

## Anestésicos en sepsis. Conceptos actuales

Dr. Raúl Carrillo-Esper,\* Dra. Yazmín Galván-Talamantes,\*\*  
Dr. Carlos Alberto Carrillo-Córdova,\*\* Dr. Ricardo Eli Guido-Guerra\*\*

\* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

\*\* Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Hospital General de México, «Eduardo Liceaga». Instituto Nacional de Rehabilitación.

### Solicitud de sobretiros:

Dra. Yazmín Galván-Talamantes.  
Unidad de Terapia Intensiva.  
Fundación Clínica Médica Sur.  
E-mail: yazmingalvan21@gmail.com

Recibido para publicación: 25-07-2015  
Aceptado para publicación: 12-11-2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rma>

### RESUMEN

La sepsis es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado con una infección, afecta a millones de pacientes a nivel mundial; su fisiopatología es compleja y aún no está totalmente comprendida. Actualmente se sabe que los anestésicos ejercen diversos efectos inmunológicos y cardiovasculares, su trascendencia aún no está claramente definida en términos de morbilidad y mortalidad a largo plazo en el paciente séptico. Es necesario conocer estos efectos y administrar los fármacos de manera juiciosa para conservar la estabilidad hemodinámica, que es pieza fundamental para sostener las funciones vitales mientras el organismo alcanza una eventual recuperación. Hace falta realizar estudios adecuadamente diseñados que traduzcan los hallazgos moleculares en recomendaciones clínicas.

**Palabras clave:** Sepsis, anestésicos.

### SUMMARY

*Sepsis is an inflammatory response syndrome caused by an infection that affects millions of patients worldwide; its pathophysiology is complex and still incompletely understood. It is known that anesthetic drugs have various immunologic and cardiovascular effects, their impact in terms of morbidity and mortality in the long terms is not clearly defined yet in the septic patient. The knowledge of the effects and a judicious administration is necessary to preserve hemodynamic stability, which is essential to support the vital functions while the organism eventually surpasses disease. Further adequately designed studies are warranted to translate molecular findings into clinical recommendations.*

**Key words:** Sepsis, anesthetics.

### ANESTÉSICOS EN SEPSIS

En la sepsis el contacto del huésped con agentes infecciosos genera una compleja serie de procesos inflamatorios y supresión inmunológica que se interponen de manera subsecuente generando lesión en el mismo. Los hitos más relevantes de esta intrincada red entrelazan al sistema inmune con la coagulación y el sistema nervioso autónomo. Las células del sistema inmune innato detectan patógenos por medio de un número limitado de receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), estos receptores reconocen patrones moleculares que los microorganismos patógenos expresan (PAMPs) ausentes

en las células eucariotas, sin embargo, también son capaces de reconocer mediadores endógenos de células dañadas (alarminas). Los PAMPs y las alarminas en conjunto se llaman patrones moleculares asociados con daño (DAMPs)<sup>(1)</sup>. La activación de estos receptores desencadena una transducción de señales que origina liberación de citocinas, quimiocinas y activación del complemento, la respuesta se amplifica y se generan potentes mediadores inflamatorios lipídicos y especies reactivas de oxígeno. En la sepsis existe una falla en los mecanismos de regulación de la inflamación tal que la respuesta inflamatoria se amplifica y sale de control. La liberación de moléculas inflamatorias, que normalmente es

benéfica para combatir la infección, en la sepsis se incrementa de manera sistémica, liberándose masivamente citocinas tales como: Th1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ; sus efectos negativos aumentan la permeabilidad capilar, alteran la hemodinamia, causan disfunciones orgánicas y choque séptico (Figura 1). Anteriormente se pensó que mitigar la inflamación en la sepsis tendría resultados terapéuticos notables. No obstante, los intentos de tratar la sepsis por medio de terapias antiinflamatorias han sido poco exitosas<sup>(2)</sup>. En estudios posteriores se observó que, si bien algunos pacientes fallecen en el período inicial donde la respuesta inflamatoria está exacerbada, muchos otros que sobrepasan ese período, presentan un fenómeno de parálisis inmunológica, con una pobre capacidad para defenderse de los patógenos y una disfunción del sistema inmune adaptativo, caracterizada por liberación de citocinas Th2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, apoptosis de linfocitos y células dendríticas, que impide montar una respuesta más eficaz y facilita las infecciones nosocomiales<sup>(3)</sup>. Esto permite que los patógenos proliferen, causando activación de neutrófilos, generando inflamación de manera sostenida con daño a distintos órganos, descoordinando las funciones entre ellos, desequilibrando la coagulación y el sistema nervioso autónomo, debido al entrecruzamiento de señales entre el sistema inmune y estos dos. La activación del complemento tiene un papel central en esa comunicación entre sistemas, ya que genera la liberación de C5a, que contribuye a la inmunoparálisis, falla multiorgánica, apoptosis de células adrenales, alteraciones en la coagulación, y se ha visto involucrada en la miocardiopatía séptica<sup>(4)</sup> (Figura 2).

Las catecolaminas son los principales neurotransmisores del sistema nervioso autónomo, pero también pueden ser producidas en cantidades importantes por los leucocitos. De manera recíproca, las catecolaminas regulan estrechamente las respuestas inflamatorias de neutrófilos y macrófagos, como la liberación de citocinas, a través de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos<sup>(5)</sup>.

