

Índice

1. Introducción.
2. Reanimación metabólica.
3. Corticoides.
4. Antioxidantes.
5. Oligoelementos.
6. Azul de metileno.
7. Conclusiones.
8. Bibliografía.



Introducción

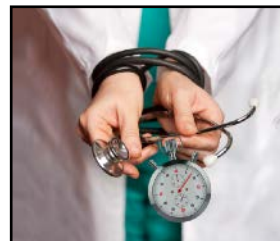
Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped.

Sepsis con anomalías circulatorias, celulares y metabólicas que asocian mayor mortalidad + vasopresores y elevación de Lactato en ausencia de hipovolemia.

Tratamiento complementario para la sepsis/shock séptico que incluye generalmente Vit C, corticoides, Vit B1 o uno de ellos.



“σηΰς”



Introducción

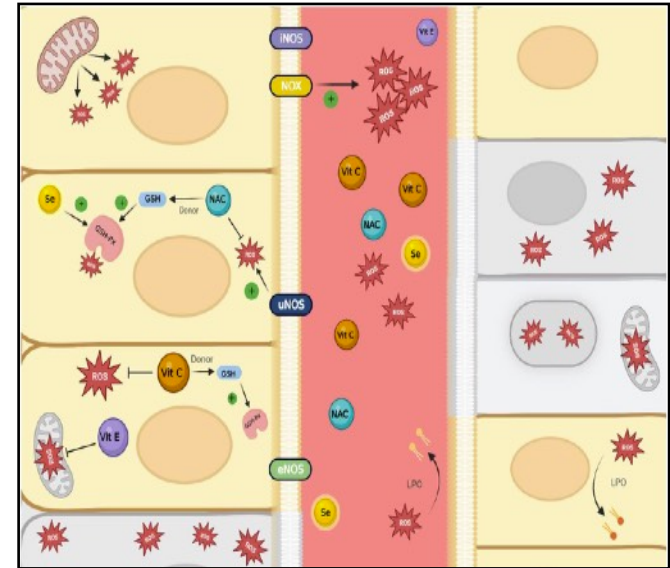
- 1,7 millones de casos de sepsis con más de 270000 muertes al año en EE.UU.
- Incidencia de sepsis grave del 50% y de shock séptico del 23% en CHUGV-UCI.
- Alta mortalidad (>50%) relacionada con shock séptico en Europa y Norte America.
- Mas de 5 millones de muertes anuales a nivel mundial asociadas a la sepsis.

Surviving Sepsis Campaign



Reanimación metabólica

- Inflamación descontrolada.
- Progresión de la apoptosis y el daño tisular en ausencia de hipoperfusión y adecuado DO₂.
- Disfunción mitocondrial que conduce al estrés oxidativo.
- Disfunción endotelial.
- Sistema de defensa antioxidante.



Abelli, J.; Méndez-Valdés, G.; Gómez-Hevia, F.; Bragato, M.C.; Chichiarelli, S.; Saso, L.; Rodrigo, R. Potential Antioxidant Multitherapy against Complications Occurring in Sepsis. *Biomedicines* **2022**, *10*, 3088. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123088>

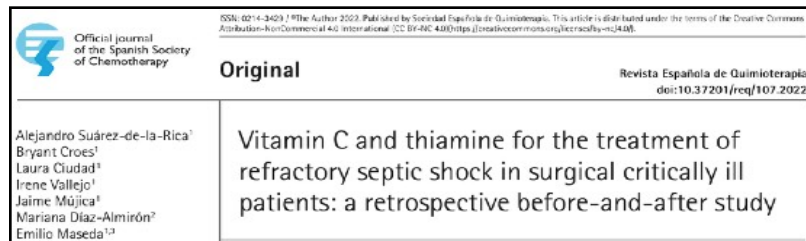
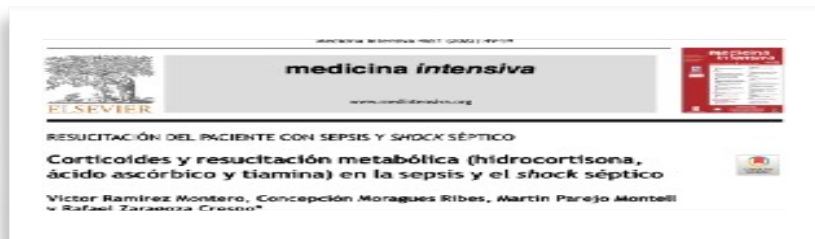
Reanimación metabólica

- 43 RCTs con 10257 pacientes.
- **No reducción de la mortalidad a largo plazo.**
- Altas dosis de Vit C podrían disminuir mortalidad a corto plazo.
- Corticoides reducen requerimientos de vasopresores.



- 140 pacientes.
- Reducen estadia en UCI.
- **Disminuyen la mortalidad en UCI**, pero no la hospitalaria.
- Limitaciones!!!

Reanimación metabólica (España)

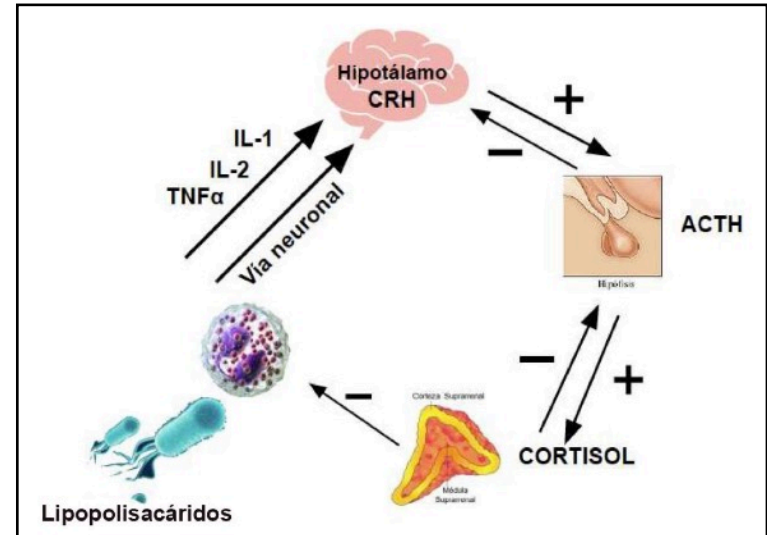


- ✓ Hosp. Universitario Dr. Peset.
- ✓ Revision narrativa.
- ✓ No beneficio claro en la terapia.
- ✓ Escasa mejoría probablemente atribuida solo a los corticoides.

