



Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar?

Sánchez-Díaz JS,¹ Martínez-Rodríguez EA,⁴ Peniche-Moguel G,² Huanca-Pacaje JM,¹ López-Guzmán C,¹ Calyeca-Sánchez MV³

Resumen

La fiebre es un signo común en la unidad de cuidados intensivos; implica el reto de descubrir su causa, por lo general refleja la existencia de infección, aunque puede tener origen no infeccioso o estar condicionada por síndromes de hipertermia. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Medicina en Cuidados Críticos definen la fiebre en pacientes críticamente enfermos como la temperatura igual o mayor a 38.3°C. La fiebre es una reacción fisiológica compleja de alguna enfermedad, mediada por el incremento de las citocinas y la generación de reactantes de fase aguda. Existen diferentes métodos para medir la temperatura y los médicos debemos saber el grado de precisión y las limitaciones de cada uno de ellos. En la unidad de cuidados intensivos, la temperatura corporal puede medirse mediante diversas técnicas, entre las que el catéter en la arteria pulmonar se considera el patrón de referencia. La fiebre en los pacientes críticamente enfermos puede clasificarse en tres categorías principales: síndromes de hipertermia, origen infeccioso y no infeccioso. Un episodio de temperatura mayor o igual a 38.3°C debe evaluarse. La historia clínica, el examen físico y las características de la fiebre (magnitud, duración, frecuencia y su relación con intervenciones diagnósticas o terapéuticas) son imprescindibles. Existe controversia en relación con el tratamiento de la fiebre; la evidencia actual le otorga un papel dual y opuesto, beneficios y perjuicios, de acuerdo con cada situación.

PALABRAS CLAVE: fiebre, unidad de cuidados intensivos, origen infeccioso, origen no infeccioso, tratamiento.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):48-60.

Fever in critically ill patient: To treat or not to treat?

Sánchez-Díaz JS,¹ Martínez-Rodríguez EA,⁴ Peniche-Moguel G,² Huanca-Pacaje JM,¹ López-Guzmán C,¹ Calyeca-Sánchez MV³

Abstract

Fever is a common sign in the intensive care unit, this involves the challenge of discovering its cause, usually reflects the presence of infection, but may have no infectious origin or be conditioned by hyperthermia syndromes. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American College of Critical Care Medicine define fever

¹ Médico adscrito, Departamento de Medicina Crítica.

² Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Jefe del servicio de Medicina Crítica.
Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Hospital de Especialidades Núm. 14, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 189, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz.

⁴ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, campus Veracruz.

Recibido: 20 de junio 2016

Aceptado: octubre 2016

Correspondencia

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalsvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel G, Huanca-Pacaje JM y col. Fiebre en el paciente críticamente enfermo: ¿tratar o no tratar? Med Int Méx. 2017 ene;33(1):48-60.



in critically ill patients as temperature equal or greater than 38.3°C. Fever is a complex physiological reaction to a disease mediated increase of cytokines and generation of acute phase reactants. There are different methods to measure temperature; physicians should know the degree of accuracy and limitations of each. In the intensive care unit body temperature can be measured using different techniques among which the catheter in the pulmonary artery is considered the gold standard. Fever in critically ill patients can be classified into three main categories: hyperthermia syndromes, infectious origin and non-infectious. An episode of greater than or equal to 38.3°C temperature should be evaluated. The clinical history, physical examination and characteristics of fever (magnitude, duration, frequency and its relation to diagnostic or therapeutic interventions) are essential. There is controversy regarding the treatment of fever, current evidence gives a dual and opposite, benefits and harms, role depending on the situation.

KEYWORDS: fever; intensive care unit; infectious; non-infectious origin; treatment

¹ Médico adscrito, Departamento de Medicina Crítica.

² Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Jefe de servicio de Medicina Crítica. Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Hospital de Especialidades Núm. 14, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 189, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz.

⁴ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, campus Veracruz.

Correspondence

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalsaldorsanchezdiaz@gmail.com

ANTECEDENTES

La fiebre es reconocida como una característica distintiva de las enfermedades desde hace más de 5,000 años. John Davy, médico británico, probablemente fue el primero en registrar la temperatura en individuos sanos (1816-1818). Antoine Becquere, físico francés, confirmó, en 1835, con la ayuda de un pirómetro, el intervalo de temperatura normal en personas sanas.¹ La fiebre es un signo común en la unidad de cuidados intensivos e implica el reto de descubrir la causa que la origina; por lo general refleja la existencia de infección, aunque puede tener origen no infeccioso o estar condicionada por síndromes de hipertermia. El 50% de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos padecerá fiebre y de éstos, sólo la mitad es de origen infeccioso. La fiebre puede relacionarse con resultados positivos o adversos, de acuerdo con el contexto del paciente y la población en la que ésta aparezca; en esto último nos basamos para el control de la misma. Investigar el origen de la fiebre incluye un

mayor número de estudios diagnósticos, lo que genera mayores costos, más tiempo y más riesgos para el paciente. Existen argumentos a favor y en contra del control de la fiebre con tratamiento antipirético o con enfriamiento externo. En esta revisión examinaremos la justificación a favor y en contra de tratar la fiebre en los diferentes grupos de pacientes.² El objetivo de este trabajo es reconocer las causas que condicionan fiebre en el paciente críticamente enfermo y, con base en esto, diferenciar a los pacientes que ameriten o no recibir tratamiento.

