



COMENTARIOS DE ARTÍCULOS

¿Es el protocolo Marik eficaz en shock séptico?

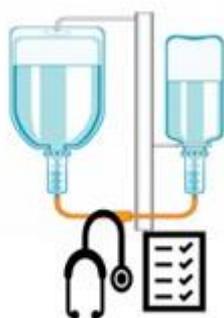
Artículo original: Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, Deane AM et al. Effect of Vitamin C, hydrocortisone and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free vasopressor among patients with septic shock: the VITAMINS Randomized Clinical Trial. JAMA 2020 Jan 17 ([pubmed](#))

Armelles Bello E, García Álvarez R

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

En los últimos años, se han realizado numerosos intentos para lograr disminuir la mortalidad asociada al shock séptico, tanto desde el punto de vista del diagnóstico precoz como de optimización del tratamiento. Entre las novedades en el tratamiento se incluye el uso de vitamina C y tiamina asociado a hidrocortisona, habiéndose comprobado en varios estudios observacionales la mejoría de la supervivencia y la disminución del uso de vasopresores. Sin embargo, este nuevo ensayo clínico pone en duda el papel de la vitamina C y la tiamina, sin encontrar diferencias significativas entre la monoterapia con hidrocortisona y la combinación de las tres.

Introducción

En los últimos años, se han realizado numerosos intentos para lograr disminuir la mortalidad asociada al shock séptico, tanto desde el punto de vista del diagnóstico precoz como de optimización del tratamiento. Entre las novedades en el tratamiento se incluye el uso de vitamina C y tiamina asociado a hidrocortisona, habiéndose comprobado en varios estudios observacionales la mejoría de la supervivencia y la disminución del uso

de vasopresores. Sin embargo, este nuevo ensayo clínico pone en duda el papel de la vitamina C y la tiamina, sin encontrar diferencias significativas entre la monoterapia con hidrocortisona y la combinación de las tres.

Estudios previos han demostrado que la vitamina C atenúa el fallo orgánico asociado a la sepsis de forma dosis dependiente¹, probablemente debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. También se observó que el 20% de los pacientes con sepsis sufrían deficiencia de tiamina², cuya suplementación facilitaba el aclaramiento del lactato³.

En el año 2017⁴, Marik realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo que concluyó que la combinación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona, (protocolo Marik), aumentaba la supervivencia y disminuía el tiempo de uso de drogas vasoactivas, sin poder descartar que el uso en monoterapia de la hidrocortisona fuera

igual de efectivo que la combinación de las tres.

Este estudio retrospectivo sentó las bases para realizar el ensayo clínico VITAMINS, el cual pretende corroborar la hipótesis principal de que la combinación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona aumenta el tiempo de supervivencia y disminuye la duración de uso de vasopresores con respecto a la hidrocortisona en monoterapia.

Material y Métodos

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y abierto realizado en 10 unidades de críticos de Australia, Nueva Zelanda y Brasil. Como criterio de inclusión se estableció introducir aquellos pacientes diagnosticados de shock séptico según la nueva definición Sepsis 3⁵ con menos de 24 horas de evolución. Los criterios de exclusión principales eran: tiempo de evolución mayor de 24 horas, edad menor de 18 años, muerte inminente, orden de no resucitar, tratamiento basal con corticoides o vitamina C, patología que impidiese la administración del tratamiento, embarazadas y negativa del médico o del paciente.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se inició el estudio con un tamaño muestral de 216 pacientes aleatorizados mediante bloques permutados dando lugar a un grupo experimental de 109 pacientes y un grupo control de 107, quedando finalmente 107 y 104 respectivamente por imposibilidad de obtener el consentimiento de 7 de los pacientes. Al grupo experimental se le administró la terapia combinada con 1.5 gr de vitamina C cada 6 horas, 50 mgr de hidrocortisona cada 6 horas y 200 mgr de tiamina cada 12 horas. Al grupo control, hidrocortisona en monoterapia 50 mgr cada 6 horas sin poder descartar el uso de tiamina según criterio médico.

Basalmente, el grupo experimental, tenía mayor índice en la escala de APACHE, láctico y células blancas más elevadas y habían recibido en más proporción tratamiento con milrinona; sin embargo, se comprobó con el análisis de sensibilidad que estas diferencias no afectaban a la robustez del estudio. El nivel de puntuación medio en la escala SOFA en ambos grupos fue similar con una media de 8,6 puntos en el grupo de intervención y 8,4 en el grupo control.

La aplicación del tratamiento continuaba en cada paciente hasta el cese del uso de vasopresores al menos durante 4 horas manteniendo una TAM (Tensión arterial medial) > 65 mm Hg o una TAM diana según criterio del médico tratante.

Resultados

Las dos variables principales a estudio fueron unificadas en una sola: tiempo libre de vasopresores y el tiempo de supervivencia después de 7 días, siendo el resultado casi idéntico: 122.1 horas en grupo de intervención y 124.6 horas en el grupo control, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Dentro de las variables secundarias estudiadas la única que mostró una diferencia significativa fue la mejoría de la función orgánica en el grupo intervenido (un punto de diferencia en el SOFA a los 3 días); pero las otras 9 variables secundarias fueron todas negativas (mortalidad a los 28 y 90 días, mortalidad en UCI y hospitalaria, días libres de uso de vasopresores, ventilación mecánica, diálisis, días de estancia en UCI y estancia hospitalaria global).

