



# Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia

Romero-González JP<sup>1</sup>, Carrillo-Esper R<sup>2</sup>, Meza-Márquez JM<sup>3</sup>, Sosa-García JO<sup>4</sup>

## Resumen

La fiebre es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica que puede ser provocada por numerosos estímulos y puede ser un arma de doble filo, debido a que puede tener efectos benéficos, como mejorar la respuesta inmunológica y suprimir el crecimiento bacteriano, pero también tiene efectos dañinos, como aumento de incluso seis veces la tasa metabólica, provocar hiperdinamia, que en pacientes cardiópatas es poco tolerada, e incluso, incrementa el daño pulmonar mediado por citocinas. Por ello, surgen diversas interrogantes acerca de cómo y cuándo debe controlarse la fiebre en el paciente séptico; sin embargo, la evidencia actual es limitada, aunque puede concluirse que el control térmico debe realizarse con temperaturas mayores de 38.5°C con medios físicos y en caso de que no ceda, se sugiere administrar antipiréticos.

**PALABRAS CLAVE:** fiebre, sepsis, paracetamol, control térmico.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):99-108.

# Up-to-date in the management of fever in patients with sepsis and septic shock: controversies and recommendations based on evidence.

Romero-González JP<sup>1</sup>, Carrillo-Esper R<sup>2</sup>, Meza-Márquez JM<sup>3</sup>, Sosa-García JO<sup>4</sup>

## Abstract

Fever is the result of a systemic inflammatory response that can be triggered by numerous stimuli, which can be a double-edged sword, because it can have beneficial effects, such as improved immune response and suppress bacterial growth, but also harmful effects, such as up to six times

<sup>1</sup> Residente de medicina del enfermo en estado crítico. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

<sup>3</sup> Médico adscrito. Unidad de Terapia Intensiva de Infectología, Hospital General de México; Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Médico adscrito. Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médica Sur. Director de Integración de Guías de Práctica Clínica, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Secretaría de Salud.

**Recibido:** 16 de agosto 2016

**Aceptado:** octubre 2016

## Correspondencia

Dr. Juan Pablo Romero González  
anjupablo@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Romero-González JP, Carrillo-Esper R, Meza-Márquez JM, Sosa-García JO. Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):99-108.

higher metabolic rate, causing hyperdynamia that in cardiac patients is poorly tolerated and even increases lung damage mediated by cytokines. Therefore several questions arise about how and when to control fever in septic patient; however, current evidence is limited, but it can be concluded that the thermal control must be performed with temperatures above 38.5°C with physical means and if not, give antipyretics is suggested.

**KEYWORDS:** fever; sepsis; paracetamol; thermal control

#### Correspondence

Dr. Juan Pablo Romero González  
anjupablo@hotmail.com

## ANTECEDENTES

A lo largo de la historia, la fiebre ha acompañado al hombre durante el proceso de una enfermedad y se ha considerado benéfica por algunos y un gran mal por otros. Hipócrates (460-357 aC) afirmaba que una fiebre superveniente es favorable y Osler decía que la humanidad sólo tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de éstos, con mucho, el más grande y terrible es la fiebre.<sup>1</sup>

También debemos reconocer que tres de los mayores beneficios conferidos a la humanidad se han relacionado con la fiebre, como fue la introducción de la quinina, el descubrimiento de la vacunación y el desarrollo de la asepsia.

Como lo mencionó Osler en su discurso en la 47<sup>a</sup> Reunión Anual de la Asociación Médica Americana, la fiebre es el signo cardinal de la infección, y a más de 120 años de publicarse, en la actualidad las enfermedades infecciosas siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup>

A pesar de esto, no está claro si la fiebre es realmente el enemigo o la respuesta febril representa un medio para ayudar a combatir la infección, pero tampoco queda claro si la administración de medicamentos antipiréticos o medios físicos

a los pacientes con fiebre de origen infeccioso sea benéfica o perjudicial.