MÉTODO

Se realizó una revisión a través de las bases electrónicas PubMed, OvidSP, ScienceDirect. En la búsqueda avanzada se utilizaron los términos fiebre, fiebre en la unidad de cuidados intensivos, fiebre en el paciente críticamente enfermo, tratamiento de la fiebre, incluidos en el título, el resumen o en las palabras clave, hasta diciembre de 2015. Se incluyeron artículos de

acuerdo con el título y resumen, de manera que se clasificaron por temas considerados relevantes para los autores y su posterior revisión minuciosa de antecedentes, fisiología, fisiopatología, consecuencias, divergencias, enfoque clínico (de acuerdo con los diferentes autores), diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Definición

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Medicina en Cuidados Críticos definen la fiebre en pacientes críticamente enfermos como la temperatura igual o mayor a 38.3°C. La fiebre puede ser clasificada en alta y prolongada, que se define como temperatura mayor o igual a 39.5°C, y cualquier fiebre de duración igual o mayor a cinco días, lo que implicará investigar la causa. Temperaturas menores de 36°C sin causa conocida también deben investigarse. Se considera que 37°C es la temperatura corporal normal. Existen variaciones normales de aproximadamente 0.5 a 1°C en las personas, de acuerdo con la hora del día, con disminución por la mañana y un pico por la tarde; siempre debemos considerar una causa ambiental obvia. Al tomar en cuenta lo anterior, en la bibliografía existen múltiples definiciones de fiebre. Algunos pacientes merecen consideración especial, debido a su incapacidad para manifestar una respuesta febril normal; estos pacientes son los inmunodeprimidos y los ancianos. Hipertermia y fiebre son conceptos difíciles de diferenciar en la cabecera del paciente. La hipertermia puede estar asociada con daño hipotalámico directo, afecta el ciclo circadiano y se caracteriza por temperatura muy elevada, constante y con escasa respuesta a los antipiréticos.²⁻⁵

Fisiopatología

La fiebre está definida por Plaisance y Mackowiak como la reacción fisiológica compleja de alguna

enfermedad, mediada por el aumento de las citocinas y la generación de reactantes de fase aguda. Esta respuesta es común encontrarla ante estímulos exógenos, como infección, inflamación, traumatismos, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad vascular oclusiva, medicamentos, entre otros. También se estimula en forma de cascada la producción de células monocíticas que liberan pirógenos endógenos (interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, interleucina 8 e interferón gamma); éstos se unen a receptores específicos, localizados en la región preóptica del hipotálamo anterior; en este sitio, la barrera hematoencefálica actúa como una válvula que permite la entrada hacia el cerebro de estas proteínas. Una vez que ingresaron, estos pirógenos se ponen en contacto con las neuronas, lo que resulta en la producción de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina E2 y tromboxano A2) en el endotelio de la barrera hematoencefálica. El cerebro responde enviando señales a través del sistema motor espinal-supraespinal o por todo el sistema nervioso simpático, activa mecanismos efectores que obligan a la generación de calor y al incremento de la temperatura corporal central con el fin de alcanzar un nuevo umbral de regulación termostática. Los metabolitos activos del ácido araquidónico actúan como sustrato para la vía de la cicloxigenasa 2, que eleva las concentraciones de prostaglandinas, disminuye la sensibilidad en las neuronas para el disparo de la regulación termostática e incrementa la producción de calor corporal. Como medida de compensación se liberan citocinas endógenas antipiréticas (interleucina 10, hormona antidiurética, hormona estimulante de melanocitos α y glucocorticoides) para limitar la magnitud y duración de la fiebre. La interacción entre pirógenos y antipirógenos será la responsable de la duración de la fiebre (Figura 1).⁶⁻⁹

Medición

Existen diferentes métodos para medir la temperatura y los médicos debemos saber el grado

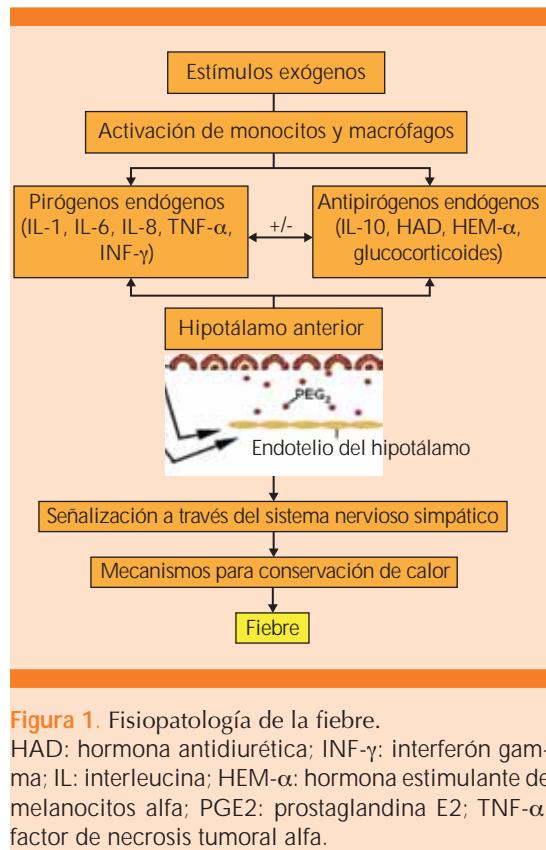


Figura 1. Fisiopatología de la fiebre.

