

## Correlación entre temperatura corporal, presión arterial y concentración plasmática de óxido nítrico en pacientes con choque séptico

Flávia Helena Pereira<sup>1</sup>  
Marcelo Eduardo Batalhão<sup>2</sup>  
Evelin Capellari Cárnio<sup>3</sup>

**Objetivo:** investigar si existe una relación entre los niveles plasmáticos de nitrato y los valores de temperatura corporal y presión arterial en pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico. **Método:** estudio prospectivo observacional, desarrollado en un hospital brasileño; los datos fueron recolectados entre julio y diciembre de 2009. El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 29 y las muestras de sangre fueron 30. Se realizó la recolección de la sangre (10 ml) para posterior análisis, en laboratorio, de los valores de los niveles plasmáticos de nitrato. **Resultados:** la síntesis de óxido nítrico está aumentada en pacientes con choque séptico y está inversamente relacionada a los valores de la temperatura corporal. **Conclusión:** estos datos muestran que la medición de la temperatura corporal y la observación de cuadros hipotérmicos en pacientes sépticos pueden ser importantes para orientar a la enfermería en lo que se refiere a la evolución de individuos con sepsis para choque séptico.

**Descriptorios:** Sepsis; Endotoxemia; Temperatura Corporal; Óxido Nítrico Sintasa.

<sup>1</sup> MSc, Profesor, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais, Machado, MG, Brasil.

<sup>2</sup> MSc, Especialista de laboratorio, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>3</sup> PhD, Profesor Asociado, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondencia:

Evelin Capellari Cárnio  
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto  
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada  
Av. Bandeirantes, 3900  
Bairro: Monte Alegre  
CEP: 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: carnioec@eerp.usp.br

**Copyright © 2014 Revista Latino-Americana de Enfermagem**

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial (CC BY-NC). Esta licencia permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de tu obra de modo no comercial, y a pesar de que sus nuevas obras deben siempre mencionarte y mantenerse sin fines comerciales, no están obligados a licenciar sus obras derivadas bajo las mismas condiciones.

## Introducción

El choque séptico se considera una complicación seria y progresiva en las unidades de cuidado crítico y posee un índice elevado de mortalidad (30-90%); está caracterizado por una vasodilatación periférica arteriolar, la que resulta en: disminución sistémica de la resistencia vascular, alto gasto cardíaco, hipertensión y en una inadecuada perfusión tisular – como respuesta a los elementos bacterianos<sup>(1)</sup>.

Las enfermeras de cuidados clínicos, quirúrgicos e intensivos requieren un entrenamiento específico para reconocer los síntomas de la sepsis antes que esta progrese para la complicación más común – el choque séptico. Una estricta monitorización puede permitir la prevención de ese riesgo potencial en el ambiente médico-quirúrgico, especialmente evaluando los signos vitales, lo que es recomendado por el actual consenso de las guías de práctica y por las terapias orientadas a objetivos<sup>(2)</sup>.

La fisiopatología de la sepsis, sepsis grave y del choque séptico, incluye un papel complejo desempeñado por las citocinas, especies reactivas al oxígeno, como el óxido nítrico (NO). Fue establecido por Salomao y colaboradores que la generación de NO aumenta en el choque séptico cuando comparada con pacientes con sepsis o sepsis grave, y su persistencia es asociada con un mal resultado<sup>(3)</sup>.

El choque séptico es frecuentemente asociado con un disturbio de la temperatura corporal y con una profunda caída en la presión arterial, parcialmente explicada por la inducción de enzimas vasoactivas. La enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se expresa rápidamente en el componente del músculo liso vascular de las arterias y venas<sup>(1)</sup>. Bajo esas condiciones, niveles muy altos del gas vasodilatador óxido nítrico (NO) son formados localmente, haciendo que los vasos tengan una respuesta baja a los mecanismos constrictores<sup>(1)</sup>. Las respuestas termorreguladoras a la sepsis pueden inducir a un estado febril, a la hipotermia, o a una combinación de hipotermia y estado febril. Se sabe que la fiebre es el signo de termorregulación más común de la sepsis, pero la hipotermia también puede ocurrir en el estado crítico de choque; en este caso se cree que agrava significativamente el pronóstico del paciente<sup>(4)</sup>.

