

Uso de catecolaminas en el paciente séptico. ¿Es momento de comenzar a “descatecolaminizar”?

Use of catecholamines in the septic patient. Is it time to start “decatecholaminizing”?

Daniela Arriagada Santis^a, Alejandro Donoso Fuentes^a

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago, Chile.

Sr. Editor,

Frente a un paciente con shock séptico y, especialmente si evoluciona hacia la condición de “refractario” (SSR), la existencia de hipotensión arterial originada principalmente por la disminución del tono arterial (hipotensión arterial diastólica), da inicio a un incremento progresivo de la dosis del vasopresor empleado (catecolamina), habitualmente norepinefrina (NE) dado su efecto beneficioso sobre el reservorio venoso y la perfusión orgánica, hasta alcanzar niveles potencialmente tóxicos, a la espera de un estado relativamente resistente a las catecolaminas para luego pasar al siguiente vasopresor.

En primer lugar, el concepto actual de SSR es peligroso y elusivo pues no cuenta con una definición consensuada y se basa en alcanzar una determinada dosis (generalmente “muy alta”) de NE o un puntaje de vasoactivos equivalente que objetiva la carga de catecolaminas empleadas (sumatorio de vasopresores). Además, las definiciones propuestas no incorporan la dinámica de tiempo ni el componente de suficiencia de perfusión.

El objetivo de este aumento en la dosificación es lograr individualizar una determinada presión arterial media (PAM), la cual es reflejo de la presión “aguas arriba” para la mayoría de los órganos vitales, sin embargo, el costo de esta conducta no es inocuo¹.

Las catecolaminas pueden modificar las variables macrohemodinámicas sin afectar el flujo microcirculatorio (pérdida de la coherencia hemodinámica)². Igualmente, es importante considerar factores genéticos, metabólicos y neuroendocrinos³ que pueden influir, en ocasiones, en la escasa respuesta observada en el paciente (resistencia a catecolaminas). Estos fármacos presentan numerosos efectos biológicos “no hemodinámicos” dada su amplia distribución de sus receptores. En estados de shock, las catecolaminas exacerbaban el hipermetabolismo al promover la hiperglicemia, resistencia a la insulina e hiperlactatemia, aumentando las demandas de oxígeno, lo que conlleva a un mayor daño orgánico. En las mitocondrias, las catecolaminas pueden promover su desacoplamiento (inhibición de la respiración mitocondrial) a través de la aceleración de la vía glucolítica o mediante su autooxidación, contribuyendo a la progresión de la disfunción mitocondrial y la exacerbación del estrés oxidativo dado que los mecanismos antioxidantes, tales como glutatión o superóxido dismutasa, se saturan. De esta manera, las intervenciones terapéuticas basadas en catecolaminas inciden en los proveedores de energía incrementando el estado hipermetabólico y, al mismo tiempo, aumentan directamente la formación de radicales agravando el daño estructural y funcional de la mitocondria. Los datos en humanos sobre la disfunción mitocondrial inducida por catecolaminas

Correspondencia:
Daniela Arriagada Santis
daniasc@yahoo.com

son limitados, lo que dificulta determinar fármacos vasoactivos adecuados para restablecer la presión de perfusión y, asimismo, reducir los efectos metabólicos secundarios⁴.

Los efectos inmunológicos de las catecolaminas también han sido de interés. Se han descrito efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, sin embargo, la evidencia actual indica contundentemente un efecto inmunosupresor, demostrado por aumento de la linfopenia, desequilibrio linfocitos T *helper* (Th1/Th2) y poseer propiedades promotoras del crecimiento bacteriano. Además, aumentan el riesgo de daño endotelial debido a la degradación del glicocáliz ocasionada por una mayor actividad de proteínas ancladas en la membrana, que pertenecen a la familia de las metaloproteinasas⁵.

Finalmente, ante la exposición prolongada a altas dosis de catecolaminas, los receptores adrenérgicos experimentan una regulación negativa y desensibilización y, en consecuencia, algunos pacientes pueden desarrollar una respuesta inadecuada¹. Teóricamente, la administración de β -bloqueadores puede revertir este efecto al inducir la regulación positiva de los receptores adrenérgicos y mejorar la sensibilidad de éstos⁶.

En los últimos años, se ha puesto la mirada en un interesante concepto conocido como estrategia de “descatecolaminización” del paciente séptico siendo su propósito reemplazar parcial o totalmente estos fármacos para prevenir los efectos de una excesiva carga adrenérgica ($> 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) de NE⁷. Como parte de esta idea, se han propuesto diversas estrategias para

disminuir el estrés adrenérgico (endógeno y exógeno). (Tabla 1).