HAD: hormona antidiurética; INF- γ : interferón gamma; IL: interleucina; HEM- α : hormona estimulante de melanocitos alfa; PGE2: prostaglandina E2; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

de precisión y las limitaciones de cada uno de ellos. La temperatura corporal en la unidad de cuidados intensivos puede medirse mediante diferentes técnicas, entre las que el catéter en la arteria pulmonar se considera el patrón de referencia, aunque su uso ha disminuido de manera significativa en los últimos años y métodos alternativos, como catéter vesical, sonda rectal, sonda esofágica, infrarrojo en membrana timpánica y termómetro de arteria temporal, pueden considerarse tomando en cuenta la precisión de cada uno. La precisión depende del operador, la técnica, el sitio anatómico, la calibración, el error inherente al instrumento y si el método es invasivo o no invasivo.² Existen variaciones de la temperatura respecto al patrón de referencia (catéter en la arteria pulmonar), de acuerdo con el sitio donde se realice la medición, desde 0.1°C (esofágico), 0.2°C (vejiga), 0.3°C (recto), 0.4°C

(arteria temporal), incluso 0.4°C (oral). No debe recomendarse el uso de termómetros orales o axilares en la la unidad de cuidados intensivos. En caso de que una medición no sea lógica, siempre será conveniente corroborarla con un segundo dispositivo.³ La técnica ideal para medir la temperatura debe ser cómoda, segura, confiable y reproducible; cualquier dispositivo utilizado debe estar calibrado de manera correcta; además, deben tomarse las medidas necesarias para que no sea un facilitador de la propagación de agentes patógenos.¹⁰

Origen

Los pacientes críticamente enfermos con frecuencia padecen eventos únicos de temperatura elevada, que se alivian sin intervención alguna. Estos eventos rara vez tienen trascendencia clínica y se relacionan con diferentes intervenciones; por ejemplo, aspiración endotraqueal, colocación de catéter urinario, transfusión de productos sanguíneos, entre otros.¹¹ La fiebre en el paciente críticamente enfermo puede clasificarse en tres categorías principales: síndromes de hipertermia, causas infecciosas y causas no infecciosas. Las infecciones del aparato respiratorio inferior causan 50% de los casos de fiebre relacionada con infección y la fiebre posoperatoria es la causa más común cuando el origen es no infeccioso. La causa de la fiebre de origen infeccioso puede dividirse en cinco principales categorías: bacterias, virus, hongos, parásitos y protozoos; las bacterias son los patógenos etiológicos más comunes. Los sitios más comunes después de la infección del aparato respiratorio inferior son: aparato urinario, hematógena primaria, los senos paranasales, la piel, el tejido blando y el intrabdominal. La fiebre no siempre tendrá un origen infeccioso, por lo que un enfoque diagnóstico adecuado es imprescindible.⁴ Cuando existe fiebre prolongada (mayor a cinco días), la causa, en la mayor parte de los casos, es por infección. Los pacientes no quirúrgicos tienen fiebre con mayor frecuencia, misma situación en

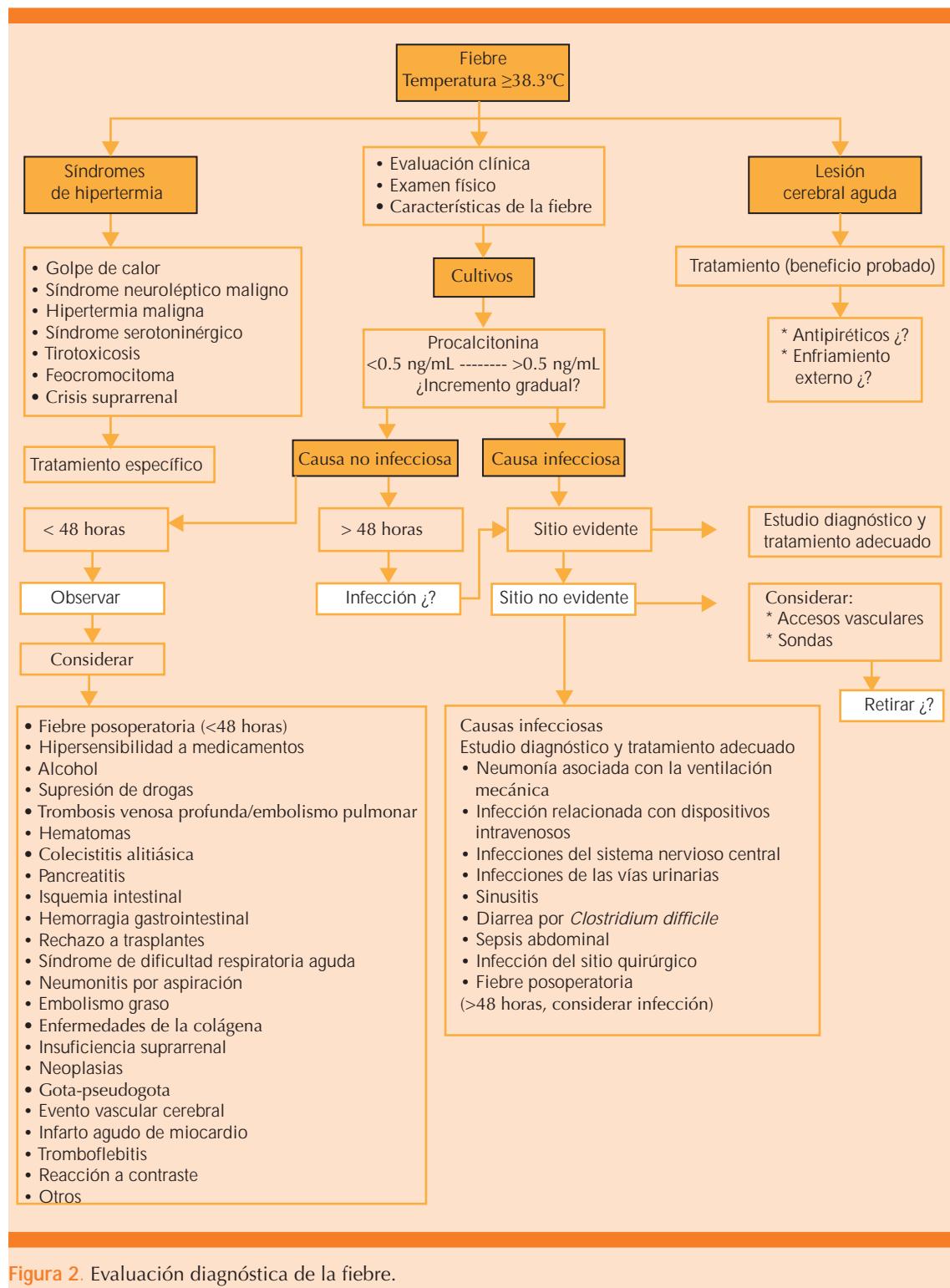
el género masculino y en pacientes jóvenes. La fiebre persistente de manera habitual se asocia con daño en el sistema nervioso central (origen no infeccioso) o con bacterias gramnegativas (origen infeccioso).³