- ✓ Hosp. Universitario La Paz.
- ✓ Estudio retrospectivo antes-después con 120 pacientes.
- ✓ Reducción de: la mortalidad a los 28 días, la hospitalaria y de TRR.

Corticoides

- ✓ Efecto antiinflamatorio (ADN transcriptasa, genes proinflamatorios ya activados y regulando la población celular).
- ✓ Tratamiento de sustitución de la insuficiencia suprarrenal relativa.
- ✓ Vasomodulación (Activa ATPasa, inhiben la iNOS, resensibilizan los receptores adrenérgicos).
- ✓ Aumentan FG, retención de Na⁺ y eliminación de K⁺.



Corticoides

- 37 RCTs con 9564 pacientes (2019).
- **Reducción de la mortalidad: en UCI, hospitalaria y a los 28 días.**

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis A Systematic Review and Meta-analysis

Fang, Fang, MD; Yu Zhang, MD; Jingling Tang, BS; L. Dade Lunsford, MD; Tianguai Li, MD; Rongrui Tang, MD; Jialing He, MB; Ping Xu, MSc; Andrew Faramand, MD; Jianguo Xu, MD; Chao You, MD

- 45 RCTs con 9563 pacientes (2024).
- **Reducción de la mortalidad a corto plazo.**
- Aumenta reversibilidad del shock a los 7 días.

Corticosteroids in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review, Pairwise, and Dose-Response Meta-Analysis

Pitre, Tyler MD, MA¹; Drover, Katherine²; Chaudhuri, Dipayan MD, MSc^{3,4}; Zeraatkar, Dena PhD^{5,6}; Menon, Kusum MD, MSc⁷; Gershengorn, Hayley B. MD^{1,6}; Jayaprakash, Namita MD⁸; Spencer-Segal, Joanna L. MD, PhD¹⁰; Pastores, Stephen M. MD¹¹; Nei, Andrea M. PharmD¹²; Annane, Djillali MD, PhD¹³; Rochwerg, Bram MD, MSc^{3,4}

Author Information

Critical Care Explorations 6(1);p. e1000, January 2024. | DOI: 10.1097/CCE.0000000000001000

Randomized Controlled Trial > Anesthesiology. 2019 Dec;131(6):1292-1300.
doi: 10.1097/ALN.0000000000002955.

Hydrocortisone Compared with Placebo in Patients with Septic Shock Satisfying the Sepsis-3 Diagnostic Criteria and APROCCHSS Study Inclusion Criteria: A Post Hoc Analysis of the ADRENAL Trial

Balasubramanian Venkatesh¹, Simon Finfer, Jeremy Cohen, Dorrilyn Rajbhandari, Yaseen Arabi, Rinaldo Bellomo, Laurent Billot, Parisa Glass, Christopher Joyce, Qiang Li, Colin McArthur, Anders Perner, Andrew Rhodes, Kelly Thompson, Steve Webb, John Myburgh

- Australia 2019, 1950 pacientes.
- **No reducción de la mortalidad a los 90 días en shock séptico.**
- Limitaciones!!!

Corticoides

Cual es el más recomendado?



=



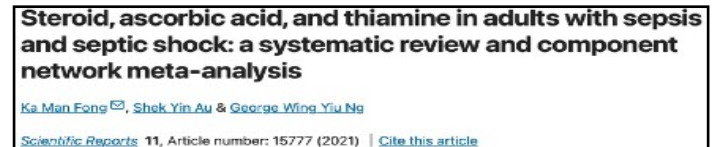
Existen otras alternativas?



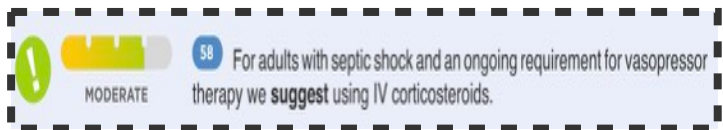
&



Debemos añadir Fludrocortisona?



Corticoides



GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia

Chaudhuri, Dipayan MD, MSc, FRCPC^{1,2}; Nei, Andrea M. PharmD, FCCM³; Rochweg, Bram MD, MSc, FRCPC, FCCM^{1,2}; Balk, Robert A MD, MCCM⁴; Asehnoune, Karim MD⁵; Cadena, Rhonda MD, FNCS, FCCM⁶; Carcillo, Joseph A. MD⁷; Correa, Ricardo MD⁸; Drover, Katherine BHSc⁹; Esper, Annette M. MD, MSc¹⁰; Gershengorn, Hayley B. MD, ATSF, FCCM^{11,12}; Hammond, Naomi E. RN, BN, MN, MPH PhD^{13,14}; Jayaprakash, Namita MB, MD, BCh, BAO^{15,16}; Menon, Kusum MD, MSc^{17,18}; Nazer, Lama PharmD, FCCM¹⁹; Pitre, Tyler MD^{1,2}; Qasim, Zaffer A. MD²⁰; Russell, James A. MD²¹; Santos, Ariel P. MD, MPH, FCCM²²; Sarwal, Aarti MD, FCCM, FAAN, FNCS RPNI²³; Spencer-Segal, Joanna MD, PhD²⁴; Tilouche, Nejla MD²⁵; Annane, Djillali MD, PhD (Chair)^{26,27,28}; Pastores, Stephen M. MD, MACP, FCCP, FCCM (Chair)²⁹

Author Information

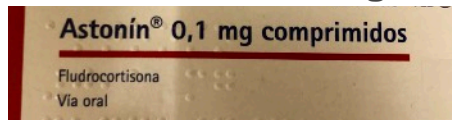
Critical Care Medicine ():10.1097/CCM.0000000000006172, January 19, 2024. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172

Hidrocortisona 200mg IV-día

(Infusión continua o 50mg-6hrs)