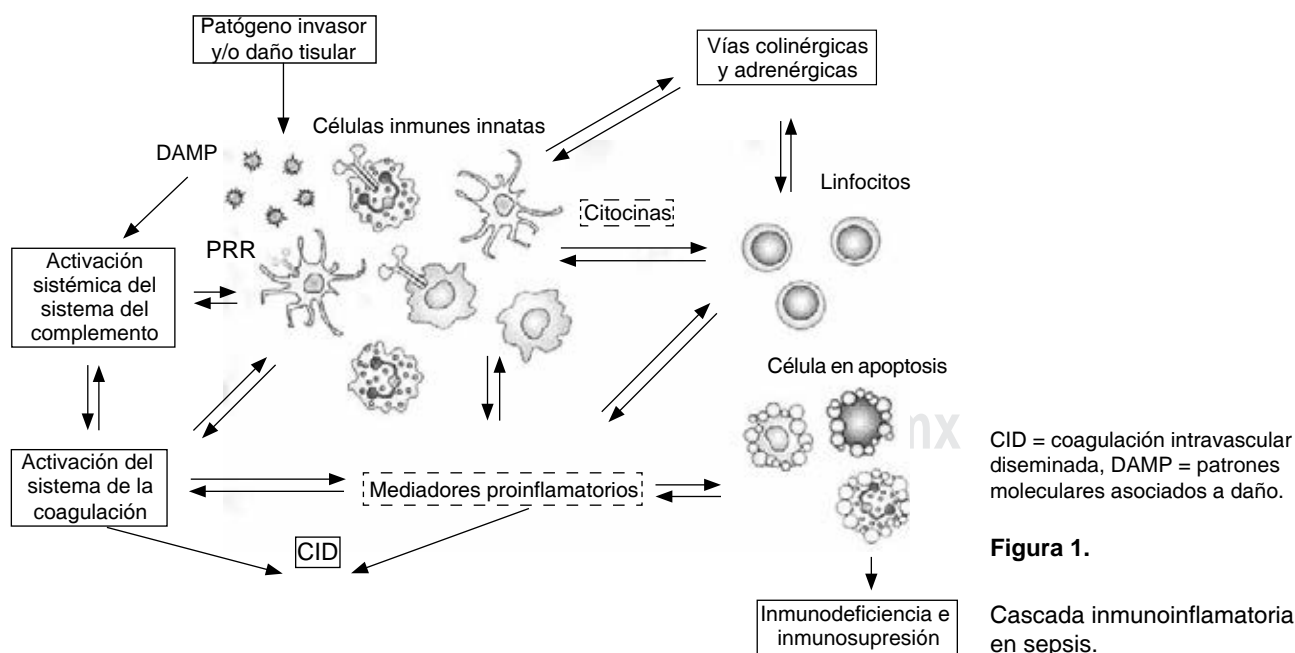
En la fase temprana de la sepsis, las catecolaminas se encuentran aumentadas, pero a medida que pasa el tiempo pueden disminuir y ser insuficientes, esta depleción está mediada por apoptosis de las células medulares adrenales, aunado a modulación adrenérgica cardiovascular que desemboca en la falla cardiocirculatoria. Esta falla orgánica se suma a otros procesos patológicos y eventualmente conducen a la muerte.

Se conoce que los agentes anestésicos ejercen efectos sobre los sistemas inmunológico, nervioso y cardiovascular, considerar esta información al momento de elegir la técnica anestésica puede repercutir de manera contundente en el curso clínico del paciente.

## ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

### Propofol

Propofol pertenece al grupo de los alquilfenoles, es uno de los fármacos más utilizados para inducción y sedación a largo plazo, debido a su rápido inicio de acción, fácil titulación con la perspectiva de una recuperación rápida para el paciente. Se han descrito efectos antiinflamatorios, inhibición de la