Evaluación diagnóstica

La historia clínica, el examen físico y las características (magnitud, duración, frecuencia y su relación con intervenciones diagnósticas o terapéuticas) son indispensables para evaluar un solo episodio de fiebre. La hipotermia (temperatura menor de 36°C) sin causa conocida también debe evaluarse. Los estudios paracológicos no siempre serán necesarios; los cultivos del sitio correcto se tomarán antes del inicio del tratamiento con antibióticos. El clínico debe considerar que los escalofríos y la fiebre aparecen una a dos horas después de la existencia de microorganismos en la sangre (suceso iniciador); esto podría explicar los hemocultivos negativos tomados en el momento del pico de temperatura.⁸⁻¹¹ Con el objetivo de diferenciar la fiebre relacionada con infección de causas no infecciosas se han propuesto biomarcadores complementarios; por ejemplo, la procalcitonina, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y receptor desencadenante expresado en las células mieloides tipo 1 (TREM-1, por sus siglas en inglés); de todos éstos, la procalcitonina está validada en la detección temprana de infección bacteriana.¹² El uso de biomarcadores es cada vez más aceptado en la práctica clínica, aunque la evidencia es variable. La procalcitonina es un precursor de la calcitonina que desempeña su papel en la homeostasis del calcio; la concentración de ésta se incrementa con el estímulo inflamatorio, especialmente de origen bacteriano.

Chirouze y colaboradores, en 2002, midieron las concentraciones de procalcitonina para diferenciar la fiebre relacionada con episodios infecciosos (bacteriemia vs sin bacteriemia) en pacientes hospitalizados por infecciones ad-

quiridas en la comunidad. Las concentraciones de procalcitonina fueron significativamente mayores en los pacientes con bacteriemia que en aquellos sin bacteriemia con $p=0.001$. El punto de corte fue de 0.4 ng/mL, que se asoció con un valor predictivo negativo de 99% y área bajo la curva de 0.83.¹³ Hoeboer y su grupo, en 2012, concluyeron que una concentración mayor de 0.65 ng/mL se asocia con riesgo alto de infección bacteriana; mientras que concentraciones inferiores indican riesgo bajo.¹⁴ Tromp y colaboradores, en 2012, evaluaron a 342 pacientes que acudieron al servicio de Urgencias por sospecha de infección, en los que se midió la concentración de procalcitonina y otros biomarcadores, además de tomar hemocultivos de dos sitios. La procalcitonina tuvo área bajo la curva de 0.80, con sensibilidad de 89% y especificidad de 58%. El punto de corte establecido fue de 0.25 ng/mL, con valor predictivo positivo de 29% y valor predictivo negativo de 97%, con razón de verosimilitud negativa de 0.19. En este estudio se concluyó que la combinación de procalcitonina con otros biomarcadores no es mejor que por sí sola.¹⁵ El mismo grupo de investigadores, en 2013, hizo referencia a la utilidad de la proteína C reactiva y la procalcitonina para predecir sepsis, evaluar su evolución y respuesta al tratamiento en el paciente críticamente enfermo. Otro punto interesante es descontinuar de manera segura la prescripción de antibióticos con base en las concentraciones de procalcitonina.¹⁶ El diagnóstico temprano de infección nosocomial en la unidad de cuidados intensivos puede facilitarse con la medición de la procalcitonina, con adecuada sensibilidad y especificidad.¹⁷ En 2013 Prkno y colaboradores publicaron un metanálisis en el que se habla del tratamiento guiado por procalcitonina, que reduce la exposición a los antibióticos: RR 1.27 (IC 95% 1.01-1.53, $p=0.74$), $I^2=0\%$, sin incrementar la mortalidad a 28 días, con RR 1.02 (IC 95% 0.85-1.23, $p=0.62$), $I^2=0\%$ (Figura 2).¹⁸



Nuestra confianza en la procalcitonina ha crecido; su sensibilidad y especificidad para discriminar la infección pueden apoyarnos, junto con otros criterios, para realizar esta distinción. En la actualidad no existe una prueba que por sí sola confirme o descarte el diagnóstico de infección con fiebre; pero de las muchas que se han probado, la procalcitonina es una de las más usadas; otra de sus utilidades es guiar el tratamiento antibiótico de pacientes críticos. Se ha usado para escalar y desescalar este tratamiento; aunque se considera que su papel principal debería ser guiar el retiro de antibióticos, lo que permitiría disminuir la exposición de los pacientes a estos medicamentos.

¿Tratar o no tratar?

