



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE ÁCIDO ASCÓRBICO, HIDROCORTISONA Y
TIAMINA COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO DE SEPSIS
Y SHOCK SÉPTICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: AUCAY MOLINA JOSÉ ALEJANDRO

DIRECTOR: FLORES MONTESINOS CARLOS ENRIQUE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE ÁCIDO ASCÓRBICO, HIDROCORTISONA Y
TIAMINA COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO DE
SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: AUCAY MOLINA JOSÉ ALEJANDRO

DIRECTOR: FLORES MONTESINOS CARLOS ENRIQUE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

José Alejandro Aucay Molina portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0106737190. Declaro ser el autor de la obra: **"USO DE ÁCIDO ASCÓRBICO, HIDROCORTISONA Y TIAMINA COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 7 de agosto de 2023

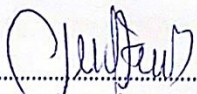
F:

José Alejandro Aucay Molina
C.I. 0106737190

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "USO DE ÁCIDO ASCÓRBICO, HIDROCORTISONA Y TIAMINA COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO" realizado por AUCAY MOLINA, JOSÉ ALEJANDRO con documento de identidad No. 0106737190, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 07 de agosto de 2023

F: 
Dr. Carlos Enrique Flores Montesinos
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mi familia, quienes son el motor que me impulsan para poder alcanzar los sueños y convertirlos en logros. De manera especial a mis abuelitos Víctor y Luz que siempre me han apoyado en cada peldaño a lo largo de los últimos años.

A mis padres Guillermo y Vilma; y a mi hermana quienes me enseñaron con su ejemplo que, a pesar de cualquier adversidad, el camino a tomar es siempre hacia delante, y que las derrotas son siempre un aprendizaje.

AGRADECIMIENTO

Primeramente, quiero agradecer a Dios porque todos mis logros se los debo él, quién me otorga fortaleza para seguir adelante a pesar de toda adversidad. Agradezco profundamente a mis padres Guillermo y Vilma, gracias a ellos este sueño que tenía desde adolescente hoy en día se ha realizado.

A mi hermana, Gianella, quién me impulsaba a cumplir mis objetivos siempre que me sentía incapaz de lograr algo; sus ayudas morales y anímicas fueron indispensables en toda mi trayectoria. A mis compañeros de clase, ahora futuros colegas, gracias a ellos la carrera fue más amena, especialmente a Mayeli, Lisseth, Daniela y Evelyn; porque me brindaron su apoyo incondicional. Del mismo modo a mi segundo hogar, la Universidad, por permitirnos realizar este crecimiento personal y académico.

RESUMEN

El tratamiento en sepsis y choque séptico implica usar antibióticos de amplio espectro, fármacos vasoactivos, corticoides, fluidoterapia y demás fármacos con el objetivo de mejorar el estado hemodinámico del paciente. A nivel mundial, así como en Ecuador, la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos en los últimos años por sepsis y choque séptico ha aumentado.

El empleo de ácido ascórbico, tiamina e hidrocortisona como forma coadyuvante en el manejo de sepsis y choque séptico, es una novedad en el tratamiento, debido que interfiere en procesos metabólicos anaeróbicos involucrados en pacientes sépticos.

El objetivo de esta revisión bibliográfica de tipo descriptiva es comentar el uso del ácido ascórbico, hidrocortisona y tiamina como parte del tratamiento actualizado en el manejo de sepsis y choque séptico. La información se recolectó mediante buscadores científicos como PubMed, SpringerLink y Trip Medical Database de los últimos 5 años relacionados a la temática establecida, estudios realizados en humanos sin restricción de edad ni de etnia.

En conclusión, el uso de ácido ascórbico, tiamina e hidrocortisona como coadyuvante en el manejo de sepsis y choque séptico no cuentan con resultados significativamente relevantes en cuanto a disminución de mortalidad o días de hospitalización, sin embargo, en ciertos estudios se ha visto reducciones en: la puntuación de la escala SOFA, niveles de procalcitonina y de lactato sérico; constituyendo una práctica de uso no bien establecida, que necesita mayor investigación para determinar o no su empleo.

Palabras clave: ácido ascórbico, choque séptico, hidrocortisona, sepsis, tiamina.

ABSTRACT

Treating sepsis and septic shock involves using broad-spectrum antibiotics, vasoactive drugs, corticosteroids, fluid therapy, and other drugs to improve the patient's hemodynamic status. Worldwide and in Ecuador, mortality in the Intensive Care Unit due to sepsis and septic shock has increased recently.

Using ascorbic acid, thiamine, and hydrocortisone as adjuvants in managing sepsis and septic shock is a novelty in treatment since it interferes with the anaerobic metabolic processes involved in septic patients.

This descriptive bibliographic review aims to comment on using ascorbic acid, hydrocortisone, and thiamine as part of the updated treatment for managing sepsis and septic shock. The information was collected through scientific search engines such as PubMed, SpringerLink, and Trip Medical Database of the last five years related to the established theme; studies carried out in humans without the restriction of age or ethnicity.

In conclusion, using ascorbic acid, thiamine, and hydrocortisone as adjuvants in managing sepsis and septic shock has not shown significant relevant results regarding decreased mortality or days of hospitalization. However, in particular studies, reductions have been seen in SOFA score, procalcitonin, and serum lactate levels, constituting a practice of use not well established, which needs further investigation to determine whether or not its use.