Las alteraciones termorreguladoras se han atribuido al óxido nítrico (NO) sintetizado en todo el organismo, el que es impulsado por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). La primera función atribuida al NO, como mediador biológico, fue la demostración de su capacidad para producir vasodilatación, denominado factor relajante derivado del endotelio<sup>(5)</sup>. Sin embargo, numerosos estudios han sugerido otra posible función para el NO; una de ellas es la participación en el control de la temperatura

corporal durante condiciones fisiológicas y patológicas. En animales de laboratorio como ratas y conejos, se demostró que el NO participa como mediador pirético en la fiebre LPS inducida, ya que la administración intravenosa de L-NAME (éster metílico de la N<sup>6</sup>-nitro-L-arginina, un inhibidor NOS no-específico) produce la disminución de la temperatura corporal y la supresión del estado febril<sup>(6)</sup>. Por otro lado, la administración de NO, de donantes, en el intracerebroventricular reduce la fiebre en conejos, lo que puede sugerir un papel antipirético del NO, actuando en el sistema central nervioso (SCN)<sup>(7)</sup>.

Se realizaron varios estudios de enfermería sobre cómo los pacientes responden a enfermedades o se adaptan a cambios, utilizando datos y observaciones provenientes de la práctica clínica y del desarrollo de investigaciones. Sin embargo, se necesitan más estudios sobre este tema para aclarar la hipótesis de que el NO participa del control de la temperatura corporal y de la presión arterial, en los seres humanos durante la sepsis. Así, la meta del estudio fue correlacionar los niveles plasmáticos del NO con la temperatura corporal y la presión sanguínea de pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico - para comprobar si el NO estaría participando del control de la función cardiovascular y termorregulación durante la sepsis.

## Materiales y métodos

### Pacientes

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de las Clínicas de Ribeirao Preto de la Universidad de Sao Paulo, Brasil (protocolo número HCRP 7433/2008). Veinte y nueve pacientes con diagnóstico clínico de sepsis, sepsis grave o choque séptico fueron reclutados para participar del estudio de monitorización de signos vitales durante la sepsis, de acuerdo con el criterio de la *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*<sup>(1)</sup>. Los pacientes se incluyeron en las primeras 72 horas de los síntomas de sepsis o 48 horas después de la primera disfunción de órganos (sepsis grave) o hipotensión refractaria (choque séptico). En este estudio se utilizaron muestras procedentes de 7 pacientes con sepsis, 5 con sepsis grave y 18 con choque séptico. No fueron incluidos en este estudio los pacientes menores de 18 años o con enfermedad en estado terminal (como cáncer o SIDA), los pacientes que estaban recibiendo una terapia experimental y los pacientes con riesgo de muerte inminente o que presentaban paro cardíaco en el momento de recolectar la muestra. Las principales fuentes de infección fueron: pulmones (15), tracto urinario (3) abdomen (2), y otros (9). Al final del estudio, después de recolectar las muestras, murieron 3 pacientes con sepsis,

uno con sepsis grave y 12 con choque séptico, totalizando dieciséis pacientes.

### Recolección de datos

Se evaluaron los análisis de sangre de 10 ml de muestras de sangre obtenidas de venas o arterias; en los pacientes que no tenían una red venosa adecuada se tomó la muestra de sangre de la arteria radial, braquial o femoral. En algunos pacientes fue usado para medir la presión arterial el dispositivo invasivo (PIA), de esta manera, la sangre fue recolectada a través de ese dispositivo que no requiere punción. Se recogieron 3 muestras en cada paciente en intervalos de 12 horas entre cada una. Durante la recolección del material, únicamente un paciente evolucionó de sepsis grave para choque séptico. Así, se recogieron seis muestras de sangre de ese paciente (tres muestras en la fase de sepsis y tres muestras en la de sepsis grave), respetándose el intervalo de 12 horas entre las recolecciones.

