

Fiebre y terapia antipirética en el paciente con sepsis en la unidad de cuidados intensivos: actualización

Alejandro Donoso* y Daniela Arriagada

Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile

Resumen

La fiebre es un signo frecuente en el niño críticamente enfermo durante su estadía en la unidad de cuidados intensivos, y debe ser entendida como una respuesta biológica evolutiva, de carácter adaptativo normal del huésped al estrés fisiológico. Es el resultado de una compleja respuesta a estímulos pirogénicos, resultando en la generación de citocinas y prostaglandinas. Los mecanismos moleculares implicados en el inicio de la fiebre aún no están totalmente precisados, originando dificultades en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos exactos involucrados y, por ende, necesarios para elaborar una adecuada y específica estrategia terapéutica. Estudios experimentales concluyen que la fiebre y la inflamación son benéficas para el huésped; no obstante, la terapia antipirética es comúnmente empleada y estudios en humanos sobre la presencia de fiebre y su tratamiento para el pronóstico del paciente crítico con sepsis no son concluyentes. Para el médico intensivista es esencial disponer de información actualizada referente a la fisiología de la termorregulación humana, el efecto de la temperatura en rango febril sobre múltiples procesos biológicos involucrados en la defensa del huésped y las intervenciones termorreguladoras en el paciente con sepsis.

Palabras clave: Temperatura. Fiebre. Citocinas. Antipiréticos. Sepsis. Cuidados intensivos.

Fever and antipyretic therapy in the septic patient in the intensive care unit: an update

Abstract

Fever is a very common sign to observe in critically ill children during their intensive care unit stay. This should be understood as an evolutionary biological response, of normal adaptive character, from the host to the physiological stress. It is the result of a complex response to pyrogenic stimuli, resulting in the generation of cytokines and prostaglandins. The molecular mechanisms involved in the onset of fever are not yet fully specified, thus creating difficulties in the knowledge of the exact pathophysiological processes involved and, therefore, necessary to elaborate an adequate and specific therapeutic strategy. Experimental studies conclude that fever and inflammation are beneficial to the host. However, antipyretic therapy is commonly employed and human studies on the presence of fever and its treatment for the prognosis of critically ill septic patients are inconclusive. Up-to-date information on the physiology of human thermoregulation, the effect of temperature on febrile range over multiple biological processes involved in host defense, and thermoregulatory interventions in the septic patient are essential to know by the critical care physician.

Key words: Temperature. Fever. Cytokines. Antipyretics. Sepsis. Intensive care.

Correspondencia:

*Alejandro Donoso

E-mail: adonosofuentes@gmail.com

Fecha de recepción: 25-07-2017

Fecha de aceptación: 10-08-2017

DOI: 10.24875/BMHIM.M18000020

Disponible en internet: 10-08-2018

Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75:203-215

www.bmhim.com

1665-1146/© 2018 Hospital Infantil de México Federico Gómez, impreso por Permayer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Introducción

«La humanidad tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra, de los cuales el mayor, por mucho, es la fiebre.» (William Osler)

A pesar de que la temperatura es un signo vital clásico, su valoración en el paciente crítico ha recibido poca atención en comparación con otros signos, ya que, a diferencia de estos, las enfermedades infecciosas ocasionalmente afectan el sistema termorregulador.

En la unidad de cuidados intensivos (UCI) la fiebre ocurre, frecuentemente, tanto en el paciente adulto¹ como en el pediátrico², y aunque su origen puede ser diverso, la sepsis es su principal causa, alcanzando el 74% en los pacientes hospitalizados³, mientras que en la población infantil las patologías infecciosas representan el 80%⁴. La fiebre debe ser vista como un componente esencial del huésped en la respuesta inflamatoria sistémica, siendo un importante mecanismo de defensa y resistencia contra las infecciones, durante el cual el organismo por sí mismo se somete temporalmente a estrés térmico como un mecanismo regulador global⁵.

Existe importante evidencia experimental animal referente al beneficio de la fiebre^{6,7}; no obstante, su presencia ocasiona un efecto deletéreo en los pacientes con daño cerebral agudo, alteración neuropsiquiátrica, una limitada reserva cardiorrespiratoria (choque) o inestabilidad metabólica⁸.

Tanto en la población general como en la médica existen conceptos erróneos sobre la fiebre y su tratamiento⁹⁻¹⁴. Habitualmente, la fiebre se trata en forma amplia y sistemática en muchas UCI, siendo frecuente que el paciente reciba terapia no farmacológica o farmacológica, pues se le atribuye un rol putativo de riesgo para la salud; sin embargo, no existe evidencia contundente a favor de su uso sistemático¹⁵. Se debe tener presente que el tratamiento de la fiebre siempre interviene con el proceso inflamatorio en curso en el huésped⁵. Por otra parte, los agentes farmacológicos para reducir la fiebre pueden causar efectos hemodinámicos indeseables (hipotensión arterial)¹⁶, disfunción plaquetaria y hemorragia gastrointestinal¹⁷ o disfunción hepatorrenal en el paciente deshidratado o con morbilidad asociada¹⁸⁻²⁴.

Finalmente, para diversas condiciones específicas no está aún definido si la fiebre o la respuesta fisiológica a ella causa morbimortalidad, ni si su tratamiento confiere algún beneficio. De esta manera, el control térmico permanece en debate en el paciente con sepsis, así como también el propósito del mismo^{8,25,26}.

Los objetivos de esta revisión son realizar una actualización sobre los mecanismos de termorregulación y el desarrollo de fiebre desde una perspectiva evolutiva, en su fisiopatología, y sobre la evidencia disponible para sus efectos benéficos y nocivos. Específicamente, se analiza el papel de la fiebre y el empleo de terapia antipirética en el paciente con una infección grave. No se efectuó una revisión sistemática sobre el tema.

Regulación de la temperatura corporal

La endotermia es una característica de todos los mamíferos y las aves^{27,28}, quienes regulan su temperatura corporal mediante el balance entre la producción y la pérdida de calor. El calor es generado por la actividad metabólica y, dependiendo de la temperatura ambiental, puede ser adquirido desde el ambiente o perdido hacia el mismo. En respuesta a la infección, muchos animales aumentan en forma temporal su temperatura entre 2 y 4 °C mediante la alteración del equilibrio entre generación y eliminación de calor²⁹.

En los mamíferos, el control homeostático de la temperatura corporal (termorregulación) es esencial y está estrictamente regulado (± 0.2 °C), obteniéndose mediante mecanismos autonómicos, endocrinos, metabólicos y conductuales^{30,31}. A diferencia de otros mamíferos, los humanos presentan una alta capacidad defensiva contra el calor mediante la termorregulación autonómica del flujo sanguíneo cutáneo y la transpiración.

El sistema de termorregulación comprende una red de termorreceptores de ubicación periférica y central (vía aferente sensorial), un centro integrador (hipotálamo) y mecanismos efectores de calentamiento y enfriamiento corporal, los cuales incluyen la regulación del flujo sanguíneo periférico, la producción de escalofríos y la sudoración (enfriamiento evaporativo) (Fig. 1).

Se debe señalar que la actividad termorreguladora autonómica es similar en niños y adultos bajo condiciones ambientales neutras; no obstante, existen algunos patrones únicos en los lactantes³² y los niños, los cuales presentan una menor adaptación a temperaturas ambientales extremas (mayor relación superficie corporal/masa, menor pérdida evaporativa)³³, así como también en los adolescentes prepuberales³⁴. El paciente neonato presenta inestabilidad termorreguladora durante los primeros 2-3 días de vida, logrando luego una adecuada homeotermia³⁵.