En la mayoría de los médicos intensivistas, la respuesta refleja ante la aparición de fiebre es prescribir tratamiento inmediato. La evidencia actual otorga a la fiebre un papel dual y opuesto, beneficios y perjuicios, de acuerdo con cada situación. Algunos consideran a la fiebre un proceso adaptativo y de defensa del huésped, que puede favorecer la susceptibilidad de algunos patógenos; asimismo, la fiebre incrementa el consumo de oxígeno, lo que podría ser nocivo en pacientes con reserva cardiopulmonar disminuida.²

Gozzoli y colaboradores, en 2001, evaluaron los resultados de tratar o no tratar la fiebre en precribir pacientes críticamente enfermos, sin lesión neurológica aguda; no encontraron diferencia en el tiempo de administración de antibióticos, estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad. Un dato interesante de este estudio es que el grado de incomodidad disminuyó de manera paralela al descenso de la temperatura, pero éste no se relacionó con la magnitud de la fiebre ($p=0.79$) y fue similar en ambos grupos.¹⁹ Schulman y su grupo, en 2006, realizaron un estudio en una unidad de cuidados intensivos de traumatismos, en el que incluyeron a 82

pacientes críticamente enfermos, excluyeron a los que tenían traumatismo craneoencefálico y los distribuyeron al azar en dos grupos: control agresivo de la fiebre (temperatura mayor de 38.5°C), que se trató con acetaminofén 650 mg cada 6 horas y mantas de enfriamiento si alcanzaban 39.5°C *versus* control permisivo de la fiebre (temperatura mayor de 40°C), tratada con acetaminofén y mantas de enfriamiento hasta alcanzar temperaturas menores de 40°C. El grupo de control agresivo tuvo 4 ± 6 infecciones por paciente, *versus* 3 ± 2 en el grupo de control permisivo ($p=0.26$); hubo siete *versus* una defunción, respectivamente ($p=0.06$). Concluyeron que el tratamiento agresivo de la fiebre en el paciente críticamente enfermo puede incrementar la mortalidad.²⁰

Morris y colaboradores, en 2010, demostraron que ibuprofeno intravenoso reduce la fiebre en las cuatro horas posteriores a su administración y durante las primeras 24 horas siguientes. La dosis de 400 mg fue efectiva en reducir la temperatura a la normalidad y en el mantenimiento de ésta durante las primeras 24 horas de dosificación. No se encontraron diferencias en lesión renal aguda, sangrado, transfusiones o necesidad de terapia de reemplazo renal; por tanto, ibuprofeno intravenoso parece ser seguro y eficaz en el corto plazo para tratar la fiebre en pacientes hospitalizados.²¹ Niven y su grupo, en 2013, concluyeron que el tratamiento agresivo *versus* el permisivo de la fiebre no influye en la mortalidad (21 *vs* 17%, respectivamente, $p=1.0$), en los días de administración de antibióticos ni en la aparición de infecciones nosocomiales.²² Además, en un metanálisis del mismo año, que incluyó cinco estudios clínicos aleatorizados con un total de 399 pacientes, compararon pacientes críticamente enfermos sin lesión neurológica aguda con tratamiento de la fiebre y los que no lo recibieron; concluyeron que tratar la fiebre en pacientes críticamente enfermos sin lesión neurológica aguda no reduce la mortalidad; con RR de 0.98 (IC95% 0.58-1.63, $p=0.9$) con $I^2=12.5\%.$ ²³



La fiebre definida como la temperatura mayor o igual a 38.3°C ocurre en aproximadamente 90% de los pacientes con sepsis severa.²⁴ Durante la sepsis, la fiebre se produce como respuesta a pirógenos endógenos: interleucina 1 β , factor de necrosis tumoral, interferón, prostaglandina E2, entre otros, y también a pirógenos exógenos que actúan en el centro termorregulador. La fiebre es una adaptación que ocurre como respuesta a la infección; tiene efectos benéficos y perjudiciales y su importancia en el choque séptico aún no está completamente aclarada.²⁵ Los fármacos antipiréticos son ampliamente prescritos en el tratamiento de la fiebre en pacientes críticamente enfermos con infección, a pesar de su papel protector y benéfico. Jefferies y colaboradores, en 2011, mediante un metanálisis, evaluaron el riesgo de muerte al administrar antipiréticos en pacientes críticamente enfermos con infección; incluyeron seis estudios clínicos aleatorizados, con 689 pacientes en total. No encontraron disminución en la mortalidad, con RR de 0.96 (IC 95%, 0.68-1.34; $p=0.60$) con $I^2=34.9\%$. Una gran limitación de este metanálisis es que en la mayor parte de los estudios incluidos, el objetivo principal no fue evaluar la mortalidad; además, el control de la fiebre se realizó con antipiréticos y otras opciones de tratamiento. Los antipiréticos comparados fueron antiinflamatorios no esteroides (cinco estudios) y acetaminofén (un estudio).²⁶

Young y su grupo, en 2012, evaluaron la asociación independiente entre la temperatura máxima en las primeras 24 horas posteriores al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad en pacientes con y sin infección; se incluyeron 269,078 pacientes de 129 unidades. El riesgo de muerte disminuyó de manera progresiva al incrementar la temperatura máxima en pacientes con infección; el menor riesgo se encontró en el intervalo de 39 a 39.4°C con OR 0.56 (IC 95%, 0.48-0.66). Se concluyó que la temperatura máxima en las primeras 24 horas de ingreso