Todos los pacientes se encontraban aislados de contacto para microorganismos resistentes. Se utilizó delantal, anteojos y guantes cuando se recolectó sangre y se midió los signos vitales. De acuerdo con cultivos positivos, los pacientes fueron tratados con antibióticos específicos (muchas veces con más de un antibiótico). La mayoría de los pacientes tenían tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía para ventilación mecánica (22 pacientes) bajo sedación continua; todos los que estaban en choque séptico, recibieron fármacos vasoactivos (noradrenalina, dopamina o dobutamina) para mantener los niveles de presión arterial.

Además del diagnóstico de sepsis, sepsis grave o choque séptico, existieron diagnósticos adicionales. Uno de ellos tuvo fue el diagnóstico confirmado de influenza A virus H1N1. Dieciséis de los treinta pacientes fallecieron.

Al mismo tiempo que se recolectó la sangre, se comprobaron los signos vitales. Para medir la temperatura corporal se utilizó un termómetro manual con columna de mercurio (Incoterm). Para medir la temperatura corporal, el termómetro se colocó en la región axilar y se mantuvo durante unos cinco minutos. Los otros parámetros: ritmo cardíaco, saturación de oxígeno y presión arterial, se obtuvieron a través de monitores cardíacos instalados en los pacientes; las marcas de los monitores fueron Datex-Ohmeda y Dixtal DX 2010.

### Medición del NO plasmático

Para controlar, específicamente, la síntesis del NO se determinaron los niveles plasmáticos de nitrato, recolectando sangre de la vena periférica cada vez que se medía la temperatura del cuerpo. Un volumen de 10 ml

de sangre se recogió en tubos de plástico que contenían heparina, la que fue centrifugada durante 20 min a 2000g a 4°C, para separación del plasma y luego almacenado a -20°C antes de la dosificación.

El nitrato total se determinó usando el sistema de purga de Sievers (*Instruments Nitric Oxide Analyzer*). Las muestras de plasma fueron desproteinizadas usando etanol absoluto frío, las que luego se inyectaron en un recipiente de reacción que contenía tricloruro de vanadio ( $VCl_3$ ), que convierte el nitrato en NO. El NO producido fue detectado por ozono inducido por quimioluminiscencia. Los valores pico de NO de las muestras de plasma fueron determinados usando la curva estándar construida con soluciones de nitrato de sodio de varias concentraciones (5, 10, 25, 50, 100 y 1000  $\mu M$ ).

### Análisis de los datos

Los resultados se expresan como promedios (DE). Los análisis estadísticos de estos datos se realizaron usando el análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer. El análisis de Pearson fue usado para encontrar las correlaciones entre HOMA-IR y la concentración plasmática de nitrato. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados significativos.

### Resultados

En este estudio se incluyeron 29 pacientes, obteniéndose un total de 30 muestras (100% muestras). De las 30 muestras, 7 (22.58%) fueron diagnósticas como sepsis, 5 (19.35%) como sepsis grave y 18 (58.06%) como choque séptico.

La Figura 1 muestra: (1a) los valores de la temperatura corporal y (1b) los niveles de nitrato plasmático, de los tres grupos (sepsis, sepsis grave y choque séptico). No se encontraron diferencias significativas en los pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico; sin embargo, los niveles de nitrato plasmático fueron significativamente altos para pacientes con choque séptico ( $p < 0,05$ ) cuando comparados con pacientes con sepsis o sepsis grave.

La Figura 2 muestra la correlación entre la temperatura corporal y los niveles de nitrato en pacientes con sepsis (2a), sepsis grave (2b) y choque séptico (2c). No se encontró correlación entre la temperatura corporal y los niveles plasmáticos de nitrato en pacientes sépticos o sépticos graves. Sin embargo, hubo una correlación significativa entre esos parámetros cuando se analizaron los pacientes con choque séptico (Coeficiente de Pearson  $-0,3991$ ;  $p = 0,0037$  y  $r^2 = 0,1593$ ).

