



Mortalidad en pacientes con fiebre por sepsis tratados con paracetamol versus medios físicos

Resumen

ANTECEDENTES: la mortalidad por sepsis en las unidades de cuidados intensivos e intermedios es alta. La fiebre se considera un factor independiente de mortalidad, pues algunos estudios evalúan la tasa de elevación por encima de 38.3°C, directamente relacionadas con peor pronóstico para el paciente. Actualmente se desconoce la manera más eficiente de tratarla, ya sea con fármacos antipiréticos o medios físicos, incluso si estas modalidades repercuten en la mortalidad.

OBJETIVO: comparar el tratamiento con paracetamol por vía intravenosa versus medios físicos en pacientes que manifestaron fiebre por sepsis.

MATERIALES Y MÉTODOS: ensayo clínico controlado, aleatorizado, efectuado en pacientes que manifestaron fiebre por sepsis, atendidos en el Hospital Naval de Alta Especialidad, en el área de hospitalización y unidad de cuidados intermedios, con seguimiento a 28 días y cuyo desenlace primario fue la mortalidad.

RESULTADOS: se encontró que ambas modalidades de tratamiento son eficaces para el control de la fiebre ($p=0.04$); sin embargo, respecto del objetivo primario, que fue el análisis de la mortalidad, no se reportó diferencia estadística ($p=0.11$). De igual forma se encontró una ligera tendencia hacia mayor mortalidad presentada en el grupo de paracetamol, por lo que se concluye que es necesario una muestra poblacional mas grande para emitir recomendaciones respecto a la mortalidad, ahora pues respecto a efectividad y relación costo-beneficio concluimos es mejor el tratamiento con medios físicos.

PALABRAS CLAVE: sepsis, fiebre, paracetamol, medios físicos, mortalidad.

Villagómez-García I,¹ Ramírez-Valadez CR,² Sánchez-Narváez F,³ Ruiz y Guzmán AC,⁴ Sáenz-Castro ME,⁴ Domínguez-Sandoval ZN⁴

¹ Médico residente de Medicina Interna, Escuela de Posgrados de Sanidad Naval. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

² Médico especialista en Medicina Interna y Neurología. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

³ Maestro en Ciencias, adscrito a la Escuela de Posgrados de Sanidad Naval.

⁴ Médico residente, Escuela de Posgrados de Sanidad Naval, Hospital General Naval de Alta Especialidad.

Mortality in patients with sepsis fever treated with paracetamol versus physical media.

Abstract

BACKGROUND: Sepsis mortality in intensive and intermediate care units is high. To speak of fever is to speak of a factor that has been considered independent of mortality, since there are studies in which they evaluate the rate of elevation above of 38.3°C directly related to a worse prognosis for the patient¹, it is currently unknown what is the most efficient way of treating it, whether with the use of antipyretic

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia

Dr. Isaías Villagómez García
Isaias44@msn.com

drugs or with the use of physical means², and if these treatment modalities impact on mortality, All this remains controversial.

MATERIALS AND METHODS: Randomized controlled trial in which treatment with acetaminophen IV against physical therapy was compared in patients who developed sepsis fever at the high speciality naval hospital in the area of hospitalization and intermediate care unit, follow-up was 28 days and the primary outcome was mortality.

RESULTS: It was found that both treatment modalities are effective for the control of fever ($p = 0.04$), however regarding the primary objective that was the analysis of mortality did not report significant statistical difference ($p = 0.11$) We found a slight trend toward higher mortality in the acetaminophen group, so we conclude that a larger population sample is needed to make recommendations regarding mortality, now in relation to effectiveness and cost-benefit we conclude is better Treatment with physical means.