El rango normal para la temperatura corporal aceptado es de 36.1 a 37.8 °C³⁶, presentando variación con

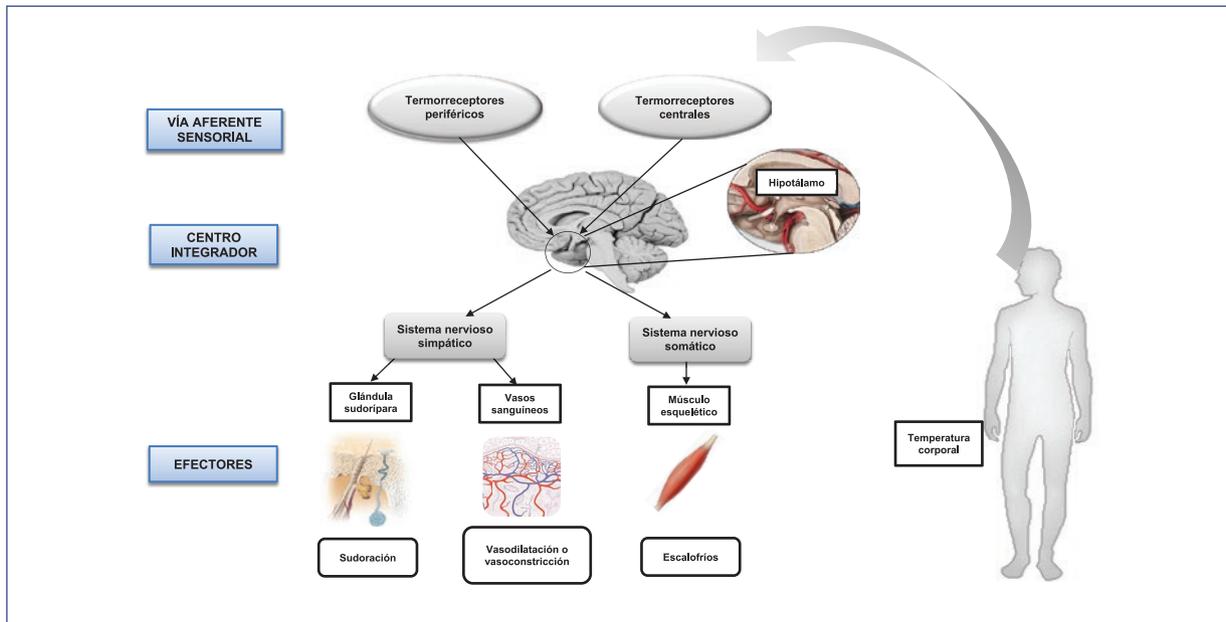


Figura 1. Sistema de termorregulación humana.

la actividad física y los factores ambientales³⁷. La temperatura central es mayor en el paciente pediátrico que en el adulto³⁸.

Además del estricto control de la temperatura, existe variabilidad rítmica en un periodo de 24 horas, asociada con el ciclo sueño-vigilia (nadir matinal)³⁹. Este ritmo circadiano está alterado en el paciente críticamente enfermo⁴⁰.

Definición de fiebre, respuesta febril e hipertermia

La definición de fiebre es arbitraria, pues depende del método utilizado para su medición⁴¹, de la población estudiada (infección, cuidados posresucitación, etc.) y del propósito por el cual se determina⁴².

Se entiende por fiebre la elevación regulada de la temperatura central consecuencia de un complejo proceso inflamatorio y originada en el centro termorregulador, la cual es a menudo, pero no necesariamente, parte de la respuesta defensiva del huésped ante estímulos infecciosos y no infecciosos reconocidos como patogénicos o extraños⁴³. De esta manera se origina una respuesta rápida y estereotipada del sistema inmunitario innato⁴⁴ frente a las infecciones, en la cual la temperatura corporal raramente sobrepasa los 41 °C y no causa daño tisular.

Cabe destacar que la fiebre es uno de los componentes de la respuesta febril, entendida esta como una

reacción fisiológica mediada por citocinas y caracterizada por la regulación al alta (*upregulation*) del punto de ajuste termostático, involucrando la generación de reactantes de fase aguda, la activación del sistema nervioso central y autonómico, la participación de los sistemas inmunitario y endocrinológico, y además un componente de modificación conductual^{30,45-47}.

Finalmente, la fiebre debe ser distinguida de la hipertermia (> 41 °C), la cual corresponde a un aumento de la temperatura corporal no ocasionado por un cambio en el punto de ajuste hipotalámico, que no presenta variación diurna, es potencialmente deletérea y las citocinas pirogénicas no están directamente involucradas. Esto se debe a una alteración en los mecanismos que controlan la producción o la pérdida de calor (excesiva temperatura ambiental, síndrome neuroléptico maligno, tirotoxicosis grave).

Se define fiebre en los niños, según la Organización Mundial de la Salud, como una temperatura rectal ≥ 37.5 °C³⁷. Clínicamente, fiebre es una temperatura corporal de al menos 1 °C más que la media en el sitio donde es evaluada. Los grados de temperatura aceptados como fiebre son ≥ 38 °C para la temperatura rectal y ≥ 37.4 °C para la temperatura axilar⁴⁸. La importancia de por lo menos 1 °C más que la temperatura media radica en la variación diurna de la temperatura corporal normal, la cual se eleva por la tarde (17-19 h). Estas fluctuaciones son mayores en los niños que en los adultos, y más pronunciadas durante los episodios febriles⁴⁸.

Mecanismos de la fiebre. Una estrategia de la evolución

Desde una perspectiva evolutiva, la fiebre surgió como una respuesta adicional del huésped ante la infección, previa a la aparición de la inmunidad adaptativa, pero en el escenario de una bien establecida respuesta de choque térmico e inmunidad innata en los animales mayores. Así, la fiebre es una respuesta inmunitariamente primitiva y filogenéticamente preservada en los mamíferos y las aves⁴⁹, que data de probablemente hace 600 millones de años^{5,50} (Fig. 2). Esta respuesta se considera en general limitada a los animales homeotermos; no obstante, muchos animales poiquilotermos, como vertebrados menores⁵¹, artrópodos⁵² y anélidos, desarrollan un proceso similar incrementando su temperatura central ante la presencia de infección mediante la búsqueda de un ambiente más cálido.

La fiebre se ha documentado en las dos mayores divisiones de animales, deuterostomados y protostomados, lo que nos sugiere que el aumento de la temperatura central en respuesta a la infección es una estrategia conservada de supervivencia, la cual evolucionó desde el momento en que se separaron estas dos últimas líneas evolutivas⁵. Por otra parte, la fiebre puede bloquearse por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) en diversas especies de poiquilotermos^{53,54} y homeotermos, lo cual sugiere la posibilidad de que los mecanismos del desarrollo de la fiebre pudieron haber evolucionado desde un ancestro común.

Aunque la temperatura corporal normal de un mamífero está determinada por la temperatura climática cuando este apareció por primera vez en nuestro planeta⁵⁵, en un reciente estudio se calculó que la temperatura central óptima de un mamífero es de aproximadamente 36.7 °C, derivada de la compensación entre la propagación bacteriana por hipotermia y el incremento del costo metabólico propio de la hipertermia⁵⁶.

Bases celulares y moleculares

El desarrollo de fiebre implica que diversas vías de intercomunicación inmunitaria-neural propaguen la respuesta inflamatoria al sistema nervioso central, inmediatamente después de la activación periférica del sistema inmunitario innato⁵⁷ (Fig. 3).

En el modelo clásico de inducción de fiebre de origen infeccioso, el pirógeno exógeno lipopolisacárido⁴⁴, un prototipo de patrón molecular asociado a patógeno (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), es

identificado por los receptores de reconocimiento de patrones o receptor *Toll-like* tipo 4 en lo que podemos denominar una «primera oleada»⁵⁸. Dichos receptores se encuentran ubicados en las células inmunitarias periféricas circulantes (monocitos y macrófagos) y residentes (células de Kupffer hepáticas), originando la transcripción genética, sintetizando y liberando pirógenos endógenos como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor*)⁵⁹, la interleucina 6 y el interferón gamma (Tabla 1). Estas citocinas, junto con los PAMP, desencadenarán una «segunda oleada» de activación, originando una intercomunicación inmunitaria-neural por vía de los receptores vagales (núcleo del tracto solitario troncoencefálico), en la barrera hematoencefálica y en los órganos circunventriculares, específicamente en el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), el cual está localizado en el receso óptico de la región anteroventral del tercer ventrículo y se interconecta con los núcleos preópticos del hipotálamo^{44,60,61}.

Se debe destacar que el mecanismo exacto mediante el cual las citocinas circulantes (moléculas hidrófilas) alcanzan el tejido neural no ha sido dilucidado por completo. Se han propuesto diversas hipótesis, tales como una alteración de la barrera hematoencefálica en la zona del OVLT, el transporte activo de citocinas o la activación de receptores para citocinas en el endotelio de la vasculatura neural⁶².

El OVLT sintetiza prostaglandina E₂ (PGE₂) intracerebral, la cual es el mediador crítico terminal⁶³, por vía de la enzima inducible COX-2 y la prostaglandina E₁ (PGE₁) sintasa microsomal^{64,65}. En modelos experimentales animales se ha demostrado que el mecanismo de transcripción de la COX-2 muestra regulación al alta (*upregulation*) en las células endoteliales y perivasculares de la microvasculatura cerebral entre 90 minutos y 12 horas después de la administración de lipopolisacárido⁶⁶⁻⁶⁸.

La PGE₂ intracerebral, mediante el AMP cíclico, actúa en el núcleo preóptico reduciendo la frecuencia de disparo de las neuronas sensibles al calor, originando una respuesta destinada a disminuir la pérdida de calor y aumentar su producción hasta alcanzar un nuevo punto de ajuste hipotalámico, el cual, una vez logrado, será mantenido por el mismo mecanismo empleado en la regulación de la temperatura corporal normal.

