



## Revisión Bibliográfica Metanálisis

# ROL INMUNE DE LA NORADRENALINA EN PACIENTES SÉPTICOS

**Augusto E. Capellino<sup>1\*</sup>, Juan P. Melana<sup>2</sup>, Juan P. Rodríguez<sup>3</sup>, María V. Aguirre<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Médico Residente de primer año de Pediatría, Hospital de la Madre y el Niño (CP: 3600).

<sup>2</sup>Bioquímico, Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) (CP: 3400).

<sup>3</sup>Bioquímico, Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina de la UNNE (CP: 3400).

<sup>4</sup>Bioquímica, Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina de la UNNE (CP: 3400).

\*Contacto: [augusto\\_capellino@hotmail.com](mailto:augusto_capellino@hotmail.com)

**Título abreviado:** Rol inmune de la noradrenalina

Fecha de recepción: 29/10/2024

Fecha de aceptación: 20/11/2024

## RESUMEN

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. Actualmente la norepinefrina es la terapia principal para la estabilización hemodinámica y se administra prácticamente a todos los pacientes con shock séptico y otras afecciones inflamatorias sistémicas graves en todo el mundo. Se ha observado una relación entre la dosis de noradrenalina y el estado inmunológico del paciente pudiendo llegar a un estado de "inmunoparálisis", lo que puede empeorar el pronóstico por la susceptibilidad a infecciones por microorganismos oportunistas. Actualmente, algunos autores han puesto su atención en este efecto y la posibilidad de que el mismo reduzca los beneficios hasta hoy atribuidos a la noradrenalina como principal tratamiento recomendado en esta afección.

**Palabras clave:** Noradrenalina, shock séptico, inmunoparálisis.

## ABSTRACT

Sepsis is a potentially fatal organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Norepinephrine is currently the main therapy for hemodynamic stabilization and is administered to virtually all patients with septic shock and other severe systemic inflammatory conditions worldwide. A relationship has been observed between the dose of norepinephrine and the patient's immune status, which can lead to a state of "immunoparalysis," which can worsen the prognosis due to susceptibility to infections by opportunistic microorganisms. Currently, some authors have focused their attention on



this effect and the possibility that it may reduce the benefits attributed to norepinephrine as the main treatment recommended for this condition.

**Key words:** Norepinephrine, septic shock, immunoparalysis.

## RESUMO

A sepse é uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A noradrenalina é atualmente a terapia primária para estabilização hemodinâmica e é administrada a praticamente todos os pacientes com choque séptico e outras condições inflamatórias sistêmicas graves em todo o mundo. Foi observada relação entre a dose de norepinefrina e o estado imunológico do paciente, podendo levar a um estado de “imunoparalísia”, podendo piorar o prognóstico devido à suscetibilidade a infecções por microrganismos oportunistas. Atualmente, alguns autores têm focado sua atenção nesse efeito e na possibilidade de ele reduzir os benefícios até então atribuídos à norepinefrina como principal tratamento recomendado para essa condição.

**Palavras-chave:** Norepinefrina, choque séptico, imunoparalísia.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. El concepto actual se centra en la respuesta del huésped como la principal fuente de morbilidad y mortalidad que sólo requiere la sospecha de la infección, reconociendo que muchos casos no tienen tal confirmación. (1)

La sepsis representa aproximadamente el 20% de todas las muertes anuales a nivel mundial habiendo grandes diferencias regionales en cuanto a la incidencia y mortalidad según el nivel económico de la población, siendo las más altas en los lugares con menos recursos. Las internaciones por sepsis en Argentina se estiman de entre 340 a 440 cada 100.000 habitantes, mientras que las muertes relacionadas con sepsis son de entre 14 a 16%. (2).