No se encontraron diferencias significativas cuando se verificó la presión arterial en individuos diagnosticados con sepsis, sepsis grave y choque séptico; sin embargo fue observada una tendencia a disminuir en el grupo con choque séptico.

La Figura 3 muestra la correlación entre la presión media arterial y los niveles de nitrato en pacientes con sepsis (3a), sepsis grave (3b) y choque séptico (3c). No se encontró correlación significativa entre esos parámetros en pacientes con sepsis, sepsis grave o choque séptico.

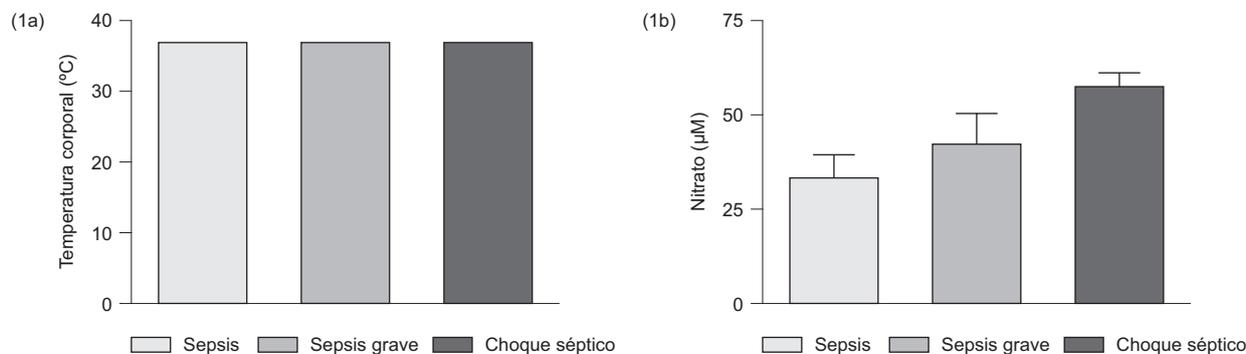


Figura 1 - Valores de temperatura corporal: (1a) y niveles de nitrato plasmático (1b), de tres grupos (sepsis, sepsis grave y choque séptico)