KEY WORDS: Sepsis; Fever; Paracetamol; Physical means; Mortality

ANTECEDENTES

La fiebre es una respuesta no específica a diversos estímulos infecciosos y no infecciosos,¹⁻³ una regulación hacia la alza de la temperatura del hipotálamo, a menudo difícil de diferenciar de los síndromes hipertérmicos, cuyo valor umbral difiere entre, según los estudios epidemiológicos en la unidad de cuidados intensivos, de 38.3-38.5°C, pero el valor umbral mayor de 38.3°C ha sido recomendado por varias sociedades para establecer el diagnóstico de fiebre.⁴ De igual forma, el tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico de 2016 define a la sepsis como: disfunción de órganos que ponen en peligro la vida del paciente, causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. La disfunción de órganos puede identificarse como un cambio agudo en la puntuación SOFA (2 puntos) provocado por la infección.⁵

Epidemiología

La sepsis es un importante problema de salud pública. En Estados Unidos, en 2011, se re-

portó un costo aproximado de más de 20 mil millones de dólares del costo hospitalario.⁶ La incidencia de sepsis se encuentra en constante aumento, reflejando quizá el envejecimiento de la población, que cada vez cuenta con mayor comorbilidad; sin embargo, el mayor costo se estima en los pacientes que sobreviven a la sepsis, porque a menudo cuentan con discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo. La mortalidad global de la sepsis grave y choque séptico varía de 30 a 60%, lo que representa 9.3% de todas las muertes en Estados Unidos.⁶ En cuanto a la fiebre relacionada con sepsis, diversos estudios señalan incidencia de 23 a 70%,⁷ solo en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos. En México no existen estudios de incidencia y prevalencia de la mortalidad en pacientes con fiebre y sepsis. El Hospital General Naval de Alta Especialidad sólo se cuenta con reportes epidemiológicos del número de infecciones nosocomiales; sin embargo, no se establece el diagnóstico, como tal, de sepsis, ni la tasa de incidencia de fiebre o el costo total en la atención de estos pacientes.



Fisiopatología

Como organismos homeotermos, los seres humanos deben regular su temperatura corporal para mantener las condiciones óptimas y llevar a cabo sus procesos biológicos fundamentales. La temperatura, objetivo que fija el sistema termorregulador, es determinada en el área preóptica del hipotálamo; para minimizar la variación del punto de ajuste, el hipotálamo integra procesos para generar, conservar o disipar el calor al ambiente.⁸

Las anomalías de la elevación de la temperatura corporal pueden resultar de dos procesos fisiopatológicos distintos de termorregulación.^{8,9}

La fiebre se debe a una elevación en el punto de ajuste del sistema termorregulador, causada por agentes pirógenos (lipopolisacáridos bacterianos, factor de necrosis tumoral α , interleucina 1) que inducen la síntesis de prostaglandina E2, lo que resulta en elevación del punto del ajuste hipotalámico. Por lo tanto, el hipotálamo activa la producción de calor (a través de temblor e incremento del metabolismo) y su conservación (mediante vasoconstricción periférica), cuya respuesta genera elevación de la temperatura corporal.^{8,9}

Complicaciones

Daño celular directo: la hipertermia es directamente citotóxica, pues puede afectar la estabilidad de la membrana y la función de las proteínas de transporte transmembrana. En consecuencia, el transporte iónico aumenta la concentración de sodio y calcio intracelular y reduce la de potasio, con subsiguiente interrupción de la síntesis de ADN y proteínas en varias etapas de la vía. Cabe destacar que la síntesis de ARN y proteínas puede restablecerse una vez interrumpida la hipertermia; sin embargo, el daño al ADN permanece interrumpido durante más tiempo.¹⁰

Efectos locales: los reactantes de fase aguda pueden incrementarse; además, su elevación puede relacionarse directamente con la mortalidad, pues desencadenan fenómenos de cascada con la estimulación de mayor liberación de diferentes citocinas y provocar daño multiorgánico.¹¹