El shock séptico debe definirse como un subconjunto de la sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola, acercándose la tasa de mortalidad al 60% (1). Actualmente la norepinefrina es la terapia principal para la estabilización hemodinámica y se administra prácticamente a todos los pacientes con shock séptico y otras afecciones inflamatorias sistémicas graves en todo el mundo, llegando incluso a proponerse que su uso en la atención prehospitalaria de estos pacientes estaría relacionado con una disminución de la mortalidad a los 30 días de la internación (1, 3, 4). Aunque existen estudios donde no se observa una diferencia estadísticamente significativa de mortalidad luego de 28 días de tratamiento con bajas o altas dosis de noradrenalina (NA) en pacientes con shock séptico (5) (6), se ha observado una relación entre la dosis de NA y el estado inmunológico del paciente pudiendo llegar a un estado de “inmunoparálisis”, lo que puede empeorar el pronóstico por la susceptibilidad a infecciones por microorganismos oportunistas (7). Existen ensayos clínicos que parten de la identificación del tipo de reacción inmunológica del paciente frente a la sepsis, desde la inmunoparálisis hasta la hiperinflamación fulminante o síndrome similar a la activación de macrófagos (MALS, por su sigla en inglés), para ofrecer una terapéutica personalizada que podría redundar en un mejor pronóstico de dicho cuadro. (8).

La inmunoparálisis es un proceso estudiado hace décadas junto con su importancia clínica (9), pero que ahora en el marco de su relación con el reciente SARS-COV-2 (10) y la sepsis ha resurgido su interés. La inmunoparálisis como variable independiente se asoció con aumento de la mortalidad en adultos



mayores con sepsis (11). Por esta razón resultaría útil poder medir la concentración de noradrenalina en pacientes con shock séptico tratados con noradrenalina exógena para así observar su evolución y estado inmunológico a lo largo de la estadía por la unidad de cuidados intensivos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde 01/09/22 al 01/09/23, empleando la estrategia de búsqueda: "shock y noradrenalina", "shock and norepinephrine" en los sitios TripDataBase, Epistemonikos, Medes y PubMed. Entre los criterios de inclusión estuvieron el haberse publicado en los últimos 5 a 10 años, abordar aspectos clínicos y/o terapéuticos del shock séptico, desarrollar los mecanismos de acción de la noradrenalina y describir el efecto de la noradrenalina en el curso del shock séptico. Se seleccionaron un total de 21 artículos científicos para la elaboración del presente trabajo.

## **RESULTADOS**

**Fisiopatología de la sepsis:** El reconocimiento de patrones moleculares derivados de patógenos (PAMP's, por su sigla en inglés), por ejemplo, endotoxinas y exotoxinas, lípidos o secuencias de ADN, o patrones moleculares asociados a daño (DAMP's, por su sigla en inglés), son las señales de inicio. Estas moléculas activan receptores específicos tipo toll (TLR) en la superficie de células presentadoras de antígenos (APC), iniciando así el síndrome clínico de sepsis a través de la transcripción de genes implicados en la inflamación, el metabolismo celular y la inmunidad adaptativa. La unión de PAMP's y DAMP's a los TLR's da lugar a la transducción de señales, lo que provoca la translocación del potenciador de la cadena ligera del factor nuclear kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) al núcleo celular. Esto conduce a la expresión de "genes de activación temprana", incluidas varias interleucinas proinflamatorias como IL-1, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  e interferones, causando la activación de otras citoquinas (IL-6, IL-8 y INF- $\gamma$ ), el sistema del complemento y la cascada de coagulación.

Una fuerte activación de la respuesta proinflamatoria (la llamada tormenta de citoquinas) puede dar lugar a una reacción inflamatoria excesiva y perjudicial que conduce a un daño tisular progresivo, lo que finalmente causa una disfunción multiorgánica (shock séptico).

Además, también se activan mecanismos antiinflamatorios como síntesis de IL-10, maduración de linfocitos T reguladores (LTreg) para limitar el daño de tejido colateral. Si este fenotipo es muy exagerado y se mantiene a lo largo del tiempo podría llevar a una "inmunoparálisis" provocando que los pacientes sean susceptibles a infecciones nosocomiales, patógenos oportunistas y reactivación viral (12) (13).

El shock se define como una perfusión inadecuada de órganos y tejidos periféricos y se clasifica según su etiología en hipovolémico, cardiogénico o restrictivo (vasodilatador/distributivo).

El shock vasodilatador/distributivo se caracteriza por una vasodilatación arteriolar excesiva que provoca una disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) con la consiguiente hipotensión que conduce a una perfusión periférica inadecuada en presencia de extremidades calientes, de ahí el término "shock cálido".