## Regulación y control de la temperatura

La termorregulación es un mecanismo homeostático fundamental que mantiene la temperatura corporal en un límite adecuado, a pesar de las grandes diferencias en la temperatura del medio ambiente y la actividad física. A esta capacidad de regular de manera interna la temperatura corporal se le conoce como endotermia. El sistema de termorregulación consta de un sensor aferente límbico, un centro de procesamiento y un sensor eferente de respuesta. En los seres humanos, el hipotálamo es el centro de procesamiento que controla el valor de referencia (*set-point*), que es un parámetro establecido por medio de la generación de potenciales de acción en las neuronas termorreguladoras del hipotálamo.<sup>2</sup>

Los termorreceptores cálido-sensibles y frío-sensibles forman parte del sensor aferente límbico. La estimulación de los receptores frío-sensibles activa respuestas eferentes retransmitidas a través del hipotálamo, que reducen la pérdida de calor y aumentan la producción del mismo. Estas respuestas incluyen la reducción del flujo sanguíneo en la zona periférica por vasoconstricción y el aumento de la producción de calor por mecanismos como los temblores. Al contrario, la



estimulación de los receptores cálido-sensibles aumenta la pérdida de calor a través de la vasodilatación periférica y el enfriamiento por evaporación causado por la sudoración. Durante la fiebre, el hipotálamo ajusta los mecanismos de termorregulación para mantener la temperatura corporal en un valor de referencia nuevo y más alto que el basal.<sup>2</sup>

### Definición de fiebre

La fiebre es la elevación de la temperatura corporal central debida al incremento de la actividad de los termoefectores de producción y conservación de calor respecto al valor de referencia (*set-point*).<sup>3</sup>

En términos prácticos, la fiebre es la elevación del valor de referencia de la temperatura corporal como respuesta a citocinas pirógenas que actúan sobre el hipotálamo a través de receptores que estimulan cambios en ese valor.<sup>3</sup>

La mayoría de los médicos clínicos consideran fiebre a una temperatura oral mayor de 38°C en cualquier momento del día; sin embargo, la temperatura normal de un adulto sano (36.5 a 37°C) varía respecto a la hora del día entre 0.5 y 1°C. Por ejemplo, la temperatura es más baja por la mañana (alrededor de las 6:00 am) y más alta por la tarde (16:00 a 18:00 horas). La temperatura del cuerpo normalmente también se eleva como respuesta a diferentes situaciones, como la actividad física y el clima cálido.<sup>4</sup>

La cifra de temperatura considerada fiebre es arbitraria y depende de la finalidad para la que se defina. La Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos define a la fiebre en la unidad de cuidados intensivos como la elevación de la temperatura por arriba de 38.3°C.<sup>5</sup>

El grado de temperatura también puede variar de acuerdo con el método usado para su me-

dición. Antes, el sitio considerado ideal para la toma de la temperatura corporal era la arteria pulmonar; sin embargo, este método ha caído en desuso debido a su grado de invasividad.<sup>5</sup> La termometría infrarroja en el oído ha demostrado proporcionar valores sólo unas décimas de grado por debajo de la temperatura de la arteria pulmonar o cerebral. La temperatura rectal obtenida por termómetro electrónico proporciona unas décimas de grado arriba de la temperatura central; sin embargo, esta técnica es percibida por el paciente como desagradable, además de tener alto riesgo de lesionar la mucosa rectal. La medición oral está influida por actividades como comer, beber o por la existencia de dispositivos de ventilación que proporcionan aire caliente. Las mediciones axilares subestiman de manera sustancial la temperatura central; por tanto, el método con mayor precisión para la obtención de la temperatura es a través de un termistor intravascular y como alternativa, la termometría infrarroja del oído.<sup>6</sup>

### Patogénesis de la fiebre

La fiebre es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica que puede ser provocada por numerosos estímulos, con frecuencia está asociada con bacterias y sus endotoxinas, pero también por virus, levaduras, espiroquetas, protozoarios, reacciones inmunitarias, hormonas, medicamentos y polinucleótidos sintéticos. Por esto, la respuesta febril implica la activación del sistema inmunológico innato por patrones moleculares asociados con patógenos o por patrones moleculares asociados con daño a través de los receptores tipo Toll. Esta activación conduce a la producción de citocinas pirógenas como la IL-1b, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Estas citocinas son glicoproteínas producidas especialmente por monocitos y macrófagos, pero también por células endoteliales y astrocitos; otras moléculas que también muestran actividad pirógena son los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .<sup>7,8</sup>

Estas citocinas pirógenas actúan en un área del cerebro conocida como *organum vasculosum* de la *laminae terminalis*, que conduce a la liberación de prostaglandina E2 a través de la activación de la enzima ciclooxygenasa 2. La prostaglandina E2 se une a los receptores en el hipotálamo, que conducen a aumento de la producción de calor y disminución en la perdida del mismo, hasta que la temperatura en el hipotálamo alcanza un nuevo y elevado valor de referencia. Una vez alcanzado este nuevo valor de referencia, el hipotálamo mantiene la homeostasis alrededor de éste por los mismos mecanismos que intervienen en la regulación de la temperatura corporal normal.<sup>7,8</sup>