**Figura 1.**

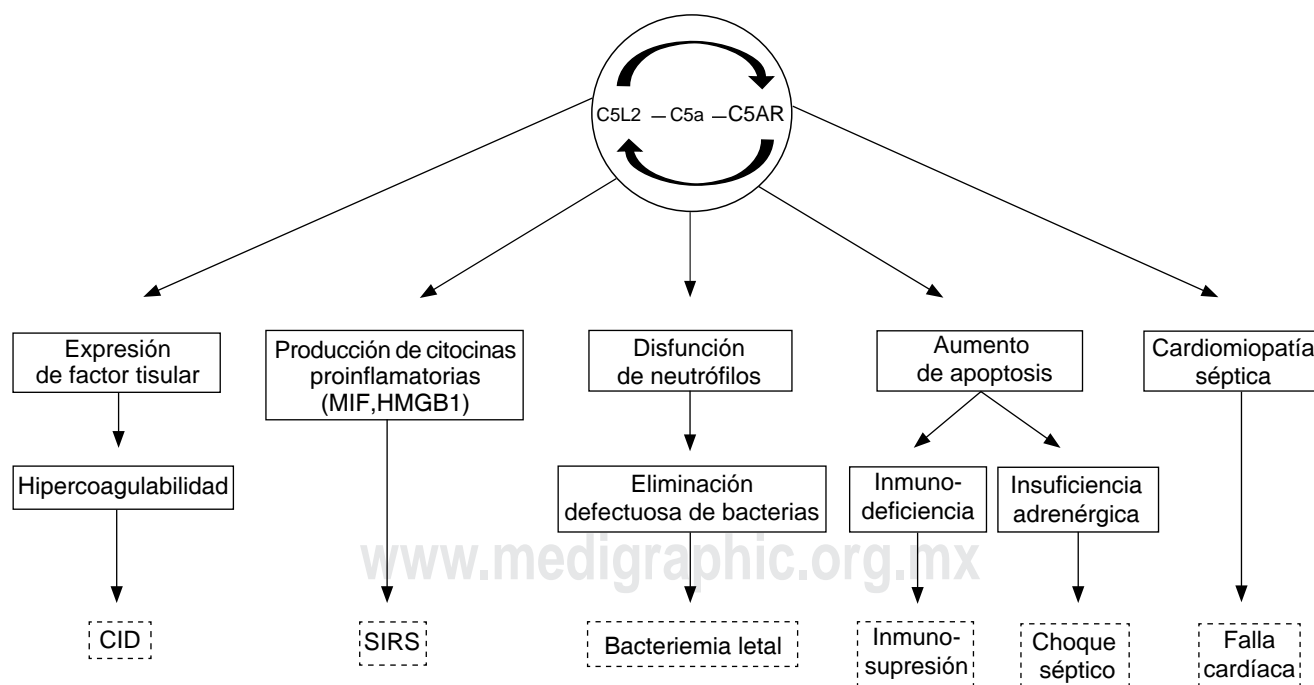
Cascada inmunoinflamatoria en sepsis.

lesión oxidativa, protección renal, mejora de la disfunción diafragmática y disminución de la hipercoagulabilidad en estudios experimentales al administrar este fármaco en sepsis<sup>(6)</sup>.

Helmy realizó un estudio para comparar los efectos inmunológicos del propofol versus midazolam en 40 pacientes críticos postquirúrgicos que recibieron sedación por 48 horas. Se encontró que el propofol causó aumento de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Midazolam disminuyó dichas citocinas, ambos disminuyeron IL-8. En cuanto a IL-2, el propofol causó disminución y con midazolam se mantuvo igual. Los niveles de IFN- $\gamma$  aumentaron con propofol y se mantuvieron sin cambio con midazolam. Tampoco se encontró correlación entre los niveles de citocinas y el puntaje de APACHE II<sup>(7)</sup>. Estos hallazgos son similares con los encontrados por Inada, en un estudio en el que compararon el cociente Th1/Th2 en pacientes sometidos a craneotomía bajo anestesia con propofol versus isoflurano. En el grupo de propofol el cociente se mantuvo sin cambios respecto del preoperatorio, mientras que en el grupo de isoflurano disminuyó significativamente incluso hasta el séptimo día postoperatorio<sup>(8)</sup>. Dado que las células Th1 se distinguen por su capacidad para producir IFN- $\gamma$  y las Th2 secretan IL-4, parece que el propofol aumenta las citocinas y células del primero, es decir IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Mahmoud y Ammar encontraron mayor aumento de TNF- $\alpha$  con propofol en cirugía torácica versus isoflurano<sup>(9)</sup>.

Sin embargo, en ninguno de estos estudios se menciona si se incluyeron pacientes sépticos y la mortalidad o tasa de infección no fueron los objetivos de los estudios. En endotoxemia, los efectos antioxidantes del propofol disminuyen radicales libres, que afectan la peroxidación lipídica no enzimática a través de la inhibición de F2-isoprostano documentado en estudios en vivo con cerdos<sup>(10)</sup>.

Los efectos hemodinámicos del propofol son bien conocidos, disminuye las resistencias vasculares, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco. Si se utiliza como inductor en los pacientes con sepsis deben considerarse estos efectos cardiovasculares y administrarse con precaución, ya que a un paciente en un estado hemodinámico frágil (sepsis grave o choque séptico) puede precipitar el colapso. Reich informó como predictores de hipotensión después de la inducción anestésica con propofol pacientes ASA III-IV, presión arterial media (PAM) < 70 mmHg y edad > a 50 años<sup>(11)</sup>. En los pacientes con obesidad mórbida conviene ajustar la dosis de inducción a peso magro, en vez de peso total, considerando que la mayor parte del gasto cardíaco se distribuye a la masa magra. Esta medida ayuda a disminuir la caída en la presión arterial; en caso necesario puede administrarse vasopresores para revertir la hipotensión<sup>(12)</sup>. Es notable considerar que el propofol, a pesar de sus efectos adversos, se utiliza habitualmente de manera segura para sedación en unidades de cuidados intensivos en todo el mundo<sup>(13)</sup>.