+/-

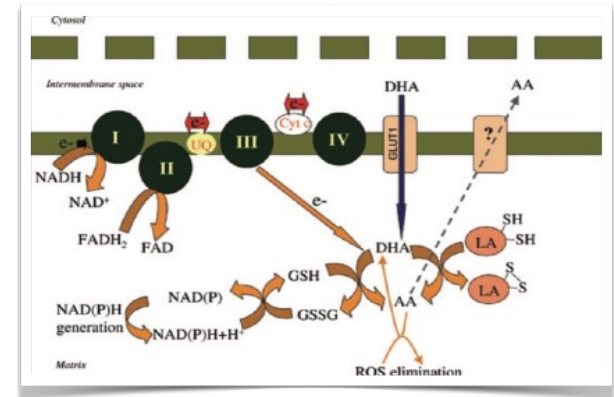
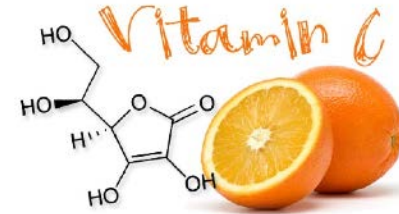
Fludrocortisona 50mcg PO-día



Durante 7 días o hasta el alta de UCI

Antioxidantes

- ✓ Identificado en los 1920s.
- ✓ Inmunonutrición, somos incapaces de sintetizarla.
- ✓ Incrementa la síntesis endógena de Norepinefrina y Vasopresina.
- ✓ Interfiere en importantes procesos endoteliales.
- ✓ Actividad bacteriostática.



British Journal of Pharmacology (2009) 157, 1097–1110; doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x.
Curr Opin Anaesthesiol . 2018 February ; 31(1): 55–60. doi:10.1097/ACO.0000000000000549.

Antioxidantes (Vit C)

- 24 RCTs con 3759 pacientes.
- **Disminuye la mortalidad, tanto a corto plazo como la global.**
- Solo SEPSIS!!!



Meta-Analysis > Int J Clin Pract. 2023 Jan 24;2023:6733465. doi: 10.1155/2023/6733465. eCollection 2023.

IV Vitamin C in Sepsis: A Latest Systematic Review and Meta-Analysis

Chengli Wen¹, Yuan Li¹, Qinxue Hu¹, Hui Liu¹, Xinxin Xu³, Muhan Lü³

Meta-Analysis > Medicine (Baltimore). 2023 Oct 20;102(42):e35648. doi: 10.1097/MD.00000000000035648.

Intravenous high-dose vitamin C monotherapy for sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials

Yiqian Zeng^{1,2}, Zhao Liu³, Fei Xu⁴, Zhanhong Tang¹



- 8 RCTs con 1394 pacientes.
- **Disminuye la mortalidad a corto plazo por cualquier causa.**
- **No reducción de la mortalidad en shock séptico!!!.**

- 18 RCTs con 3364 pacientes.
- **No reducción de la mortalidad a corto plazo.**
- **Dosis 25-100mg/kg/d si disminuye la mortalidad a corto plazo!!!.**



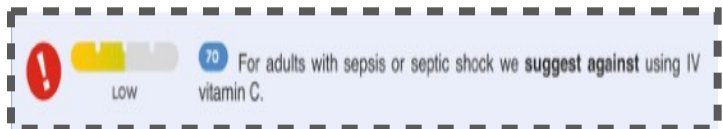
Liang et al. Critical Care (2023) 27:769
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04392-y> Critical Care

RESEARCH Open Access

The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials

Baofang Liang¹, Jianwei Su², Hanquan Shao¹, Huiying Chen⁴ and Baocheng Xie^{2*}

Antioxidantes (Vit C)



GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



“The results of ongoing RCTs may influence the quality of evidence and future updates of the guidelines”

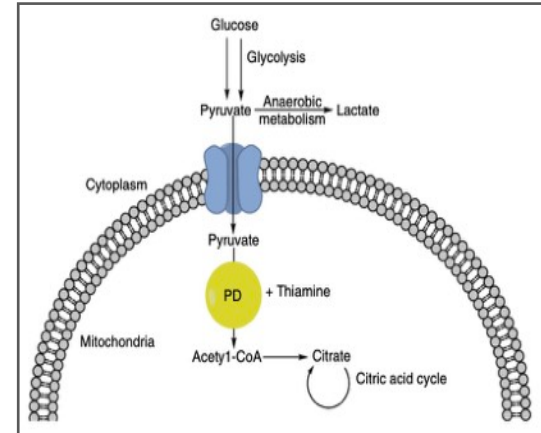


Acido ascórbico 25-100mg/kg/día IV
(1,5G c/6hrs)

???

Antioxidantes (Vit B1)

- ✓ Importante cofactor enzimático con rápido metabolismo.
- ✓ Deficiencia significativa en pacientes con sepsis/shock séptico.
- ✓ Su deficiencia incrementa la producción de ácido láctico.
- ✓ Cofactor del metabolismo de la Vit C.
- ✓ Efecto sinérgico en administración conjunta con corticoides y Vit C.



Belsky JB, Wira CR, Jacob V, Sather JE, Lee PJ. A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. Nutr Res Rev. 2018 Dec;31(2):281-290. doi: 10.1017/S0954422418000124. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29984680.

Antioxidantes (Vit B1)

Petsakul et al. *BMC Anesthesiology* (2020) 20:280
<https://doi.org/10.1186/s12871-020-01195-4>

BMC Anesthesiology

RESEARCH ARTICLE Open Access

Effects of thiamine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a prospective randomized controlled trial

Suttasinee Petsakul^{1,2*}, Sunthiti Morakul^{1,2}, Viratch Tangsujaritvijit^{1,4}, Parinya Kunawut^{1,5}, Pongsasit Singhatas^{1,6} and Pitsucha Sanguanwit^{1,7}



Review > *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 28;8:805199. doi: 10.3389/fmed.2021.805199. eCollection 2021.