Keywords: ascorbic acid, septic shock, hydrocortisone, sepsis, thiamine.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
Palabras clave	5
ABSTRACT	6
Keywords.....	6
ÍNDICE.....	7
INTRODUCCIÓN	8
MÉTODOLÓGÍA	9
DESARROLLO DEL TRABAJO	10
Concepto.....	10
Fisiopatología de sepsis y shock séptico	10
Escala SOFA (Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis)	11
Tratamiento	12
Ácido ascórbico	13
Tiamina.....	14
Hidrocortisona.....	15
Empleo de Ácido ascórbico y tiamina en conjunto a la hidrocortisona	16
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
GLOSARIO	24
ANEXOS	25

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial los casos registrados de sepsis y choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron del 15,08%, con una mortalidad de hasta el 59% (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que los casos de septicemia nosocomial son del 24% y su ingreso a UCI cuenta con una mortalidad del 52,3% (2). En México el 85% de los ingresos a UCI fueron por sepsis y el 27,3% por choque séptico con un porcentaje de mortalidad del 30,4% (1).

Los casos de sepsis registrados en pacientes adultos de UCI en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo 2011 a 2016 fueron de 15,1% y los casos de choque séptico del 73,9% (3). En el Hospital Eugenio Espejo el 32,83% de los pacientes de UCI tuvieron choque séptico en el periodo 2011-2016; los datos registrados de choque séptico en UCI del año 2017 en el Hospital José Carrasco Arteaga corresponden al 38,34% (4). Considerándose una de las principales causas directas de defunciones en el país y un problema de salud.

El tratamiento inmediato es clave para disminuir la morbimortalidad, el uso de antibióticos de amplio espectro desde el inicio del tratamiento, previo a la toma de muestras para su cultivo y determinación del agente causal (3,5). La resistencia bacteriana que puede darse de un antibiótico escrito sin una orientación clínica adecuada; según la OMS esta problemática puede duplicar o triplicar la mortalidad (6,7).

El empleo de drogas vasoactivas está enfocado en el tratamiento del shock séptico, con ello mejora la hemodinamia del paciente, los índices de lactato y revierte la hipoxia tisular, sin embargo, se debe tener precaución ya que el uso a dosis altas de los vasoactivos puede provocar lesiones distales del organismo como por ejemplo necrosis de los dedos (8). Estudios actuales mencionan que, en pacientes sépticos existe déficit de ácido ascórbico y tiamina resultantes de una menor ingesta y mayor demanda metabólica (9), al igual que, los niveles de ácido ascórbico son directamente proporcionales a la supervivencia en pacientes sépticos (8).

Existe estudios que emplean la vitamina C y tiamina asociados a la hidrocortisona como forma coadyuvante de tratamiento, enfocada a la reanimación metabólica que ocurre en el paciente (10). Por lo tanto, el objetivo de la revisión es describir si existen o no beneficios del uso de ácido ascórbico, hidrocortisona y tiamina en el manejo complementario de sepsis y shock séptico.

MÉTODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica es de tipo descriptivo. La información recolectada fue mediante buscadores científicos como PubMed y Trip Medical Database. Como criterios de inclusión: artículos de los últimos cinco años, en idioma español e inglés, a las que consten: investigaciones sistemáticas, bibliográficas, metaanálisis, investigaciones primarias y ensayos controlados aleatorizados estudiados en humanos, en poblaciones con diagnóstico de sepsis y shock séptico de cualquier foco de origen, sin restricción de la edad, ni de etnia y que empleen la escala SOFA.

Como criterios de exclusión: artículos con antigüedad mayor a los 5 años, ensayos clínicos, tesis o presentación de casos clínicos que se encuentren en realización, que empleen la escala APACHE II, pacientes diagnosticados de SRIS o que fallezcan antes del diagnóstico certero.

Se emplearon como palabras claves establecidas con el DeCS: ácido ascórbico, choque séptico, hidrocortisona, tiamina y sepsis haciendo uso de los operadores booleanos AND y OR.

Para el análisis de los objetivos se utilizó tablas de contingencia con el fin de comparar los resultados del trabajo. La recopilación de artículos se realizó desde octubre del 2020 hasta marzo de 2023, donde los buscadores arrojaron un total de 99 artículos, de ellos se aplicaron criterios de inclusión y exclusión conformando 25 artículos empleados en la realización del trabajo.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Concepto

Se define a sepsis como la disfunción orgánica patológica y bioquímica de un organismo con una respuesta exagerada del huésped ante una infección, pudiendo llegar a ser mortal o llegar al choque séptico (11,12).

Choque séptico se conceptualiza como una hipotensión persistente que conlleva la falla multiorgánica en la que es necesario el uso de medicamentos vasoactivos al fin de mantener la hemodinamia del paciente a metas objetivo de presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg (12,13).

Entre las principales causas de sepsis y choque séptico adquiridos en la comunidad, se encuentran las infecciones pulmonares, abdominales, tracto urinario, piel, tejidos blandos y en último lugar de origen incierto (14).

Fisiopatología de sepsis y shock séptico

La presencia de uno o varios microorganismos patógenos generan una respuesta por parte del huésped, donde se activan células inmunes innatas como macrófagos, monocitos, neutrófilos y natural killer; estos en su superficie cuentan con células presentadoras de antígenos (CPA) que reconocen estructuras o moléculas por parte del huésped (DAMP) y moléculas por parte del patógeno (PAMS) que son reconocidas por receptores específicos (TLR) (15).

