevar sus niveles en leucocitos hasta los encontrados en pacientes con escorbuto.

Los resultados comunicados en el estudio de Marik et al. muestran efectos beneficiosos en los pacientes con sepsis grave y shock séptico: reducción de mortalidad, permanencia en UCI, insuficiencia renal aguda, necesidad de drogas vasoactivas y falla multiorgánica, entre otras. Sin embargo, en relación a estudios previos, los efectos aparecen demasiado marcados probablemente por factores que pueden influir en el análisis y subanálisis estadístico de una muestra pequeña de pacientes. Particularmente, los parámetros del score clínico al depender de numerosas variables presentan una gran dispersión, lo cual debe ser tenido en consideración en el cálculo del tamaño muestral, el cual no se presenta en este estudio y tampoco se logró obtener los datos en el apéndice suplementario. Además, hay algunos reparos metodológicos del estudio. Por ejemplo, el grupo control no recibió administración iv del vehículo ni se midieron los niveles plasmáticos de los fármacos. Por lo tanto, para obtener conclusiones definitivas se hace necesario realizar un ensayo clínico bien diseñado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con pacientes intervenidos y otro grupo tratado con placebo.



Dr. Ricardo Gálvez Arévalo

Médico Cirujano de la Universidad de Valparaíso

Especialista en medicina interna e intensiva de la Universidad de Valparaíso.

Programa DES, medicina intensiva y reanimación de la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica.

Áreas de especialidad: medicina intensiva del adulto, nutrición en crítico y farmacología en antibióticos.

Paul Marik y sus colaboradores en este estudio nos sitúan en el comportamiento epidemiológico de la Sepsis, asumiendo una mortalidad de un 60% en los países de bajos ingresos, con una carga que va desde los 15 a 19 millones de casos nuevos por año, situación que no se ha modificado en los últimos 30 años. Los países catalogados de altos ingresos presentan una mortalidad a 28 días de un 25%, pero sigue existiendo un 50% de mortalidad global, que se asemeja mucho a los países de bajos ingresos. En un intento de mejorar estas cifras, se han realizado las últimas 3 décadas más de 100 trabajos Fase 2/Fase 3, que no han logrado ninguna modificación de la mortalidad.

Paul Marik nos muestra una intervención farmacológica en todo paciente que ingresó bajo criterios de sepsis severa y shock séptico, basados en el Consenso de Sepsis año 1992, exigiendo además un nivel de Procalcitonina sobre 2 ng/ml, que aumenta la certeza de intervenir en sepsis severa, con riesgo de presentar un síndrome de disfunciones orgánicas asociadas.

La intervención se definió como aporte endovenoso de Vitamina C en dosis 6 gr al día, Hidrocortisona 200 mg al día y Tiamina 400 mg al día. La idea es dar inicio después de las 24 horas de ingresados. Se realizó un grupo de intervención que fue seguido en un solo centro desde Enero a Julio del 2016, comparándolo con pacientes bajo el mismo diagnóstico, pero sin protocolo, que se revisaron en el mismo Servicio desde Junio a Diciembre 2015.

En los 6 meses se lograron reclutar 47 pacientes: hubo menos diabéticos e hipertensos en relación al grupo control (34% vs 42% y 43% vs. 53% respectivamente), y leve tendencia a mayor leucocitosis y niveles de Procalcitonina. Destaca que un 59,6% de los pacientes del grupo control fueron tratados con Hidrocortisona.

De los resultados hay un destete precoz de drogas vasoactivas desde el inicio de la suplementación de la Vitamina C ($18,3 \pm 9,8$ horas) y una disminución de los requerimientos de droga desde las 2 a 4 horas del inicio. La diferencia de la escala de SOFA entre ambos

grupos a 72 horas, es significativa, logrando un claro beneficio a favor del grupo intervenido ($0,9 \pm 2,7$ vs $4,8 \pm 2,4$ respectivamente, $p < 0,001$).

Podemos destacar que en base a los datos demostrados por Paul Marik y sus colaboradores, una intervención farmacológica precoz, alejada de la etapa de reanimación de la sepsis con disfunción orgánica, asumiéndola en las primeras 24 horas de ingreso a UCI, pudiese tener un efecto favorable en el acortamiento de los tiempos de disfunción, recuperación de los tiempos de hospitalización y eventualmente disminución del riesgo de mortalidad. De esto, sólo llama la atención la utilización de Hidrocortisona, varios han sido los trabajos que definen que el uso de corticoides en el contexto de sepsis, shock séptico y disfunciones orgánicas sólo se limitarían a un efecto superficial de disminución de drogas vasoactivas, pero no tendría ninguna importancia en la recuperación de las disfunciones presentes, e incluso, algunos trabajos hablan de asociación a mortalidad.

En mi opinión, este trabajo nos devuelve a la fisiopatología básica, a la mantención del soporte metabólico y de los ejes que se ven disminuidos -probablemente- por consumo exagerado dentro de la respuesta inflamatoria que se está desarrollando en el organismo. Lo interesante sería volver a revisar la justificación del uso de corticoides en sepsis con disfunciones, ver si el rol es sólo apoyar la disminución de drogas mientras se logra un efecto definitivo con el resto de terapia. Volver a estudiar la figura de insuficiencia suprarrenal relativa del paciente crítico con sepsis para darle un rol a este uso de corticoides en este contexto.