Insights Into Thiamine Supplementation in Patients With Septic Shock

Nara Aline Costa¹, Amanda Gomes Pereira², Clara Sandra Araujo Sugizaki¹, Nayane Maria Vieira², Leonardo Rufino Garcia², Sérgio Alberto Rupp de Paiva², Leonardo Antonio Mamede Zornoff², Paula Schmidt Azevedo², Bertha Furlan Polegato², Marcos Ferreira Minicucci²

Su uso en monoterapia no se encuentra justificado por la evidencia científica, pero como parte de la reanimación metabólica si podría ser de utilidad.

> *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036. Epub 2016 Dec 6.

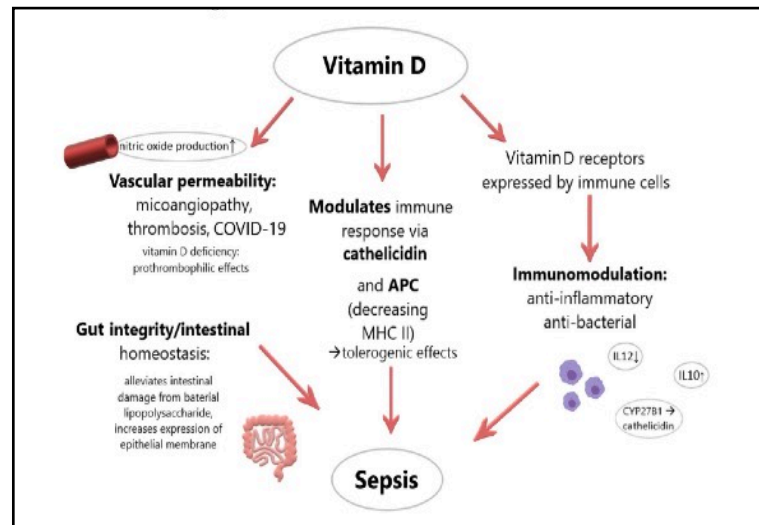
Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study

Paul E Marik¹, Vikramjit Khangoora², Racquel Rivera³, Michael H Hooper², John Catravas⁴

Tiamina 200mg/c-12hrs IM por 4 días.

Antioxidantes (Vit D)

- ✓ Importante regulador del metabolismo del Ca⁺.
- ✓ Hormona inmunomoduladora.
- ✓ Puede modular la permeabilidad capilar.
- ✓ Mantiene homeostasis intestinal y previene translocación bacteriana.
- ✓ Bajos niveles séricos aumentan la mortalidad en UCI.



Rossetti M, Martucci G, Starchl C, Amrein K. Micronutrients in Sepsis and COVID-19: A Narrative Review on What We Have Learned and What We Want to Know in Future Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 26;57(5):419. doi: 10.3390/medicina57050419. PMID: 33925791; PMCID: PMC8146527.

Antioxidantes (Vit D)

Biological Trace Element Research (2023) 201:5546–5560
<https://doi.org/10.1007/s12011-023-03620-4>

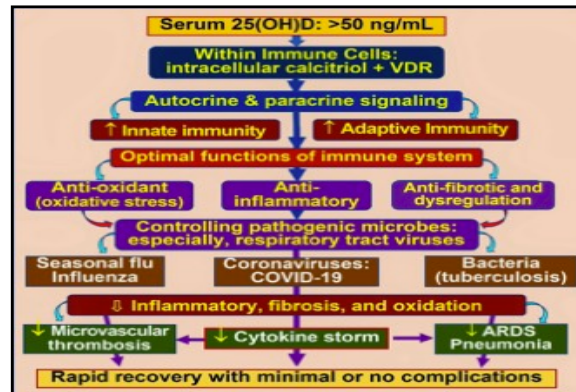
Mechanistic Insight into the role of Vitamin D and Zinc in Modulating Immunity Against COVID-19: A View from an Immunological Standpoint

Nuzhat Ahsan¹ · Mohammad Imran² · Yousuf Mohammed² · Fatme Al Anouti³ · Mohammad Idreesh Khan⁴ · Tanushree Banerjee⁵ · Mohd Adnan⁶ · Fauzia Ashfaq⁷ · Marek Kieliszek⁸ · Syed Amir Ashraf⁹ · Afrozul Haq¹⁰



Vit D3 70-130 UI/kg/día ~5000UI
50000-60000 UI semana.

Enteral & Parenteral.



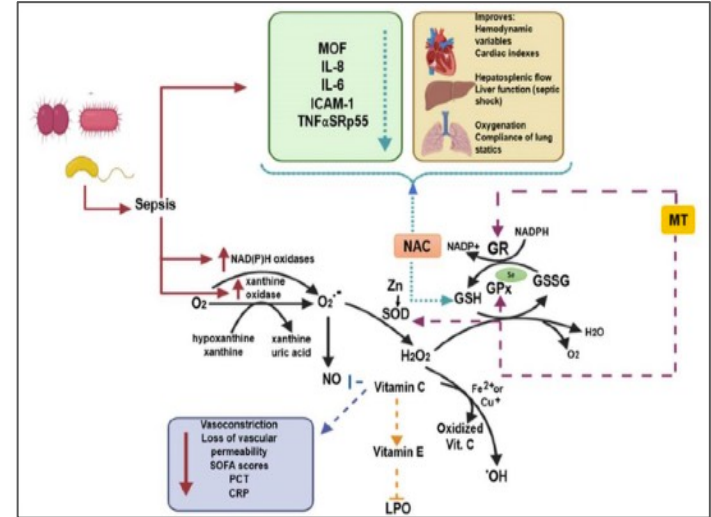
> Nutrients. 2022 Jul 21;14(14):2997. doi: 10.3390/nu14142997.

Rapidly Increasing Serum 25(OH)D Boosts the Immune System, against Infections-Sepsis and COVID-19

Sunil J Wimalawansa¹

Antioxidantes (Vit E)

- ✓ Alfa-tocoferol, potente antioxidante y antiinflamatorio.
- ✓ Modula la respuesta inflamatoria coordinada por macrófagos.
- ✓ Incrementa los niveles de thiols.
- ✓ Bloquea la peroxidación lipídica.
- ✓ Bajos niveles séricos aumentan la mortalidad en UCI.