La PGE₂ se elimina activamente del cerebro mediante el transportador de aniones orgánicos-3, pero la relación entre su tasa de eliminación cerebral y la duración de la fiebre aún no está establecida⁶⁹.

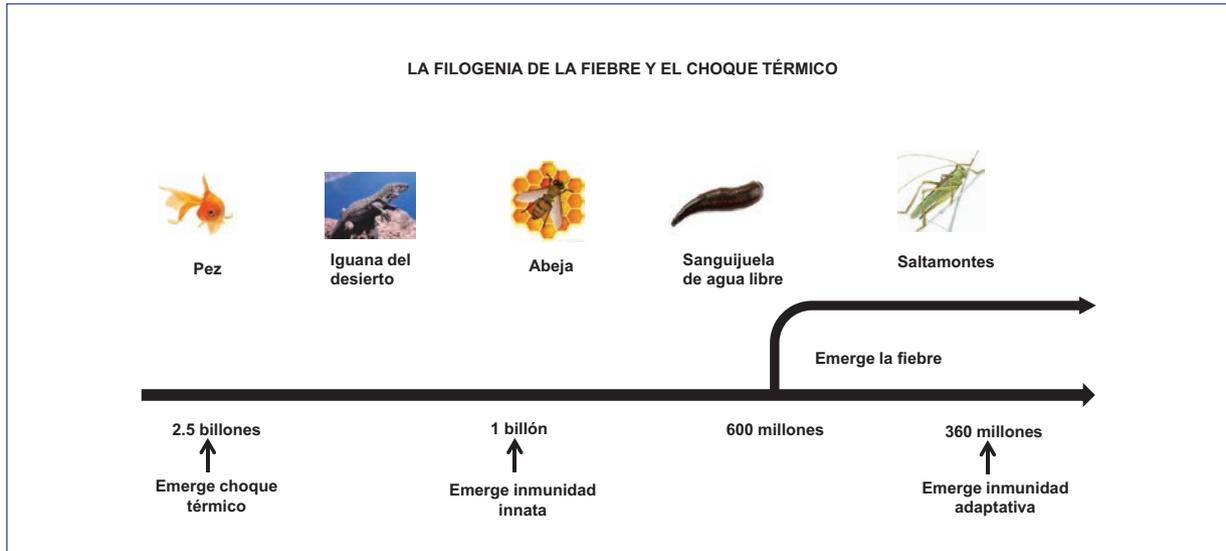


Figura 2. La relación filogenética de la fiebre, el *choque* térmico y la inmunidad innata y adaptativa. Los animales actuales utilizan la fiebre como una estrategia para hacer frente a la infección, como se muestra en la figura. Las edades filogenéticas aproximadas de la fiebre (600 millones de años) y los procesos biológicos relacionados también se observan en la figura.

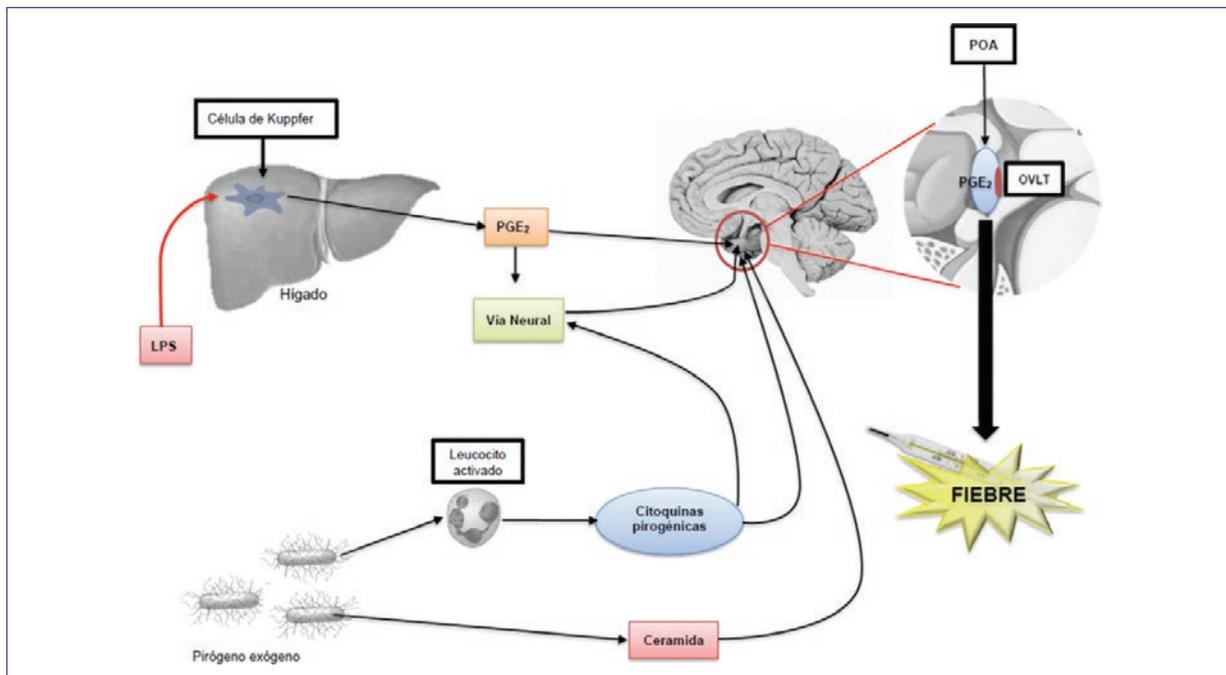


Figura 3. Mecanismo propuesto para la generación de la fiebre en la sepsis. La estimulación de células centinelas por pirógenos exógenos produce pirógenos endógenos, los cuales estimulan la producción de fiebre en el área preóptica del hipotálamo, vía segundos mensajeros tales como la prostaglandina E_2 y la ceramida. La prostaglandina E_2 también se produce en las células de Kupffer en el hígado, en respuesta a la estimulación del lipopolisacárido, la cual adicionalmente estimula el área preóptica por vía nervio vago. LPS: lipopolisacárido; OVLT: órgano vasculoso de la lámina terminal; PGE_2 : prostaglandina E_2 ; POA: área preóptica. (Modificada de Walter, et al.¹⁵⁷)

Tabla 1. Principales pirógenos endógenos, mediadores antipiréticos y su acción

Mediador	Papel en la fiebre
IL-1	Pirógeno endógeno más potente en humanos
TNF- α	Pirógeno endógeno; mediador de la inflamación
IL-6	Pirógeno endógeno
IL-8	Pirógeno endógeno
IFN- γ	Pirógeno endógeno
MIP-1 β o CCL4	Quimiocina de monocitos y linfocitos T, entre otras células inmunitarias
NF- κ B	Factor transcripcional que controla la expresión de pirógenos endógenos
AP-1	Factor transcripcional que controla la expresión de pirógenos endógenos
IL-1 RA	Citocina endógena antipirética
IL-10	Citocina endógena antipirética
TNF- α -BP	Citocina endógena antipirética
AVP	Antipirético endógeno
α -MSH	Antipirético endógeno
Glucocorticoides	Antipirético endógeno
ACTH	Antipirético endógeno

ACTH: hormona adrenocorticotropa; AP-1: proteína activadora 1; AVP: arginina-vasopresina; CCL4: ligando de quimiocina 4; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina; IL-1 RA: antagonista del receptor de IL-1; MIP-1b: proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta; α -MSH: hormona estimulante del melanocito alfa; NF- κ B: factor nuclear kappa B; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; TNF- α -BP: receptor del factor de necrosis tumoral alfa.

El derivado lipídico ceramida puede actuar como segundo mensajero independientemente de la PGE₂, siendo de particular importancia en los estadios precoces de la generación de la fiebre⁷⁰.

Debe destacarse la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativa mediado por glucocorticoides, vía factor nuclear kappa B (NF- κ B) y activador de proteína-1. Asimismo, la respuesta febril también está regulada por citocinas antipiréticas específicas (Tabla 1).

Existe evidencia en numerosos modelos experimentales del papel de la COX-2 en la vasculatura neural para la generación de fiebre⁷¹. Así, ratones *knockout* para COX-2 no son capaces de originar una respuesta febril⁷², y en humanos, el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 reduce la fiebre^{73,74}. No obstante, las citocinas pirogénicas estimulan la generación de PGE₂ y

además pueden contribuir al desarrollo de fiebre mediante vías alternativas (independientes de la PGE₂)⁷⁵, lo cual podría explicar la falla terapéutica de los inhibidores de la COX-2 en algunos pacientes.