Esto genera una cascada de inflamación por activación del factor nuclear kappa B que conlleva a la liberación de mediadores inflamatorios (citocinas, quimiocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de la cascada proteolíticas), aumento del metabolismo celular y activación de la inmunidad adaptativa (16).

Una sobreexpresión de la cascada de inflamación provoca daños tisulares al existir una adhesión de monocitos, macrófagos y plaquetas en el endotelio lo que conlleva al aumento de la permeabilidad, disfunción orgánica y apoptosis de las células T que puede generar procesos infecciosos nosocomiales, oportunistas o reactivación de procesos virales en el paciente (16,17).

Los neutrófilos inmaduros cuentan con una menor capacidad de fagocitación, estos forman redes extracelulares que impiden el movimiento del agente infeccioso y estimulan sustancias inflamatorias; las redes se unen a sistemas de la activación del sistema de complemento causando daño por estrés oxidativo, hipoxemia por alteración de la hemostasia y coagulopatía (16).

La cascada proinflamatoria conduce al aumento de la gluconeogénesis causando así fiebre, hipotensión, fuga capilar y depresión miocárdica lo que conlleva a la falla multiorgánica y aumento de óxido nítrico que es un vasodilatador potente (18,19).

En el proceso de choque séptico existe múltiples afecciones de sistemas con progresión a insuficiencia multiorgánica, debido a la alteración en la permeabilidad endotelial que provoca extravasación de líquidos al intersticio creando un tercer espacio y disminuyendo el tono vascular causante de la hipovolemia; la hipoperfusión tisular al no ser controlada puede llegar a resultados nefastos como el daño mitocondrial irreversible con la muerte del paciente (18,19).

En la mayoría de los pacientes pediátricos se presenta alteraciones en la hemodinamia, que se caracteriza por una piel fría, alteraciones en el llenado capilar y disminución del pulso; en cambio en los adultos existe un aumento de la producción de óxido nítrico lo que conlleva a un déficit de producción de vasopresina, alterando el tono vascular hasta causar una vasoplejia generalizada (18,20).

Escala SOFA (Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis)

Establece el grado de disfunción orgánica y el nivel de inflamación mediante exámenes específicos, donde valores ≥ 2 tienen hasta 12 veces más relación de mortalidad (21), por lo tanto, permite pronosticar la gravedad y mortalidad en pacientes de UCI o sépticos. Los parámetros que evalúa son respiración, coagulación, sistema hepático, nervioso y renal, cada uno con medidas y unidades correspondientes (22).

El desbalance inmune se refleja en la puntuación de la escala SOFA, con dos o más puntos refiriéndose entonces a sepsis (20,23).

Tratamiento

El manejo de sepsis y shock séptico debe realizarse de forma inmediata mediante el empleo de antibióticos de amplio espectro dentro de la primera hora, control de la glicemia, ingreso a UCI en las 6 primeras horas, para el manejo de la hipoperfusión se realiza con administración de cristaloides o coloides intravenosos en las primeras 3 horas hasta 80 ml/kg, en caso de ser necesario se puede hacer uso de la ventilación mecánica para disminuir la demanda metabólica (19,24).

Los corticoides son considerados como terapias adicionales, esto en caso de choque séptico y requerimientos continuos de vasopresores, donde la hidrocortisona es el corticoide más empleado a dosis de 200 mg/día intravenoso dividido en 4 tomas de 50 mg intravenoso cada 6 horas o en infusión continua, esto debido a que aumenta los días sin utilización de los vasopresores (24,25).

La “Campaña de supervivencia a la sepsis” sugiere la administración de la hidrocortisona solo cuando la fluidoterapia y soporte vasoactivo a dosis mayores a 0.25 ug/kg/min sean adecuadas, sin embargo, el tiempo de administración no está establecido, por lo que se debe tener en cuenta los posibles efectos adversos que pueden suscitarse (24,26).

Ácido ascórbico

Es una vitamina hidrosoluble, cuenta con dos formas de presentación: una reducida o ácido ascórbico y otra oxidada como ácido dehidroascórbico; el ácido ascórbico ingresa a la célula por los transportadores SVCT (transportadores de sodio dependientes de vitamina C) y su forma oxidada ingresa a las mitocondrias por medio de los transportadores de glucosa (GLUT 1), que posteriormente se convierte en su forma reducida y actúa como antioxidante limitando la lesión mitocondrial al proteger las membranas celulares, el ADN, las proteínas celulares y los lípidos (26–28).

La forma reducida de la vitamina es estable, previene la formación de nuevos radicales al inhibir la vía NADPH oxidasa lo que le permite bloquear tóxicos intracelulares como ácido hipocloroso, nitrosaminas, ozono y radicales libres de oxígeno, estos al acumularse causan muerte celular (8,26).

Otro efecto relacionado es la síntesis de catecolaminas y cortisol, esto debido a que la vitamina C actúa como cofactor en procesos relacionados a la dopamina B hidroxilasa al donar electrones aumentando la sensibilidad adrenérgica (26,27). En pacientes sépticos o con enfermedad aguda los niveles vitamínicos disminuyen por lo cual, su deficiencia se asocia a alteraciones en la formación de catecolaminas, aumentando las tasas de defunciones (19,29).