Efectos sistémicos: la fiebre puede afectar múltiples sistemas de manera específica. En el aparato gastrointestinal incrementa la permeabilidad, que resulta en translocación bacteriana. También se ha reportado que la temperatura igual o mayor de 40°C reduce el flujo sanguíneo, con subsiguiente daño a la membrana celular, desnaturalización de proteínas e incremento del estrés oxidativo, que resulta en pérdida de la integridad de la barrera gastrointestinal y elevado riesgo de endotoxemia.⁹ En el riñón se ha observado reducción de la tasa de filtrado glomerular después del incremento de 2°C. Algunos estudios morfológicos demuestran dilatación capilar glomerular, hemorragia intersticial y estasis vascular en los pequeños y grandes vasos; además, en casos de hipertermia, la estimulación del sistema renina-angiotensina provoca reducción del flujo sanguíneo renal. En el sistema cardiovascular, los pacientes pueden manifestar hipotensión con gasto cardíaco elevado, quizá debido a la redistribución sanguínea y liberación de óxido nítrico, que induce vasodilatación. Dentro de las anomalías electrocardiográficas se reportan defectos en la conducción y cambios en el segmento ST, QT, alteraciones en la onda T y arritmias malignas.⁹ En el cerebro puede ocurrir disfunción neurológica y cognitiva después de un episodio agudo de hipertermia (los mecanismos fisiopatológicos son similares a los descritos anteriormente); la integridad de la barrera hematoencefálica es alterada, con subsiguiente translocación de toxinas sistémicas para entrar en la circulación cerebral. Cuando los síntomas neurológicos no disminuyen después del episodio agudo, puede haber disfunción cerebelosa, incluso permanente, quizá como resultado de

la sensibilidad de las células de Purkinje al daño térmico.¹² En el hígado se ha reportado elevación de las transaminasas con temperatura mayor de 40°C, provocada por disminución del flujo sanguíneo, secundario a vasodilatación, estasis sanguínea y hemorragias hepáticas.¹² En el sistema hemostático se produce coagulopatía y trombocitopenia, elevación de los productos de degradación de fibrina y prolongación de los tiempos de sangrado, obviamente exacerbado por la disfunción hepática; de igual forma se ha detectado disminución de la agregación plaquetaria, que puede ocurrir desde los 38°C.¹

Efectos dañinos/deletéreos del paracetamol

Se ha reportado necrosis hepática potencialmente mortal en pacientes con sepsis por sobredosis de paracetamol. Esto se relaciona con el metabolito N-acetyl-p-benzo-quinone, cuando se excede la capacidad del glutatión. Aunque el consumo de paracetamol a dosis de referencia es seguro, puede asociarse con hepatitis aguda en pacientes que permanecen en la unidad de cuidados intensivos con reducida reserva de glutatión, sujetos alcohólicos o con desnutrición. También se ha demostrado que la misma vía metabólica está implicada en la generación de daño renal.¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis ha implicado múltiples cambios a lo largo de los años. Con la finalidad de que los médicos de primer contacto establezcan fácilmente el diagnóstico y de esta forma disminuir la mortalidad, el Tercer Consenso Internacional para la Definición de Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3) reunió a expertos en el tratamiento y diagnóstico de esta enfermedad, de enero de 2014 a enero 2015, definiendo lo siguiente:

La sepsis se define como la disfunción de órganos que ponen en riesgo la vida, causada por

una respuesta desregulada del huésped a una infección.

También señala los siguientes criterios para establecer su diagnóstico:

La disfunción de órganos puede identificarse como un cambio agudo en la puntuación SOFA (2 puntos) provocado por la infección.

La puntuación SOFA basal puede asumirse como 0 en los pacientes sin alguna disfunción orgánica previa.

La puntuación SOFA de 2 refleja un riesgo de mortalidad global de 10% de la población hospitalizada con sospecha de infección.⁵

En términos simples, la sepsis es una afección potencialmente mortal que se origina cuando la respuesta del huésped a una infección ataca sus propios órganos y tejidos. Los pacientes con sospecha de infección, con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización, pueden diagnosticarse rápidamente en la cabecera de su cama con qSOFA, es decir:

Alteración del estado mental

Presión arterial sistólica menor o igual de 100 mmHg.