Consecuencias metabólicas de la fiebre

La estimulación del área preóptica hipotalámica por mediadores pirogénicos ocasiona activación simpática⁷⁶ y determina el desarrollo de taquicardia en el paciente con sepsis (estrés adrenérgico)⁷⁷. Sin embargo, esta también puede presentarse en caso de bloqueo de la actividad simpática⁷⁸, atribuyéndose un papel a mediadores humorales (prostanoides) y factores metabólicos sobre los receptores celulares del marcapaso cardíaco⁷⁹.

El incremento de la temperatura corporal origina un aumento en la frecuencia cardíaca (10 lat/min por cada grado Celsius)^{80,81}, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno (VO₂)⁸², además de una mayor producción de dióxido de carbono (VCO₂)⁸³ y catecolaminas⁸⁴. Por el contrario, el enfriamiento corporal en el paciente febril sedado y ventilado reduce el gasto energético⁸⁵, y en el paciente críticamente enfermo reduce el VO₂ en un 10% por cada grado Celsius de disminución de la temperatura central, así como también el VCO₂^{3,86}. De lo anteriormente mencionado, parece evidente que cualquier efecto benéfico de la fiebre siempre debe ser evaluado en forma individual y acorde al costo metabólico originado por la misma, en especial en pacientes con baja reserva cardiorrespiratoria (altas dosis de vasopresores-inótrópos, asincronía paciente-ventilador).

Consecuencias inmunitarias de la fiebre

La fiebre induce la producción de proteínas de choque térmico (HSP, *heat shock proteins*), las cuales se encuentran altamente preservadas entre distintos organismos⁸⁷ y se expresan en respuesta a diferentes estímulos o condiciones de estrés^{88,89}, siendo esenciales para la sobrevivencia celular⁹⁰; su función es dotar de termotolerancia a la célula^{29,91-93}.

Ante la presencia de fiebre, la extravasación transendotelial de los neutrófilos⁹⁴ y la capacidad de fagocitosis son optimizadas⁹⁵. Además, la unión mediada por L-selectina del linfocito humano al endotelio vascular se ve mejorada con la temperatura en rango febril, lo cual favorece la migración linfocitaria al sitio de inflamación tisular. Sin embargo, neutrófilos y macrófagos presentan una significativa disminución en su

funcionamiento a temperaturas ≥ 41 °C⁹⁶. Finalmente, el incremento de la temperatura ocasiona una aceleración de la apoptosis dependiente de la caspasa en neutrófilos humanos, proceso que desempeña un papel en limitar la inflamación y el daño tisular durante la infección⁹⁷.

Consecuencias farmacológicas de la fiebre

La fiebre puede afectar la absorción, la distribución y la eliminación de algunos fármacos administrados al paciente crítico. Muy pocos estudios se han efectuado en población humana⁹⁸. Se ha descrito una alteración en el perfil farmacocinético para algunos antibióticos⁹⁹. De este modo, aún no existe certeza sobre los efectos de la fiebre en la farmacocinética y la farmacodinámica que permita eventualmente modificar la terapia farmacológica en el paciente séptico febril.

Importancia de la fiebre en los animales con infección

Si el desarrollo de fiebre representa una respuesta beneficiosa o riesgosa para el huésped ha sido tema de debate por muchas décadas¹⁰⁰, y aún no existe una respuesta inapelable disponible. Quizás el argumento más poderoso para apoyar su efecto benéfico presenta bases teleológicas^{7,50}. Como se ha señalado, la fiebre está presente en los animales vertebrados ectotermos (reptiles, anfibios y peces) y endotermos (mamíferos y aves), así como también en algunos invertebrados. Dado el significativo costo metabólico-energético y nutricional de la respuesta febril⁸³, su persistencia en un tan amplio grupo de organismos nos entrega evidencia sobre su ventaja evolutiva⁷. Diversos modelos experimentales animales así lo han demostrado, entre los que destacan los estudios pioneros de Kluger, et al.¹⁰⁰ referentes a la conducta de búsqueda de calor en lagartos infectados y su efecto en la supervivencia^{7,53,101}.

El incremento artificial de la temperatura ha probado mejorar la supervivencia del ratón a la infección por virus herpes simple¹⁰², poliovirus¹⁰³, virus Coxsackie¹⁰⁴, virus de la rabia¹⁰⁵ y en un modelo experimental de peritonitis bacteriana por *Klebsiella pneumoniae*¹⁰⁶. No obstante, se debe destacar que este aumento térmico no se homologa a la respuesta febril en los animales endotermos.

En un modelo animal de *choque* séptico se demostró un mayor tiempo de supervivencia en el grupo experimental

(fiebre > 39 °C), a la vez que el uso de terapia antipirética se asoció con menores concentraciones de HSP70 circulante¹⁰⁷.

Por otra parte, un metaanálisis sobre el efecto del uso de fármacos antitérmicos en animales infectados con virus de la gripe demostró que su empleo se asoció con un mayor riesgo de mortalidad¹⁰⁸, y similares hallazgos se han evidenciado para infecciones bacterianas^{53,109,110}.

A pesar de que las consideraciones provenientes de una visión evolutiva avalan el efecto protector de la fiebre, estas no necesariamente son aplicables al paciente crítico en la actualidad, en quien la eliminación de patógenos es asistida con tratamiento farmacológico.

En resumen, aunque no hay una respuesta consistente proveniente de estudios experimentales sobre el beneficio de la fiebre en la enfermedad crítica, la balanza se inclina sutilmente hacia su valor benéfico (Fig. 4). Sin embargo, aún no se han manifestado los efectos protectores de estos hallazgos experimentales en el ámbito clínico.

Fiebre en el paciente con infección

Dado lo previamente señalado, la pregunta debe ser: ¿en qué condiciones es beneficioso tratar la fiebre?

El efecto de la fiebre en el pronóstico del paciente adulto sigue siendo objeto de controversia. Esto se debe, en parte, a que se ha reportado el uso de diversas definiciones y momentos en los cuales la fiebre se ha evaluado, por lo que es difícil identificar un umbral para el desarrollo de consecuencias clínicas relevantes. Diversos estudios en pacientes con sepsis han comunicado un efecto deletéreo¹¹¹, neutro¹¹² o benéfico¹¹³ de la fiebre. Recientemente, un gran estudio de cohorte retrospectivo mostró en pacientes sépticos no neutropénicos que la presencia de fiebre se asociaba con una menor mortalidad, hallazgo no evidenciado en los pacientes neutropénicos, lo que podría sugerir una relación entre la activación del neutrófilo durante el episodio febril y la mortalidad¹¹⁴.

En la población infantil existen escasas comunicaciones sobre el papel de la fiebre en el paciente en la UCI. Gordijn, et al.² señalaron en un estudio observacional retrospectivo que el 40% de los pacientes presentaron fiebre durante su permanencia en la UCI, la mayoría dentro de las primeras 48 horas de ingresados y en relación con el diagnóstico primario. La fiebre que se iniciaba tras 48 horas se asoció con una mayor estadía.

La literatura científica señala un mayor riesgo para el desarrollo de fiebre y pone de manifiesto una

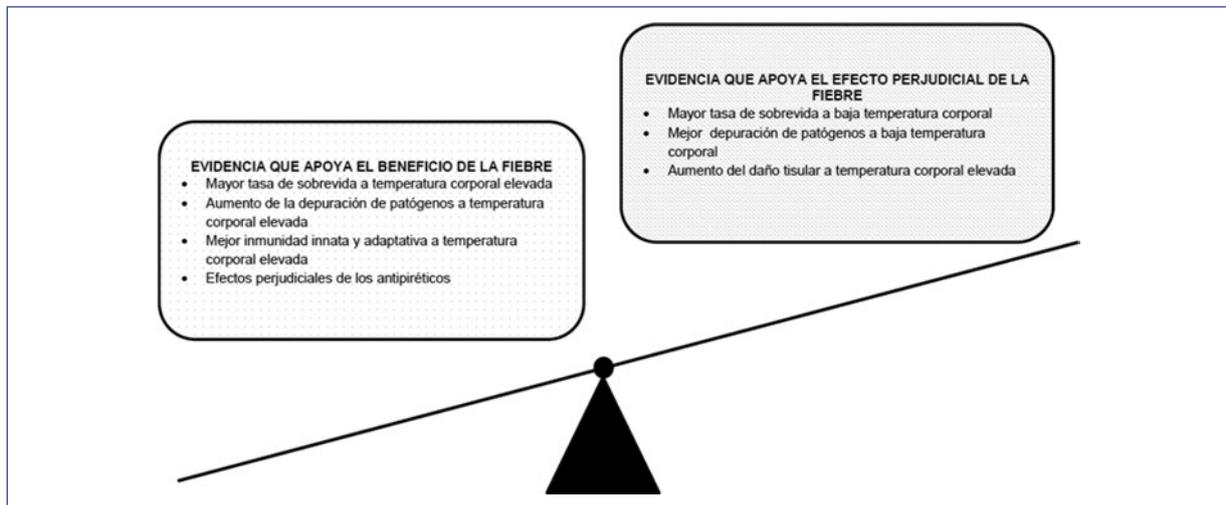


Figura 4. Balance de la evidencia de los estudios experimentales que apoyan los efectos beneficiosos contra los perjudiciales de la fiebre.

relación entre la magnitud de esta (> 39.5 °C), la gravedad de la enfermedad y la mortalidad¹. Por lo tanto, parece razonable asumir que el tratamiento antipirético podría mejorar el pronóstico del paciente; sin embargo, como se señala a continuación, esta presunción no es tan evidente como parece.