Actúa a nivel endotelial mediante su efecto antitrombótico al disminuir la actividad plaquetaria y expresión del factor tisular promoviendo una mayor cicatrización (30).

Otra acción relacionada es la anti-inflamación esto es gracias a que inhibe la activación del factor nuclear inducido por el factor de necrosis tumoral y al inhibir e inactivar la síntesis de histamina (27).

Existe una mejoría en la capacidad fagocitaria de los neutrófilos, esto se debe a que la vitamina C se concentra en leucocitos, linfocitos y macrófagos lo que le permite una mayor proliferación linfocitaria, mejora la quimiotaxis, suprime a las células T reguladores y presenta acciones bacteriostáticas en altas dosis (26,27,31).

Marik P, en su estudio menciona que a menor nivel de vitamina C en pacientes críticos, las necesidades de vasopresores son mayores, al igual que existe una lesión renal, disfunción orgánica múltiple reflejado en valores mayores en la escala de SOFA y mayor mortalidad, esto debido a un mayor consumo metabólico, disminución en la reabsorción por disfunción tubular y mayor eliminación a causa de una hiperfiltración glomerular consecuente a la sepsis (27).

La dosis terapéutica empleada como coadyuvante es de 1.5g intravenoso cada 6 horas (32). La conversión en ácido oxálico puede causar alteraciones a nivel renal a dosis elevadas (mayores a 40 g diarios), causando nefropatía por oxalato de calcio; por ello, estudios de campo advierten esta problemática y detallan la administración conjunta de tiamina como forma de contrarrestar este efecto (29,30,33).

Tiamina

Esta vitamina hidrosoluble también conocida como vitamina B, actúa como cofactor del piruvato deshidrogenasa, esta es una enzima necesaria para convertir el piruvato en acetil coenzima A, cofactor del alfa cetoglutarato deshidrogenasa para convertir en succinil coenzima A y transcetolasa para la generación de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) que participan en el ciclo de Krebs para el metabolismo de carbohidratos y generación de energía, de igual forma está presente en el metabolismo cerebral, transmisión interneuronal y captación de serotonina (31,34).

La tiamina cuenta con cuatro formas de presentación dependientes del número de fosfatos presentes, por lo tanto, sus formas son: tiamina no fosforilada o libre, monofosfato, difosfato y trifosfato de tiamina. La vitamina es transportada a nivel celular por los transportadores de tiamina humana tipo 1 y tipo 2 y almacenado a nivel muscular, hepático, renal y cardíaco (34).

Su deficiencia por el hipermetabolismo conlleva a la respiración anaeróbica obligada, con ello aumenta la producción de ácido láctico y afectación cerebral debido a carencias del piruvato para su transformación en acetil coenzima A (30), causando acidosis láctica, hipotensión debido a una vasodilatación periférica, disfunción cardíaca y aumento de la mortalidad (35,36).

Ikeda et al, en su estudio realizado en ratones que fueron sometidos a un paro cardíaco, administraron de forma rutinaria tiamina minutos antes de la reanimación como

consecuencia, presentaron mejoras en la supervivencia a los 10 días (valor de $p < 0.01$), mejoraron su función mitocondrial y contaron con reducciones de las lesiones cerebrales; por lo que este estudio se empleó en humanos con antecedentes de paro cardíaco, donde se midieron los niveles de piruvato deshidrogenasa, dando como resultado una mejor actividad de la enzima, lo que sugiere mayor daño cerebral, por lo que, su posible administración podría revertir el daño presentado (9,37).

Esta vitamina revierte el estrés oxidativo por lo que podría emplearse como un antioxidante, su administración en estudios controlados aleatorizados detalla mayor depuración del lactato en las primeras 72 horas y menores defunciones a los 28 días (27,36).

La dosis detallada en conjunto con la vitamina C es de 100 a 200 mg, su vía de administración es endovenosa cada 6 o 12 horas por 4 días, en caso de hipersensibilidad se puede diluir en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para una infusión lenta en 30 minutos para minorizar la reacción de sensibilidad (36,38).

Hidrocortisona

La hidrocortisona es un esteroide mineralocorticoide de corta acción que se secreta en la corteza suprarrenal (39,40). Los corticoides ingresan al citoplasma de las células por medio de receptores específicos y se dirigen al núcleo donde se unen al ADN transcriptasa para activar y regular genes proinflamatorios y citocinas como: síntesis de interleucina 1, 6, factor de necrosis tumoral alfa y sintetasa inducible del óxido nítrico, al igual de producir un recuento menor de células blancas para actuar de forma antiinflamatoria (20,26).

El uso de la hidrocortisona se debe al rol de cortisol en la hemostasis, donde va a producir una disminución de la recaptación de noradrenalina, aumentando la sensibilidad y efectos de los receptores betaadrenérgicos a nivel cardíaco lo que conlleva a mayor disponibilidad de calcio en las células para una mayor vasoconstricción, al igual de producir una supresión de prostaciclina y óxido nítrico lo que aumenta el tono vascular (20).

Según la “Campana de Sobrevivir a la Sepsis” se puede emplear en choque séptico esto debido a que reduce el tiempo del choque y mejora los días sin ventilación, su uso puede realizarse cuando la reanimación con líquidos o vasopresores no restauran la hemodinamia del paciente, sin embargo, se debe tener en cuenta los efectos secundarios

que pueden generarse como hiperglucemia debilidad neuromuscular o inmunosupresión (28).