El shock séptico es la causa más común de "shock cálido" y también es el tipo más común de shock en general. La restauración de la presión arterial media (PAM) se logra con mayor frecuencia mediante el uso de fármacos que aumentan la VS. Sin embargo, la terapia inicial dirigida únicamente a aumentar la RVS puede resultar sólo en un aumento modesto del gasto cardíaco (CO) (Fig. 1). (14) (15)



**Diagnóstico:** Se utilizan diferentes variables y herramientas clínicas para el diagnóstico de sepsis, como los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), signos vitales, signos de infección, puntuación rápida de falla orgánica secuencial (qSOFA) o criterios de evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA), criterios nacionales de puntuación de alerta temprana (NEWS) o puntuación de alerta temprana modificada (MEWS).

Actualmente no se recomienda utilizar qSOFA en comparación con SIRS, NEWS o MEWS como herramienta única de detección de sepsis o shock séptico.

El qSOFA utiliza 3 variables para predecir el óbito y la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes con sepsis conocida o sospechada:

- una puntuación de coma de Glasgow <15,
- una frecuencia respiratoria  $\geq 22$  respiraciones/min y
- una presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg.

Cuando dos de estas variables están presentes simultáneamente, se considera que el paciente es qSOFA positivo.

Para adultos con sospecha de sepsis, se sugiere medir lactato en sangre.

La asociación del nivel de lactato con la mortalidad en pacientes con sospecha de infección y sepsis está bien establecida. Actualmente se recomienda su uso como parte del paquete de sepsis SSC Hora -1 para aquellos pacientes con sepsis, y un lactato elevado es parte de la definición de shock séptico Sepsis 3. (16)

**Tratamiento:** Para adultos con shock séptico, se recomienda usar norepinefrina como agente de primera línea sobre otros vasopresores (14).

La noradrenalina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 y  $\beta$ -1, que produce vasoconstricción y aumento de la PAM (presión arterial media) con un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca.

En entornos donde no se dispone de norepinefrina, se puede utilizar epinefrina o dopamina como alternativa. Se debe prestar especial atención a los pacientes con riesgo de sufrir arritmias cuando se utiliza dopamina y epinefrina.

En la práctica, la vasopresina generalmente se inicia cuando la dosis de norepinefrina está en el rango de 0,25 a 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . (16)

### **Noradrenalina (NA)**

**Mecanismos de acción:** La norepinefrina (NE) o noradrenalina (NA) es un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ 1 con una actividad agonista  $\beta$  modesta que la convierte en un vasoconstrictor pero un inotrópico menos potente. La norepinefrina aumenta la presión arterial sistólica y diastólica, por lo que aumenta el flujo sanguíneo coronario y, por tanto, puede mejorar indirectamente la función cardíaca. La noradrenalina es el vasopresor de primera línea para todas las formas de shock con hipotensión grave (14). Después de haber sido cuestionada durante más de 50 años, la norepinefrina sigue siendo el vasopresor de primera línea con el mejor perfil de seguridad y tolerancia en pacientes con shock séptico (17).

**Acciones inmunomoduladoras:** El sistema inmunológico está íntimamente conectado con el sistema nervioso simpático. Tanto las células inmunes innatas como las adaptativas expresan receptores adrenérgicos, principalmente el receptor  $\beta$ 2 -adrenérgico (ADRB2), permitiéndoles responder directamente al sistema nervioso simpático (SNS).

Los nervios simpáticos secretan NA en respuesta a organismos patógenos. En general, la señalización adrenérgica es de naturaleza inmunosupresora y ha sido revisada extensamente. La señalización adrenérgica es una potente vía supresora que limita tanto la señalización de citoquinas inflamatorias como el cebado de las células T y, además, los agonistas  $\beta$ 2 sintéticos pueden suprimir drásticamente la



secreción de TNF- $\alpha$  en los macrófagos que responden al LPS. La IL-10, altamente inducida por NE, actúa de forma autocrina para bloquear el TNF- $\alpha$  y otras citoquinas inflamatorias.

Se descubrió que la pérdida de ADRB2 era letal en modelos de sepsis inducida por LPS, lo que destaca su papel fundamental en la protección contra la endotoxemia dañina.

El bloqueo con anticuerpos del receptor de interleucina 10 (IL-10R) revierte el efecto protector de la NE. En consecuencia, la inducción de IL-10 puede representar el objetivo principal de las propiedades antiinflamatorias de epinefrina (E) y NE.