Tratamiento antipirético en el paciente con infección

Se han propuestos diversos enfoques para el control de la fiebre:

- Tratarla cuando ocurre: se administra un fármaco cuando la temperatura excede un umbral predefinido.
- Estricta prevención de la fiebre: se mantiene la temperatura bajo el umbral de la fiebre.
- Estricta mantención de la normotermia: mediante un manejo dirigido de la temperatura (TTM, *targeted temperature management*), en el que se ocupa un rango predefinido de normotermia (36-37 °C).

En cuanto a las estrategias terapéuticas empleadas en el paciente febril, no existe una práctica estandarizada, aunque habitualmente su uso se justifica en términos de bienestar y disminución del estrés fisiológico cardiorrespiratorio^{16,42,111,115}. Sin embargo, la mayoría de los médicos inician tratamiento cuando la temperatura es > 38.5 °C¹¹⁶. No existen datos que confirmen, en el paciente con sepsis, la superioridad de una modalidad de terapia antipirética sobre otra¹¹⁷. En la [tabla 2](#) se mencionan algunos criterios para la elección de métodos antipiréticos (farmacológicos y no farmacológicos).

Tabla 2. Criterios propuestos para la elección entre terapia antipirética farmacológica y no farmacológica para el paciente con sepsis

Fármaco antipirético	Enfriamiento físico
Paciente no sedado	Disfunción hipotalámica
Necesidad concomitante de analgesia	Necesidad de control térmico estricto
	Paciente con inestabilidad hemodinámica
	Ausencia de respuesta al uso de terapia farmacológica

Es importante destacar que los agentes antipiréticos actúan en el punto de ajuste hipotalámico, lo cual suprime la respuesta generadora de temperatura y, por ende, para ser efectivos se requiere la integridad del sistema termorregulador. En contraparte, los dispositivos de enfriamiento de superficie reducen la temperatura corporal, pero no disminuyen la producción de temperatura. Ambos presentan mecanismos opuestos sobre el tono vascular; el primero de ellos provoca vasodilatación para mejorar la pérdida de calor, mientras que el enfriamiento corporal produce vasoconstricción. Esto ocasionará una repercusión hemodinámica distinta en el paciente con sepsis¹⁶, la cual se debe tener en consideración.

En la actualidad, no es posible establecer con certeza si tratar la fiebre en el paciente con sepsis neurológicamente indemne es beneficioso o riesgoso para su pronóstico vital^{117,118} ([Fig. 5](#)). Sin embargo, la evidencia disponible señala que una temperatura > 40 °C debe

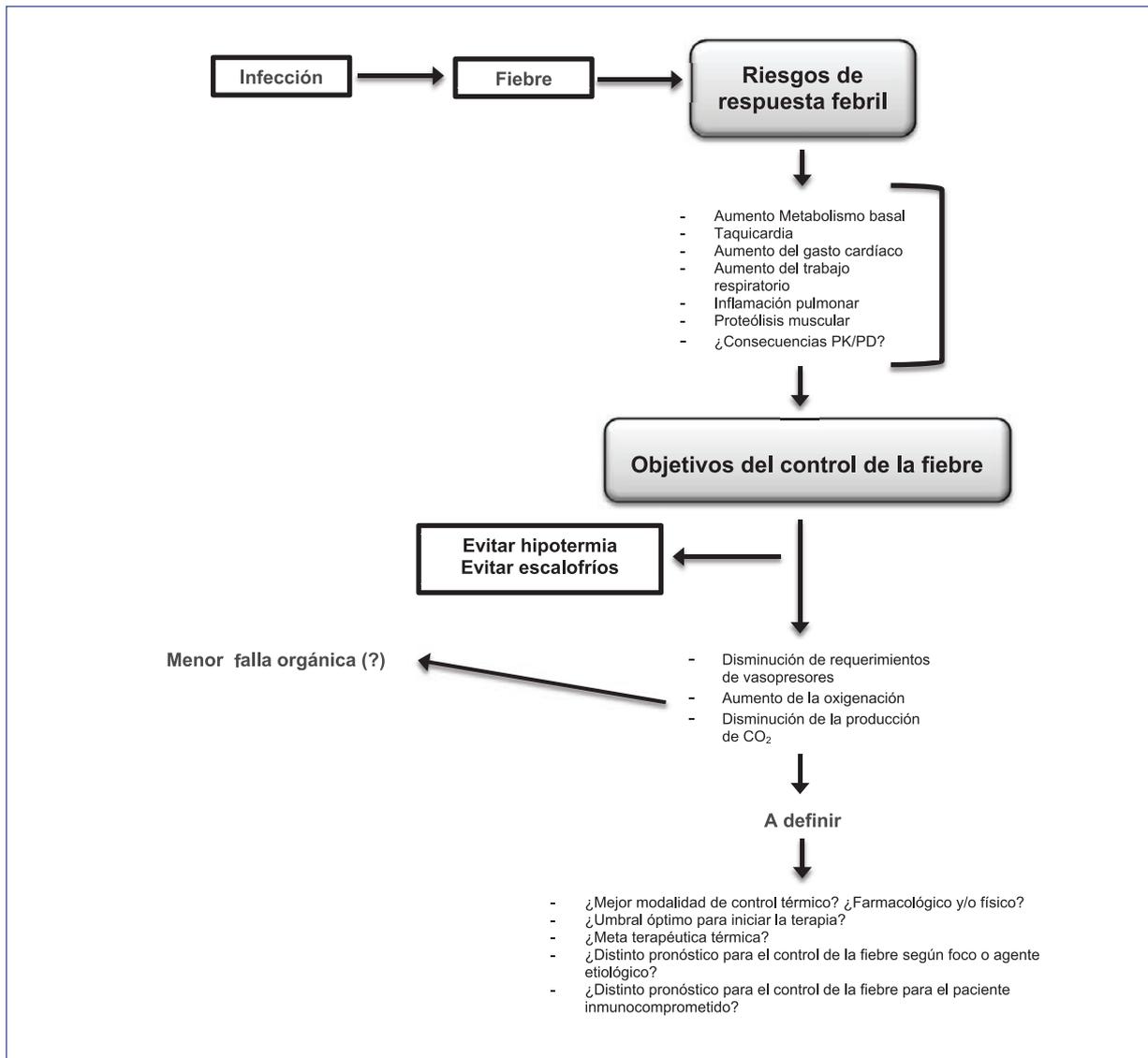


Figura 5. Riesgos potenciales (extraneurológicos) de la fiebre en el paciente séptico y objetivos terapéuticos de su control. CO₂: dióxido de carbono; PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica.

de ser tratada en cualquier caso¹¹⁷. A favor de su tratamiento, se señala que la inducción de cambios sistémicos originados por la fiebre, tales como aumento de la demanda de oxígeno y energía (siendo esta última especialmente riesgosa en el paciente con sepsis y disfunción hemodinámica), se puede disminuir mediante una estrategia antipirética¹⁶. Asimismo, en modelos experimentales animales se ha demostrado que la fiebre puede empeorar el daño pulmonar inflamatorio^{119,120} y exacerbar el daño inducido por la ventilación mecánica¹²¹.

Empero, el tratamiento de la fiebre puede enmascarar síntomas y signos para el pronto diagnóstico de una

infección grave^{122,123} y retardar el inicio de una apropiada terapia antibiótica, lo que se asocia con mayor mortalidad¹²⁴. Además, al decidir tratar la fiebre en forma indiscriminada, se debe tener presente que esta mejora la función inmunitaria celular¹²⁵, determina la velocidad de crecimiento de algunos patógenos bacterianos¹²⁶ y virales¹²⁷, influye en la magnitud de la parasitemia¹²⁸ y optimiza la acción bactericida de la terapia antibiótica¹²⁹. Asimismo, la evidencia clínica señala que el paciente con sepsis naturalmente hipotérmico presenta un peor pronóstico vital que el paciente que genera una respuesta febril¹³⁰⁻¹³². Recientemente, un hallazgo similar se ha descrito para pacientes con

síndrome de dificultad respiratoria aguda¹³³. Además, un estudio multicéntrico observacional confirmó que el uso de agentes antipiréticos, ya fueran antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol, incrementa la mortalidad en los pacientes con sepsis¹¹². En la misma línea, el estudio en curso *Fever and antipyretic in critically ill patients evaluation* (ensayo FACE II)¹³⁴ comparará la seguridad y la eficacia de dos objetivos de control de temperatura (< 38 vs. < 39.6 °C) en la supervivencia del paciente.