La hidrocortisona mejora la expresión del transportador 2 de sodio y vitamina C, actuando de forma sinérgica con el ácido ascórbico para inhibir el factor nuclear, disminuyendo mediadores proinflamatorios y mejorando las uniones endoteliales y epiteliales, así como la sensibilidad vasopresora y síntesis de catecolaminas (28,34).

Empleo de Ácido ascórbico y tiamina en conjunto a la hidrocortisona

En la actualidad surgió el empleo del ácido ascórbico acompañado de tiamina e hidrocortisona (terapia HAT) debido a sus acciones metabólicas y sinérgicas como forma adyuvante en el manejo de sepsis y choque séptico (13).

La mejora del endotelio vascular afectado en pacientes sépticos se refleja con mejoras en la puntuación en la escala de SOFA tras la administración de corticoide y vitamina C, en cambio, la tiamina restringe las lesiones oxidativas mitocondriales permitiendo restaurar su funcionalidad y formación de energía a nivel mitocondrial (27,29).

En el estudio de Fujii T, et al. evaluaron la mortalidad a largo a los 90 días en 43 ensayos controlados aleatorizados en pacientes mayores a los 18 años con diagnóstico de sepsis o shock séptico tras la administración de la triple terapia, donde los resultados no fueron estadísticamente significativos OR 0.51 (0.26 – 1.00) IC: 95%, sin embargo, cuando se realizó el análisis de la mortalidad a corto plazo se determinó que la monoterapia de vitamina C a dosis altas disminuía la mortalidad en comparación con el grupo placebo OR 0.5 (0.27 – 0.92) IC: 95% (41).

En otro estudio realizado por Fujii T, et al. donde se analizó a pacientes 786 de UCI mayores a los 18 años y con diagnóstico de shock séptico en un máximo de 24 horas y que recibieron la triple terapia frente al grupo control de hidrocortisona (50 mg cada 6 horas), los resultados no determinaron disminución en el empleo de vasoactivos (IC 95%, valor de p 0.83) ni diferencias en cuanto a la mortalidad 28 o 90 días de administración (p: 0.69 p: 0.51 IC: 95%) (12).

Los resultados de mortalidad de Fujii, et al. son similares a los de Wani S, et al. donde la población en estudio no presentó diferencias en la mortalidad a los 30 días (p: 1.00 IC 95%), pero se destaca una depuración de lactato en el grupo de tratamiento (p: 0.0031) al igual que reducciones en la puntuación de 2 puntos de la escala SOFA a las 72 horas (28).

El estudio realizado por Wald E, et al. detallan una reducción en la mortalidad a los 30 días en 557 pacientes de UCI pediátrica con diagnóstico de shock séptico en comparación con el grupo que únicamente recibió hidrocortisona ($p < 0.03$) (42).

Esta reducción de muertes a los 30 días se registra en el estudio de Coloretti I, et al. donde 153 pacientes adultos con shock séptico ($p: 0.45$) contaron con menor índices defallecidos en comparación con el grupo que únicamente recibió hidrocortisona (43).

Otros estudios mencionan que el uso de esta terapia aumentó las tasas de mortalidad en los primeros días, los días promedio que se suman al aumento de defunciones es de 4 días (44,45).

En cuanto a la puntuación SOFA, los estudios detallan que tras la administración de la terapia HAT, se registraron disminuciones a las 72 horas en comparación con el grupo control con una media de < 2 puntos en la escala SOFA y sin desarrollo de insuficiencia orgánica (12,46–49), en el estudio de Zhao Q, et al se registra igual una disminución de 2 puntos en la puntuación de SOFA, pero no se detalla el tiempo en que este descenso sucedió (49).

Wang K, et al. en su estudio menciona la mejoría de la escala SOFA en los primeros tres días de la triple administración y la correlaciona con un buen beneficio y seguridad elevada para este tipo de pacientes (44).

Assouline B, et al. en su artículo de 1335 pacientes detalla un descenso significativo en la duración del empleo de drogas vasoactivas durante la administración de la triple terapia en comparaciones con grupos que fueron administrados monoterapia de hidrocortisona y terapia convencional (46). En otro estudio la depuración de vasoactivos fue similar, pero se destaca también una eliminación de procalcitonina en comparación con el grupo control que recibió terapia estándar de sepsis y shock séptico (47). Se destaca al igual que reducciones del uso de vasopresores al administrar la triple terapia (48), la reducción del empleo de estas drogas es variado, Cheyang C, et al. menciona una reducción de 24 horas (50), Wu, T et al. de 14.68 horas (51) y Coloretti I, et al. de 4 días (43).

CONCLUSIONES

La sepsis y el shock séptico son y serán un gran problema de salud a nivel mundial como regional, como menciona la OMS los índices de mortalidad aumentan cuando el paciente séptico ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos; razón por la cual la implementación de nuevos enfoques terapéuticos podría contribuir para minorizar los índices de fallecimientos.