a la unidad de cuidados intensivos se asocia con disminución de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con infección.²⁷ Lee y colaboradores, en 2012, valoraron la asociación independiente entre fiebre y prescripción de antipiréticos en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, sépticos y no sépticos. Se incluyeron 1,425 pacientes (sin lesión neurológica aguda) en 25 unidades. Encontraron que el tratamiento de la fiebre con antiinflamatorios no esteroides (OR 2.61, $p=0.028$) o acetaminofén (2.05, $p=0.01$) incrementan la mortalidad a los 28 días en los pacientes sépticos, pero no en los pacientes no sépticos.²⁸ Suzuki y su grupo en 2015 investigaron la asociación entre la administración de paracetamol y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional, en el que incluyeron 15,818 pacientes, y concluyeron que la administración de paracetamol reduce la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en 5.3 versus 15% ($p\le0.0001$); los supervivientes recibieron más paracetamol, 66 versus 46%, que el grupo de no supervivientes ($p\le0.001$).²⁹ Honarmand y colaboradores, en 2012 investigaron la respuesta inflamatoria después de la administración de tratamiento antipirético en pacientes críticamente enfermos. Se integraron dos grupos de pacientes; uno con tratamiento de la fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$) con paracetamol y otro grupo en el que no se dio tratamiento, a menos que la temperatura alcanzara 40°C . Las concentraciones de interleucina 6 y 10 disminuyeron más en el grupo de paracetamol que en el grupo control a las 24 horas, pero esto no fue estadísticamente significativo. No hubo diferencias en cuanto a los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, infecciones, días libres de ventilador o mortalidad entre ambos grupos. Los antipiréticos podrían mitigar los efectos nocivos de las citocinas pirógenas; sin embargo, parece que esto no se traduce en beneficios para el paciente críticamente enfermo.³⁰

Young y su grupo, en 2015, demostraron en 700 pacientes con infección sospechada o confirmada en la unidad de cuidados intensivos, que la administración de acetaminofén *versus* placebo no influyó en los días libres de ventilador (23 vs 22 días), tampoco en la mortalidad, RR 1.00 (IC 95%, 0.67-1.50) con $p=0.99$.³¹ Otra opción para controlar la fiebre, la evaluaron Schortgen y colaboradores, 2012, en el entendido de que el control de la fiebre pudiera mejorar el tono vascular y disminuir el consumo de oxígeno. Realizaron un estudio para determinar si controlar la fiebre con enfriamiento externo o no hacerlo en pacientes con choque séptico pudiera tener resultados positivos en la reducción de vasopresores y la mortalidad. El requerimiento de vasopresores fue menor en el grupo de enfriamiento, en relación con el grupo control, a las 12 horas (54 vs 20%, $p=0.001$), pero no a las 48 horas (72 vs 61%, $p=0.4$); la mortalidad fue menor a los 14 días (19 vs 34%, $p=0.013$). Un dato que llamó la atención en este estudio es la mayor necesidad de terapia de reemplazo renal en los pacientes en los que no se controló la fiebre, probablemente relacionada con que no se alivió el choque séptico.³² El enfriamiento externo es otra opción para controlar la fiebre sin exponer al paciente a posibles efectos adversos de los antipiréticos, como incremento del riesgo de hemorragia, toxicidad hepática y renal. Se requieren más estudios para recomendar el uso rutinario de esta técnica.³³

Schortgen y colaboradores, en un análisis *post hoc*, en 2015, de nuevo enfocados en el control de la fiebre con enfriamiento externo, evaluaron si disminuir durante 48 horas la frecuencia cardiaca y la temperatura repercutía en la mortalidad de los pacientes con choque séptico. Los resultados fueron interesantes: el límite de temperatura obtenido a través de la curva ROC (característica operativa del receptor) fue de 38.4°C; el tiempo transcurrido por debajo de este límite de temperatura fue mayor en el grupo

de supervivientes, OR 0.67 (IC 95 %, 0.58-0.76; $p=0.001$); además disminuyó la mortalidad a los 14 días, OR 0.17 (IC 95%; 0.06-0.49; $p=0.001$). La curva ROC estableció 95 latidos/minuto de la frecuencia cardiaca, pero ésta no repercutió en la mortalidad de manera positiva.³⁴

En la unidad de cuidados intensivos neurológicos, la fiebre ocurre incluso en 70% de los pacientes y por lo menos la mitad de estos episodios de fiebre se asocian con infección; está confirmada sólo en 50% de los casos. Debemos considerar fiebre de origen central después de excluir las causas infecciosas y no infecciosas; identificar y tratar la causa siempre será indispensable. La preocupación generada ante la posibilidad de infección conlleva a prescribir antibióticos de amplio espectro al comienzo de la fiebre y tal vez éstos se continuarán de manera innecesaria. Es bien sabida la asociación entre malos resultados en todas las formas de lesión neurológica aguda y fiebre; de ahí la importancia de prevenir, reconocer y tratar esta entidad.³⁵⁻³⁷

La fiebre es común en lesiones neurológicas graves, por ejemplo: encefalopatía hipóxico-isquémica posterior a paro cardiorrespiratorio, traumatismo craneoencefálico, evento vascular cerebral de tipo isquémico o hemorrágico y hemorragia subaracnoidea, entre otras. En un estudio realizado en 2007 por Rabinstein, realizado en una unidad de cuidados intensivos neurológicos, se incluyeron 93 pacientes. Se reportó que 33% de los pacientes tuvo fiebre de origen no infeccioso; se documentó mayor tendencia a la infección en los paciente febriles con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico (52 vs 36%, $p=0.06$); la fiebre de origen no infeccioso apareció con mayor frecuencia en los pacientes con hemorragia subaracnoidea, principalmente los que tenían vasospasmo; el inicio promedio de la fiebre de origen central fue a los 2.6 días y su aparición en las primeras 72 horas se asoció con malos resultados.³⁸