CID = coagulación intravascular diseminada, SIRS = síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

**Figura 2.** C5a como mediador de lesión en sepsis.

## ETOMIDATO

El uso de este fármaco es primordial para la inducción de pacientes inestables hemodinámicamente, su inicio de acción y recuperación es predecible, crea supresión limitada de la ventilación, carece de liberación de histamina y contiene un perfil favorable de seguridad; sin embargo, el potencial para la supresión adrenocortical (depleción de la enzima 11- $\beta$ -hidroxilasa) es una consideración importante. El estudio CORTICUS confirmó la supresión esteroidea en 60% de los pacientes sépticos que se incluyeron en el estudio, en comparación con el 43% que no desarrollaron la inhibición, lo que indica que los efectos adversos son posiblemente importantes incluso con una sola dosis<sup>(14)</sup>. Pejo realizó un estudio en ratas comparando los efectos de una o varias dosis de etomidato versus carboetomidato durante endotoxemia. Encontró que posterior a una sola dosis no hubo diferencia en los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10. Sin embargo, en el grupo de dosis múltiples, en el que administraron ocho dosis con intervalos de 15 minutos, encontraron mayores niveles de IL-1 $\beta$  e IL-6 en el grupo de etomidato que en los otros dos grupos, mayores niveles de IL-10 en los grupos de etomidato y carboetomidato que el grupo control y no hubo diferencias en los niveles de TNF- $\alpha$ <sup>(15)</sup>. En cuanto a estudios en humanos, Jabre realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado para comparar etomidato versus ketamina en intubación de secuencia rápida en pacientes críticos. No encontraron diferencias en la mortalidad a 28 días, y aunque el grupo de etomidato presentó mayor incidencia de insuficiencia adrenal, los pacientes recibieron sustitución de cortisol y no se tradujo en mayor mortalidad<sup>(16)</sup>. Aún persiste la controversia respecto de la relación entre etomidato y mortalidad. En un metaanálisis realizado en 2012 diseñado para investigar los efectos del etomidato sobre la mortalidad en pacientes con sepsis se encontró que la administración de este fármaco se asoció con un mayor riesgo de muerte, incluso con una sola dosis; RR 1.20 (95% CI 1.02-1.42)<sup>(17)</sup>. En contraste, otro metaanálisis efectuado en 2014 en el que se incluyó una muestra más amplia se encontró que no hay relación entre el etomidato y la mortalidad; RR, 1.20 (95% CI, 0.84-1.72)<sup>(18)</sup>. A la luz de estos hallazgos controversiales debe considerarse que no hay suficientes estudios con muestra y diseño adecuados para responder si el etomidato se asocia contundentemente a mayor mortalidad en sepsis. Arbous afirma que 2/3 de la mortalidad durante la inducción se debe a eventos cardiovasculares<sup>(19)</sup>. La importancia clínica de este efecto continúa en debate, sin embargo, de manera indiscutible este fármaco no genera efectos hemodinámicos agudos significativos de otros agentes de inducción<sup>(20)</sup>. Si se decide utilizar etomidato como inductor en el paciente séptico debe hacerse de forma juiciosa, ponderando que el beneficio supere claramente el riesgo y vigilando de cerca la función adrenal para administrar sustitución hormonal a tiempo.

## KETAMINA

La ketamina es un derivado de la fenilciclidina, genera hipnosis, analgesia, amnesia, actúa como un simpaticomimético aumentando la frecuencia cardíaca, presión arterial y gasto cardíaco. Existe una creciente evidencia experimental que sugiere a la ketamina como potencial antiinflamatorio contra el proceso de sepsis. Taniguchi realizó un estudio evaluando el efecto de la ketamina en ratas con choque endotóxico, documentando disminución de los niveles de TNF- $\alpha$  e inhibición de IL-6. Incluso con el tratamiento posterior a la endotoxemia se observó una disminución de los niveles de IL-6<sup>(21)</sup>. Takahashi en un estudio con murinos en endotoxemia y septicemia por *E. coli* tratada con antibiótico compararon la mortalidad de la ketamina versus sevoflurano, la producción de citocinas y la capacidad fagocítica de las células de Kupffer. En el grupo tratado con ketamina encontraron menores niveles de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y una sobrevida sustancialmente mayor en comparación con el agente inhalado. En los grupos control se administró ketamina o sevoflurano sin antibiótico observando una mortalidad similar en ambos grupos a pesar de la supresión de la producción de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ; lo que sugiere que la inhibición de la respuesta inflamatoria no es suficiente para mejorar el pronóstico. En cuanto a la capacidad fagocítica de las células de Kupffer estimuladas con LPS (lipopolisacáridos), la ketamina la atenuó significativamente mientras que el sevoflurano no<sup>(22)</sup>.

Los hallazgos de los estudios realizados en humanos han sido menos contundentes, aunque tampoco se han diseñado y ejecutado estudios con suficiente poder estadístico y metodológico para determinar si la ketamina tiene efecto en la mortalidad u otros desenlaces clínicos relevantes. En el estudio aleatorizado doble ciego realizado por Roytblat se administró ketamina a 31 pacientes previo a bypass cardiopulmonar midiendo los niveles de IL-6 secuencialmente reportando en el grupo de ketamina niveles significativamente menores de IL-6 hasta el séptimo día postoperatorio<sup>(23)</sup>. Welters en un ensayo aleatorizado comparó el efecto de sufentanil-propofol-midazolam versus S-(+)-ketamina-propofol-midazolam sobre los niveles de citocinas en pacientes llevados a bypass coronario de manera electiva. Se observó que los niveles de IL-6 e IL-8 aumentaron después del pinzamiento aórtico en ambos grupos, sin embargo, en el grupo de S-(+)-ketamina el aumento fue de menor magnitud en las primeras seis horas. Se observó también un aumento de IL-10 en la primera hora en el grupo de S-(+)-ketamina. Este estudio no fue diseñado para explorar la mortalidad asociada al fármaco, sin embargo, ningún paciente falleció en los 28 días subsecuentes<sup>(24)</sup>. El significado clínico de estos hallazgos es incierto aún, se desconoce si impacta en la morbilidad o mortalidad, si basta con que el efecto sea puntual o sostenido, entre otras cosas. En el estudio de Jabre y cols., en el que se comparó etomidato versus ketamina en