Es por ello que la terapia HAT, intenta mejorar esta problemática al restaurar el daño causado por los radicales libres, mejorar el endotelio, disminuyendo la inflamación o demás efectos relacionados en estos pacientes, sin embargo, la problemática continua puesto que los pacientes con estos diagnósticos en UCI no se han visto beneficiados de la terapia HAT ya que no reduce la mortalidad o estancia hospitalaria; sin embargo ciertos estudios mencionan mejoría en la puntuación de la escala SOFA a las 72 horas de administración o depuraciones de procalcitonina o ácido láctico. Por lo que se debe de analizar y reforzar con mayores estudios a gran escala que permita establecer su utilización o no como práctica complementaria en las salas de cuidados intensivos, dado a su fácil accesibilidad y bajo costo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MaA, et al. Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual. *Gac Med Mex.* 2020; 156(6):495–501.
2. OMS. La OMS publica el primer informe mundial sobre prevención y control de infecciones (PCI). 2022
3. Ramos E, Cevallos C, Herdoíza A, Gabela M, Ruiz J, Betancourt L. Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Revista médica - científica CAMBIOS HCAM.* 2018; 1:36–41.
4. Ibarra J, Mora A. Gasometría arterial en pacientes con sepsis y choque séptico atendidos en el Hospital Dr. Napoleón Dávila Córdova. *QhaliKay Revista de Ciencias de la Salud.* 2022;6(3):83–91.
5. Sánchez Díaz J, de Carlos Vicente J, Gil Antón J. Diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021; 1:585–610.
6. Valenzuela Sánchez F, Bohollo De Austria R, Monge García I, Gil Cano A. Shock séptico. *Med Intensiva.* 2005;29(3):192–200.
7. Torres-Valdez S, Ramírez-Campaña J, Vázquez-Rodríguez JG, López A, Soto-Acevedo F, López-Morales CM. Impacto de la administración de vitamina C en el pronóstico de los pacientes con choque séptico y sepsis severa. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2017;22(3):87–94.
9. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer A V., Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care.* 2018;22.
10. 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: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(8):742.
11. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J.* 2019;49(2):160–70.
12. 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(5):423–31.

13. Somagutta MKR, Pormento MKL, Khan MA, Hamdan A, Hange N, Manish KC, et al. The Efficacy of vitamin C, thiamine, and corticosteroid therapy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute and critical care*. 2021;36(3):185–200.
14. Munford R, Suffredini A. Sepsis, sepsis grave y shock séptico. En: DRK Edición. *Enfermedades Infecciosas Principios y práctica*. 8ª edición. Barcelona-España: Elsevier; 2016.p 949-971.
15. Montero VR, Ribes CM, Montell MP, Crespo RZ. Corticoides y resucitación metabólica (hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina) en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva*. 2022; 46:49–59.
16. Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez J, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva*. 2022; 46:1–13.
17. Bordogna A, Bergna D. Sepsis, sepsis severa y shock séptico guías de procedimientos institucionales. *Ludovica Pediátrica*. 2018;21.
18. Rangel-Vera JA, Laguado-Niego MA, Amaris-Vergara AA, Vargas-Ordoñez JE, Garcia-leon SJ, Centeno-Hurtado KT. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. *MedUNAB*. 2019;22(2):213–27.
19. Doganyigit Z, Eroglu E, Akyuz E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside. *Hum Exp Toxicol*. 2022;41.
20. Daniel M, Bedoui Y, Vagner D, Raffray L, Ah-Pine F, Doray B, et al. Pathophysiology of Sepsis and Genesis of Septic Shock: The Critical Role of Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Int J Mol Sci*. 2022;23(16).
21. Laih CY, Hsiao PJ, Hsieh PF, Wang Y De, Lai CM, Yang CT, et al. QSOFA and SOFA scores are valuable tools for predicting postoperative sepsis resulting from ureteroscopic lithotripsy (URSL). *Medicine*. 2022;101(50).
22. Zepeda EM, Heriberto J, Guillén R, Guerrero AV, Alfredo C, Martín G, et al. Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad. *Med Crit* 2016;30(5):319-23
23. Cortés BG. Sepsis. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 1:153-66.
24. 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 2021. *Crit Care Med*. 2021; 49:1063–143.

25. Palencia Herrejón E, Bueno García B. Nuevas guías de práctica clínica de la «Campana sobrevivir a la sepsis»: lectura crítica. *Med Intensiva*. 2013;37(9):600–4.
26. Montero V, Ribes C, Montell M, Crespo R. Corticoides y resucitación metabólica (hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina) en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva*. 2022; 46:49–59.
27. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients*. 2018;10(11):1762
28. Wani SJ, Mufti SA, Jan RA, Shah SU, Qadri SM, Khan UH, et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. 2020;52(4):271–8.
29. Ragoonanan D, Tran N, Modi V, Morgan Nickelsen P. Unanswered questions on the use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine therapy in sepsis and septic shock. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2022;79(19):1626–33.
30. Reddy PR, Samavedam S, Aluru N, Yelle S, Rajyalakshmi B. Metabolic Resuscitation Using Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine: Do Individual Components Influence Reversal of Shock Independently? *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(8):649.
31. Lee YR, Vo K, Varughese JT. Benefits of combination therapy of hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine in sepsis and septic shock: A systematic review. *Nutr Health*. 2022;28(1):77–93.
32. Ammar M, Ammar A, Condeni M, Bell C. Vitamin C for Sepsis and Septic Shock. *Am J Ther*. 2021;28(6):649–79.
33. Anguita Montenegro B, Martínez-Galán Fernández L, Pérez Serrano R, Gil Trujillo S, Vicente Sánchez P, Luque Jiménez M. Vitamina C, tiamina e hidrocortisona: ¿aliados en shock séptico. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2023, 33:2
34. Obi J, Pastores S, Ramanathan L, Yang J, Halpern N. Treating Sepsis with Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone: Exploring the Quest for the Magic Elixir. *J Crit Care*. 2020; 57:231.
35. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Bastin MLT, 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.
36. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer A V., Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018;22(1).

