



## COMENTARIOS DE ARTÍCULOS

## Cóctel de Marik o Terapia HAT (Hidrocortisona, Vitamina C y Tiamina) en sepsis. Revisión crítica y controversias actuales a propósito de un caso.

**Artículo original:** Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151(6):1229-1238. ([PubMed](#))

*Cortiñas Sáenz M, Ruivo González D, García Orrego A, Santiago Martín J.*

*Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería.*

### Resumen

Marik et al (2017) proponen que la combinación de hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina por vía intravenosa (terapia HAT) es una terapia efectiva para la sepsis. Se basa en un concepto de actuación a través de diversas dianas moleculares que interactúan en múltiples componentes de la respuesta del huésped a agentes infecciosos, regulan la respuesta inmune y evitan la progresión de la sepsis a disfunción multiorgánica y muerte. Paul Marik sugiere que este protocolo es curativo para la sepsis. Esta terapia se aboga por ser una combinación de agentes fácilmente disponibles, seguros y baratos. El protocolo Marik ha sido adoptado por unidades de cuidados críticos de todo el mundo. Un reciente estudio multicéntrico (Vitamins-2020) proporciona evidencias de que esta combinación no es superior al uso aislado de hidrocortisona.

### Introducción



Marik et al (2017) proponen que la combinación de hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina por vía intravenosa (terapia HAT) es una terapia efectiva para la sepsis. Se basa en un concepto de actuación a través de diversas dianas moleculares que interactúan en múltiples componentes de la respuesta del huésped a agentes infecciosos, regulan la respuesta inmune y evitan la progresión de la sepsis a disfunción

multiorgánica y muerte. Paul Marik sugiere que este protocolo es curativo para la sepsis. Esta terapia se aboga por ser una combinación de agentes fácilmente disponibles, seguros y baratos. El protocolo Marik ha sido adoptado por unidades de cuidados críticos de todo el mundo. Un reciente estudio multicéntrico (Vitamins-2020) proporciona evidencias de que esta combinación no es superior al uso aislado de hidrocortisona.

La mortalidad por sepsis ha disminuido en los últimos años tras la implantación de una serie de estrategias (Tabla 1), pero no existe actualmente un tratamiento considerado óptimo (1).

Por otro lado, el déficit de vitamina C y tiamina es común en el paciente séptico (2, 3).

Tabla 1. TRATAMIENTO ESTÁNDAR DE SEPSIS.	
1	Realizar quick SOFA, medición de niveles de lactato para guiar la resucitación, procalcitonina y cultivos microbiológicos seriados.
2	Antibioterapia empírica de amplio espectro. Estrategias de escalonamiento.
3	Control del foco infeccioso.
4	Terapia de fluidos (30 mL/Kg de cristaloideos balanceados).
5	Estrategias de protección pulmonar.
6	Noradrenalina vasopresor de elección. (Papel vasopresina)
7	Hidrocortisona 50 mg / 6 horas si mala respuesta a fluidos-vasopresores.
8	Transfusión solo si hemoglobina < 7 gr/dL.
9	Control de glucemia (< 180 mg/dL).
10	Uso limitado de agentes sedantes.
11	Empleo precoz si es posible de nutrición enteral.
12	Profilaxis tromboembólica.

Tabla 1. Fuente: autores.

Precisamente porque no existe un tratamiento óptimo, la mortalidad del shock séptico sigue siendo elevada (20-35%).

## Resultados

Marik PE et al (4) publican en el año 2016 un trabajo retrospectivo y observacional constatando una importante efectividad (diferencia absoluta de mortalidad del 31,9% con un NNT 3) de un protocolo específico para la sepsis. Este protocolo tiene la ventaja adicional de ser barato (10,82 € por día), seguro y estar disponible con facilidad en todo el mundo (Tabla 2 y 3).

Debemos destacar la incompatibilidad fisicoquímica para la administración conjunta de hidrocortisona y tiamina (5).

Tabla 2. PROTOCOLO MARIK (TERAPIA HAT).					
FARMACO	DOSES	VIA	INTERVALO	DURACIÓN	PRECIO (Día)
Vitamina C	1,5 gr	IV	6 horas	4 días	3,60 €
Hidrocortisona	50 mg	IV	6 horas	7 días	5,30 €
Tiamina	200 mg	IV	12 horas	4 días	1,92 €

*Este protocolo se debe asociar al tratamiento estándar de la sepsis. La duración puede ser en ocasiones hasta el alta en la unidad, con una disminución gradual del esteroide durante 72 horas. Precios obtenidos del sistema integrado de gestión logística del Servicio Andaluz de Salud (Enero-2020).*

Tabla 2. Fuente: autores.