Los agonistas  $\beta$ 2 suprimen la citocina IL-12 inductora de pro-Th1 en las células dendríticas al tiempo que aumentan la secreción de IL-10, bloqueando así las respuestas Th1.

La NE podría suprimir la expresión de MHC-II inducida por IFN- $\gamma$  en los astrocitos y otras células presentadoras de antígenos residentes en los tejidos, como las células de Langerhans. Por lo tanto, los agonistas  $\beta$ 2 pueden promover la tolerancia al limitar la presentación del antígeno, y estudios recientes han demostrado que la señalización de ADRB2 limita la magnitud del cebado de las células T CD4+ al suprimir la presentación cruzada en las células dendríticas. En las células B, donde la señalización adrenérgica aumenta su capacidad para presentar antígenos y activar las células T CD4+, a través de las moléculas coestimuladoras B71/B72, da como resultado una secreción elevada de IgG1.

Mientras que la señalización adrenérgica modula la activación e induce la expresión de citocinas, por el contrario, la capacidad de respuesta de dichas citocinas modula la expresión de ADRB2 en las células T, creando un bucle de retroalimentación positiva durante el cebado innato de las células T en la infección. Además de suprimir la inflamación mediada por células T, la activación de ADRB2 puede promover potencialmente la tolerancia de las células T al impulsar el desarrollo de Treg. (18) (19).

**Concentración plasmática normal:** En pacientes con enfermedades no relacionadas a la producción de NA se obtuvieron rangos de concentración normales (20), utilizando cromatografía líquida con detección electroquímica LC-ED (gold standard, límite de detección inferior a 0,2 nmol/L en 25 $\mu$ L de muestra):

n = 181, NA= 0.46–3.08 nmol/L (ppm)

n = 545, NE= 0.47–4.12 nmol/L (ppm)

\*10 mL sangre/heparina de litio, 1700 xg 15' a 4°C de inmediato, plasma a -70°C hasta el análisis

Usando kit de extracción in house HPLC-MS/MS:

n=120, NE= 0.63–4.51 nmol/L (ppm)

En otros estudios con pacientes sépticos sin shock, se han reportado concentraciones plasmáticas endógenas de norepinefrina de hasta 0,9 ng/ml (ppm), en comparación con niveles de hasta 2,9 ng/ml (ppm) en pacientes con shock séptico. Si el shock séptico persiste, la producción endógena de catecolaminas se agota y los niveles circulantes altos resultan de la administración exógena. Después de 5 días de infusión exógena de norepinefrina, se encontraron concentraciones de hasta 10 ng/ml (0.01 ppm) en pacientes que no sobrevivieron. (12)

**Metabolismo:** Las tres catecolaminas dopamina, adrenalina y noradrenalina derivan de la dihidroxifenilalanina (DOPA), un ácido amino catecólico. La noradrenalina es el producto final en el sistema adrenérgico central y periférico, mientras que en la médula adrenal es posteriormente metabolizada a adrenalina. Los principales sitios de producción de catecolaminas son el cerebro, la médula adrenal y las neuronas simpáticas. Una vez sintetizadas, las catecolaminas son almacenadas sin



cambios clínicos dentro de los gránulos cromafínicos de la médula adrenal y en las neuronas postganglionares, en vesículas de almacenamiento unidas a la membrana. Dentro de estas vesículas de almacenamiento, las catecolaminas forman complejos con proteínas no difusibles (cromograninas) que sirven para inactivar y prevenir la degradación enzimática hasta la liberación por exocitosis de los contenidos de las vesículas. Con una vida media en plasma de aproximadamente de 1-2 min, la mayoría es eficientemente removida por captación neuronal y extraneuronal de tal forma que sólo una pequeña fracción escapa a la circulación. Las principales vías para la degradación de las catecolaminas que entraron en la circulación involucran dos enzimas, la monoaminaoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), produciendo una serie de metabolitos. Luego de ser captada por la neurona, la noradrenalina es inactivada por almacenamiento o desaminada oxidativamente por la MAO a 3,4-dihidroxi-fenilglicol antes de ser reducida y O-metilada por COMT a 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol. La degradación extraneuronal de noradrenalina y adrenalina por COMT lleva a la formación de normetadrenalina y metadrenalina, respectivamente. Posterior desaminación y oxidación por MAO termina en la formación de ácido 4-hidroxi-3-metoxi mandélico (HMMA), el principal producto final del metabolismo de noradrenalina y adrenalina. El metabolismo de la dopamina se asemeja estrechamente al de la noradrenalina y la adrenalina, con un metabolismo extraneuronal realizado por COMT y MAO que conduce a la formación de 3-metoxitiramina, ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético y finalmente ácido homovanílico (HVA). (21)