intubación de secuencia rápida en escenarios de urgencia, no hubo diferencia en la mortalidad entre los grupos; tampoco en la incidencia de paro cardíaco durante la intubación<sup>(16)</sup>. En 2012, Dale realizó un metaanálisis evaluando el efecto de la ketamina sobre las concentraciones de IL-6 en cirugía abdominal y bypass coronario; se incluyeron seis estudios, encontró que este fármaco disminuye de manera consistente los niveles de dicha interleucina, -71 (CI 95%-101 a -41) pg/mL. No se evaluaron otros efectos<sup>(25)</sup>.

Los efectos simpaticomiméticos de la ketamina ayudan a mantener la estabilidad hemodinámica en el paciente séptico, se debe esperar taquicardia y puede aumentar la presión arterial. Sin embargo, se conoce que el efecto directo de este fármaco sobre el miocardio es inotrópico negativo, esto se hace evidente cuando las catecolaminas circulantes se depletan<sup>(26)</sup>. El efecto analgésico de la ketamina permite utilizar menores dosis de otros fármacos que pudieran disminuir el gasto cardíaco o la presión arterial. A la fecha no se han realizado estudios clínicos aleatorizados para comparar la anestesia con ketamina versus otros anestésicos en el paciente séptico quirúrgico. De acuerdo con esta evidencia sugieren que el uso adecuado de ketamina como agente anestésico, puede ofrecer múltiples ventajas en la gestión de pacientes sépticos.

## MIDAZOLAM

En la práctica anestésica es común el uso de un agonista de receptor de benzodiacepinas como lo es el midazolam. En varios estudios *in vitro* genera supresión de macrófagos activados, inhibe la síntesis y liberación de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , además a través de la inhibición de NF-kB activada por mitógeno p38 inhibe LPS estimulados por ONSi (óxido nítrico sintetasa inducible), ciclooxigenasa-2 y la expresión de la producción de anión superóxido<sup>(27)</sup>.

El grupo de Babcock en un modelo murino de quemadura del 15% de la superficie corporal e infección por *P. aeruginosa in situ*, se observó que el tratamiento con midazolam redujo los niveles séricos de IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 hasta siete días después de la lesión; y las concentraciones de IL-10 y TGF- $\beta$ . Adicionalmente, reportan un beneficio del midazolam en la sobrevida de ratones inoculados con *P. aeruginosa*<sup>(28)</sup>.

Miyawaki y cols. estudiaron el efecto de midazolam y un inhibidor de COX-2 en células mononucleares de sangre periférica humana estimuladas con LPS, encontraron que la combinación de ambos fármacos logró disminuir las concentraciones de IL-6, mientras el midazolam solo no tuvo efecto<sup>(29)</sup>.

Xia asignó de manera aleatoria a 32 niños ASA I-II con enfermedad cardíaca congénita, programados a cirugía cardíaca a recibir midazolam-fentanyl versus propofol-fentanyl, midiendo niveles de IL-6 e IL-8. Ambos grupos mostraron incremento de estas citocinas, pero el aumento fue significati-

vamente mayor en el grupo de midazolam. Además midieron dos desenlaces clínicos relevantes: tiempo de extubación y de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos. El grupo de midazolam permaneció mayor tiempo con soporte ventilatorio, 23 versus 14 horas, así como permanencia en la UCI, 49 versus 30 horas<sup>(30)</sup>. Estos hallazgos se deben interpretar con cuidado, puesto que en el estudio de Xia los pacientes no estaban sépticos y la edad de los pacientes también fue distinta, lo que puede ser relevante dado que el sistema inmunológico en la edad temprana presenta un comportamiento distinto.

Midazolam es un inductor que permite una adecuada estabilidad hemodinámica, incluso en pacientes con enfermedad coronaria, provoca una leve disminución en la presión arterial y un discreto aumento en la frecuencia cardíaca<sup>(31)</sup>. Penna observó en un pequeño grupo de pacientes sépticos que el cambio de la sedación de propofol a midazolam conllevó una mejoría en la proporción de vasos perfundidos y en el índice de flujo microvascular sublingual<sup>(32)</sup>. Se desconoce si estos efectos correlacionan con otros parámetros clínicos relevantes en este grupo de pacientes, sin embargo, se puede considerar que el midazolam, solo o en combinación con otro inductor, es una alternativa razonable para el paciente séptico.

## DEXMEDETOMIDINA Y CLONIDINA

Estos fármacos  $\alpha_2$ -agonistas han sido recientemente estudiados en el contexto de sepsis experimental. Igualmente se ha apreciado en pacientes sépticos menores requerimientos de agentes vasopresores, reducen la disfunción cognitiva y disminuyen la mortalidad en comparación con otros agentes sedantes<sup>(33,34)</sup>. Taniguchi realizó un estudio en ratas evaluando los efectos de la dexmedetomidina sobre el choque endotóxico, encontrando disminución de las concentraciones de TNF- $\alpha$  e IL-6, además, la mortalidad disminuyó significativamente<sup>(35)</sup>. También se ha visto que la dexmedetomidina inhibe la producción de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 y HMGB-1 en sangre total humana *in vitro* incubada por 24 horas con LPS<sup>(36)</sup>.