Tabla 3. RESULTADOS PROTOCOLO MARIK et al o TERAPIA HAT <sup>1</sup> .			
OBJETIVOS	Grupo Control	Grupo HAT	p
<b>Primario.</b>			
* Mortalidad	40,4 %	8,5 %	< 0,001
<b>Secundarios.</b>			
* Duración Vasopresores.	54,9 ± 28,4	18,3 ± 9,8	< 0,001
* Delta SOFA a 72 horas.	0,9 ± 2,7	4,8 ± 2,4	< 0,001
* Terapias de Reemplazo Renal.	37%	10%	0,02
* Delta-Procalcitonina.	33,9%	86,4%	<0,001

*Duración de vasopresores estimado en horas. Delta de Procalcitonina: PCT Inicial - PCT 72 horas/PCT Inicial x 100.*

Tabla 3. Fuente: autores.

## Comentarios

Por una parte, los autores defienden la inocuidad del tratamiento ya que es una combinación de esteroides y vitaminas. Esta afirmación no la podemos considerar cierta del todo, ya que existen controversias en el beneficio del uso de esteroides en la sepsis (6). El uso de dosis bajas de esteroides puede conllevar eventos adversos como hiperglucemia, hipernatremia e inmunodepresión (7). Un ensayo piloto aleatorizado muestra que la administración de tiamina en pacientes con shock séptico con niveles elevados de lactato, disminuye la aparición de fallo multiorgánico (particularmente fallo renal) y la mortalidad en pacientes con déficit de tiamina basal (8,9). Por otra parte, dos pequeños ensayos aleatorizados con ácido ascórbico versus placebo en sepsis han demostrado mejoría de los resultados clínicos (10,11). Recientemente se han publicado los resultados de la infusión de vitamina C en el tratamiento de la lesión pulmonar aguda (Citris-ALI) a dosis de 200 mg/Kg/día con una notable polémica en la interpretación de los resultados, pero sin evidenciar efectos adversos a pesar de su elevada dosificación (12).

La dosis exacta de vitamina C no es conocida. Algunos autores postulan que no debe ser superior a 6 gr para evitar el riesgo de conversión a cristales de oxalato y aparición de fallo renal. Para la eliminación de este metabolito es necesaria la presencia de tiamina para su conversión acuosa (13). Hudson et al (14) muestran que dosis de 1,5 gr/6 horas son suficientes para restaurar los niveles de vitamina C en pacientes en shock séptico. Muhlofer et al (15) exponen que dosis de 7,5 gramos diarios de vitamina C no poseen efecto prooxidante.

Por último, Kim et al (16) publican la existencia de subfenotipos sépticos y una mejor respuesta al protocolo de Marik en aquellos pacientes con un subfenotipo “hiperinflamatorio” basado en el recuento leucocitario y temperatura corporal.

Este cocktail antiinflamatorio podría evitar situaciones de inflamación, inmunosupresión persistente y presencia de un síndrome catabólico crónico (2). Este protocolo tendría efectos sinérgicos que revierten el shock vasoplégico limitando la duración del tratamiento con vasopresores, lo que reduciría una posible isquemia de órganos. En la figura 1 se expone las posibles vías de actuación del protocolo Marik.

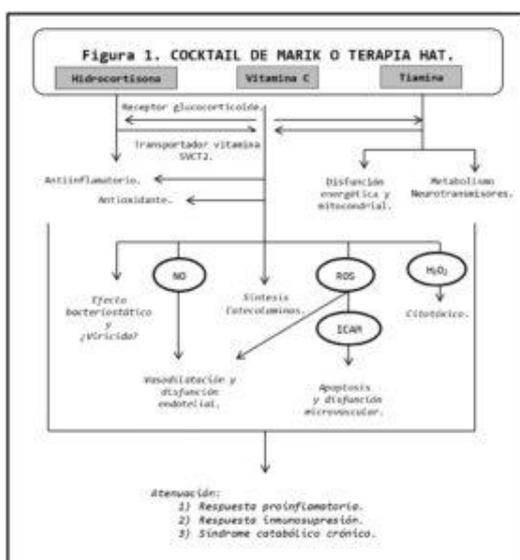


Figura 1. (Fuente: Open Source)

Los resultados preliminares fueron alentadores, pero debemos actuar con precaución, al recordar ejemplos del pasado donde se falló en la replicación y validación externa de resultados previos (terapia dirigida por objetivos, control glucémico estricto, proteína C activada, etc.). Trabajos que parecían inocuos en el pasado como el control estricto de la glucemia se demostraron perjudiciales para nuestros pacientes. Marik PE indica que un inicio tardío y medidas bien establecidas como la resucitación energética de fluidos

disminuyen la efectividad del cocktail (2). Por tanto, son necesarios y se están desarrollando en la actualidad ensayos prospectivos, aleatorizados y multicéntricos (Tabla 4) para validar estos resultados (17, 18).