### **Shock séptico y NA**

A pesar de que, como hemos descrito anteriormente, todos los cambios que se producen en el organismo ante una infección intentan contenerla y superarla y, al mismo tiempo, se emplea la NA para intentar elevar la PAM asegurando la perfusión de los tejidos, esto último tiene un costo, ya que los mismos procesos que eliminan la infección son inhibidos por la IL-10 estimulada por la NA, lo que potencialmente permite la replicación y propagación del patógeno. No obstante, existe evidencia clara de que la estimulación adrenérgica proporciona una doble protección en la sepsis al restaurar la presión arterial y al suprimir las citoquinas inflamatorias (18) (19).

La atención se ha desplazado hacia el papel perjudicial de la inmunosupresión inducida por la sepsis. Esta "inmuno parálisis" se caracteriza por diversas aberraciones en el sistema inmunológico, incluida la disminución de la expresión del isotipo HLA -DR en las células presentadoras de antígenos, la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de leucocitos estimulados ex vivo y perfiles desequilibrados de citoquinas, con niveles más altos del antiinflamatorio arquetípico, citocina IL-10, y niveles más bajos de mediadores proinflamatorios como TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) e IL-6. Esto da como resultado una eliminación ineficaz de los focos infecciosos y una mayor susceptibilidad a infecciones secundarias, a menudo con patógenos oportunistas, generando una alta mortalidad y morbilidad asociada a shock séptico. Sin embargo, los tratamientos de apoyo, que actualmente se aplican indiscriminadamente, podrían contribuir significativamente a la desregulación de la respuesta del huésped y pueden requerir una reevaluación a la luz del concepto emergente de inmuno parálisis. (7)

La noradrenalina es el pilar actual de la terapia para la estabilización hemodinámica y se administra a prácticamente todos los pacientes con shock séptico y otras afecciones inflamatorias sistémicas graves en todo el mundo. La evidencia in vitro apunta hacia los efectos antiinflamatorios predominantes de la norepinefrina. Sin embargo, los datos in vivo en animales sobre los supuestos efectos inmunomoduladores de la norepinefrina son muy escasos y los datos in vivo en humanos son inexistentes. Stolk y sus colaboradores demostraron que la norepinefrina mejora la producción de citoquinas antiinflamatorias y atenúa la liberación de citoquinas proinflamatorias y la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) por parte de los leucocitos humanos en respuesta a la estimulación



con una amplia variedad de ligandos inflamatorios. El mecanismo subyacente implica la activación del receptor beta 2 adrenérgico (b2-AR) y también se suprime el inmunometabolismo. Además, la infusión de norepinefrina resultó en una mayor diseminación bacteriana durante la sepsis experimental. (7)

Finalmente, tasas de infusión de norepinefrina más altas se relacionaron con un equilibrio de citoquinas anti-inflamatorias más pronunciado en pacientes con shock séptico, mientras que el uso de bloqueadores beta se asoció con un equilibrio de citocinas más proinflamatorio.

Los datos de Stolk y colaboradores revelan, además, que los efectos de la norepinefrina son anulados por el inhibidor de PKA H89, lo que respalda la idea de que las acciones inmunológicas mediadas por el receptor b2 dependen del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

En el estudio de Stolk y colaboradores, demostraron que la noradrenalina suprime tanto la glucólisis como la fosforilación oxidativa en monocitos humanos, lo que potencialmente contribuye a sus efectos moduladores sobre la producción de citoquinas. La noradrenalina también afectó la producción de ROS por parte de monocitos y neutrófilos. La generación de ROS es un mecanismo esencial para la muerte de bacterias, por ejemplo, ejemplificada por el hecho de que los trastornos genéticos caracterizados por una producción defectuosa de ROS se asocian con una susceptibilidad mucho mayor a las infecciones bacterianas y fúngicas. La infusión de norepinefrina dio como resultado una mayor diseminación bacteriana en el hígado, el bazo y la sangre en ratones sometidos a CLP, lo que indica un deterioro funcional de las defensas del huésped. (7)

Stolk y sus colegas proporcionan la primera evidencia humana in vivo de que la noradrenalina ejerce efectos antiinflamatorios, no obstante, su estudio no proporciona información sobre la asociación entre el tratamiento con norepinefrina y resultados adversos clínicamente relevantes.