Existen además varios sistemas de retroalimentación negativa para evitar la excesiva elevación de la temperatura corporal. Uno de ellos es el sistema de glucocorticoides, que actúa a través del factor nuclear kappa-beta (FN- $\kappa$ B) y del activador de la proteína 1 (AP-1). Ambos mediadores tienen propiedades antiinflamatorias, por lo que regulan a la baja la producción de citocinas pirógenas. Otro sistema que modula la respuesta febril son las citocinas antipiréticas, entre las que se incluyen el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1a) y la proteína de unión a TNF- $\alpha$  (Figura 1).<sup>8</sup>

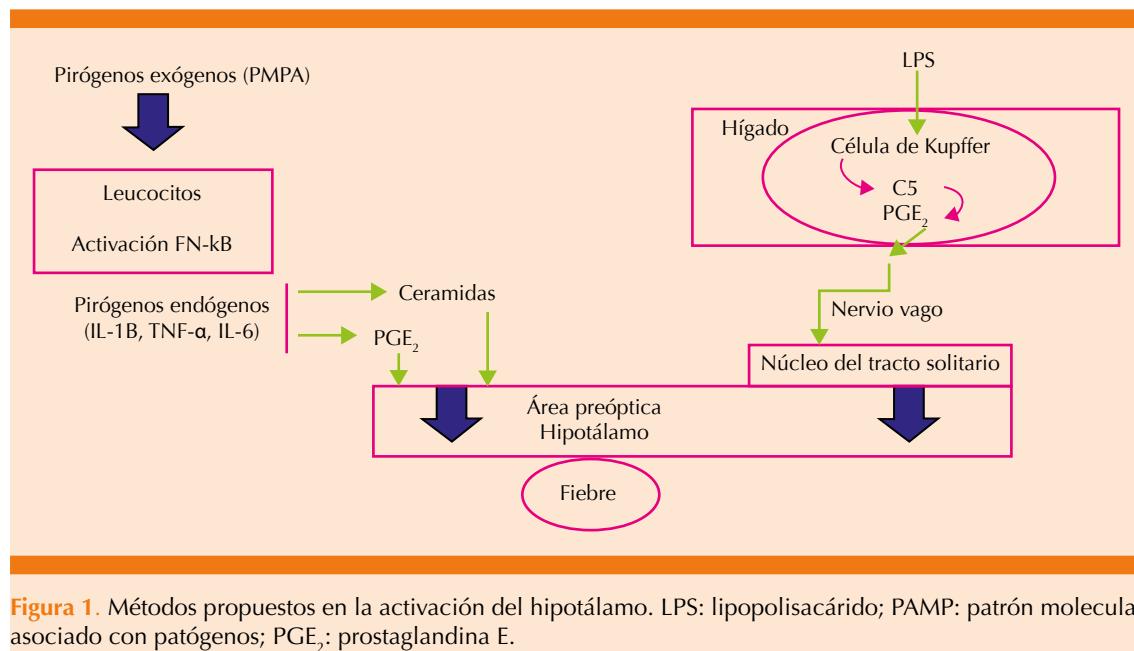
Los sistemas de retroalimentación negativos descritos no son los únicos mecanismos que existen para proteger a las células del daño por la respuesta febril. Existen las proteínas de choque al calor, que proporcionan resistencia intrínseca al daño térmico. Los genes que codifican estas proteínas representan un sistema importante que proporciona protección a las células, no sólo contra los extremos de temperatura, sino también contra otras tensiones potencialmente letales, que incluyen productos químicos tóxicos y las lesiones por radiación.<sup>8</sup>

### Consecuencias de la fiebre

La respuesta febril conduce a un marcado aumento de la tasa metabólica; por ejemplo, la generación de fiebre asociada con temblor aumenta hasta seis veces la tasa metabólica por encima de los niveles basales. En pacientes críticamente enfermos con fiebre, el enfriamiento reduce el consumo de oxígeno en aproximadamente 10% por cada grado centígrado de disminución en la temperatura central, además de reducir de manera significativa el gasto cardíaco y la ventilación minuto.<sup>9</sup>

Numerosos estudios demuestran que la fiebre mejora la respuesta inmunitaria, aumenta la movilidad y actividad de los leucocitos, estimula la producción de interferón, produce la activación de los linfocitos T y reduce la concentración de hierro en el plasma (cambian a ferritina) durante la fase mediada por citocinas, por lo que suprime de esta manera la reproducción bacteriana.<sup>9,10</sup>