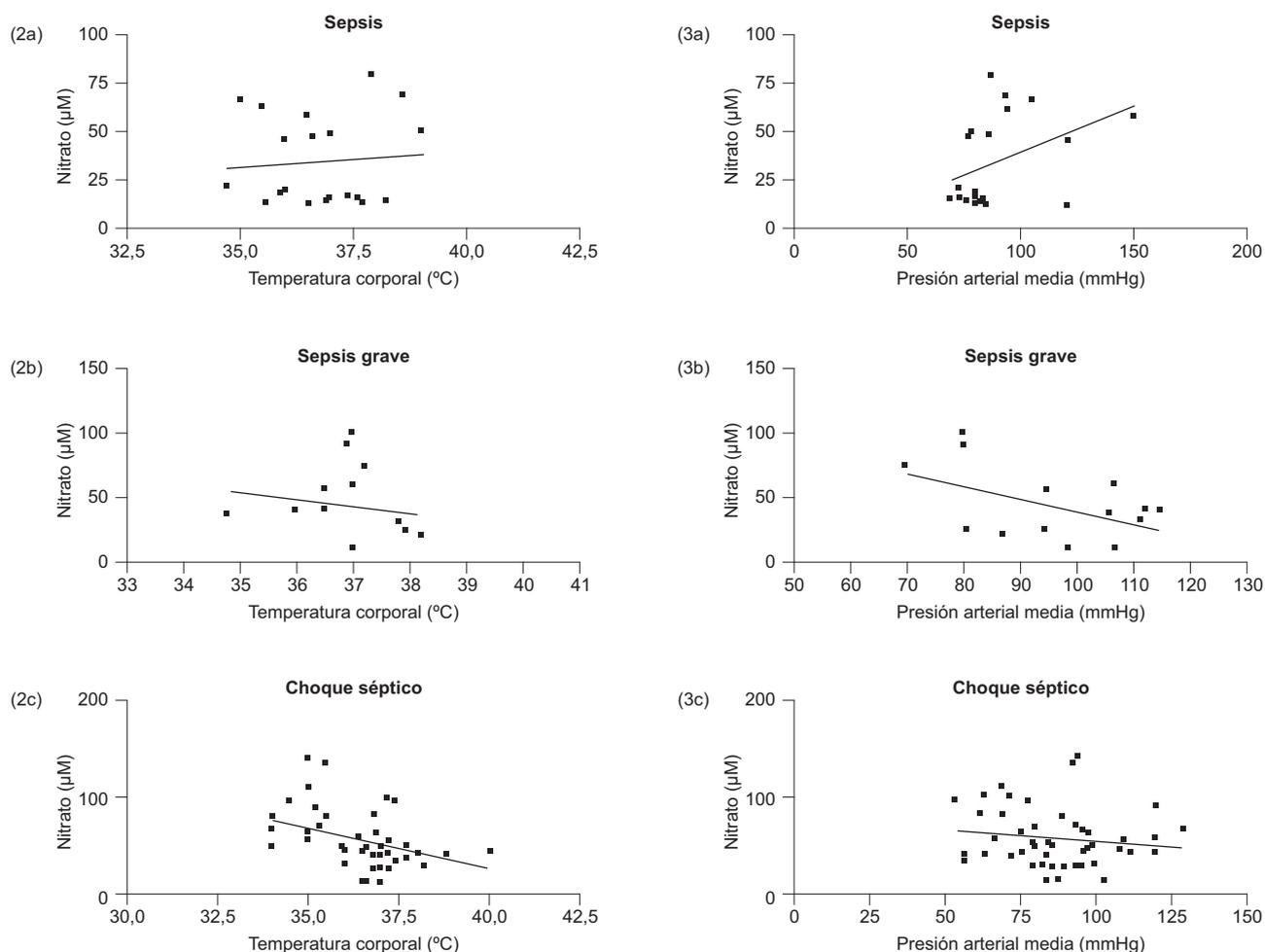


Figure 2 - Correlación entre la temperatura corporal y los niveles de nitratos en los pacientes con sepsis (2a), sepsis grave (2b) y choque séptico (2c)