Además, Stolk y col. limitaron sus análisis de los efectos de la norepinefrina sobre la respuesta del huésped en pacientes con sepsis a mediciones de TNF-a e IL-10 en plasma; no se examinaron otras respuestas implicadas en la supresión inmune en la sepsis, como la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en los monocitos circulantes y la disfunción de los linfocitos T. Si bien las propiedades de la norepinefrina para salvar vidas son indiscutibles, la creciente evidencia experimental sugiere que una dosis o duración excesiva de la infusión de norepinefrina podría afectar negativamente los resultados de los pacientes debido a sus múltiples efectos "colaterales" sobre la inmunidad, el metabolismo y la coagulación. En particular, los datos preclínicos indican que el tratamiento con noradrenalina puede ejercer efectos inmunosupresores y facilitar la infección. (17)

## **DISCUSIÓN**

La noradrenalina continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con shock séptico (3) (16). A pesar de esto, en los últimos años han surgido trabajos que pusieron en discusión otros efectos de la noradrenalina, en especial el inmunomodulador, a través del cual se generaría una "inmunoparálisis" (7) que podría empeorar el pronóstico de los pacientes con shock séptico, como también otros que consideran importante determinar el perfil inmune de los pacientes respecto a su respuesta, aumentada o disminuida, frente a la sepsis para ofrecer una terapia personalizada con la noradrenalina (8). El hecho de que estos temas sean objeto de discusión en trabajos recientes (7) (8) (19) demuestra el interés que despierta dilucidar aspectos ignorados hasta hace algunos años y señalan la necesidad de realizar más y mejores trabajos de investigación para poder describir claramente la relación costo-beneficio del uso terapéutico de la noradrenalina.



## CONCLUSIÓN

La noradrenalina continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con shock séptico. Recientes investigaciones han puesto en discusión sus efectos inmunomoduladores y los posibles cambios que podría generar en el pronóstico de los pacientes tratados con dicho fármaco. Este breve repaso de la literatura más reciente sobre esta temática nos deja claro que son necesarias más y mejores investigaciones que permitan evaluar los efectos de la noradrenalina, no sólo en relación al aumento de la tensión arterial, sino también en lo que concierne a su inmunomodulación y el poder personalizar los tratamientos con dicho fármaco al identificar la respuesta inmune que cada paciente tiene frente a la sepsis, ya sea por aumento o disminución de la misma.

**Agradecimientos:** Al Consejo Interuniversitario Nacional (CIN) que, a través de la beca de Estímulo a las Vocaciones Científicas (EVC) edición 2022, respaldó la realización del presente artículo que se enmarca en un plan de trabajo aprobado para dicha beca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18; 395(10219):200-211.
3. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023; 12(9):3188. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>
4. Jouffroy R, Hajjar A, Gilbert B, et al. Prehospital norepinephrine administration reduces 30-day mortality among septic shock patients. *BMC Infect Dis*. 2022; 22(1):345. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07337-y>
5. Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, et al. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care*. 2018; 6:12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0280-1>
6. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER): A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(9):1097-1105. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1034OC>
7. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, et al. Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15; 202(6):830-842.
8. Kotsaki A, Pickkers P, Bauer M, et al. ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis): international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomized clinical trial—study protocol. *BMJ Open*. 2022; 12:e067251. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067251>
9. Wolk K, Döcke W-D, von Baehr V, et al. Comparison of monocyte functions after LPS- or IL-10-induced reorientation: Importance in clinical immunoparalysis. *Pathobiol*. 2000; 67(4):253-256. Available from: <https://doi.org/10.1159/000028104>
10. Boumaza A, Gay L, Mezouar S, et al. Monocytes and macrophages, targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The clue for coronavirus disease 2019 immunoparalysis. *J Infect Dis*. 2021; 224(3):395-406. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab044>
11. Pei F, Zhang G-R, Zhou L-X, et al. Early immunoparalysis was associated with poor prognosis in elderly patients with sepsis: secondary analysis of the ETASS study. *Infect Drug Resist*. 2020; 13:2053-2061. Available from: <https://doi.org/10.2147/IDR.S246513>
12. Stolk RF, Van Der Poll T, Angus DC, et al. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194(5):550-558.
13. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—pathophysiology and therapeutic concepts. *Front Med*. 2021; 8:745784.
14. Shock – Classification and pathophysiological principles of therapeutics. *Curr Cardiol Rev*. 2019; 15(2):102-113.