Adicionar otros agentes vasopresores no catecolaminérgicos en forma oportuna, mientras el entorno fisiológico aún es favorable, es parte de lo que se considera una terapia multimodal. La incorporación de fármacos como vasopresina⁸, azul de metileno (sin efecto vasoconstrictor *per se*, si no que contrarresta el efecto vasodilatador del óxido nítrico)⁹ y la remoción extracorpórea de citoquinas como medida de atenuación de la respuesta inflamatoria, son los empleados con mayor frecuencia en esta estrategia de disminución de la carga de catecolaminas en el paciente crítico.

En un futuro, en lugar de administrar el mismo vasopresor en dosis creciente, debería realizarse una terapia individualizada basada en su fase fisiopatológica, conforme a la disponibilidad de biomarcadores relevantes (péptidos circulantes) o mediante la detección de polimorfismo genéticos que indiquen qué receptor es el más deficiente, para así elegir el tratamiento.

Aún falta evidencia que permita adoptar, universalmente, el concepto de descatecolaminización. No obstante, de momento el óptimo uso de una terapia vasopresora, (siempre para una presión arterial individualizada) debiese considerar una combinación de fármacos que actúen en diversos receptores permitiendo disminuir a la mínima dosis efectiva de cada uno (eventual preservación microcirculatoria), disminuyendo la necesidad de intervenciones adicionales de rescate y, potencialmente, incrementar el rango de seguridad del paciente (hemodinamia protectora).

Tabla 1. Propuestas de estrategias para reducir la estimulación simpática aumentada en el paciente con shock séptico

	Estrategia sugerida	Recomendaciones
Reducir la liberación de catecolaminas endógenas; evitar la respuesta adrenérgica compensatoria	Optimizar la precarga cardíaca	
	Tratar la anemia	Solo transfundir si se justifica
	Tratar la hipoxemia	SatO ₂ objetivo 92-96%
	Optimizar la analgesia	Usar escalas
	Optimizar la sedación	Evitar sobre sedación
	Tratar el insomnio y la angustia	
	Prevenir y tratar el delirium	Usar escalas
Reducir la administración de catecolaminas exógenas	Prevenir y tratar la privación	Usar escalas
	Evitar la excesiva estimulación β	Uso de inótrupo justificado (contractibilidad disminuida)
	Evitar la excesiva estimulación α	Considerar vasopresor alternativo (vasopresina)
	Considerar usar fármacos no catecolaminérgicos	
Reducir la respuesta inflamatoria	Uso de β -bloqueadores*	
	Tratar la infección	Considerar control quirúrgico del foco
	Reducir la carga de citoquinas/endotoxinas	Considerar remoción extracorpórea

*En pacientes pediátricos aún no existe evidencia suficiente. SatO₂: saturación arterial de oxígeno.

Referencias

1. Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1387-97. doi: 10.1007/s00134-016-4249-z.
2. Kattan E, Castro R, Vera M, Hernández G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):789. doi: 10.21037/atm-20-112
3. Fadel F, André-Grégoire G, Gravez B, et al. Aldosterone and Vascular Mineralocorticoid Receptors in Murine Endotoxic and Human Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(9): e954-e962. doi: 10.1097/CCM.0000000000002462.
4. Hartmann C, Radermacher P, Wepler M, Nußbaum B. Non-hemodynamic effects of catecholamines. *Shock.* 2017; 48:390-400.
5. Iba T, Maier CL, Helms J, Ferrer R, Thachil J, Levy JH. Managing sepsis and septic shock in an endothelial glycoalyx-friendly way: from the viewpoint of surviving sepsis campaign guidelines. *Ann Intensive Care.* 2024;14(1):64. doi: 10.1186/s13613-024-01301-6.
6. Eraky AM, Yerramalla Y, Khan A, et al. Beta-Blockers as an Immunologic and Autonomic Manipulator in Critically Ill Patients: A Review of the Recent Literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8058. doi: 10.3390/ijms25158058
7. Rudiger A, Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit Care.* 2016;20:309.
8. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al., VANISH Investigators. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509–518.
9. Otero Luna AV, Johnson R, Funaro M, Canarie MF, Pierce RW. Methylene Blue for Refractory Shock in Children: A Systematic Review and Survey Practice Analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(6):e378-e386. doi: 10.1097/PCC.0000000000002295.