Frecuencia respiratoria mayor o igual de 22/min.

El choque séptico es un subconjunto de la sepsis, en el que las anomalías circulatorias y celulares-metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas para elevar el riesgo de mortalidad. El diagnóstico de pacientes con choque séptico se establece de la siguiente manera: sepsis con hipotensión persistente que requiere la aplicación de fármacos vasopresores para mantener la presión arterial media en 65



mmHg y concentración sérica de lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL), aún con la reposición de volumen adecuado.⁵

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, efectuado en pacientes mayores de 18 años con sepsis y signos de fiebre. Se solicitó la firma de consentimiento informado (cuando los pacientes no pudieron tomar esta decisión, por motivos de sedación o implementación de apoyo mecánico ventilatorio, se notificó a los familiares de primer grado). Una vez firmado el consentimiento informado, se asignaron al azar mediante un programa informático para colocarlos en un brazo de tratamiento con medios físicos o en el brazo de tratamiento con paracetamol. Posteriormente se recabaron los datos demográficos, gravedad de la sepsis mediante la escala de APACHE II, SOFA, qSOFA, indicación de vasopresores, esquema de antibióticos prescritos y origen de la sepsis (abdominal, pulmonar, urinaria, tejidos blandos, etc.). Durante su ingreso a la UCI (Unidad de cuidados intermedios) se realizaron policultivos y se dio seguimiento a los crecimientos de los agentes patógenos en el laboratorio de microbiología. Se inició tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro, con base en la probabilidad del agente infeccioso, para cumplir las metas de sepsis;¹³ posteriormente se modificó el protocolo, según el desarrollo microbiológico de los cultivos, para cumplir con la nemotecnia FAST HUG BID (*Feeding, Analgesia, Sedation, Thromboembolic prophylaxis, Head-of-bed elevation, stress Ulcer prevention, Glucose control, Bowel regimen, Indwelling catheters, De-escalation antibiotics*).¹⁴ En caso de requerir cultivos adicionales, se dejó a criterio del médico tratante, según el desarrollo o no de agentes patógenos, datos de infección en otro órgano distinto al que generó la sepsis inicialmente. Una vez aleatorizados y

asignados los pacientes a cada grupo, se indicó tratamiento durante los episodios de fiebre mayor a 38.3°C. El grupo A recibió tratamiento con medios físicos, mediante la infusión de 500 mL de solución Hartmann a 4°C, con velocidad de infusión de 16.6 mL/min cada 6 horas y de manera simultánea la aplicación de crioterapia: aplicación de hielo en el cuello, las axilas e ingles; mantas refrescantes (conducción) y baño con esponja con agua y paños fríos (evaporación). En los pacientes intubados con sonda nasogástrica y fiebre persistente se evaluó el lavado gástrico con soluciones frías. Se excluyeron del estudio los pacientes a quienes no fue posible controlar la fiebre mediante estos métodos.

El grupo B recibió 1 g de paracetamol por vía intravenosa cada 6 horas. La frecuencia de administración del paracetamol o infusión de soluciones frías quedó a criterio del médico tratante, pero se recomendó únicamente en pacientes con temperatura mayor de 38.3°C, incluso 4 veces por día.

El comité de ética del Hospital General Naval de Alta Especialidad valoró los eventos graves y decidió si era necesario detener el estudio, siempre con base en la seguridad de los pacientes. Posterior al reclutamiento, se dio seguimiento por 28 días a los pacientes en búsqueda del objetivo primario (mortalidad), con diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos.

Análisis estadístico

Se determinaron medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes mediante estadística descriptiva. Se aplicaron las pruebas de Smirnov-Kolmogorov, χ^2 , T de Student, U de Mann Whitney, correlación de Pearson-Spearman. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 19. Se consideró el IC 95%; todos los análisis se realizaron a dos colas.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra la distribución de ambos grupos, según la puntuación en la escala APACHE II y riesgo de mortalidad, sin encontrar diferencias estadísticas 3.6 (IC 95% 0.71-7.95, $p = 0.1$).