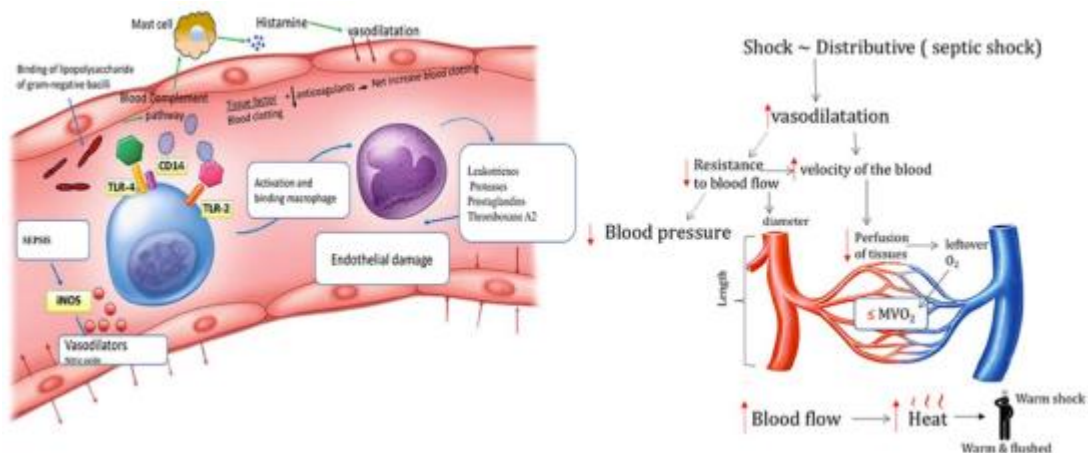




15. Solís-Martínez RA, Gómez-Mar SG, Solís-Novelo A, et al. Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales. *Rev Med MD*. 2017; 8(3):95-100. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2017/md173e.pdf>
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47(11):1181-1247. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
17. Uhel F, van der Poll T. Norepinephrine in septic shock: A mixed blessing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15; 202(6):788-789. doi: 10.1164/rccm.202006-2301ED
18. Sharma D, Farrar JD. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2020; 42(6):709-717. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00829-6>
19. Thoppil J, Mehta P, Bartels B, et al. Impact of norepinephrine on immunity and oxidative metabolism in sepsis. *Front Immunol*. 2023; 14:1271098. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1271098>
20. Bergmann ML, Schmedes A. Highly sensitive LC-MS/MS analysis of catecholamines in plasma. *Clin Biochem*. 2020 Aug 1; 82:51-57.
21. Peaston RT, Weinkove C. Determinación de catecolaminas y sus metabolitos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2004 Jun; 38(2):225-241. Available from: [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572004000200014&lng=es](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572004000200014&lng=es)



## ANEXOS



### Esquema simplificado de shock séptico

**Panel izquierdo:** Las bacterias, virus y hongos Gram positivos y Gram negativos presentan moléculas únicas en la pared celular llamadas patrones moleculares asociados a patógenos que se unen a receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (toll like receptors, [TLR]) en la superficie de células inmunes. El lipopolisacárido (LPS) de gramnegativos se une a la proteína de unión a lipopolisacárido, el complejo CD14. Las bacterias grampositivas, utiliza ácidos teicoicos y lipoteicoicos como antígenos, y el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas se unen a TLR-2 y TLR-4. Se trata de citoquinas proinflamatorias que activan el sistema inmunológico adaptativo y la lesión directa e indirecta del huésped. La sepsis aumenta la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que aumenta la síntesis de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. Las citoquinas activan las células endoteliales, las dañan al inducir a los neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas a unirse a las células endoteliales y también activan la cascada de coagulación.

**Panel derecho:** Esquema simplificado de shock séptico descrito en el texto anterior. (14)