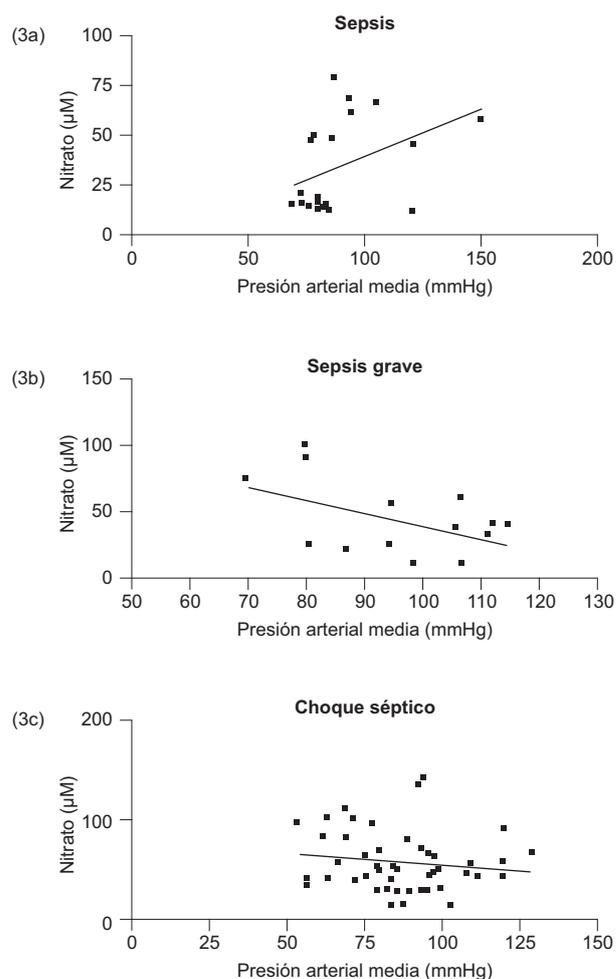


Figura 3 - Correlación entre la presión arterial media y los niveles de nitrato en pacientes con sepsis (3a), sepsis grave (3b) y choque séptico (3c)

## Discusión

Este estudio muestra una correlación negativa entre los valores de la temperatura corporal y el nitrato plasmático en pacientes con diagnóstico de choque séptico.

El seguimiento de los pacientes con endotoxemia requiere la participación de enfermeras con capacidad para reconocer signos y síntomas de sepsis antes que evolucione para el diagnóstico de choque séptico. Un control cuidadoso puede prevenir el riesgo potencial, principalmente por la monitorización de los valores de los signos vitales; esta práctica es recomendada por el consenso de la práctica clínica más reciente<sup>(2)</sup>.

El choque séptico es la consecuencia de un conflicto entre el patógeno y el sistema inmune del hospedador<sup>(8)</sup>. Este conflicto induce una respuesta inflamatoria intensa, culminando en la síntesis de una producción excesiva de óxido nítrico, la que tiene efectos beneficiosos y perjudiciales para el organismo<sup>(8)</sup>. Se sabe que el óxido nítrico tiene una extensa actividad bactericida; cuando se produce a través de la activación de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) – presente principalmente en las células inmunes (como las macrófagos y neutrófilas) – puede conducir a la nitrosilación de la membrana bacteriana<sup>(9)</sup>. Además de su acción sobre el sistema inmune, el óxido nítrico puede ser sintetizado en otros tejidos del cuerpo a través de la acción de otros subtipos de la enzima óxido nítrico sintasa, en su sustrato principal la L-arginina<sup>(4)</sup>. La primera función atribuida al óxido nítrico como un mediador biológico se demostró a través de su capacidad para inducir la vasodilatación, y fue designado inicialmente como factor relajante derivado del endotelio<sup>(5)</sup>.

Durante la sepsis, la producción excesiva de óxido nítrico por las células inmunes puede inducir una hipotensión severa resistente a la terapia vasoconstrictora, lo que resulta en una insuficiencia orgánica generalizada<sup>(1)</sup>. Sin embargo, estudios más recientes han revelado otras funciones del óxido nítrico, por ejemplo, su participación en el control de la temperatura corporal en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Scammell demostró que el óxido nítrico actúa como un mediador en la fiebre inducida por endotoxinas en ratas. La administración de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico reduce la temperatura corporal, reduciendo la respuesta febril en estos animales<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, la administración de fármacos capaces de donar óxido nítrico, tales como el nitroprusiato de sodio, cuando se administra dentro del ventrículo cerebral lateral puede reducir la fiebre, lo que sugiere un papel para el óxido nítrico como antipirético<sup>(7)</sup>.

La sepsis y el choque séptico están asociados con los cambios en el equilibrio de la temperatura corporal. Las respuestas termorreguladoras a la sepsis pueden inducir fiebre, hipotermia o una combinación de las dos. La fiebre es una respuesta bien conocida y esperada durante la sepsis, pero la hipotermia puede ocurrir en los casos de choques sépticos y se cree que es un agravante en el pronóstico del paciente<sup>(4)</sup>. Los efectos beneficiosos de la fiebre incluyen: a) impedir el crecimiento de bacterias, b) reducir la replicación viral, c) mejorar la respuesta del hospedero, mediante el aumento de la actividad de infiltración de leucocitos y la activación de las células asesinas naturales, d) activación de células T, y e) producción de citocinas por las células mononucleares. La fiebre también disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que puede facilitar la distribución de oxígeno en los tejidos. Al mismo tiempo, la fiebre puede mitigar los efectos de la endotoxina<sup>(10)</sup>.