Aisa-Alvarez A, Soto ME, Guarner-Lans V, Camarena-Alejo G, Franco-Granillo J, Martínez-Rodríguez EA, Gamboa Ávila R, Manzano Pech L, Pérez-Torres I. Usefulness of Antioxidants as Adjuvant Therapy for Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 17;56(11):619. doi: 10.3390/medicina56110619. PMID: 33213070; PMCID: PMC7698534.

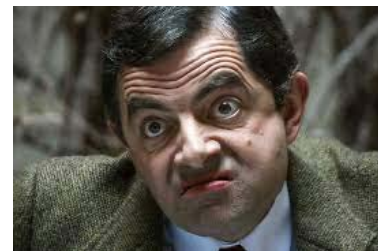
Antioxidantes (Vit E)

Evidencia muy limitada y dosis no definidas en Sepsis/Shock Séptico.

Randomized Controlled Trial > Cells. 2023 May 6;12(9):1330. doi: 10.3390/cells12091330.

Randomized Clinical Trial of Antioxidant Therapy Patients with Septic Shock and Organ Dysfunction in the ICU: SOFA Score Reduction by Improvement of the Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant System

Alfredo Aisa-Álvarez ^{1 2}, Israel Pérez-Torres ³, Verónica Guarner-Lans ⁴, Linaloe Manzano-Pech ³, Randall Cruz-Soto ⁵, Ricardo Márquez-Velasco ⁵, Sergio Casarez-Alvarado ⁵, Juvenal Franco-Granillo ¹, Marcela Elizabeth Núñez-Martínez ⁶, María Elena Soto ^{5 7}



> Front Nutr. 2021 Jun 16;8:648442. doi: 10.3389/fnut.2021.648442. eCollection 2021.

The Association Between Vitamin E Deficiency and Critically Ill Children With Sepsis and Septic Shock

Hongxing Dang ^{1 2 3}, Jing Li ^{1 2 3}, Chengjun Liu ^{1 2 3}, Feng Xu ^{1 2 3}

Antioxidantes (otros)

N-acetilcisteina (NAC) y Melatonina (MT).

- ✓ Reducen los niveles de citoquinas proinflamatorias.
- ✓ Potencian capacidad antioxidante entre ellos.
- ✓ Disminuyen el SOFA.
- ✓ NAC aumenta oxigenación tisular y función cardiaca.
- ✓ MT hormona órgano-protectora con función inmunomoduladora y antiinflamatoria.



Oligoelementos

- ✓ Importante cation intracelular.
- ✓ Cofactor enzimático.
- ✓ Bajos niveles séricos incrementan la secreción de citoquinas inflamatorias.
- ✓ Se relaciona con el desarrollo de CID en sepsis.
- ✓ Bajos niveles séricos aumentan la mortalidad y morbilidad en UCI.



Saglietti, F.; Girombelli, A.; Marelli, S.; Vetrone, F.; Balzanelli, M.G.; Tabae Damavandi, P. Role of Magnesium in the Intensive Care Unit and Immunomodulation: A Literature Review. *Vaccines* **2023**, *11*, 1122. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061122>

Oligoelementos (Mg⁺)

Tonai et al. *BMC Anesthesiology* (2022) 22:359
<https://doi.org/10.1186/s12871-022-01903-2>

BMC Anesthesiology

RESEARCH

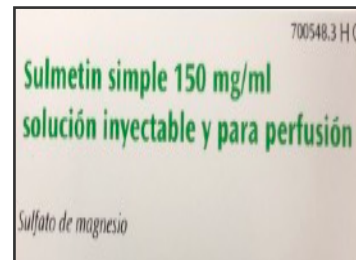
Open Access

Association between hypomagnesemia and coagulopathy in sepsis: a retrospective observational study



Ken Tonai^{*}, Shinshu Katayama, Kansuke Koyama, Naho Sata, Yoshihiro Tomioka, Hisashi Imahase and Shin Nunomiva

- UCI del Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston, MA, USA).
- 6052 pacientes.
- **Disminuye la mortalidad, tanto a corto plazo como la global.**
- **Marcadas limitaciones!!!**



BJA



British Journal of Anaesthesia, 131 (5): 861–870 (2023)

doi: 10.1016/j.bja.2023.08.005

Advance Access Publication Date: 7 September 2023

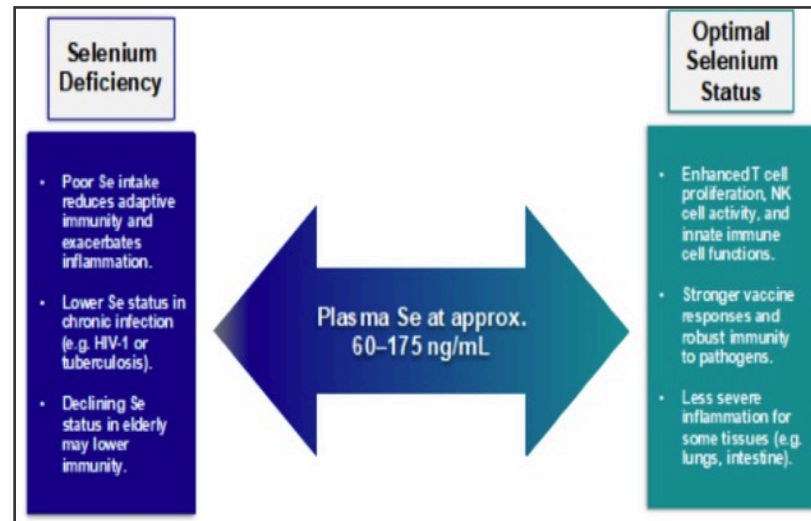
Critical Care

Association of magnesium sulfate use with mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective propensity score-matched cohort study

Wan-Jie Gu^{1,2,†}, Xiang-Jie Duan^{3,†}, Xiao-Zhu Liu^{4,†}, Yun Cen¹, Li-Yuan Tao⁵, Jun Lyu^{2,*} and Hai-Yan Yin^{1,*}

Oligoelementos (Se+)

- ✓ Nutriente esencial con efecto antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador.
- ✓ Se encuentra mayormente unido a glicoproteínas.
- ✓ Bajos niveles séricos aumentan la morbi-mortalidad en UCI.



Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018 Sep 1;10(9):1203. doi: 10.3390/nu10091203. PMID: 30200430; PMCID: PMC6163284.

Oligoelementos (Se+)

> Afr Health Sci. 2021 Mar;21(1):277-285. doi: 10.4314/ahs.v21i1.36.

The impact of selenium administration on severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials



Lin Kong^{1,2}, Qing Wu^{3,2}, Bo Liu^{4,2}

Systematic Review and Meta-Analysis



Medicine®

OPEN

**A meta-analysis of randomized controlled trials
Efficacy of selenium treatment for sepsis**

Shen... MD^{a,b}, Tian Tang, MD^{a,d}, Pengfei Guo, MD^a, Qing Zou, MD^a, Xiaoxiao Ao, MD^a, Lan Hu, PhD^a,
hD^{a,c,e}

STOP!

Su uso en sepsis/shock séptico no se encuentra justificado en adultos hasta la fecha!!!

 **nutrients**



Review

Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review

Elisabeth De Waele^{1,2,3,*}, Manu L.N.G. Malbrain^{1,3} and Herbert Spapen^{1,3}

Nutrition Research Reviews (2018), 31, 281-290
© The Authors 2018



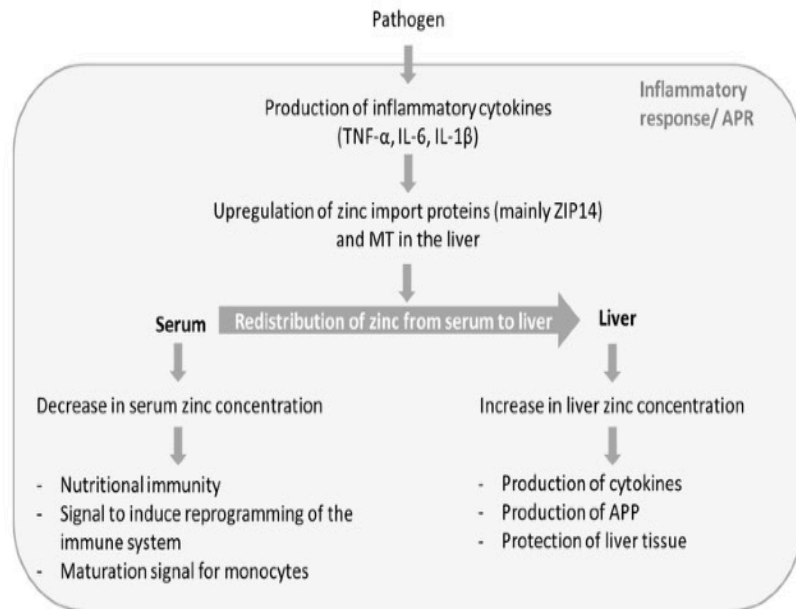
doi:10.1017/S0954422418000124

A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, L-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D

Justin B. Belsky^{1*}, Charles R. Wira¹, Vinitha Jacob¹, John E. Sather¹ and Patty J. Lee²

Oligoelementos (Zn⁺)

- ✓ Oligoelemento esencial que actúa como importante cofactor enzimático.
- ✓ Modula la producción de citoquinas proinflamatorias.
- ✓ Crucial importancia para el funcionamiento del sistema inmune.
- ✓ Bajos niveles séricos aumentan la incidencia de shock séptico y la mortalidad en UCI.



Alker W, Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 2018 Jul 27;10(8):976. doi: 10.3390/nu10080976. PMID: 30060473; PMCID: PMC6115943.

Oligoelementos (Zn+)

Meta-Analysis > *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Apr;32(7):1213-1218.

doi: 10.1080/14767058.2017.1402001. Epub 2017 Dec 12.

Efficacy of zinc supplementation for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis

Zhijun Tang¹, Zonghui Wei¹, Fei Wen¹, Yongde Wu¹



Su uso en sepsis/shock séptico no se encuentra justificado en adultos hasta la fecha!!!

 **nutrients** 

Article

Association of Trace Element Levels with Outcomes in Critically Ill COVID-19 Patients

Hannah Wozniak^{1,*}, Christophe Le Terrier^{1,†}, Steve Primmaz¹, Noémie Suh¹, Sébastien Lenglet², Aurélien Thomas^{2,3}, Nicolas Vuilleumier⁴, Sabrina Pagano⁴, Aude de Watteville¹, Silvia Stringhini⁵, Idris Guessous^{5,6}, Hervé Quintard¹, Claudia Paula Heidegger¹ and Jérôme Pugin¹

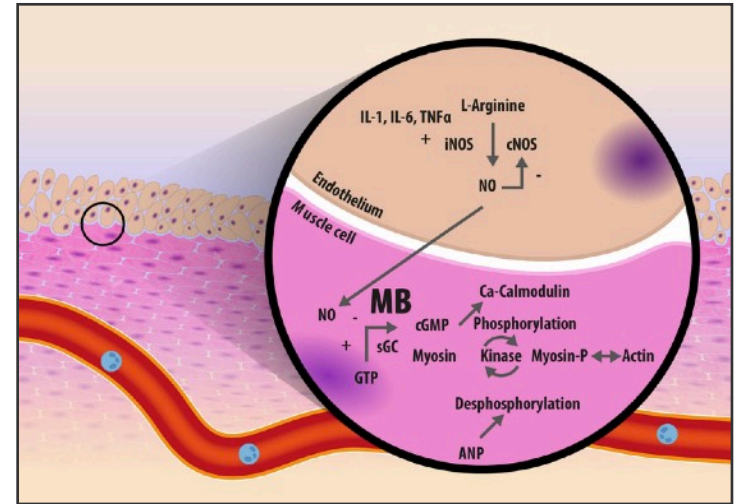
Review > *Antioxidants (Basel).* 2023 Oct 31;12(11):1942. doi: 10.3390/antiox12111942.