Tabla 4. PROTOCOLO ESTUDIO MULTICENTRICO (NCT03389555).

FARMACO	DOSIS	VIA	INTERVALO	DURACION
Vitamina C	2,5 gr	IV	6 horas	4 días
Hidro-cortisona	50 mg	IV	6 horas	4 días
Tiamina	100 mg	IV	6 horas	4 días

*Este protocolo se debe asociar al tratamiento estándar de la sepsis. La duración puede ser en ocasiones hasta el alta en la unidad, pero siempre inferior a 10 días.*

Tabla 4. Fuente: autores.

Trabajos recientes muestran resultados favorables en la mortalidad a 28 días con una dosis acumulativa de hidrocortisona superior a 1.000 mg y con su brusca interrupción (3), que no se cumple con los protocolos mencionados anteriormente, por lo que se necesitan investigaciones sobre la posología y duración de este tratamiento. Varios trabajos demuestran pobres resultados con la administración de vitamina C en monoterapia en diversos regímenes posológicos. Actualmente se postula que en situaciones de SDRA por COVID-19 en etapas tempranas y si coexisten una elevación de biomarcadores inflamatorios se podría emplear altas dosis de vitamina C (protocolo 5) por su efecto prooxidante y atenuar la acumulación de neutrófilos en la tormenta de citoquinas. Se está realizando un estudio (Identificación: NCT04264533) con una dosis de 24 g/24 horas durante 7 días.

Tabla 5. PROTOCOLO en COVID-19.

FARMACO	DOSIS	VIA	INTERVALO	DURACION
Vitamina C	2-2,5 gr	IV	6 horas	5 días
Sulfato Zinc	220 mg	SNG	24 horas	5 días
Tiamina	100 mg	IV	6 horas	5 días

*Contraindicado en déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.*

Tabla 5. Fuente: autores.

Las terapias basadas en trabajos retrospectivos y en hipótesis guiadas por la lógica solo deben considerarse cuando no hay otras alternativas y por

tanto, consideramos que esta terapia no puede ser empleada de forma rutinaria en nuestras unidades. Por consenso médico en nuestra unidad, se decidió iniciar el protocolo de Marik como tratamiento compasivo de forma tardía (36 horas tras ingreso) en el caso clínico que exponemos a continuación por varias razones:

1) Paciente joven (59 años) con alta comorbilidad hepática asociada en situación de shock séptico en tratamiento antibiótico empírico (imipenem, levofloxacino, linezolid y anidulafungina) con altos requerimientos de vasopresores (noradrenalina y adrenalina) en ventilación mecánica por fallo respiratorio hipoxémico.

2) Mala evolución desde el ingreso.

3) Niveles elevados de lactato a pesar de resucitación energética con fluidos y vasopresores guiada mediante monitorización hemodinámica avanzada tipo termodilución, ecografía pulmonar y ecocardiografía.

4) Probable subtipo fenotípico hiperinflamatorio (temperatura mantenida de 40,5°C).

En la Tabla 6 se expone la variación de diversos parámetros analíticos desde el ingreso en nuestra Unidad de Reanimación. Se realizaron mediciones seriadas de cortisol, tiamina y vitamina C. Nuestro delta de procalcitonina fue de un 78%. El paciente fue finalmente exitus letalis a los 5 días de su ingreso en la unidad.

Tabla 6. VALORES ANALÍTICOS DURANTE INGRESO EN UNIDAD DE REANIMACIÓN.

	Días de ingreso.					
	Basal	1	2	3	4	5
Creatinina.	0,94	1,99	2,83	2,86	3,57	2,53
Urea.	80	113	140	127	126	84
Bilirrubina.	6,77	8,45	10,51	12,61	14,89	14,46
GOT.	123	133	1721	7212	9087	7637
GPT.	81	66	443	1404	1672	1547
GGT.	373	278	233	185	149	164
FA.	142	150	316	-	504	546
LDH.	537	548	12441	-	11330	-
Leucocitos.	7600	9300	11100	9520	10030	71600
PCR.	20,11	23,15	24,36	19,02	11,34	9,82
Procalcitonina.	-	64,08	34,90	20,37	13,63	6,12
Lactato.	3,21	4,51	11,22	7,23	16,12	18,23
Hemoglobina.	10,3	9,6	9,1	8,5	6,9	7,8
Plaquetas.	54000	34600	36500	26700	18500	26600
TP normalizado.	1,58	1,74	1,98	2,91	3,85	3,44
Ratio TPTa.	1,03	1,18	1,35	1,56	1,45	1,41
Cortisol.	-	7,94	56,1	61,6	-	-
Tiamina.	-	5,3	7,4	6	-	-
Vitamina C	-	0,15	3,33	0,74	-	-
SOFA	13	14	15	14	19	17

Valores de referencia de cortisol (6,7-22,6 µg/dl), Tiamina (2-7,2 µg/dl) y Vitamina C (0,4-2 mg/dl).  
SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Tabla 6. Fuente: autores.