37. Ikeda K, Liu X, Kida K, Marutani E, Hirai S, Sakaguchi M, et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 105:138–44.
38. Obi J, Pastores SM, Ramanathan L V., Yang J, Halpern NA. Treating Sepsis with Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone: Exploring the Quest for the Magic Elixir. *J Crit Care*. 2020; 57:231.
39. Donovan K, Shah A, Day J, McKechnie SR. Adjunctive treatments for the management of septic shock – a narrative review of the current evidence. *Anaesthesia*. 2021; 76:1245–58.
40. Asociación Española de Pediatría. Hidrocortisona. *Pediamecum*. 2022
41. Fujii T, Salanti G, Belletti A, Bellomo R, Carr A, Furukawa TA, et al. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48(1):16.
42. Wald EL, Nelson Sanchez-Pinto L, Smith CM, Moran T, Badke CM, Barhight MF, et al. Hydrocortisone-ascorbic acid-thiamine use associated with lower mortality in pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(7):863–7.
43. Coloretti I, Biagioni E, Venturelli S, Munari E, Tosi M, Roat E, et al. Adjunctive therapy with vitamin c and thiamine in patients treated with steroids for refractory septic shock: A propensity matched before-after, case-control study. *J Crit Care*. 2020; 59:37–41.
44. Wang K, Yin L, Song Y, Zhang M, Lu Y, Wang S. The Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine in Patients with Sepsis and Septic Shock – A Systematic Review. *J Pharm Pract*. 2023; 36:933-40.
45. Somagutta MKR, Pormento MKL, Khan MA, Hamdan A, Hange N, Manish KC, et al. The efficacy of vitamin C, thiamine, and corticosteroid therapy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute and Critical Care*. 2021;36(3):185–200.
46. 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: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med*. 2021;49(12):2112–20.
47. Na W, Shen H, Li Y, Qu D. Hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) for sepsis and septic shock: a meta-analysis with sequential trial analysis. *J Intensive Care*. 2021;9(1):75.
48. Shi R, Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit Care*. 2020;24(1).

49. Zhao Q, Xiao J, Liu H. No benefit of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine in reducing mortality in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022;2(3):167–74.
50. Chenyang C, Kaiyuan L, Huifang Z, Guoping D, Qiannan G. [Therapeutic effect of hydrocortisone combined with vitamin C and vitamin B1 on patients with sepsis: a Meta-analysis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021;33(9):1040–6.
51. Wu T, Hu C, Huang W, Xu Q, Hu B, Li J. Effect of Combined Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine for Patients with Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2021;56(6):880–9.
52. Vail EA, Wunsch H, Pinto R, Bosch NA, Walkey AJ, Lindenauer PK, et al. Use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine in adults with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(11):1531–9.
53. Kato T, Mizuno T, Nakanishi M, Lee Jk, Yamada S, Tsuboi N, et al. Efficacy of Ascorbic Acid, Thiamine, and Hydrocortisone Combination Therapy: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *In Vivo (Brooklyn)*. 2023 Apr 27;37(3):1236–45.

GLOSARIO

- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **SOFA:** Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis
- **APACHE II:** Fisiología aguda y evaluación de la salud crónica
- **SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- **DeCS:** Descriptores en Ciencias de la Salud
- **PAM:** Presión Arterial Media
- **mmHg:** milímetros de Mercurio
- **qSOFA:** quick SOFA Score
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **HAT:** Hidrocortisona, Vitamina C y Tiamina

ANEXOS

Tabla 1 Tabla de contingencia de los principales resultados de los artículos

N°	Autor/es	Año	Tipo de estudio	País	Muestra	Mortalidad y Hospitalizaciones en UCI	Valor de p e Intervalo de confianza	Alternativa en el manejo coadyuvante	Valor de p e Intervalo de confianza
1	Fujii T, et al (12)	2020	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado	Australia, Nueva Zelanda y Brasil	211 pacientes de 10 UCI en	La mortalidad, supervivencia o alta hospitalaria) no fue significativa tanto para el 7 día, 28 días o 90 días, tras su aplicación, en comparación con hidrocortisona única.	p: 0.69 p: 0.51 IC: 95%	Se registra mejoría en la puntuación SOFA para el día 3 tras administración.	p: 0.83 IC: 95 %
2	Fujii T, et al (41)	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	-	226 estudios	No se encontró disminución de la mortalidad a largo plazo o días de hospitalización	p: 0.88 IC: 95%	-	p: IC: 95 %