La fiebre, junto con los efectos específicos de IL-1 y TNF- $\alpha$ , forman procesos integrados que están implicados en la respuesta a la infección y en casos inflamatorios agudos. La IL-1 y el TNF- $\alpha$  favorecen la liberación de neutrófilos y mejoran sus funciones, producen vasodilatación y aumentan la adhesividad de las células, aumentan la producción del factor activador de plaquetas y trombomodulina de las células endoteliales, proteólisis y glicogenólisis en los músculos, movilizan lípidos de los adipocitos, producen proteosíntesis y glicogenólisis en el hígado, inducen la proliferación de fibroblastos, activan los osteoclastos y la liberación de colagenasa de los condrocitos, inducen actividad de ondas lentas en el cerebro durante el sueño, liberan hormona adrenocorticotropa, beta endorfinas, hormona del crecimiento, vasopresina, insulina, cortisol y catecolaminas. Además, en las cirugías de larga duración, el TNF- $\alpha$  y parcialmente también la



**Figura 1.** Métodos propuestos en la activación del hipotálamo. LPS: lipopolisacárido; PAMP: patrón molecular asociado con patógenos; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E.

IL-1 pueden producir caquexia, principalmente por disminución del apetito, que es lo que ocurre durante las infecciones crónicas, los procesos inflamatorios y los neoplásicos. El TNF-α e IL-1 activan las células T al estimular la producción de IL-2. La IL-1 aumenta la proliferación de células B y como estos procesos tienen una temperatura óptima de 39.5°C, se supone entonces que la fiebre es un factor positivo (Cuadro 1).<sup>10</sup>