Existen potenciales riesgos de la terapia antipirética en relación con el curso temporal de la enfermedad, evidenciándose en condiciones experimentales *in vivo* la excesiva liberación de TNF desde las células inmunitarias (inhibición de la retroalimentación negativa por PGE₂)¹³⁵. En clínica, el uso de paracetamol se ha relacionado con el desarrollo de hipotensión arterial¹³⁶, siendo la presencia de sepsis un factor de riesgo para este padecimiento¹³⁷; su uso también se ha asociado con acidosis pirolutámica en pacientes críticos adultos¹³⁸ y pediátricos¹³⁹. Últimamente se ha evaluado el papel de este fármaco como antioxidante en el paciente con sepsis¹⁴⁰, y están en desarrollo ensayos clínicos sobre su seguridad y eficacia en pacientes críticos adultos^{141,142} (NCT02280239-NCT01869699).

En la actualidad existen pocos estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de la terapia antipirética en pacientes adultos críticamente enfermos. Bernard, et al.¹⁴³ no encontraron diferencia en la mortalidad a los 30 días con el uso de ibuprofeno por 48 horas en pacientes con sepsis y al menos una disfunción orgánica. Zhang, et al.¹⁴⁴ señalaron que no hay una reducción de la mortalidad con el uso de terapia antipirética en los pacientes con sepsis. Se ha demostrado (ensayo HEAT) que el uso de paracetamol intravenoso cada 6 horas, frente a placebo, en pacientes con infección o sospecha de esta y temperatura > 38 °C (20% con *choque* séptico), no fue efectivo en disminuir el número de días libres de UCI, así como tampoco presentó ningún efecto benéfico sobre la mortalidad a los 28 y 90 días¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Dos importantes metaanálisis concluyeron que el uso de terapia antipirética no muestra beneficio en lo referente a la mortalidad en pacientes de UCI con infección y sin patología neurológica^{148,149}. Si bien el uso de fármacos antipiréticos^{143,150,151} reduce la temperatura en el paciente crítico¹⁵², no existe evidencia contundente sobre su efecto en la reducción de la mortalidad¹⁵³.

En relación con el uso de enfriamiento de superficie para alcanzar la normotermia (TTM: 36.5-37 °C) en el

paciente adulto con choque séptico febril ventilado, un estudio multicéntrico francés demostró que es seguro y útil en cuanto a disminuir el requerimiento de vasopresores y lograr una mejor sobrevida a los 14 días. Sin embargo, hubo más infecciones secundarias en el grupo intervenido y no se observó diferencia en la mortalidad al momento del alta de la UCI o del hospital¹⁵⁴. Un análisis *post hoc* confirmó que el descenso observado en la mortalidad era efecto directo de la disminución de la temperatura corporal y no de una reducción de la frecuencia cardíaca¹⁵⁵. El uso de medidas de enfriamiento externo es difícilmente tolerado por el paciente consciente, y recientemente se señaló que su uso puede ser riesgoso en el paciente con sepsis¹⁴⁴.

Referente al empleo de hipotermia terapéutica, aún no se han comunicado los resultados del estudio danés *Cooling And Surviving Septic Shock Study* (CASS)¹⁵⁶, el cual evalúa el uso de hipotermia inducida (32-34 °C) por 24 horas, seguida de un control térmico (36-38 °C) por 48 horas, en la mortalidad de pacientes adultos con choque séptico.

A futuro, dados los resultados inconsistentes en el uso de terapia antipirética en el paciente crítico, revisiones sistemáticas y metaanálisis debieran establecer si la fiebre en una población específica es un marcador de gravedad o un factor de riesgo asociado y si su tratamiento pudiese mejorar el pronóstico vital.

Conclusiones

La fiebre es una respuesta evolutivamente antigua y bien conservada, en general beneficiosa, del huésped ante la infección. Sin embargo, la asociación entre fiebre, etiología, tratamiento antipirético y morbimortalidad es particularmente compleja, permaneciendo aún muchas interrogantes.

La continua progresión en el conocimiento de la fisiopatología de la inducción de la fiebre en el paciente con sepsis debería llevar a un mejor entendimiento de las razones para emplear una determinada estrategia de control térmico. Aunque no existen recomendaciones sobre un método preferido en la práctica clínica, el médico dispone de opciones precisas, seguras y eficientes.

En la actualidad no existe evidencia definitiva del efecto benéfico del uso de terapia antipirética en el paciente pediátrico con sepsis en la UCI. La evaluación de la respuesta biológica ante una determinada estrategia de control de la temperatura permitirá una terapia individualizada, lo cual debería ocasionar un manejo

más coherente del paciente febril y, eventualmente, una mejoría en el pronóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2008;36:1531-5.
2. Gordijn MS, Plötz FB, Kneyber MC. Fever during pediatric intensive care unit admission is independently associated with increased morbidity. *J Intensive Care Med.* 2009;24:317-22.
3. Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S. Incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever. *J Gen Intern Med.* 2006;21:1184-7.
4. Toltzis P, Rosolowski B, Salvator A. Etiology of fever and opportunities for reduction of antibiotic use in a pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:499-504.
5. Hasday JD, Thompson C, Singh IS. Fever, immunity, and molecular adaptations. *Compr Physiol.* 2014;4:109-48.
6. Ryan AJ, Flanagan SW, Moseley PL, Gisolfi CV. Acute heat stress protects rats against endotoxin shock. *J Appl Physiol.* 1992;73:1517-22.
7. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:1-20.
8. Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients — friend or foe? *Crit Care.* 2011;15:222.
9. Melamud A, Suweзда A, Matamoros R, Ringuelet L. Antipyretics indication by pediatricians. Internet as a tool in data collections. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106:404-8.
10. Chiappini E, D'Elios S, Mazzantini R, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, et al. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey. *BMC Pediatrics.* 2013;13:210.
11. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, web-based survey. *Clin Ther.* 2012;34:250-6.
12. Ipp M, Jaffe D. Physicians' attitudes toward the diagnosis and management of fever in children 3 months to 2 years of age. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32:66-70.
13. Moraga F, Horwitz B, Romero C. Fiebre fobia: conocimiento y actitud de los padres respecto de la fiebre. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78:160-4.
14. May A, Bauchner H. Fever phobia: the pediatrician's contribution. *Pediatrics.* 1992;90:851-4.
15. Russell F, Shann F, Curtis N, Mulholland K. Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bull World Health Organ.* 2003;81:367-72.
16. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metemol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30:401-7.
17. Bozzo J, Escolar G, Hernández MR, Galán AM, Ordinas A. Prohemorrhagic potential of dipyron, ibuprofen, ketorolac, and aspirin: mechanisms associated with blood flow and erythrocyte deformability. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:183-90.
18. Schaller S, Kaplan BS. Acute nonoliguric renal failure in children associated with nonsteroidal antiinflammatory agents. *Pediatr Emerg Care.* 1998;14:416-8.
19. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:555-65.
20. Ng JL, Morgan DJ, Loh NK, Gan SK, Coleman PL, Ong GS, et al. Life-threatening hypokalaemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust.* 2011;194:313-6.
21. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr.* 2004;163:148-50.
22. John CM, Shukla R, Jones CA. Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child.* 2007;92:524-6.
23. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr.* 1998;132:5-8.
24. Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32:143-9.
25. Doyle JF, Schortgen F. Should we treat pyrexia? And how do we do it? *Crit Care.* 2016;20:303.
26. Taccone FS, Saxena M, Schortgen F. What's new with fever control in the ICU. *Intensive Care Med.* 2014;40:1147-50.
27. Tzschentke B, Rumpf M. Embryonic development of endothermy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178:97-107.
28. Grigg GC, Beard LA, Augee ML. The evolution of endothermy and its diversity in mammals and birds. *Physiol Biochem Zool.* 2004;77:982-7.
29. Hasday JD, Singh IS. Fever and the heat shock response: distinct, partially overlapping processes. *Cell Stress Chaperones.* 2000;5:471-80.
30. Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: friend or foe? *Brain Behav Immun.* 2015;50:322-33.
31. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R37-46.
32. Brown PJ, Dove RA, Tuffnell CS, Ford RP. Oscillations of body temperature at night. *Arch Dis Child.* 1992;67:1255-8.
33. Council on Sports Medicine and Fitness and Council on School Health, Bergeron MF, Devore C, Rice SG; American Academy of Pediatrics. Policy statement — climatic heat stress and exercising children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;128:e741-7.
34. Inbar O, Morris N, Epstein Y, Gass G. Comparison of thermoregulatory responses to exercise in dry heat among prepubertal boys, young adults, and older males. *Exp Physiol.* 2004;89:691-700.
35. Waldron S, MacKinnon R. Neonatal thermoregulation. *Infant.* 2007;3:101-4.
36. Simmers L. Diversified health occupations. Canada: Delmar; 1988. p. 150-1.
37. Eichenwald HF. Fever and antipyresis. *Bull World Health Organ.* 2003;81:372-4.
38. Inoue Y, Kuwahara T, Araki T. Maturation and aging-related changes in heat loss effector function. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2004;23:289-94.
39. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445-62.
40. Gazendam JA, Van Dongen HP, Grant DA, Freedman NS, Zwaveling JH, Schwab RJ. Altered circadian rhythmicity in patients in the ICU. *Chest.* 2013;144:483-9.
41. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:768-77.
42. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Kourenti D, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EURO-BACT investigators' survey. *Crit Care.* 2013;17:R289.
43. Glossary of terms for thermal physiology. 2nd ed. Revised by The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences (IUPS Thermal Commission). *Pflügers Arch.* 1987;410:567-87.
44. Roth J, Blatteis CM. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. *Compr Physiol.* 2014;4:1563-604.
45. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, et al. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis.* 1997;25:119-38.
46. Satinoff E, McEwen GN Jr, Williams BA. Behavioral fever in newborn rabbits. *Science.* 1976;193:1139-40.
47. McCusker RH, Kelley KW. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behaviour. *J Exp Biol.* 2013;216:84-98.
48. El-Radhi A, Carroll J, Klein N, Abbas A. Fever. En: Sahib El-Radhi A, Carroll J, Klein N, editores. *Clinical manual of fever in children.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 1-24.
49. Kluger MJ. Phylogeny of fever. *Fed Proc.* 1979;38:30-4.
50. Kluger M. The evolution of fever. En: *Fever: its biology, evolution, and function.* New Jersey: Kluger M. Princeton University Press; 1979. p. 106-27.
51. Bernheim HA, Bodel PT, Askenase PW, Atkins E. Effects of fever on host defence mechanisms after infection in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. *Br J Exp Pathol.* 1978;59:76-84.