En enero del 2020 se han publicado los resultados del estudio multicéntrico VITAMINS donde no se hallan diferencias respecto al uso de vasopresores, ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal y mortalidad a los 28 días de tratamiento con protocolo Marik respecto al empleo de solo hidrocortisona en el shock séptico (19). Esta última evidencia, añadida a los 13 estudios realizados en 10 países con altas dosis de vitamina C asociada o no a tiamina e hidrocortisona, parecen confirmar la ausencia de beneficios significativos en la mortalidad de pacientes con sepsis y shock séptico. Ante estos resultados, Marik PE ha replicado que la terapia en el trabajo de Fujii et al se inicia de forma tardía. Por lo tanto, esperaremos con interés los próximos resultados del estudio multicéntrico “The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS)” para añadir un poco de luz en este interesante debate, aunque probablemente deberá ser refrendado o refutado en un futuro con nuevos trabajos.

## Bibliografía

1. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surg Infect (Larchmt) 2018; 19(2):117-125. ([PubMed](#))
2. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrrens J, Shaw GM.

- Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017; 21(1):300. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y. ([PubMed](#))
3. Marik PE. Patterns of Death in Patients with Sepsis and the Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine to Prevent These Deaths. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19(8):812-820. ([PubMed](#))
  4. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151(6):1229–1238. ([PDF](#))
  5. Marsilio NR, Silva Dd, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. Incompatibilidades medicamentosas em centro de tratamento intensivo adulto de um hospital universitário. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28(2):147–153. ([PMC](#))
  6. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Nov 1; 316(17):1775-1785. ([PubMed](#))
  7. Lin LL, Gu HY, Luo J, Wang L, Zhang C, Niu YM, Zuo HX. Impact and beneficial critical points of clinical outcome in corticosteroid management of adult patients with Sepsis: Meta-Analysis and GRADE Assessment. *Front Pharmacol* 2019 Sep 24; 10:1101. doi: 10.3389/fphar.2019.01101. eCollection 2019. ([HTML](#))
  8. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44(2):360–367. ([PubMed](#))
  9. Moskowitz A, Andersen LW, Cocchi MN, Karlsson M, Patel PV, Donnino MW. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(5):737–741. ([PubMed](#))
  10. Fowler AA, 3rd, Syed AA, 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; 12:32. ([PubMed](#))
  11. 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; 5(2):94–100. ([PMC](#))
  12. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, 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 1; 322(13):1261-1270. ([PubMed](#))
  13. Mitchell AB, Ryan TE, Gillion AR, Wells LD, Muthiah P. Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock. *Am J Med* 2019 Aug 28. pii: S0002-9343(19)30699-0. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.054. ([PubMed](#))
  14. Hudson EP, Collie JT, Fujii T, Luethi N, Udy AA, et al. Pharmacokinetic data support 6-hourly dosing of intravenous vitamin C to critically ill patients with septic shock. *Crit Care Resusc* 2019; 21(4):236-42. ([PubMed](#))
  15. Mühlhölfer A, Mrosek S, Schlegel B, Trommer W, Rozario F, Böhles H, et al. High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(8):1151-8. ([PubMed](#))
  16. Kim WY, Jung JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY. Subphenotypes in Patients with Septic Shock Receiving Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine: A Retrospective Cohort Analysis. *Nutrients* 2019; 11(12). pii: E2976. doi: 10.3390/nu11122976. ([PubMed](#))
  17. Moskowitz A, Yankama T, Andersen LW, Huang DT, Donnino MW, Grossestreuer AV; ACTS Clinical Trial Investigators. Ascorbic Acid, Corticosteroids and Thiamine in Sepsis (ACTS) protocol and statistical analysis plan: a prospective, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open* 2019; 17; 9(12):e034406. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034406. ([PubMed](#))
  18. Hager DN, Hooper MH, Bernard GR, Busse LW, Ely EW, Fowler AA, et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a

prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials* 2019; 5; 20(1):197. doi: 10.1186/s13063-019-3254-2.

([PubMed](#))

19. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al; 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 Jan 17. doi: 10.1001/jama.2019.22176. ([PubMed](#))

---

**Correspondencia al autor**

*Manuel Cortiñas Sáenz*

[mcortinassaenz@gmail.com](mailto:mcortinassaenz@gmail.com)

*FEA Anestesiología y Reanimación.*

*Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería.*

---

Aceptado para el blog en septiembre de 2021