Las diversas guías reconocen la asociación entre fiebre y malos resultados.³⁹ En su publicación más reciente (2015), las guías para el tratamiento de hemorragia intracerebral espontánea argumentan que la fiebre es frecuente luego de esta entidad, más aún cuando existe sangre en los ventrículos o hematomas de gran tamaño y que la duración de la fiebre se relaciona con los resultados. *Recomendación:* el tratamiento de la fiebre después de la hemorragia intracerebral espontánea puede ser conveniente (Clase IIb, evidencia C).⁴⁰

En la hemorragia subaracnoidea aneurismática, las guías de 2012 refieren que entre las complicaciones médicas, la más común es la fiebre y que ésta se asocia con la gravedad de la lesión, cantidad de sangre y vasospasmo; la evolución y el resultado cognitivo también podrían estar asociados. *Recomendación:* el control agresivo de la fiebre con el objetivo de alcanzar normotermia es recomendado en la fase aguda (Clase IIa, evidencia B).⁴¹

La Sociedad Americana de Cuidados Neurocríticos (2011) recomienda que en la hemorragia subaracnoidea aneurismática, la temperatura debe vigilarse con frecuencia y que las causas de la fiebre deben ser investigadas y tratadas (*Recomendación:* fuerte; evidencia: alta); la eficacia de la mayor parte de los antipiréticos (acetaminofén, ibuprofeno) es baja, pero deben administrarse como tratamiento de primera línea (*Recomendación:* fuerte; evidencia: moderada); los dispositivos de enfriamiento externo o intravascular deben usarse cuando los antipiréticos fallan (*Recomendación:* fuerte, evidencia: alta).⁴²

Las Guías de Evento Cerebrovascular Isquémico Agudo de 2013 refieren que un tercio de los pacientes con esta afección tendrá incremento de la temperatura en las primeras horas. Al igual que en otro tipo de lesiones neurológicas, la fiebre

se asocia con malos resultados; para lograr la normotermia o prevenir la hipertermia pueden utilizarse medidas farmacológicas, mecánicas o ambas. *Recomendación:* identificar la causa de la fiebre y tratar cualquier temperatura por arriba de 38°C con antipiréticos (Clase I, evidencia C).⁴³ Las Guías de Reanimación Cardiopulmonar en su reciente actualización de 2015 recomiendan que todos los pacientes adultos comatosos (los que no responden de manera coherente a órdenes verbales) con retorno a la circulación espontánea, después de un paro cardiorrespiratorio deberían mantenerse con normotermia durante por lo menos 24 horas. *Recomendación:* prevenir la fiebre en pacientes comatosos después del paro cardiorrespiratorio es conveniente (Clase IIb, evidencia C). *Recomendación:* la fiebre (temperatura de 38°C o mayor) debe tratarse de manera agresiva después de un paro cardiorrespiratorio (Clase I, evidencia B).⁴⁴ Las guías de tratamiento de traumatismo craneoencefálico severo, en su tercera edición (2007) de la *Brain Trauma Foundation*, prácticamente no hacen referencia de la fiebre; solamente mencionan el tratamiento con hipotermia que, como se comenta en el estudio de Andrews y colaboradores, de 2015, en el que el resultado primario fue Escala de Coma de Glasgow Extendida a seis meses, existen peores resultados en el grupo de hipotermia que en el grupo control, 1.53 (IC 95%, 1.02-2.30; p=0.04).^{45,46}

Mediante la base de datos china para traumatismo de cráneo, Li y su grupo documentaron que en los pacientes con lesión cerebral aguda, la temperatura igual o mayor a 38°C en las primeras 72 horas se relaciona con incremento de la mortalidad.⁴⁷ Hocker y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 2013, documentaron factores de predicción para diferenciar la fiebre de origen central *versus* la fiebre de origen infeccioso. Se incluyeron 526 pacientes y se determinó fiebre de origen central en 246 (47%) pacientes; la fiebre de origen infeccioso apareció con mayor frecuencia

en pacientes de mayor edad (57.4 vs 53.5 años; $p=0.01$) y con mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (12.1 vs 8.8 días; $p=0.001$), la fiebre de origen central apareció comúnmente en las primeras 72 horas posteriores al ingreso (76 vs 61%; $p<0.001$), con tendencia a ser persistente (26 vs 19%; $p=0.04$). La transfusión de sangre [OR 3.06 (IC 95%, 1.63 a 5.76)], ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax [OR 3.02 (IC95%, 1.81 a 5.05)], diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular o tumor [OR 6.33 (IC 95%, 3.72 a 10.77)] y el inicio de la fiebre en las primeras 72 horas posteriores al ingreso hospitalario [OR 2.20 (IC 95%, 1.23-3.94)] fueron los predictores independientes de fiebre de origen central. Cuando se combinan cultivos negativos, ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax, diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular o tumor y aparición de la fiebre en las primeras 72 horas posteriores al ingreso, en 90% de los casos la fiebre será de origen central.⁴⁸ Suele aconsejarse tratar a los pacientes de la unidad de cuidados intensivos que tienen fiebre cuando existe lesión cerebral aguda o afectación cardiocirculatoria o pulmonar grave.