Algunos hallazgos en series de pacientes y reportes de caso sustentan la teoría de disminución de requerimientos de vasopresor al aplicar  $\alpha_2$ -agonistas en choque séptico. Se piensa que la liberación masiva de catecolaminas provoca una regulación a la baja de receptores adrenérgicos, de tal manera, los  $\alpha_2$ -agonistas causan una resensibilización a las catecolaminas<sup>(37)</sup>. Esta teoría es congruente con los hallazgos de Parlow, ya que demostró en un estudio aleatorizado doble ciego, que la sensibilización con clonidina aumenta la sensibilidad a fenilefrina en pacientes hipertensos en el perioperatorio<sup>(38)</sup>. En el contexto de trasplante hepático, el uso de clonidina no aumenta el requerimiento de vasopresores e incluso se asocia con mejores parámetros a la perfusión<sup>(39)</sup>. A la luz de estos hallazgos podemos considerar que es razonable utilizar la



dexmedetomidina y clonidina en pacientes sépticos, sin embargo, faltan estudios diseñados para consolidar su utilidad y seguridad en la anestesia del paciente séptico<sup>(40)</sup>.

## ANESTÉSICOS INHALADOS

Dentro de su margen clínicamente útil y empleo habitual, el isoflurano causa mayor reducción de las resistencias vasculares periféricas y menor reducción del gasto cardíaco en comparación al halotano y enflurano. El isoflurano es el agente inhalatorio más parecido a la ketamina, en relación con la depresión miocárdica relativamente inferior, y dilatación de la vasculatura periférica, por lo cual es preferible en algunas formas de shock especialmente séptico<sup>(41)</sup>. Los nuevos halogenados, desflurano y sevoflurano, son también una alternativa durante la fase precoz del shock séptico. Aunque ambos producen hipotensión debido a la depresión de la contractilidad miocárdica, el desflurano produce taquicardia a concentraciones superiores a 1 MAC, lo que no se observa con el sevoflurano. Ambos por ser éteres no sensibilizan al miocardio a arritmias ventriculares asociadas con epinefrina<sup>(42)</sup>. El óxido nítrico se diferencia de acuerdo con estudios experimentales de otros agentes, por la generación de vasoconstricción periférica arteriolar y a nivel de la microvascularización muscular. La combinación de óxido nítrico y un opioide no es una anestesia ideal en pacientes en shock séptico, debido a sus efectos potentes vasoconstrictores y a la concentración baja de oxígeno inspirado asociada a su uso<sup>(43,44)</sup>.

Durante procesos inflamatorios altos niveles de ON (óxido nítrico) se producen después de la inducción ONSi (óxido nítrico sintetasa inducible) mediada principalmente por macrófagos. Los inductores de expresión de ONSi incluyen polisacáridos bacterianos y citocinas tales como interferón TNF y la IL ON posee efectos duales, ejerciendo efectos benéficos al actuar como antibacteriano, antiparasitario, antiviral y tumoricida, por otro lado, los altos niveles de ON al interactuar con aniones superóxido generan compuestos altamente tóxicos tales como el peroxinitrito y radicales hidroxilo que originan supresión respiratoria mitocondrial y citotoxicidad<sup>(45)</sup>. El exceso de niveles de ON en plasma asociados con la expresión de ONSi en macrófagos y células musculares lisas vasculares originan un choque circulatorio fatal debido a la marcada caída de la resistencia vascular, venodilatación que conduce a hipotensión profunda e insuficiencia cardíaca aguda<sup>(46,47)</sup>. Múltiples informes en la literatura han señalado los efectos de los agentes anestésicos inhalados y la modulación de ON producido por ONSi en modelos experimentales en endotoxemia y choque séptico. Los anestésicos volátiles alteran la biodisponibilidad del ON, actividad y expresión del ONSi, poseen propiedades antiinflamatorias, reduciendo el estrés oxidativo y peroxidación lipídica<sup>(48)</sup>.

En relación con la isquemia y preacondicionamiento anestésico, la administración de sevoflurano e isoflurano antes del evento isquémico mejora la contracción del ventrículo izquierdo, la expresión de ONSi, incrementando el gasto cardíaco en ratas sépticas<sup>(49)</sup>. El isoflurano parece inducir una segunda ventana de acondicionamiento a través de la atenuación de la activación de NF-kappa B, expresión de TNF, IL-1y ONSi, igualmente genera una disminución del tamaño del infarto, liberación de creatinina quinasa mejorando la función miocárdica<sup>(50)</sup>. Zheng preacondicionamiento con isoflurano reduce la neurotoxicidad inducida por glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA) y -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico en cerebros de ratas sépticas<sup>(51)</sup>.

Okamoto al infundir a nivel cerebral intraventricular LPS bacterianos en ratas, observó mayor hiperemia cerebrocortical al administrar halotano, inducida por ONSi y COX-2<sup>(52)</sup>.