3	Assouline B, et al (46)	2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Suiza	8 ensayos controlados aleatorizados. Muestra de 1335	No se encuentra significancia que demuestre cambios en la mortalidad o estancia clínica.	IC: 95 %	Se evidenció cambios de puntajes SOFA en las primeras 72 horas y disminución significativa de la necesidad de vasopresores	p: IC: 95 %
4	Vail E, et al (52)	2020	Estudio de cohorte retrospectivo	EE. UU.	3574 pacientes adultos	Los índices de mortalidad fueron mayores en los primeros días de su empleo.	p: 0.001 IC: 95%	-	-
5	Na W, et al (47)	2022	Metaanálisis	China	9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1247 personas. Análisis total de 113 estudios	La mortalidad de los 28 a 30 días no fueron significativas; tampoco se demostraron reducciones en la duración de la hospitalización, duración en la ventilación	IC: 95%	Reducción significativa en la puntuación en la escala SOFA a las 72 horas de la aplicación. El tiempo de empleo de los vasopresores se vieron reducidos en	p: 0.0003 p: 0.001 p: 0.04 IC: 95 %

						mecánica o estancia en UCI.		pacientes que recibieron la terapia, así como, mejoría en el aclaramiento de procalcitonina.	
6	Wu T, et al (51)	2021	Revisión sistemática y metanálisis	China	13 estudios controlados aleatorios y observacionales con un total de 1559 pacientes, entre ellos 762 recibieron terapia HAT	No se evidencia reducción de la mortalidad hospitalaria ni días de hospitalizaciones o estancias en UCI.	p: 0.94 p: 0.07 IC: 95%	Reducción del uso de vasopresores en pacientes con sepsis, sin embargo, no se evidenció en casos de choque séptico Cambios del puntaje SOFA en los primeros 3 días. Procalcitonina en menores niveles	p: 0.003 p:0.70 p: 0.001 IC: 95 %

7	Wald E, et al (42)	2020	Carta al editor (Estudio de cohorte retrospectivo)	EE. UU.	557 pacientes ingresados a UCI pediátrico	Descenso significativamente mayor en cuanto a la mortalidad en 30 días (muerte prematura por shock refractario).	p: 0.03 p:0.006 IC 95%	No se encontraron diferencias en la duración de drogas vasoactivas o días de hospitalización.	p: 0.64 IC: 95 %
8	Shi R, Tie H (48)	2020	Metanálisis	-	4 estudios de control aleatorizado con 528 pacientes y 5 cohortes con 415 pacientes	No se encontraron reducciones de la mortalidad, ni días de hospitalización en UCI	p: 0.59 IC: 95%	Data disminuciones significativas en la escala de SOFA y tiempo de empleo de drogas vasoactivas.	p: 0.001 p: 0.001 IC: 95 %
9	Wani S, et al (28)	2020	Ensayo controlado aleatorizado	-	100 pacientes, de los cuales 50 recibieron la triple terapia.	No se vieron reducciones en las tasas de mortalidad	p: 0.82 p: 1.00	Existe diferencias significativas en el tiempo de empleo de drogas vasoactivas y aclaramiento de lactato	p: 0.010 p: 0.031 IC: 95 %

10	Coloretti I, et al (43)	2020	Estudio comparativo de casos y controles	Italia	153 de los cuales solo 56 pacientes se les aplicó la triple terapia	La mortalidad a los 30 días fue mucho menor en pacientes que recibieron la triple terapia en comparación con el grupo que solamente recibió hidrocortisona.	p: 0.449 IC: 95%	No se data disminución del puntaje SOFA Otro dato favorable a la terapia es la duración corta de la ventilación mecánica.	p: 0.547 IC: 95 %
11	Chenyang C, et al (50)	2020	Metanálisis	China	Análisis de 6 artículos con 816 participantes, de los cuales 411 recibieron la triple terapia	No se vieron diferencias en cuanto a la mortalidad o tiempo de estancia en UCI.	p: 0.84 p: 0.46 IC: 95%	Menor tiempo de empleo de drogas vasoactivas en comparación con el grupo control.	p: 0.00001 IC: 95 %
12	Zhao Q et al (49)	2022	Metanálisis	China	Se evaluaron Estudios de casos aleatorizados y estudios de cohorte. Con un total de 43 estudios y 11 metanálisis	La mortalidad hospitalaria a los 28 a 30 días no presentaban cambios a favor, ni reducciones de las tasas de muertes en UCI	p: 0.89 p: 0.96 IC: 95%	Se encuentra la reducción de la puntuación SOFA, pero no se detalla el tiempo en que ocurrió este proceso.	p: 0.0006 IC: 95 %

13	Somagutta M, et al (13)	2021	Revisión sistemática y metanálisis	-	15 ensayos controlados aleatorios y 7 estudios de cohorte con un número de 67 349 pacientes, de los cuales 2 905 recibieron la triple terapia	No existe mejoría significativa del uso de la terapia en cuanto a la mortalidad hospitalaria, mortalidad en UCI o disminución de estancia en UCI.	p: 0.92 p: 0.86 p: 0.49 IC: 95%	No se registran reducciones en la puntuación SOFA ni en terapia de reemplazo renal. Se registró una menor duración del uso de vasopresores con la administración de la terapia HAT	p: 0.29 p: 0.86 p: 0.25 IC: 95 %
14	Kato T, et al (53)	2023	Metaanálisis	EE. UU. India China Australia Nueva Zelanda Brasil Egipto Irán	Análisis de 9 ensayos controlados aleatorizados	No se registró disminuciones en la mortalidad a los 28 días o disminuciones hospitalarios en UCI	p: 0.59 p: 0.86 IC:95%	No se evidenció cambios de puntaje SOFA a las 72h. Menor uso de vasopresores	p: 0.95 p: 0.00001 IC: 95%
Autor: Elaboración propia									

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

José Alejandro Aucay Molina portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0106737190. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “USO DE ÁCIDO ASCÓRBICO, HIDROCORTISONA Y TIAMINA COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 7 de agosto de 2023

F: 
José Alejandro Aucay Molina
C.I. 0106737190