De igual forma se representó la distribución obtenida de acuerdo con el puntaje de SOFA y relación estimada de mortalidad (Figura 2); ambos grupos se estratificaron, sin encontrar diferencia significativa respecto de cada uno o en conjunto (Cuadro 1) ($p = 0.13$).

Al comparar la eficacia en la administración del tratamiento para el control de la fiebre se encontró una disminución estadísticamente significativa respecto de la medición basal

(Figura 3); por tanto, consideramos eficaces ambos tratamientos (paracetamol y medios físicos; $p < 0.04$).

Ambos grupos fueron comparados como tratamientos de control de la fiebre en tres puntos de medición (Figura 4). Con este resultado, no se observó diferencia significativa ($p > 0.05$), por lo que ambos tratamientos son igual de eficaces para el control de la fiebre, independientemente del puntaje obtenido con las escalas de APACHE II y SOFA.

En cuanto a la prescripción de aminos, el promedio de días de indicación en ambos grupos fue de 6, con límites de 1-25 días en pacientes con choque séptico resistente al tratamiento y peor desenlace estratificado por grupos (Figura 5).

De acuerdo con estos resultados, no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.8$) respecto del tratamiento con paracetamol o medios físicos en la disminución de días para requerimiento de aminos.

En relación con el desenlace primario (mortalidad a 28 días), se obtuvo una ligera tendencia hacia mayor mortalidad en el grupo de paracetamol (Cuadro 2), sin encontrar diferencias significativas (Cuadro 3), ($p > 0.05$).

Según el sitio de origen de la sepsis y su relación con mortalidad (Figura 6), se observó una ligera tendencia hacia mayor mortalidad en los pacientes con sepsis de origen pulmonar y genitourinario; sin embargo, al analizar la población total (Cuadro 4), no se observó diferencia significativa ($p = 0.7$) en cuanto al sitio de infección y supervivencia.

Tampoco se encontró correlación entre la concentración de procalcitonina y mortalidad a 28 días o en cualquier momento del desenlace (Cuadro 5).

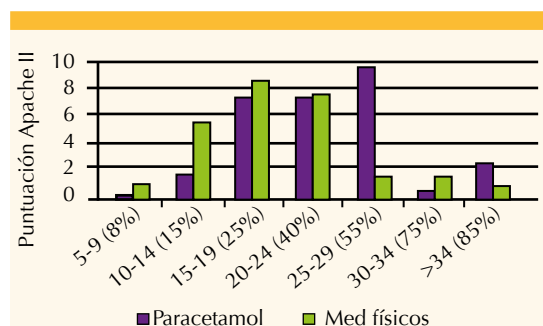


Figura 1. Distribución APACHE II por grupos.

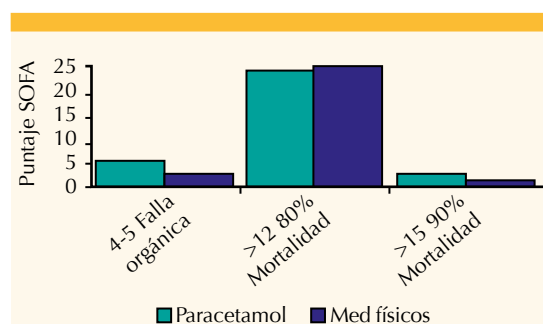


Figura 2. Distribución SOFA por grupos.