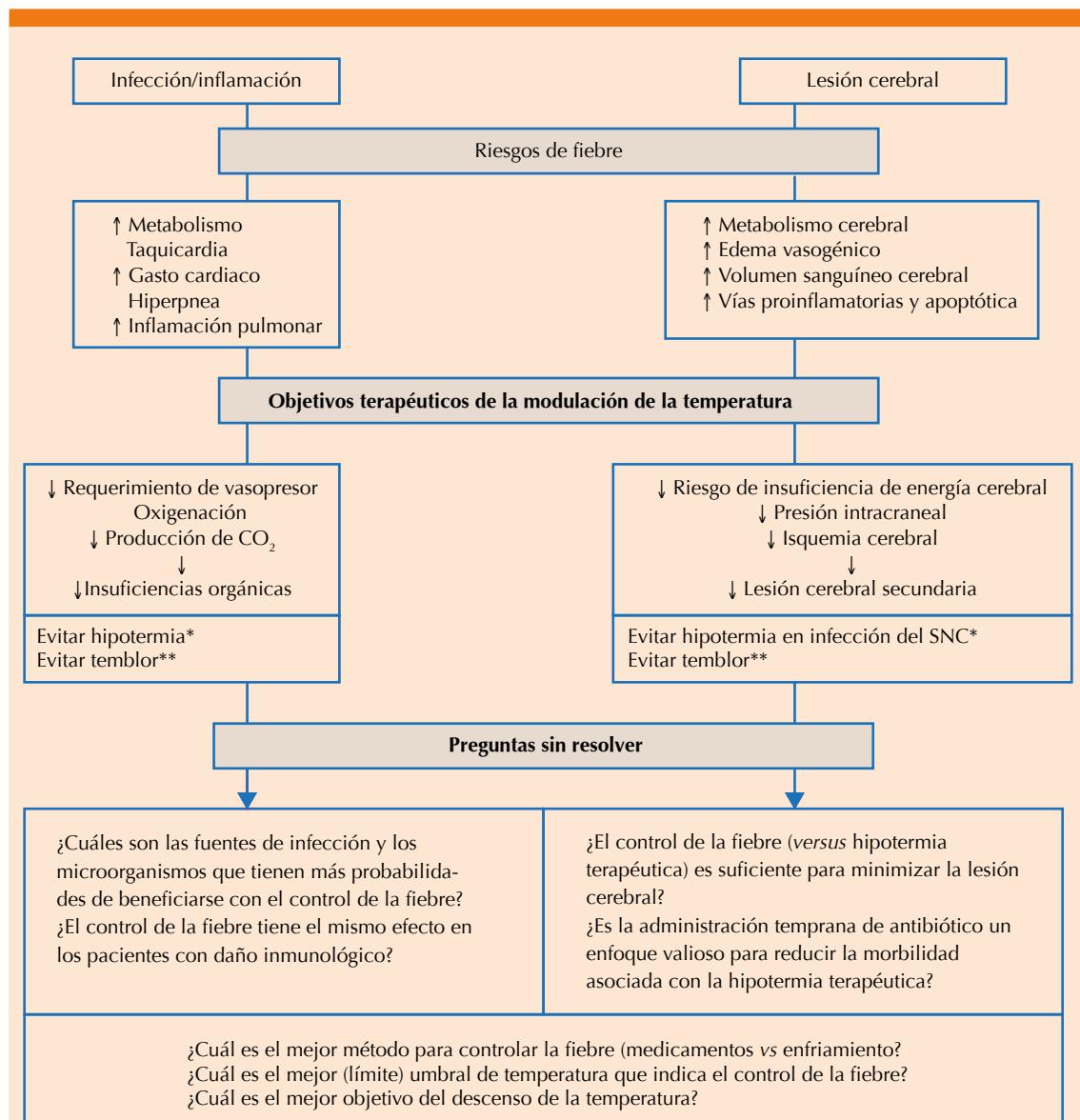
### El riesgo de la fiebre

Al igual que la inflamación, la fiebre puede ser un arma de doble filo. Ya se detalló el beneficio que puede conllevar la respuesta febril; sin embargo, los cambios fisiológicos ocasionados por ésta, como es el aumento del metabolismo, la taquicardia, elevación del gasto cardíaco e incluso el incremento del daño pulmonar mediado por citocinas en un paciente con disfunción miocárdica o pulmonar, serían contraproducentes; por tanto, los pacientes críticos que tienen un aporte limitado de oxígeno se ven favorecidos en la reanimación cuando la temperatura disminuye de 39 a 37°C (Figura 2).<sup>11-15</sup>

**Cuadro 1.** Beneficios inmunológicos de la fiebre

Mejoría de la migración y motilidad de neutrófilos y monocitos
Mejoría de la pinocitosis y fagocitosis
Incremento de la producción de radicales de oxígeno por los fagocitos
Incremento de la producción de interferón
Incremento de la actividad antiviral, antitumoral y estimulación antiproliferativa de células NK y de interferón
Inducción antianafilaxia potenciada por interferón (anergia)
Mejoría de la expresión de receptores Fc
Incremento en la activación, expresión, reclutamiento y actividad citotóxica de células T-helper
Incremento en la producción de anticuerpos
Incremento en la respuesta proliferativa de células T a los mitógenos no específicos, IL-1 y 2 y linfocitos alogénicos
Incremento de la muerte intracelular de bacterias
Incremento del efecto bactericida de agentes antimicrobianos
Inducción de proteínas de choque al calor como citoprotectores en las células del huésped
Inducción de proteínas de choque al calor de patógenos, que activan las defensas del huésped

Además, está demostrado que la fiebre en el paciente con lesión neurológica aguda incrementa la mortalidad, debido a que la elevación de la temperatura mayor de 37°C aumenta el



**Figura 2.** Riesgos potenciales de la fiebre que indican modulación terapéutica de la temperatura.

\* La hipotermia inducida puede aumentar el riesgo de infección secundaria e inducir trastornos cardiovasculares. En los pacientes con meningitis bacteriana se asocia con aumento de la mortalidad.

\*\* El temblor es común y con efecto perjudicial adverso de enfriamiento físico que necesita ser preventido y controlado. TH: hipotermia terapéutica; SNC: sistema nervioso central.

metabolismo y volumen sanguíneo cerebral y, por consiguiente, favorece el edema cerebral de

tipo vasogénico, así como la activación de las vías de muerte neuronal.<sup>16-17</sup>



En la enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, la fiebre está estrechamente asociada con incremento de la morbilidad y mortalidad, incluso en 20%.<sup>18,19</sup> Un problema similar se observa en las lesiones cerebrales traumáticas, en las que la fiebre es responsable de las lesiones cerebrales secundarias catastróficas. En las lesiones neurológicas, por tanto, el control de la fiebre es un eje terapéutico importante para prevenir el empeoramiento de las lesiones primarias.<sup>20,21</sup>

#### Causas de fiebre en la unidad de cuidados intensivos

Debido a que la fiebre aparece con mayor frecuencia en enfermedades infecciosas, es considerada el sello distintivo de la infección; sin embargo, a pesar de ser un signo que acompaña a muchos procesos infecciosos, no es válido en todos los casos; tampoco su magnitud y duración se correlacionan con la gravedad de la infección.<sup>22</sup>

La fiebre también puede aparecer durante enfermedades no infecciosas; por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, trastornos neoplásicos, trombosis, infarto, estrés, etcétera (Cuadros 2 y 3). Cualquier proceso patológico que provoque la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, y TNF- $\alpha$  se traducirá en aparición de la fiebre.<sup>22</sup>