A pesar de tener un efecto neuroprotector de la hipotermia, en algunos pacientes, el mecanismo de protección y los efectos deletéreos actualmente no se entienden completamente, particularmente en los casos de infección. Varios autores sugieren que la hipotermia en los casos de infección grave indica la imposibilidad de continuar la lucha contra el agresor. Sin embargo, otros estudios sugieren que la hipotermia es una respuesta controlada por el cuerpo, que cambia el punto de regulación del hipotálamo, estimulando la disminución de la producción y aumentando la pérdida de calor<sup>(6)</sup>.

## Consideraciones finales

Este estudio muestra que individuos con choque séptico tienen una concentración plasmática de nitrato significativamente más alta que aquellos con diagnóstico de sepsis; esto sugiere un aumento en la síntesis del óxido nítrico, inducida por la acción del sistema inmunológico.

También, se observó una tendencia a disminuir la temperatura corporal en los pacientes con choque séptico, sin embargo no fue estadísticamente significativa. Creemos que este hecho se debe a la utilización de fármacos antipiréticos en individuos febriles. Por otro lado, observamos que no existe correlación entre la presión de la sangre arterial y la concentración de óxido nítrico plasmático.

Cuando se analizó la correlación entre los valores de la temperatura corporal y los del nitrato plasmático, en individuos con diagnóstico de choque séptico, se observó que existe una correlación negativa significativa entre estos dos parámetros. Esto indica que cuanto menor es la temperatura corporal, mayor será la concentración

de óxido nítrico producido por el sistema inmune de estos pacientes.

La principal conclusión de este estudio es mostrar que la temperatura corporal está inversamente correlacionada con las concentraciones de óxido nítrico en pacientes con choque séptico. Esto es, cuanto menor es la temperatura corporal, mayor será la concentración de óxido nítrico. Siendo este modulador un radical libre gaseoso y altamente citotóxico, la medición de la temperatura corporal puede ser una indicación del agravamiento del paciente. Así, este estudio tiene el objetivo de incentivar el mejoramiento de la medición y evaluación de los signos vitales de los pacientes; orientación particularmente dirigida al equipo de enfermería.

## Referencias

1. Bone RC, Sibbald WJJ, Sprung C. The ACCP-SCCM Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55.
2. Giuliano KK. Continuous physiologic monitoring and the identification of sepsis: what is the Evidence supporting current clinical practice? *AACN Adv Crit Care*. 2006;17:215-23.
3. Santos SS, Brunialty MK, Rigato O, Machado FR, Silva E, Salomão R. Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes. *Shock*. 2012;38:18-23.
4. Theilen H, Ragaller M. Therapy of hyperthermia and septic shock. Necessary or injurious? *Anaesthesiology*. 2007;6:949-52.
5. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. [Review]. *Pharmacology*. 1991;43:109-42.
6. Scammell TE, Elmquist JK, Saper CB. Inhibition of nitric oxide synthase produces hypothermia and depresses lipopolysaccharide fever. *Am J Physiol*. 1996;271:R333-8.
7. Saia RS, Oliveira-Pelegrin GR, da Silva ME, Aguila FA, Antunes-Rodrigues J, Rocha MJ, Cárnio EC. Neonatal endotoxin exposure changes neuroendocrine, cardiovascular function and mortality during polymicrobial sepsis in adult rats. *Regul Pept*. 2011;169:21-30.
8. Groeneveld AB, Tacx AN, Bossink AW, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. *Clin Immunol*. 2003;106:106-15.
9. Victor VM, Espulges JV, Hernandez-Mjiares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9:376-89.
10. Fuhong S, Nam DN, Zhen W, Ying C, Peter R, Jean-Louis V. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock*. 2005;23:516-20.