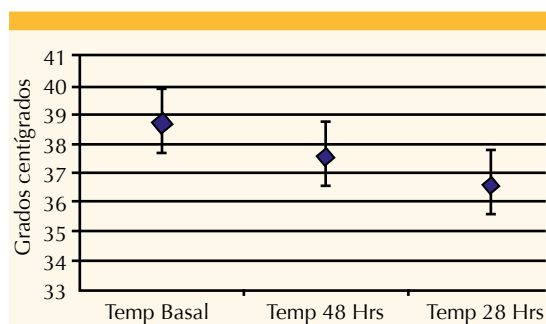
**Cuadro 1.** Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para igualdad de varianzas		Prueba de t para la igualdad de medias						
		F	Significación	t	gl	Significación (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	IC 95% para la diferencia	
APACHE II	Se asumen varianzas iguales	0.323	0.572	1.671	59	0.1	3.619	2.166	-0.715	7.953
	No se asumen varianzas iguales			1.667	57.763	0.101	3.619	2.171	-0.727	7.965
SOFA	Se asumen varianzas iguales	1.935	0.169	1.512	59	0.136	1.253	0.829	-0.405	2.911
	No se asumen varianzas iguales			1.53	57.898	0.131	1.253	0.819	-0.386	2.893

De acuerdo a puntaje obtenido por escala de APACHE II y SOFA se muestra que ninguno de los grupos tuvo diferencias en la mortalidad independiente de dicho puntaje.

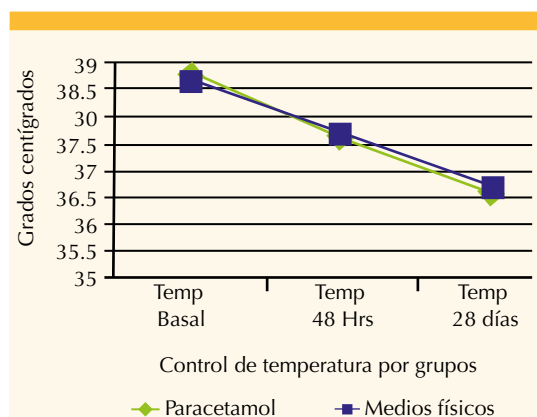
*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II).

*Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

**Figura 3.** Medición de la temperatura post-tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que ambos tratamientos son eficaces para el control de la fiebre. Al realizar el análisis de asociación con mortalidad a 28 días, a pesar de encontrar una tendencia mayor en el grupo de paracetamol, no se encontró diferencia estadística significativa. Cabe mencionar que ambos grupos se encontraron con similar puntuación en las escalas de SOFA y APACHE II, al igual que adecuada tratamiento antimicrobiano ini-

**Figura 4.** Medición de la temperatura post-tratamiento por grupos.

cial, según las guías actuales ante la sospecha de infección, comprobado con los reportes de cultivos a las 72 horas y medición de procalcitonina. Lo anterior evidencia que ambos grupos se encontraron equilibrados.

Diversos estudios discuten la posibilidad de tratar o no la fiebre¹⁵ y otras investigaciones señalan los efectos deletéreos en pacientes con sepsis que

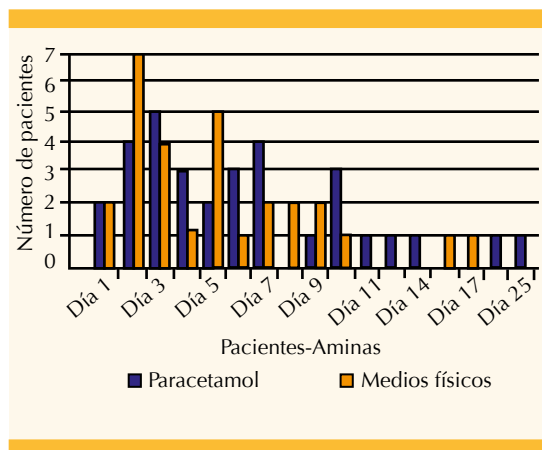


Figura 5. Utilización de aminas por grupo.