Reutershan determinó que el pretratamiento con isoflurano 1 o 12 horas antes de inocular LPS en ratones con endotoxemia, se genera atenuación del reclutamiento de neutrófilos en el intersticio pulmonar y el espacio alveolar, igualmente existe reducción de la pérdida de proteínas con disminución del edema pulmonar; sin embargo, la producción de quimiocinas, proteína inflamatoria de macrófagos 2, en el lavado broncoalveolar se redujo cuando el isoflurano se otorga una hora antes, pero no a las 12 horas, antes de inocular LPS<sup>(53)</sup>. Pretratamiento con isoflurano parece reducir la lesión pulmonar al otorgarse una hora antes de establecerse la inflamación.

Herrmann plantea la posibilidad de que los anestésicos inhalados otorgados en diferentes tiempos podrían alterar potencialmente la respuesta inmune del huésped mejorando la supervivencia en sepsis, al identificar en especies murinas sépticas bajo punción cecal, el impacto de sevoflurano e isoflurano al decrementar la mortalidad al administrar un pre- y postacondicionamiento (una concentración mínima de 0.5 horas), evidenciando menores aumentos de nitrógeno ureico, transaminasas plasmáticas y aumento significativo de la supervivencia al administrar ambos agentes<sup>(54)</sup>. Sugiriendo con esta evidencia múltiples cuestionamientos: ¿Cuál es el mecanismo?, ¿efectos condicionantes de cada agente? Planteando la posibilidad de que los anestésicos inhalados otorgados en diferentes momentos del acto anestésico podrían potencialmente alterar la respuesta inmune del huésped mejorando la supervivencia en sepsis. Aunque una serie de preguntas quedan, ahora podemos añadir el beneficio de supervivencia otorgado por algunos agentes inhalados después de la endotoxemia y la protección contra lesión cerebral, cardíaca, hepática, renal, y por isquemia. Una comprensión mecanicista de cómo los anestésicos volátiles mejoran la supervivencia en roedores con sepsis puede conducir nuevas vías terapéuticas a seguir en pacientes críticamente enfermos.

## CONCLUSIONES

A pesar del creciente conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y el reconocimiento del inmunológico fundamental para el avance en su tratamiento, a la fecha no existe evidencia sólida para recomendar un anestésico sobre otro en pacientes con sepsis o choque séptico. La gran mayoría de los estudios en pacientes con choque séptico no están diseñados para explorar específicamente la asociación entre el uso de un anestésico, repercusión y sobrevida. Hace falta realizar estudios metodológicamente sólidos orientados a determinar si los agentes anestésicos tienen efecto en desenlaces clínicamente relevantes. Los efectos hemodinámicos se conocen más y se sabe que tienen una repercusión trascendental en el curso clínico de los pacientes con sepsis. Dado que no está demostrada la superioridad de ningún anestésico, se deben considerar ciertas líneas generales

que deben tomarse en cuenta para guiar el manejo; éstas incluyen administrar de forma juiciosa la terapia de fluidos, estar preparado para administrar apoyo con vasopresores, preservar una adecuada hemodinamia, monitoreo invasivo, incluir el uso de ecocardiografía para evitar la sobredosificación de anestésicos más allá de una hipnosis suficiente, identificar los riesgos y beneficios de los inductores a elegir, vigilando que el beneficio supere claramente al riesgo. Tener en cuenta que la estabilidad cardiovascular es fundamental pero no suficiente para mantener una buena perfusión de los órganos, y que más allá de la perfusión tisular hay procesos moleculares complejos que son medulares en el desarrollo de la sepsis y la disfunción orgánica. Es probable que en el futuro cercano, a la luz de nuevos estudios, se puedan emitir recomendaciones clínicas de acuerdo con cada etapa y perfil clínico-molecular que impacten en el curso clínico de grupos definidos de pacientes.

## REFERENCIAS

- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:776-787.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;12:862-874.
- White M, Mahon V, Greal R, Doherty DG, Stordeur P, Kelleher DP, et al. Post-operative infection and sepsis in humans is associated with deficient gene expression of  $\gamma$ c cytokines and their apoptosis mediators. *Crit Care*. 2011;15:R158. doi: 10.1186/cc10293.
- Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 2006;1:53-61.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:2062-2063. doi: 10.1056/NEJMc1312359.
- Yoon SH. Concerns of the anesthesiologist: anesthetic induction in severe sepsis or septic shock patients. *Korean J Anesthesiol*. 2012;63:3-10.
- Helmy SA, Al-Attiah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia*. 2001;56:4-8.
- Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia*. 2004;10:954-959.
- Mahmoud K, Ammar A. Immunomodulatory effects of anesthetics during thoracic surgery. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:317410. doi: 10.1155/2011/317410.
- Basu S, Mutschler DK, Larsson AO, Kiiski R, Nordgren A, Eriksson MB. Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation*. 2001;50:341-348.
- Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;101:622-628.
- Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. *Anesth Analg*. 2011;113:57-62.
- Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA*. 2000;283:1451-1459.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
- Pejo E, Feng Y, Chao W, Cotten JF, Le Ge R, Raines DE. Differential effects of etomidate and its pyrrole analogue carboetomidate on the adrenocortical and cytokine responses to endotoxemia. *Crit Care Med*. 2012;40:187-192.
- Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaoui M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:293-300.
- Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis\*. *Crit Care Med*. 2012;40:2945-2953.
- Gu WJ, Wang F, Tang L, Liu JC. Single-dose etomidate does not increase mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Chest*. 2015;147:335-346. doi: 10.1378/chest.14-1012.
- Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*. 2001;56:1141-1153.
- Bergen JM, Smith DC. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med*. 1997;15:221-230.
- Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K. Ketamine inhibits endotoxin-induced shock in rats. *Anesthesiology*. 2001;95:928-932.
- Takahashi T, Kinoshita M, Shono S, Habu Y, Ogura T, Seki S, et al. The effect of ketamine anesthesia on the immune function of mice with postoperative septicemia. *Anesth Analg*. 2010;111:1051-1058.
- Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, Greemberg L, Pekar A, Appelbaum A, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1998;87:266-271.
- Welters ID, Feurer MK, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011;106:172-179.
- Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:934-943.