The Anti-Oxidative, Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Anti-Necroptotic Role of Zinc in COVID-19 and Sepsis

George Briassoulis¹, Panagiotis Briassoulis², Stavroula Ilija^{1,3}, Marianna Miliaraki³, Efrossini Briassouli⁴

Azul de Metileno

- ✓ Molécula aromática con usos médicos reportados desde 1800s.
- ✓ Antídoto de: intoxicación por cianuro + monóxido de carbono y tratamiento de metahemoglobinemia.
- ✓ Actual uso en shock distributivo por sus efectos sobre el NO y aumento de PAM.
- ✓ Perfil de seguridad adecuado aunque puede producir Síndrome serotoninérgico.



Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. J Med Toxicol. 2013 Sep;9(3):242-9. doi: 10.1007/s13181-013-0298-7. PMID: 23580172; PMCID: PMC3770994.

Azul de Metileno

Indian J Crit Care Med. 2023 Sep;27(9):669-674. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24535.

Can Use of Intravenous Methylene Blue Improve the Hemodynamics and Outcome of the Patients with Refractory Septic Shock? An Observational Study

Lalit Kumar Rajbanshi¹, Akriti Bajracharya¹, Batsalya Arjyal¹, Dikshya Devkota¹



Clinical Trial > Rev Invest Clin. 2021;73(3):190-198. doi: 10.29352/revistaclinica.2021.73.3.190-198

METHYLENE BLUE FOR TREATMENT OF HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS: A RANDOMIZED, CONTROLLED, OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL, PHASE 2

Daryoush Hamidi-Alamdari¹, Saied Hafizi-Lortfabaqi², Ahmad Bagheri-Moghaddam³, Hossain Safari⁴, Mshnaz Mozdourian⁵, Zahra Javidarabshahi⁵, Arash Peivandi-Yazdi⁵, Abass Ali-Zeraati⁶, Alireza Sedaghat⁵, Farid Poursadegh⁵, Fatemeh Barazandeh-Ahmadabadi², Marzieh Agheli-Rad², Seyed M Tavousi⁶, Shohreh Vojouhi⁷, Shahram Amini⁸, Mahnaz Amini⁵, Seyed Majid-Hosseini⁹, Ashraf Tavanace-Sani¹⁰, Amin Ghiabi¹¹, Shima Nabavi-Mahalli⁹, Negar Morovatdar¹², Omid Rajabi¹³, George Kollakos¹⁴

1-2mg/kg en bolo durante 30mins

Ibarra-Estrada et al. Critical Care (2023) 27:110
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04397-7>

Critical Care

RESEARCH

Open Access

Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial

Miguel Ibarra-Estrada^{1,2,3*}, Eduardo Kattan^{3,4}, Pavel Aguilera-González², Laura Sandoval-Plascencia⁵, Uriel Rico Jauregui¹, Carlos A. Gómez Partida¹, Iris X. Ortiz Macías¹, José A. López Pulgarín¹, Quetzalcóatl Chávez-Peña¹, Julio C. Mijangos-Méndez¹, Guadalupe Aguirre-Avalos¹ and Glenn Hernández^{3,4†}

- RCT en Hospital Civil Fray Antonio Alcalde (Mexico).
- 91 pacientes.
- **Disminuye el consumo de vasopresores así como la estadía, tanto en UCI como la hospitalaria.**
- **Marcadas limitaciones y No REDUCE MORTALIDAD!!!**

Conclusiones

- ✓ La reanimación metabólica pudiese ser una alternativa útil en los pacientes con sepsis/shock séptico.
- ✓ Los corticoides, de acuerdo a la evidencia actual, se encuentran recomendados en todo paciente con requerimiento de vasopresores.
- ✓ La Hidrocortisona a dosis de 200mg/día, es la alternativa mas estudiada y factible como corticoide a utilizar.
- ✓ Añadir Fludrocortisona a otro corticoide en shock séptico, parece ser recomendable.
- ✓ El uso de Vitamina C a altas dosis podría resultar atractivo en sepsis/shock séptico.

Conclusiones

- ✓ La suplementación con Tiamina estaría justificada, tanto si existe deficiencia, como parte de la reanimación metabólica.
- ✓ Se necesita mas evidencia para justificar el uso de Vit D sin deficiencia comprobada.
- ✓ A la luz de los conocimientos actuales no esta justificado el uso de Vit E en sepsis/shock séptico.
- ✓ La administración de MgSO₄ en la sepsis/shock séptico podría estar indicada en un futuro próximo, pendiente aun de definirse pauta de tratamiento.

Conclusiones

- ✓ A la luz de los conocimientos actuales no esta justificada la suplementación con Selenio en adultos con sepsis/shock séptico en nuestro entorno.
- ✓ La suplementación con Zinc en adultos sin deficiencias comprobadas no se encuentra avalada.
- ✓ Debido a utilidad de tratamiento con Zinc en pediátricos con sepsis/shock séptico podría en un futuro extrapolarse a adultos.
- ✓ La administración de Azul de Metileno en shock séptico esta indicada cuando hay pobre respuesta a vasopresores.

Bibliografía

1. Kamath, S.; Hammad Altaq, H.; Abdo, T. Management of Sepsis and Septic Shock: What Have We Learned in the Last Two Decades? *Microorganisms* 2023, 11, 2231. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092231>.
2. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, Centofanti JE, Hylander Møller M, Nunnaly ME, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Aug 22;132(7-8):16290. doi: 10.20452/pamw.16290. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791800.
3. Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radic Biol Med.* 1997;23(5):768-74. doi: 10.1016/s0891-5849(97)00059-2. PMID: 9296454.
4. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, Radella F, Garcia I, Maier RV. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):814-22. doi: 10.1097/0000658-200212000-00014. PMID: 12454520; PMCID: PMC1422648.
5. 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 Jun;151(6):1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27940189.
6. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang DH, Suh GJ, Kim T, Kim YJ, Kim S, Cho H, Jo IJ, Chung SP, Choi SH, Shin TG, Kim WY; Korean Shock Society (KoSS). Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med.* 2020 Nov;46(11):2015-2025. doi: 10.1007/s00134-020-06191-3. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780166; PMCID: PMC7417779.
7. Kato T, Mizuno T, Nakanishi M, Lee JK, Yamada S, Tsuboi N, Takahashi K. Efficacy of Ascorbic Acid, Thiamine, and Hydrocortisone Combination Therapy: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *In Vivo.* 2023 May-Jun;37(3):1236-1245. doi: 10.21873/invivo.13200. PMID: 37103081; PMCID: PMC10188022.