Cuadro 2. Mortalidad en ambos grupos

Día del fallecimiento por grupo	7	10	14	15	21	25	28	TOTAL: restates/ total grupo
Paracetamol	1	1	1	0	1	1	0	27/32
medios físicos	0	0	0	1	0	0	0	28/29

Se especifica el día en el que se presó muerte por cada grupo de estudio al final se muestra el restante de los pacientes respecto al total de grupo.

no reciben tratamiento; por tanto, se requieren ensayos adicionales que aborden este campo. El estudio EUROACT¹⁶ señala que no existe, como tal, un tratamiento establecido para la fiebre en pacientes con sepsis, de hecho ni siquiera existe alguno de referencia o de primera línea sobre la manera correcta de medición o relacionado con las características de los pacientes que requieren intervención. Hasta el momento no se encuentra estandarizado el protocolo correcto de tratar la fiebre, es decir, de manera farmacológica o medios físicos, y cuál debiera implementarse primero, pues hasta hoy se realiza con base en dogmas y experiencia de los médicos.

Cuadro 3. Estadística descriptiva-Prueba U de Mann-Whitney

Rangos				
	Grupos	n	Rango Promedio	Suma de rangos
Mortalidad a 28 días	Paracetamol	32	29.23	935.5
	Medios físicos	29	32.95	955.5
Total		61		
Mortalidad a 28 días				
U de Mann-Whitney		407.5		
W de Wilcoxon		935.5		
Z		-1.582		
Sig. Asintót. (bilateral)		0.114		

*Datos provenientes de una población con distribución normal.

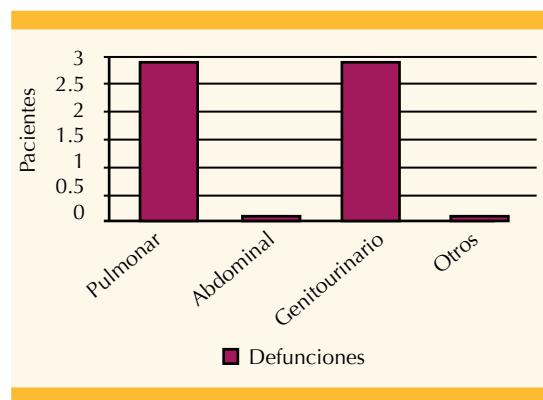


Figura 6. Defunciones presentadas y origen de la Sepsis.

Existen estudios que repercuten directamente en la mortalidad de pacientes con sepsis y fiebre; por ejemplo, el ensayo FACE² demostró que el tratamiento de la fiebre con AINES y paracetamol incrementa la tasa de mortalidad, comorbilidades y tiempo de estancia hospitalaria, sin asociación con la indicación de aminas, ni duración de la ventilación; sin embargo, demostró que tal relación no fue encontrada en

**Cuadro 4.** Prueba χ^2

	Valor	gl	Significación Asintótica (bilateral)
χ^2	7.36	3	0.061
Razón de verosimilitudes	9.659	3	0.022
Asociación lineal por lineal	1.408	1	0.235
Casos válidos	61		

gl: grados de libertad

Cuadro 5. Relación entre mortalidad y concentración de procalcitonina

Rho de Spearman		Mortalidad (días)	Procalcitonina
Mortalidad (comparación entre grupos)	Coefficiente de correlación	1	0.264
	Significación (bilateral)		0.077
	n	61	46
Procalcitonina (comparación entre grupos)	Coefficiente de correlación	0.264	1
	Significación (bilateral)	0.077	
	n	46	46

los pacientes que requirieron tratamiento con medios físicos.

De acuerdo con nuestros resultados, únicamente cabe destacar que encontramos ligera asociación con la mortalidad en el grupo que recibió paracetamol, sin diferencia estadística respecto del grupo de medios físicos. Es importante efectuar estudios multicéntricos, con mayor cantidad de pacientes, para obtener mayor significación estadística y establecer esta relación. Los pacientes seleccionados en este estudio se evaluaron con los nuevos criterios de definición de sepsis, por lo que es importante implantar esta asociación.