Por razones que no están del todo claras, la mayor parte de los trastornos no infecciosos por lo general no ocasionan fiebre de más de 38.9°C, a excepción de la fiebre provocada por medicamentos y la fiebre secundaria a la transfusión sanguínea. Por tanto, si la temperatura aumenta por encima de este umbral, debe considerarse que el origen es infeccioso.<sup>22</sup>

#### Evidencia del tratamiento de la fiebre en sepsis

En la actualidad existe controversia en relación con el tratamiento de la fiebre en el enfermo

#### Cuadro 2. Causas no infecciosas de fiebre en la unidad de cuidados intensivos

Alcohol-retiro del fármaco  
Fiebre posquirúrgica (48 horas posquirúrgicas)  
Fiebre postransfusión  
Fiebre medicamentosa  
Infarto-hemorragia cerebral  
Insuficiencia suprarrenal  
Infarto de miocardio  
Pancreatitis  
Colecistitis acalculosa  
Isquemia intestinal  
Neumonitis por aspiración  
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (en fase fibroproliferativa aguda y tardía)  
Hemorragia subaracnoidea  
Embolia grasa  
Rechazo del trasplante  
Trombosis venosa profunda  
Embolia pulmonar  
Gota-pseudogota  
Hematoma  
Cirrosis (sin peritonitis primaria)  
Hemorragia gastrointestinal  
Flebitis-tromboflebitis  
Reacción al medio de contraste  
Neoplasia  
Úlcera por decúbito

#### Cuadro 3. Infecciones comunes y causa de fiebre en la unidad de cuidados intensivos

Neumonía asociada con ventilador  
Sinusitis  
Infección relacionada con el catéter  
Sepsis por bacterias gramnegativas  
Diarrea por *C. difficile*  
Sepsis de foco abdominal  
Infecciones de herida complicada

en estado crítico debido a la variabilidad de la población que se trata en las unidades de cuidados intensivos (UCI), así como la ausencia de evidencia científica contundente acerca de cómo proceder al respecto. Por esto, surge una serie de cuestionamientos: ¿la fiebre es una manifestación beneficiosa o dañina para el paciente?, ¿en qué tipo de población debe tratarse la fiebre?, ¿a partir de qué grado de temperatura debe tratar-

se?, ¿cuándo están indicados los medios físicos?, ¿en qué momento y qué tipo de antipirético debe administrarse para el tratamiento de la fiebre?, entre otras interrogantes, que es importante responder para la adecuada atención y tratamiento del paciente con fiebre.

En un estudio observacional se evaluó la prescripción de paracetamol en pacientes con sepsis de origen médico y quirúrgico. Entre los resultados se demostró que el índice de variabilidad de la fiebre ( $p<0.001$ ) y los valores del sistema APACHE con alto riesgo de muerte ( $p=0.01$ ) fueron los principales factores de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI,  $p=0.001$ ). En cuanto a las indicaciones de paracetamol, se observó que 69% de los pacientes recibe paracetamol durante su estancia en la UCI y 10% lo tiene prescrito con horario; la dosis promedio de paracetamol al día es de 6.4 gramos. Además, no existe relación entre los picos de temperatura y la administración de paracetamol, puesto que 88% de los pacientes en el grupo de fiebre, comparado con 60% de los pacientes del grupo sin fiebre, recibió paracetamol. Los pacientes con fiebre tuvieron mayor riesgo de muerte en la UCI, comparados con los pacientes afebriles ( $p<0.001$ ), debido a que tenían mayor variabilidad y picos en la temperatura. Por último, y según el diagnóstico y gravedad de la enfermedad, los pacientes que tienen temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  en cualquier momento de su estancia en la UCI son 6.8 veces más propensos a recibir paracetamol que los que no tienen fiebre (razón de momios [OR] 6.8, intervalo de confianza [IC] 95%, 1.9-24.7).<sup>23</sup>

En pacientes con sepsis grave o choque séptico por bacterias gramnegativas, Mohr y colaboradores realizaron un estudio de cohorte para evaluar si la administración de antipiréticos en las primeras seis horas de diagnóstico en esta población incrementaba el riesgo de mortalidad. Entre los resultados se demostró que los pacientes tratados con antipiréticos fueron menos propensos

a requerir la UCI ( $p<0.01$ ), ventilación mecánica ( $p=0.01$ ) y administración de vasopresores ( $p<0.01$ ). Se observó mortalidad de 29% a los 28 días de seguimiento, que fue menor en los pacientes a los que se les administró antipirético (22 *versus* 35%,  $p=0.012$ ). La administración temprana de antipiréticos no se asoció con el uso de ventilación mecánica ( $p=0.08$ ), administración de vasopresores ( $p=0.23$ ) y terapia de reemplazo renal ( $p=0.60$ ).<sup>24</sup>