Discusión

Cuando aparece un tratamiento que promete una disminución de la mortalidad en sepsis, como en este caso

la asociación de vitamina C, tiamina y corticoide, se convierte inmediatamente en el protagonista de numerosos estudios que intentan probar esta mejoría de la supervivencia. Así ha sucedido con el cóctel propuesto por Paul Marik¹ en 2017, que ha provocado una larga cadena de estudios que empiezan a ser publicados ahora. El primer ensayo clínico randomizado publicado (CITRIS-ALI⁶) no mostró mejoría en disfunción orgánica en pacientes con sepsis y distrés respiratorio tratados con vitamina C, pero sí una mejoría de mortalidad a largo plazo en el grupo intervenido. Ahora tenemos los resultados de este segundo ensayo publicado (VITAMINS), que sugiere que la combinación de vitamina C, tiamina y corticoide no mejora la supervivencia ni el tiempo libre de vasopresores dentro del shock séptico.

Entre las fortalezas de este estudio se podrían incluir que se trata de un diseño randomizado con alta adherencia al protocolo y que se alcanzan niveles supranormales de vitamina C en plasma en el grupo experimental.

En cuanto a las limitaciones que podemos encontrar en este estudio:

- La calidad metodológica puede considerarse mediocre (3 puntos en la escala de Jadad) ya que se trata de un estudio abierto no ciego, con alta probabilidad de sesgos.
- Administración tardía de la “resucitación metabólica” (vitamina C, tiamina y corticoide) como principal limitación del estudio, ya que la eficacia del mismo puede verse mermada: los pacientes podían ser reclutados hasta 24 horas después del desarrollo del shock séptico; tardando 12 horas de media en iniciar la administración del protocolo Marik tras la instauración del cuadro séptico.

– Hasta el 40% de pacientes había iniciado el tratamiento con corticoides antes de la inclusión en el estudio.

– Las diferentes dosis administradas en un estudio y otro podrían explicar la disparidad de resultados: la dosis de vitamina C en el estudio CITRIS-ALI³ fue mayor (50 mg/kg peso cada 6 horas) que la usada aquí (1,5 gr/6 h), siendo ésta última la misma usada por Marik¹

– Los efectos de la vitamina C y la tiamina no son evaluados individualmente. De hecho, la tiamina se podía administrar indistintamente en el grupo control y grupo intervenido según criterio médico.

Conclusión

El ensayo clínico VITAMINS, a pesar de sus limitaciones, arroja dudas sobre los beneficios de la combinación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona en shock séptico. Próximamente saldrán publicados otros estudios sobre esta cuestión (de acuerdo a ClinicalTrials.gov hay 37 ensayos en marcha con diversas combinaciones de estas vitaminas y corticoide). Mientras deberemos focalizar nuestra práctica clínica en administrar tratamientos que sí están contrastados y que han demostrado la reducción de la mortalidad en la sepsis: antibioticoterapia precoz, control del foco y medidas de soporte.

Bibliografía

1. Fowler A, Syed A, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12:3 ([PubMed](#))
2. Donnino MW, Carney E, Cocchi M, Barbash I, Chase M, Joyce N et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2010; 25(4): 576-81. ([PubMed](#))

3. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46(11): 1747-52. ([PubMed](#))

4. Marik P, Khangoora V, Rivera R, Hooper M, 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. ([PubMed](#))

5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. ([HTML](#))

6. Fowler A, Truwit J, Hite R, 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):1261-1270. ([PubMed](#))

Citas que ha recibido el artículo del que se hace la lectura crítica:

Carr AC. Is the VITAMINS RCT indicating potential redundancy between corticosteroids and vitamin C? *Crit Care*. 2020 Apr 6;24(1):129. doi: 10.1186/s13054-020-02853-2. PMID: 32252799; PMCID: PMC7137516. ([HTML](#))

Consoli DC, Jesse JJ, Klimo KR, Tienda AA, Putz ND, Bastarache JA, Harrison FE. A Cecal Slurry Mouse Model of Sepsis Leads to Acute Consumption of Vitamin C in the Brain. *Nutrients*. 2020 Mar 26;12(4):911. doi: 10.3390/nu12040911. PMID: 32224930; PMCID: PMC7231213. ([PubMed](#))

Honore PM, Spapen HD, Marik P, Boer W, Oudemans-van Straaten H. Dosing vitamin C in critically ill patients with special attention to renal replacement therapy: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020 Feb 12;10(1):23. doi: 10.1186/s13613-020-0640-6. PMID: 32052229; PMCID: PMC7016079. ([PubMed](#))

Correspondencia al autor

Elena Armelles Bello

elenarmelles@gmail.com

Médico Residente. Unidad de Cuidados Intensivos de Anestesia. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Raquel García Álvarez

raquelgarciaalvarez@gmail.com

Médico Adjunto. Unidad de Cuidados Intensivos de Anestesia. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Aceptado para el blog en julio de 2020