Existe evidencia que señala los efectos deletéreos/dañinos en pacientes que reciben

tratamiento con medios físicos, mediante soluciones frías;¹⁷ sin embargo, esta aseveración no fue encontrada en nuestro estudio y como lo sugieren resultados similares en la bibliografía.¹⁸ Otros ensayos reportan disminución de la fiebre con la administración de aminas y menor tiempo de ventilación mecánica invasiva;^{1,2} sin embargo, este hallazgo no fue encontrado, quizá debido a la población de estudio. Por tanto, se requieren estudios con mayores criterios de selección de pacientes.

No se encontró relación entre concentración de procalcitonina y mortalidad, lo que sugiere efectuar estudios con mayor cantidad de pacientes, con la finalidad de evaluar la relación de dicho biomarcador como predictor de mortalidad en sujetos con sepsis.

El tratamiento con paracetamol o medios físicos es efectivo y seguro en pacientes con fiebre originada por sepsis, sin asociación con mortalidad a 28 días. Es importante evaluar el costo-beneficio del tratamiento de la fiebre en pacientes con sepsis.

Se requieren estudios multicéntricos, aleatorizados, con mayor cantidad de pacientes, en el que se evalúen los factores de riesgo y gravedad de la enfermedad, con la finalidad de establecer el tratamiento adecuado para la fiebre y tipo de población con mayor beneficio.

CONCLUSIONES

La sepsis representa un importante problema de salud pública, pues sugiere alta tasa de mortalidad relacionada con complicaciones y comorbilidades, además de recuperación prolongada, que repercute directamente con los días laborales perdidos, reduciendo como tal el producto interno bruto de la nación y generando costos elevados para su atención en el sistema de salud. Es importante recalcar el pronóstico

de los pacientes con fiebre provocada por sepsis, al igual que su abordaje indiscriminado. Se requieren estudios con significación estadística suficiente para determinar el mejor tratamiento en los pacientes, un punto que hasta la fecha sigue discutiéndose.

El tratamiento con medios físicos (soluciones frías cristaloides a 4°C) y paracetamol efectivo, seguro accesible en términos económicos. La administración de soluciones frías y medios físicos no requiere de equipo especializado para su administración. El Hospital General Naval de Alta Especialidad cuenta

con la infraestructura y el equipo necesario para efectuar esta práctica médica.

REFERENCIAS

1. Launey Y, Nesseler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: Fever in septic ICU patients-friend or foe?. *Crit Care*. 2011;15(3):222. doi: 10.1186/cc10097.
2. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Feb 28;16(1):R33. doi: 10.1186/cc11211.
3. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *Jama*. 1992; 268(12): 1578-1580.
4. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Benbabaali M, Lebris C, Zeitoun N, et al. Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive care medicine*. 2003; 29(3): 414-418.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810.
6. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer 2011. *Healthcare Cost and Utilization Project Statistical Brief# 160*(internet). 2013; (consultado 15 de Abril del 2016). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>
7. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surgical infections*. 2004; 5(2): 145-159.
8. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(5):R1207-1228.
9. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.
10. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2002; 43(1): 33-56.
11. Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2013;24(2):85-96.
12. Megarbane B, Resiere D, Shabafrouz K, Duthoit G, Delahaye A, Delerme S, et al. Descriptive study of the patients admitted to an intensive care unit during the heat wave of August 2003 in France. *Presse med*. 2003; 32(36): 1690-1698.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Intensive care medicine*. 2013; 39(2): 165-228.
14. Vincent JL. Critically ill patients need "FAST HUGS BID" (an updated mnemonic). *Crit Care Med*. 2009;37(7):2326-7
15. Young PJ, Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. *Crit Care*. 2014 Mar 18;18(2):206. doi: 10.1186/cc13773.
16. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Koulenti D, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EURO-BACT investigators' survey. *Crit Care*. 2013;17(6):R289. doi: 10.1186/cc13153.
17. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121919. doi: 10.1371/journal.pone.0121919. eCollection 2015.
18. Taccone FS, Saxena M, Schortgen F. What's new with fever control in the ICU. *Intensive care medicine*. 2014; 40(8): 1147-1150.