26. Hofer JE, Nunnally ME. Taking the septic patient to the operating room. *Anesthesiol Clin*. 2010;28:13-24.
27. Kim SN, Son SC, Lee SM, Kim CS, Yoo DG, Lee SK, et al. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology*. 2006;105:105-110.
28. Babcock GF, Hernandez L, Yadav E, Schwemmer S, Dugan A. The burn wound inflammatory response is influenced by midazolam. *Inflammation*. 2012;35:259-270.
29. Miyawaki T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Arai Y, Tomoyasu Y, et al. Combination of midazolam and a cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34:79-83.
30. Xia WF, Liu Y, Zhou QS, Tang QZ, Zou HD. Comparison of the effects of propofol and midazolam on inflammation and oxidative stress in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Yonsei Med J*. 2011;52:326-332.
31. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg*. 1981;60:802-809.
32. Penna GL, Fialho FM, Kurtz P, Japiassú AM, Kalichshtein M, Nobre G, et al. Changing sedative infusion from propofol to midazolam improves sublingual microcirculatory perfusion in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2013;28:825-831.
33. Pichot C, Gélouën A, Ghignone M, Quintin L. Alpha-2 agonists to reduce vasopressor requirements in septic shock? *Med Hypotheses*. 2010;75:652-656.
34. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R38.
35. Taniguchi T, Kurita A, Kobayashi K, Yamamoto K, Inaba H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth*. 2008;22:221-228.
36. Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M, Hamada K, Habe K, Sata T. Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:1370-1375.
37. Pichot C, Gélouën A, Ghignone M, Quintin L. Alpha-2 agonists to reduce vasopressor requirements in septic shock? *Med Hypotheses*. 2010;75:652-656.
38. Parlow JL, Sagnard P, Begou G, Viale JP, Quintin L. The effects of clonidine on sensitivity to phenylephrine and nitroprusside in patients with essential hypertension recovering from surgery. *Anesth Analg*. 1999;88:1239-1243.
39. De Kock M, Laterre PF, van Obbergh L, Carlier M, Lerut J. The effects of intraoperative intravenous clonidine on fluid requirements, hemodynamic variables, and support during liver transplantation: a prospective, randomized study. *Anesth Analg*. 1998;86:468-476.
40. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2644-2653.
41. Turnbull RG, Talbot JA, Hamilton SM. Hemodynamic changes and gut barrier function in sequential hemorrhagic and endotoxic shock. *J Trauma*. 1995;38:705-712.
42. Boost KA, Hofstetter C, Flondor M, Betz C, Homann M, Pfeilschifter J, et al. Desflurane differentially affects the release of proinflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar fluid of endotoxemic rats. *Int J Mol Med*. 2006;17:1139-1144.
43. Vasilev D, Santak B, Vogt J, Karadimov D, Rademacher P. Hemodynamic changes and nitric oxide production in an experimental model of sepsis. *Khirurgiia (Sofia)*. 1998;51:25-29.
44. Gillman MA. Safety of nitrous oxide in association with sepsis. *S Afr Med J*. 1991;79:346.
45. Colasanti M, Suzuki H. The dual personality of NO. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:249-252.
46. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:323-350.
47. Assreuy J. Nitric oxide and cardiovascular dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6:165-173.
48. Kleinert H, Pautz A, Linker K, Schwarz PM. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Eur J Pharmacol*. 2004;500:255-266.
49. Liu R, Ishibe Y, Ueda M. Isoflurane-sevoflurane administration before ischemia attenuates ischemia-reperfusion-induced injury in isolated rat lungs. *Anesthesiology*. 2000;92:833-840.
50. Zhong C, Zhou Y, Liu H. Nuclear factor kappaB and anesthetic preconditioning during myocardial ischemia-reperfusion. *Anesthesiology*. 2004;100:540-546.
51. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience*. 2003;118:99-106.
52. Okamoto H, Roman RJ, Kampine JP, Hudetz AG. Endotoxin augments cerebral hyperemic response to halothane by inducing nitric oxide synthase and cyclooxygenase. *Anesth Analg*. 2000;91:896-903.
53. Reutershan J, Chang D, Hayes JK, Ley K. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2006;104:511-517.
54. Herrmann IK, Castellon M, Schwartz DE, Hasler M, Urner M, Hu G, et al. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. *Anesthesiology*. 2013;119:901-906.