La fiebre es una manifestación frecuente en el enfermo grave que se asocia de manera independiente con riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad no neurológica. Por ello, el grupo FACE (*Fever and Antipyretic in Critically ill patients*) diseñó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar la asociación independiente de fiebre y administración de antipiréticos con mortalidad en pacientes críticamente enfermos con o sin sepsis. De los 1,425 pacientes incluidos, 606 enfermos tuvieron criterios de sepsis durante las primeras 24 horas, y los 819 pacientes restantes no tuvieron sepsis. La mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos fue significativamente mayor que en los no sépticos. Los pacientes sépticos mostraron grados más altos de temperatura que los no sépticos ( $38.3$  vs  $37.8^{\circ}\text{C}$ ,  $p<0.001$ ), siendo frecuente  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  durante los primeros siete días de estancia en la UCI. En relación con el límite de referencia de  $36.5$  a  $37.4^{\circ}\text{C}$ , en los pacientes con sepsis con temperatura de  $37.5$  a  $38.4^{\circ}\text{C}$  se observó disminución de la mortalidad (OR 0.45,  $p: 0.014$ ), a diferencia de los sujetos con temperatura  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , que no fue estadísticamente significativa ( $38.5$  a  $39.4^{\circ}\text{C}$ ; OR 0.52,  $p=0.09$ ;  $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ ; OR 0.47,  $p=0.11$ ). A diferencia de los pacientes no sépticos, el riesgo de mortalidad ajustado se incrementó con el máximo grado de temperatura  $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$  (OR 8.14,  $p=0.01$ ). Además, en pacientes con sepsis, con la administración de antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén se observó incremento en el riesgo de mortalidad (antiinflamatorios no esteroides:



OR 2.61,  $p=0.028$ ; acetaminofén: OR 2.05,  $p=0.01$ ); a diferencia de los pacientes no sépticos, la prescripción de antipiréticos no se asoció con mortalidad. El uso de medios físicos no se asoció con mortalidad en pacientes sépticos (OR 1,  $p=0.99$ ) o no sépticos (OR 1.14,  $p=0.74$ ).<sup>25</sup>

La administración de antipiréticos en el control de la fiebre en pacientes con sepsis ha sido un tema de controversia en cuanto al incremento de la morbilidad y mortalidad en esta población, lo que no se observó con el uso de medios físicos. En 2012, Schortgen y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado (Sepsiscool) en pacientes con sepsis y fiebre mayor de 38.3°C que requirieron la administración de vasopresores, con el objetivo de demostrar que el uso de enfriadores externos disminuía la administración de vasopresores incluso en 50% de la dosis basal a las 48 horas, así como el delta SOFA, la mortalidad a los 14 días, egreso de la UCI y del hospital. En cuanto al objetivo primario, hubo disminución de 50% en la prescripción de vasopresores con respecto a la dosis basal a las 12 horas de tratamiento en el grupo de enfriadores externos, con diferencia absoluta de 34% (IC 95%, 21 a 46%,  $p<0.001$ ); así como en la reversión del estado de choque, con diferencia absoluta de 13% (IC 95%, 2 a 25%). En cuanto a los objetivos secundarios, el delta SOFA y el riesgo de mortalidad a los 14 días (OR 0.36, IC 95%, 0.16 a 0.76,  $p=0.01$ ) fueron significativamente menores en el grupo de enfriadores externos, lo que no se mantuvo hasta el egreso de la UCI o del hospital.<sup>26</sup>

En una revisión sistemática con metanálisis se evaluó la administración de antipiréticos en pacientes críticamente enfermos. Los desenlaces evaluados fueron la mortalidad en la UCI en pacientes tratados con antipiréticos *versus* los que no recibieron este tratamiento (primario), así como los cambios en los grados de temperatura, estancia en la UCI y estancia hospitalaria

(secundarios). En el análisis se incluyeron tres estudios que sumaron 320 pacientes, que se dividieron en dos grupos: 1) tratamiento de la fiebre (163 pacientes) y 2) grupo control (157 pacientes); 27 y 30% del grupo 1 y 2 fallecieron, respectivamente, durante su estancia en la UCI (riesgo relativo [RR] 0.91, IC 95%, 0.65-1.28), sin diferencia significativa en pacientes de origen quirúrgico (RR 2.19, IC 95%, 0.68-7.06) o séptico (RR 0.80, IC 95%, 0.56-1.13). Asimismo, no hubo diferencia en los días de estancia en la UCI y estancia hospitalaria en ambos grupos; los pacientes tratados con antipiréticos tuvieron disminución en los grados de temperatura ( $p=0.014$ ).<sup>27</sup>