Bibliografía

8. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, Gong J, Doshi PB, Grossestreuer AV, Andersen LW, Ngo L, Sherwin RL, Berg KM, Chase M, Cocchi MN, McCannon JB, Hershey M, Hilewitz A, Korotun M, Becker LB, Otero RM, Uduman J, Sen A, Donnino MW; ACTS Clinical Trial Investigators. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 18;324(7):642-650. doi: 10.1001/jama.2020.11946. PMID: 32809003; PMCID: PMC7435341.
9. Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO, Shible A, Mitwally H, Akkari AR, Elbuzidi A, Bintaher A, Hashim A, Abdelrahim M, Afzal M, El-Enany R, El-Hamid M, Bakdach D, Karic E, Shehata A, Ibrahim AS, Lance M, Hssain AA, Hassan I. EVALUATION OF HYDROCORTISONE, VITAMIN C, AND THIAMINE FOR THE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (THE HYVITS TRIAL). *Shock*. 2023 May 1;59(5):697-701. doi: 10.1097/SHK.0000000000002110. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36870070; PMCID: PMC10125121.
10. Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, Yu JQ, Shao J, Gu XH. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care*. 2022 Sep 28;26(1):295. doi: 10.1186/s13054-022-04175-x. PMID: 36171582; PMCID: PMC9520942.
11. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, Deane AM, Shehabi Y, Hajjar LA, Oliveira G, Udy AA, Orford N, Edney SJ, Hunt AL, Judd HL, Bitker L, Cioccarri L, Naorungroj T, Yanase F, Bates S, McGain F, Hudson EP, Al-Bassam W, Dwivedi DB, Peppin C, McCracken P, Orosz J, Bailey M, Bellomo R; VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):423-431. doi: 10.1001/jama.2019.22176. PMID: 31950979; PMCID: PMC7029761.
12. Park, Y.J.; Lee, M.J.; Bae, J.; Lee, J.H.; Lee, H.A.R.; Mun, S.; Kim, Y.-s.; Yune, C.J.; Chung, T.N.; Kim, K. Effects of Glucocorticoid Therapy on Sepsis Depend Both on the Dose of Steroids and on the Severity and Phase of the Animal Sepsis Model. *Life* **2022**, *12*, 421. <https://doi.org/10.3390/life12030421>.
13. Vincent JL. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104318. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104318. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36470828; PMCID: PMC9782815.
14. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors*. 2009 Jan-Feb;35(1):5-13. doi: 10.1002/biof.7. PMID: 19319840; PMCID: PMC2767105.

Bibliografía

15. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014 Aug 6;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x. PMID: 25185110; PMCID: PMC4423646.
16. Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2009 Aug;157(7):1097-110. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x. Epub 2009 Jun 5. PMID: 19508394; PMCID: PMC2743829.
17. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Feb;31(1):55-60. doi: 10.1097/ACO.0000000000000549. PMID: 29176375; PMCID: PMC5996765.
18. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016 Apr-Jun;5(2):94-100. doi: 10.4103/2279-042X.179569. PMID: 27162802; PMCID: PMC4843590.
19. Muhammad, M.; Jahangir, A.; Kassem, A.; Sattar, S.B.A.; Jahangir, A.; Sahra, S.; Niazi, M.R.K.; Mustafa, A.; Zia, Z.; Siddiqui, F.S.; et al. The Role and Efficacy of Vitamin C in Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Respir. Med.* **2022**,*90*,281–299. <https://doi.org/10.3390/arm90040038>.
20. Feng F, Yang H, Yang W, Li M, Chang X, Chen Y. Effect of vitamin C in critically ill patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Sci Prog*. 2021 Jan-Mar;104(1):36850421998175. doi: 10.1177/0036850421998175. PMID: 33787414; PMCID: PMC10358524.
21. Brown J, Robertson C, Sevilla L, Garza J, Rashid H, Benitez AC, Shipotko M, Ali Z. A Systematic Review and Meta-Analysis on Possible Role of Vitamin C in Sepsis. *Cureus*. 2022 Dec 23;14(12):e32886. doi: 10.7759/cureus.32886. PMID: 36699754; PMCID: PMC9867929.
22. Scholz SS, Borgstedt R, Ebeling N, Menzel LC, Jansen G, Rehberg S. Mortality in septic patients treated with vitamin C: a systematic meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Jan 6;25(1):17. doi: 10.1186/s13054-020-03438-9. PMID: 33407793; PMCID: PMC7787590.
23. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017 Jun 17;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624. PMID: 28629136; PMCID: PMC5490603.

Bibliografía

24. Meng JB, Hu MH, Zhang M, Hu GP, Zhang W, Hu SJ. The Correlation Between Whole Blood Copper (Cu), Zinc (Zn) Levels and Cu/Zn Ratio and Sepsis-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction (SILVSD) in Patients with Septic Shock: A Single-Center Prospective Observational Study. *Int J Gen Med*. 2021 Oct 27;14:7219-7234. doi: 10.2147/IJGM.S335348. PMID: 34737617; PMCID: PMC8558506.
25. Banupriya N, Bhat BV, Vickneshwaran V, Sridhar MG. Effect of zinc supplementation on relative expression of immune response genes in neonates with sepsis: A preliminary study. *Indian J Med Res*. 2020 Sep;152(3):296-302. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_557_18. PMID: 33107490; PMCID: PMC7881824.
26. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol*. 2013 Sep;9(3):242-9. doi: 10.1007/s13181-013-0298-7. PMID: 23580172; PMCID: PMC3770994.
27. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, Brienza N, Paladini A, Varrassi G. Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Sep;37(9):3692-3706. doi: 10.1007/s12325-020-01422-x. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32705530; PMCID: PMC7444404.
28. Belletti A, Musu M, Silvetti S, Saleh O, Pasin L, Monaco F, et al. (2015) Non-Adrenergic Vasopressors in Patients with or at Risk for Vasodilatory Shock. A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE* 10(11): e0142605. doi:10.1371/journal.pone.0142605.



Gracias.