DISCUSIÓN

La alta prevalencia de fiebre en los pacientes críticamente enfermos contrasta con la evidencia disponible para responder la pregunta ¿tratar o no tratar?⁴⁹ A la fiebre se le atribuyen beneficios y perjuicios; esto relacionado con el diagnóstico del paciente. La evaluación correcta nos ayudará a diferenciar los pacientes que ameriten o no tratamiento. Los que están a favor de tratar la fiebre en pacientes sin lesión neurológica aguda argumentan beneficio para el paciente al mejorar su bienestar, reducir la demanda metabólica de oxígeno y reducir el estrés cardiovascular; aunque estos aparentes beneficios no han demostrado mejorar los resultados.^{3,10,50} Niven y Laupland,⁵¹ en su calidad de expertos en el tema, argumentan

que la fiebre contribuye a malos resultados en determinado grupo de pacientes y que el tratamiento antipirético ideal aún no está determinado; los diferentes estudios clínicos se han limitado a pacientes críticos y los que tienen lesión neurológica aguda, pero excluyen poblaciones que de manera común tienen fiebre, como los pacientes con neutropenia, quirúrgicos, entre otros. Las investigaciones futuras deberán enfocarse en determinar si controlar la fiebre con enfriamiento externo o tratamiento farmacológico tiene algún beneficio en los diferentes grupos de pacientes. Finalmente, en el estudio EUROBACT,⁵² realizado en 139 unidades de cuidados intensivos de 23 países, reportó que en la práctica actual, la media para considerar fiebre son 38.2°C; la temperatura corporal se obtiene con mayor frecuencia con termómetro axilar. Destaca que sólo 22% de las unidades involucradas contaba con un protocolo establecido para tratar la fiebre y acetaminofén fue el antipirético más administrado. Aún nos falta determinar si la fiebre en poblaciones específicas es un marcador de gravedad, una respuesta protectora o un factor de riesgo y si su tratamiento puede mejorar los resultados.⁵³

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la fiebre dependerá del grupo de pacientes. El tratamiento antipirético ideal aún no existe y las mantas de enfriamiento podrían utilizarse. Los pacientes con lesión neurológica aguda evidentemente serán beneficiados al controlar y evitar la fiebre; las mantas de enfriamiento son una buena opción para inducir normotermia en este grupo de pacientes. La fiebre en pacientes con sepsis no se asocia con mayor mortalidad, pero la fiebre alta ($>39.5^{\circ}\text{C}$) en pacientes sin sepsis incrementa el riesgo de muerte, por lo que el tratamiento deberá reservarse para los pacientes con inestabilidad hemodinámica y pulmonar. El enfriamiento externo es otra opción para controlar la fiebre en pacientes con sepsis, aunque se requieren más



estudios para recomendar su uso rutinario. Existen grupos de pacientes críticamente enfermos, en los que no está determinado si tratar la fiebre influye o no en los resultados. Argumentar beneficio para el paciente relacionado con mejorar su bienestar, reducción en la demanda metabólica de oxígeno y estrés cardiovascular, hasta ahora no tiene un fundamento científico concluyente.

REFERENCIAS

1. Cavaillon JM. Good and bad fever. *Critical Care* 2012;16:119.
2. Munro N. Fever in acute and critical care: A diagnostic approach. *AACN Adv Crit Care* 2014;25:237-248.
3. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009;37:273-278.
4. Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med* 2012;27:290-297.
5. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003;12:163-173.
6. Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003;7:221-225.
7. Leon LR. Molecular biology of thermoregulation invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol* 2002;92:2648-2655.
8. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-869.
9. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patients in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:471-484.
10. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, 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;36:1330-1349.
11. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:471-484.
12. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004;190:527-534.
13. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002;35:156-161.
14. Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, et al. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. *J Infect* 2012;64:484-493.
15. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, et al. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect* 2012;65:292-301.
16. Hoeboer SH, Groeneweld AB. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One* 2013;8:65564.
17. Robiquet L, Séjourné C, Kipnis E, D'herbomez M, Fourrier F. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:159.
18. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:291.
19. Gozzoli V, Schöttker P, Suter PM, Ricou B. Is it worth treating fever in intensive care unit patients? *Arch Intern Med* 2001;161:121-123.
20. Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;6:369-375.
21. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Critical Care Forum* 2010;14:125.
22. Niven DJ, Lager C, Kubes P, Stelfox T, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a randomized trial. *J Crit Care* 2013;28:296-302.
23. Niven DJ, Stelfox T, Laupland KB. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2013;28:303-310.
24. Remick DG, Xia H. Hypothermia and sepsis. *Front Biosci* 2006;11:1006-1013.
25. Soszynski D. The pathogenesis and the adaptive value of fever. *Postepy Hig Med Dosw* 2003;57:531-554.
26. Jefferies S, Weatherall M, Young P, Eyers S, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2011;13:125-131.
27. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012;38:437-444.
28. 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 Forum* 2012;16:33.
29. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, et al. Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter

- retrospective observational study. *Critical Care Forum* 2015;19:162.
30. Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, et al. Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru J Pharma Scien* 2012;20:12.
31. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-2224.
32. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-1095.
33. Zaaqoq AM, Yende S. A touch of cooling may help. *Crit Care Forum* 2013;17:306.
34. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, et al. Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med* 2015;41:1800-1808.
35. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1278-1280.
36. Rincon F, Hunter K, Schorr C, Dellinger RP, Zanotti-Cavazzoni S. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J Neurosurg* 2014;121:950-960.
37. Hocker SE, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol* 2013;70:1499-1504.
38. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1278-1280.
39. Bohrman LE, Levineb JM. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: an update. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:182-188.
40. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015;46:2032-2060.
41. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1711-1737.
42. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15:211-240.
43. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:870-947.
44. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, et al. American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:315-367.
45. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24:1-106.
46. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015;373:2403-2412.
47. 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.
48. Hocker S.E, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol* 2013;70:1499-1504.
49. Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1863-1869.
50. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 2008;36:1531-1535.
51. Niven DJ, Laupland KB. Pharmacotherapy of fever control among hospitalized adult patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:735-745.
52. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT Investigators' survey. *Critical Care* 2013;17:289.
53. Taccone FS, Saxena M, Schortgen F. What's new with fever control in the ICU? *Intensive Care Med* 2014;40:1147-1150.