En el estudio HEAT se evaluó si la administración de paracetamol *versus* placebo disminuía los días libres de estancia en la UCI en pacientes mayores de 16 años con temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  que recibieron antibióticos por sospecha de foco infeccioso o confirmación de éste. En la evaluación final se incluyeron 690 pacientes, de los que 346 se asignaron al grupo de paracetamol y 344 al grupo placebo. En cuanto al objetivo primario, no hubo diferencia significativa en el número de días libres de estancia en la UCI a los 28 días entre el grupo de paracetamol (23 días) y el grupo placebo (22 días), con diferencia absoluta de 0 días (IC 96.2% 0-1;  $p=0.07$ ). En relación con los objetivos secundarios, no hubo diferencia significativa en ambos grupos en cuanto a mortalidad a los 28 y 90 días y días de estancia en la UCI. En cuanto a los efectos adversos, la disfunción hepática fue similar en ambos grupos (OR 0.89, IC 95%, 0.69 a 1.16;  $p=0.40$ ).<sup>28</sup>

### Recomendaciones

En pacientes con sepsis grave o choque séptico con temperatura de 37.5 a 38.4°C no se recomienda tratamiento. En pacientes con sepsis grave o choque séptico con temperatura  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  se recomienda tratamiento con medios físicos y

en caso de que la fiebre no ceda, se sugiere la administración de antipiréticos. En pacientes con sepsis grave o choque séptico con temperatura mayor a 37.5°C asociado con comorbilidad (enfermedades cardiovasculares o neurológicas), se recomienda tratamiento con medios físicos y en caso de que la fiebre no ceda, se sugiere la administración de antipiréticos. No se recomienda la administración continua de paracetamol en el control de la fiebre porque no demostró ser una intervención efectiva.

## REFERENCIAS

1. Osler W. The study of the fevers of the south. *JAMA* 1896;XXVI:1001-1004.
2. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31:157-161.
3. Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun* 2015;50:322-33.
4. Ramón-Romero F, Farías JM. La fiebre. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM* 2014;4:20-33.
5. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1340.
6. Giuliano KK, Giuliano AJ, Scott SS, MacLachlan E, et al. Temperature measurement in critically ill adults: a comparison of tympanic and oral methods. *Am J Crit Care* 2000;9:254-261.
7. Young PJ, Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. *Critical Care* 2014;18:206.
8. LeGrand EK, Alcock J. Turning up the heat: immune brinkmanship in the acute-phase response. *Q Rev Biol* 2012;87:3-18.
9. Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients -friend or foe? *Critical Care* 2011;15:222.
10. Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol* 2003;28:1-13.
11. Fabio Silvio Taccone FS, Saxena M, Schortgen F. What's new with fever control in the ICU. *Intensive Care Med* 2014;40:1147-1150.
12. Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1863-1869.
13. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, et al. Finfer mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012;38:437-444.
14. Netzer G, Dowdy DW, Harrington T, Chandolu S, et al. Fever is associated with delayed ventilator liberation in acute lung injury. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:608-615.
15. Seguin P, Roquilly A, Mimoz O, Maguet PL, et al. Risk factors and outcomes for prolonged vs brief fever: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16:150.
16. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, et al. Targeted temperature management at 33°C vs 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-2206.
17. Beurskens CJ, Horn J, de Boer AM, Schultz MJ, et al. Cardiac arrest patients have an impaired immune response, which is not influenced by induced hypothermia. *Crit Care* 2014;18:162.
18. Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3051-3059.
19. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
20. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med* 2009;37:250-257.
21. Li J, Jiang JY. Chinese head trauma data bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients. *J Neurotrauma* 2012;29:96-100.
22. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-869.
23. Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M, Bellomo R. Paracetamol therapy for septic critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care Resusc* 2011;13:181-186.
24. Mohr N, Skrupky L, Fuller B, Moy H, et al. Early antipyretic exposure does not increase mortality in patients with gram-negative severe sepsis: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 2012;7:463-470.
25. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multicentered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:33.
26. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-1095.
27. Serpa Neto A, Pereira VG, Colombo G, Scarin FC, et al. Should we treat fever in critically ill patients? A summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo)* 2014;12:518-523.
28. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-2224.