52. Bunday S, Raymond S, Dean P, Roberts SK, Dillon RJ, Charnley AK. Eicosanoid involvement in the regulation of behavioral fever in the desert locust, *Schistocerca gregaria*. Arch Insect Biochem Physiol. 2003;52:183-92.
53. Bernheim HA, Kluger MJ. Fever: effect of drug-induced antipyresis on survival. Science. 1976;193:237-9.
54. Reynolds WW. Fever and antipyresis in the bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus*. Comp Biochem Physiol C. 1977;57:165-7.
55. Ruben J. The evolution of endothermy in mammals and birds: from physiology to fossils. Annu Rev Physiol. 1995;57:69-95.
56. Bergman A, Casadevall A. Mammalian endothermy optimally restricts fungi and metabolic costs. MBio. 2010;1:e00212-310.
57. Quan N. In-depth conversation: spectrum and kinetics of neuroimmune afferent pathways. Brain Behav Immun. 2014;40:1-8.
58. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defences. Clin Microbiol Rev. 2009;22:240-73.
59. Leon LR. Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. Appl Physiol. 2002;92:2648-55.
60. Blatteis CM. The onset of fever: new insights into its mechanism. Prog Brain Res. 2007;162:3-14.
61. Sehic E, Blatteis CM. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs. Brain Res. 1996;726:160-6.
62. Luheshi GN. Cytokines and fever. Mechanisms and sites of action. Ann N Y Acad Sci. 1998;856:83-9.
63. Ivanov AI, Romanovsky AA. Prostaglandin E2 as a mediator of fever: synthesis and catabolism. Front Biosci. 2004;9:1977-93.
64. Vasilache AM, Qian H, Blomqvist A. Immune challenge by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide directs gene expression in distinct blood-brain barrier cells toward enhanced prostaglandin E(2) signaling. Brain Behav Immun. 2015;48:31-41.
65. Pettus BJ, Bielawski J, Porcelli AM, Reames DL, Johnson KR, Morrow J, et al. The sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate pathway mediates COX-2 induction and PGE2 production in response to TNF-alpha. FASEB J. 2003;17:1411-21.
66. Matsumura K, Cao C, Ozaki M, Morii H, Nakadate K, Watanabe Y. Brain endothelial cells express cyclooxygenase-2 during lipopolysaccharide-induced fever: light and electron microscopic immunocytochemical studies. J Neurosci. 1998;18:6279-89.
67. Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, Takemiya T, Shiraki T, Kobayashi S. Brain-specific endothelial induction of prostaglandin E(2) synthesis enzymes and its temporal relation to fever. Neurosci Res. 2002;44:51-61.
68. Yamagata K, Matsumura K, Inoue W, Shiraki T, Suzuki K, Yasuda S, et al. Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever. J Neurosci. 2001;21:2669-77.
69. Tachikawa M, Ozeki G, Higuchi T, Akanuma S, Tsuji K, Hosoya K. Role of the blood-cerebrospinal fluid barrier transporter as a cerebral clearance system for prostaglandin E(2) produced in the brain. J Neurochem. 2012;123:750-60.
70. Sánchez-Alavez M, Tabarean IV, Behrens MM, Bartfai T. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1 β . Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:2904-8.
71. Simmons DL, Wagner D, Westover K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever. Clin Infect Dis. 2000;31:S211-8.
72. Li S, Wang Y, Matsumura K, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2(-/-), but not in cyclooxygenase-1(-/-) mice. Brain Res. 1999;825:86-94.
73. Schwartz JI, Chan CC, Mukhopadhyay S, McBride KJ, Jones TM, Adcock S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. Clin Pharmacol Ther. 1999;65:653-60.
74. Engström Ruud L, Wilhelms DB, Eskilsson A, Vasilache AM, Elander L, Engblom D, et al. Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. Neuropharmacology. 2013;71:124-9.
75. Arruda AP, Milanski M, Romanatto T, Solon C, Coope A, Alberici LC, et al. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor alpha provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia. Endocrinology. 2010;151:683-94.
76. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301:R1207-28.
77. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. J Intensive Care Med. 2009;24:293-316.
78. Nalivaiko E. Tachycardia during fever: is it neural or humoral? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006;290:R1750.
79. Takayama K, Yuhki K, Ono K, Fujino T, Hara A, Hara A, et al. Thromboxane A2 and prostaglandin F2alpha mediate inflammatory tachycardia. Nat Med. 2005;11:562-6.
80. Davies P, Maconochie I. The relationship between body temperature, heart rate and respiratory rate in children. Emerg Med J. 2009;26:641-3.
81. Thompson M, Harnden A, Perera R, Mayon-White R, Smith L, McLeod D, et al. Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. Arch Dis Child. 2009;94:361-5.
82. Hata JS, Shelsky CR, Hindman BJ, Smith TC, Simmons JS, Todd MM. A prospective, observational clinical trial of fever reduction to reduce systemic oxygen consumption in the setting of acute brain injury. Neurocrit Care. 2008;9:37-44.
83. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:10-4.
84. Sakata Y, Morimoto A, Murakami N. Changes in plasma catecholamines during fever induced by bacterial endotoxin and interleukin-1 beta. Jpn J Physiol. 1994;44:693-703.
85. Poblete B, Romand JA, Pichard C, König P, Suter PM. Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. Br J Anaesth. 1997;78:123-7.
86. Young PJ, Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. Crit Care. 2014;18:206.
87. Malhotra V, Wong HR. Interactions between the heat shock response and the nuclear factor-kappa B signaling pathway. Crit Care Med. 2002;30:S89-S95.
88. Schlesinger M. Heat shock proteins. J Biol Chem. 1990;265:12111-4.
89. Wheeler DS, Fisher LE Jr, Catravas JD, Jacobs BR, Carcillo JA, Wong HR. Extracellular hsp70 levels in children with septic shock. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:308-11.
90. Kregel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. J Appl Physiol. 2002;92:2177-86.
91. Gerner EW, Schneider MJ. Induced thermal resistance in HeLa cells. Lancet. 1975;256:500-2.
92. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. Pharmacol Ther. 1998;80:183-201.
93. Pavlik A, Aneja IS, Lexa J, Al-Zoabi BA. Identification of cerebral neurons and glial cell types inducing heat shock protein Hsp70 following heat stress in the rat. Brain Res. 2003;973:179-89.
94. Tulapurkar ME, Almutairy EA, Shah NG, He JR, Puche AC, Shapiro P, et al. Febrile-range hyperthermia modifies endothelial and neutrophilic functions to promote extravasation. Am J Respir Cell Mol Biol. 2012;46:807-14.
95. Djaldetti M, Bessler H. High temperature affects the phagocytic activity of human peripheral blood mononuclear cells. Scand J Clin Lab Invest. 2015;75:482-6.
96. Rainho CS, de Sá EA, Jabur Gaziri LC, Ostrensky Saridakis H, Felipe I. Modulation of lectinophagocytosis of *Escherichia coli* by variation of pH and temperature. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;24:91-5.
97. Nagarsekar A, Greenberg RS, Shah NG, Singh IS, Hasday JD. Febrile-range hyperthermia accelerates caspase-dependent apoptosis in human neutrophils. J Immunol. 2008;181:2636-43.
98. Sarwari AR, Mackowiak PA. The pharmacologic consequences of fever. Infect Dis Clin North Am. 1996;10:21-32.
99. Beovic B, Mrhar A, Karba R, Zupancic T, Grabnar I, Belic A, et al. Influence of fever on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. Int J Antimicrob Agents. 1999;11:81-5.
100. Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR. Fever and survival. Science. 1975;188:166-8.
101. Vaughn LK, Bernheim HA, Kluger MJ. Fever in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. Nature. 1974;252:473-4.
102. Schmidt JR, Rasmussen AF Jr. The influence of environmental temperature on the course of experimental herpes simplex infection. J Infect Dis. 1960;107:356-60.
103. Lwoff A. Factors influencing the evolution of viral diseases at the cellular level and in the organism. Bacteriol Rev. 1959;23:109-24.
104. Walker DL, Boring WD. Factors influencing host-virus interactions. III. Further studies on the alteration of Coxsackie virus infection in adult mice by environmental temperature. J Immunol. 1958;80:39-44.
105. Bell JF, Moore GJ. Effects of high ambient temperature on various stages of rabies virus infection in mice. Infect Immun. 1974;10:510-5.
106. Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. Infect Immun. 2000;68:1265-70.
107. Su F, Nguyen ND, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent JL. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? Shock. 2005;23:516-20.
108. Evers S, Weatherall M, Shirlcliffe P, Perrin K, Beasley R. The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. J R Soc Med. 2010;103:403-11.
109. Jefferies S, Weatherall M, Young P, Evers S, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the effects of antipyretic medications on mortality in *Streptococcus pneumoniae* infections. Postgrad Med. 2012;88:21-7.
110. Kluger MJ, Vaughn LK. Fever and survival in rabbits infected with *Pasteurella multocida*. J Physiol. 1978;282:243-51.
111. Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M, Bellomo R. Paracetamol therapy for septic critically ill patients: a retrospective observational study. Crit Care Resusc. 2011;13:181-6.
112. 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;16:R33.

113. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med.* 2012;38:437-44.
114. Weinkove R, Bailey M, Bellomo R, Saxena MK, Tam CS, Pilcher DV, et al. Association between early peak temperature and mortality in neutropenic sepsis. *Ann Hematol.* 2015;94:857-64.
115. Niven DJ, Shahpori R, Stelfox HT, Laupland KB. Management of febrile critically ill adults: a retrospective assessment of regional practice. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2011;1:99-104.
116. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *J Crit Care.* 2012;27:428-33.
117. Theilen H, Ragaller M. Therapy of hyperthermia in sepsis and septic shock. Necessary or injurious? *Anaesthesist.* 2007;56:949-52.
118. Zhang Z. Antipyretic therapy in critically ill patients with established sepsis: a trial sequential analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0117279.
119. Rice P, Martin E, He JR, Frank M, DeTolla L, Hester L, et al. Febrile-range hyperthermia augments neutrophil accumulation and enhances lung injury in experimental gram-negative bacterial pneumonia. *J Immunol.* 2005;174:3676-85.
120. Hasday JD, Garrison A, Singh IS, Standiford T, Ellis GS, Rao S, et al. Febrile-range hyperthermia augments pulmonary neutrophil recruitment and amplifies pulmonary oxygen toxicity. *Am J Pathol.* 2003;162:2005-17.
121. Suzuki S, Hotchkiss JR, Takahashi T, Olson D, Adams AB, Marini J. Effect of core body temperature on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2004;32:144-9.
122. O'Dempsey TJ, Laurence BE, McArdle TF, Todd JE, Lamont AC, Greenwood BM. The effect of temperature reduction on respiratory rate in febrile illnesses. *Arch Dis Child.* 1993;68:492-5.
123. Messika J, Sztymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care.* 2014;29:733-8.
124. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Parrillo JE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
125. Berman JD, Neva FA. Effect of temperature on multiplication of *Leishmania amastigotes* within human monocyte-derived macrophages in vitro. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:318-21.
126. Small PM, Täuber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rates in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infect Immun.* 1986;52:484-7.
127. Chu CM, Tian SF, Ren GF, Zhang YM, Zhang LX, Liu GQ. Occurrence of temperature-sensitive influenza A viruses in nature. *J Virol.* 1982;41:353-9.
128. Brandts CH, Ndjavé M, Graninger W, Kreamsner PG. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet.* 1997;350:704-9.
129. Mackowiak PA, Ruderman AE, Martin RM, Many WJ, Smith JW, Luby JP. Effects of physiologic variations in temperature on the rate of antibiotic-induced bacterial killing. *Am J Clin Pathol.* 1981;76:57-62.
130. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:811-6.
131. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med.* 1999;27:699-707.
132. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, et al. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17:R271.
133. Schell-Chaple HM, Puntillo KA, Matthay MA, Liu KD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Body temperature and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care.* 2015;24:15-23.
134. UMIN-CTR (Clinical Trials Registry). Japón; 2011. (Consultado el 7 de marzo de 2017.) Disponible en: <https://upload.umin.ac.jp>.
135. Roth J, Hübschle T, Pehl U, Ross G, Gerstberger R. Influence of systemic treatment with cyclooxygenase inhibitors on lipopolysaccharide-induced fever and circulating levels of cytokines and cortisol in guinea-pigs. *Pflügers Arch.* 2002;443:411-7.
136. de Maat MM, Tijssen TA, Brüggemann RJ, Ponsen HH. Paracetamol for intravenous use in medium- and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:713-9.
137. Mrozek S, Constantin JM, Futier E, Zenut M, Ghardes G, Cayot-Constantin S, et al. Acetaminophene-induced hypotension in intensive care unit: a prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:448-53.
138. Dempsey GA, Lyall HJ, Corke CF, Scheinkestel CD. Pyroglutamic acidemia: a cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med.* 2000;28:1803-7.
139. Alados Arboledas FJ, de la Oliva Senovilla P, García Muñoz MJ, Alonso Melgar A, Ruza Tarrío F. Pyroglutamic acidemia associated with acetaminophen. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:582-4.
140. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, et al. Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Crit Care Med.* 2015;43:534-41.
141. Safety and Efficacy of Acetaminophen in the Intensive Care Unit. NCT02280239. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
142. Effects of intravenous acetaminophen on body temperature and hemodynamic responses in febrile critically ill adults. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
143. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:912-8.
144. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One.* 2015;10:e0121919.
145. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2215-24.
146. Young PJ, Saxena MK, Bellomo R, Freebairn RC, Hammond NE, van Haren FM, et al. The HEAT trial: a protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial of IV paracetamol in ICU patients with fever and infection. *Crit Care Resusc.* 2012;14:290-6.
147. Young PJ, Weatherall M, Saxena MK, Bellomo R, Freebairn RC, Hammond NE, et al. Statistical analysis plan for the HEAT trial: a multicentre randomized placebo-controlled trial of intravenous paracetamol in intensive care unit patients with fever and infection. *Crit Care Resusc.* 2013;15:279-86.
148. Niven DJ, Stelfox HT, Laupland KB. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2013;28:303-10.
149. Jefferies S, Weatherall M, Young P, Evers S, Perrin KG, Beasley CR. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc.* 2011;13:125-31.
150. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med.* 1991;19:1339-47.
151. Vera P, Zapata L, Gich I, Mancebo J, Betbesé AJ. Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamilol and dexketoprofen in critical patients. *Med Intensiva.* 2012;36:619-25.
152. Niven DJ, Stelfox HT, Léger C, Kubes P, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2013;28:296-302.
153. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, Gattas D, Kruger P, Saxena M, et al. Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. *Crit Care.* 2015;19:162.
154. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1088-95.
155. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, Bizouard G, Brochard L, Katsahian S. Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:1800-8.
156. Cooling And Surviving Septic Shock Study. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
157. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care.* 2016;20:200.