

## EL PACIENTE FEBRIL EN TERAPIA INTENSIVA

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL

La fiebre ha sido definida como “el estado de elevación de la temperatura corporal que es parte, generalmente aunque no necesariamente, de las respuestas defensivas de los organismos multicelulares ante la invasión de productos animados o inanimados, reconocidos como patógenos o extraños por el huésped”.

Para comprender correctamente el origen y la dinámica de la fiebre o hiperpirexia, se deben conocer los mecanismos normales de la termorregulación.

Para evitar confusión, los términos fiebre e hipertermia no deben ser utilizados como sinónimos. Aunque ambas condiciones se asocian con una elevación de la temperatura corporal, la hipertermia involucra la disfunción de los mecanismos de termorregulación. A diferencia de la fiebre, la hipertermia representa un aumento no regulado de la temperatura corporal en el cual no están involucradas en forma directa las citoquinas pirogénicas, y contra el cual los antipiréticos habitualmente no son efectivos. La misma representa un fracaso en la homeostasis de la termorregulación, en la cual existe una producción incontrolada de calor, una inadecuada disipación del calor, o un defecto de la termorregulación a nivel hipotalámico. En estos casos, es crucial una acción rápida y agresiva para enfriar al paciente, con lo cual se evita la desnaturalización irreversible de las proteínas celulares en el momento en que la temperatura central alcanza a 41-42°C.

En la hiperpirexia o fiebre, la respuesta termorreguladora permanece intacta aunque la temperatura corporal se encuentre elevada.

Los seres humanos son homeotermos, o sea que son capaces de mantener una temperatura corporal prácticamente constante dentro de un límite estrecho de variación. El rango de temperatura normal oscila entre 36,2°C y 37,8°C. Fuera de éste, se activan los mecanismos de compensación.

El balance térmico se logra por un sistema regulatorio muy elaborado que controla la generación, conservación y pérdida de la temperatura corporal. Este sistema se ha descrito como un circuito de control termorregulatorio con tres componentes de interacción: 1) receptores, que están distribuidos en forma heterogénea a través del organismo; 2) mecanismos centrales de procesamiento de la información, ascendentes y descendentes, localizados en el sistema nervioso central; y 3) mecanismos efectores que están distribuidos en forma especial.

Una serie de estructuras neurales localizadas en el hipotálamo regulan el balance térmico en los humanos. En los animales inferiores, existen otras estructuras termorreguladoras en el sistema nervioso central, en particular en el tronco encefálico y en la médula. Un complejo

sistema de interacción dinámica actúa para recibir e integrar los impulsos térmicos desde los sensores internos y externos; comparar los impulsos ingresados con un rango de referencia; e iniciar respuestas compensatorias para corregir las desviaciones. Los impulsos desde la periferia son transportados a través de los tractos espinales a la región preóptica anterior del hipotálamo, donde los mecanismos termosensoriales sensan a su vez la temperatura de la sangre circulante. Las señales sensadas desde la periferia, formación reticular y sistema nervioso central son integradas, y desde allí enviadas al área preóptica del hipotálamo. Esta región funciona como un comparador termostático para detectar las desviaciones fuera del rango aceptable e iniciar las respuestas compensatorias para optimizar la temperatura.

En definitiva, el punto de corte de la temperatura es regulado por un grupo especializado de neuronas que interactúan para generar la producción y la pérdida de calor. La fiebre se produce por una elevación regulada en este punto de corte en las neuronas del área preóptica.

## **MEDIADORES ENDÓGENOS DE LA RESPUESTA FEBRIL**

El paso inicial en la cascada de eventos que conducen a la fiebre es la estimulación de las células inmunes por varios estímulos exógenos, denominados pirógenos exógenos. Estos estímulos están representados por productos bacterianos, toxinas o microbios por sí mismos. Las bacterias Gram negativas y Gram positivas, vivas o muertas, producen fiebre cuando se administran a animales. Varios productos bacterianos liberados durante la infección también son potentes inductores de la producción de citoquinas, incluyendo los componentes lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas, los peptidoglicanos, las toxinas bacterianas tales como la enterotoxina del *Staphylococcus aureus*, los componentes de la pared celular de los hongos y componentes virales tales como la doble cadena de ARN.

Un concepto fundamental en la patogénesis de la fiebre es que los pirógenos exógenos, independientemente de su estructura u origen, producen el aumento de la temperatura a través de la activación de las células inmunes, en particular los monocitos y macrófagos, los cuales sintetizan los denominados pirógenos endógenos, pertenecientes al grupo de las citoquinas, particularmente la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), la interleuquina 6 (IL-6) y el interferón  $\beta$  y  $\gamma$  (IFG).

La interacción entre estas citoquinas es compleja, pudiendo cada una de ellas suprarregular y subregular su propia expresión así como la de las otras citoquinas. La IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  se consideran los pirógenos endógenos más importantes. La inyección de IL-1 en animales de experimentación produce un potente efecto pirógeno. El TNF $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria que comparte muchas de las propiedades biológicas con la IL-1, produciendo dos picos de fiebre luego de su administración, el primero por efecto propio y el segundo probablemente por la inducción de la liberación de IL-1.

Estas citoquinas se unen a receptores específicos localizados en estrecha proximidad con la región preóptica del hipotálamo anterior. En esta localización, la interacción citoquina-receptor activa la fosfolipasa A<sub>2</sub>, resultando en la liberación de ácido araquidónico como sustrato

para la vía de la ciclooxigenasa. Algunas citoquinas parecen aumentar la expresión de ciclooxigenasa en forma directa, produciendo la liberación de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). La producción de PGE<sub>2</sub> y otras prostaglandinas muy probablemente se produce a nivel de las células endoteliales que irrigan un grupo de neuronas (el *organun vasculosum de la laminae terminalis*, u OVLT) en el hipotálamo anterior. La PGE<sub>2</sub> difunde a través de la membrana hematoencefálica, donde actúa disminuyendo la respuesta de las neuronas de la región preóptica sensibles al calor, produciendo una activación de las respuestas destinadas a disminuir la pérdida de calor y a aumentar la producción de calor.

Recientemente, se han puesto en evidencia algunos aspectos de la inducción de la fiebre que no serían totalmente explicables por la concepción anterior. Estudios experimentales han demostrado que luego de la inyección de lipopolisacáridos, la fiebre precede la aparición de citoquinas en la circulación. Algunos estudios han fracasado en demostrar niveles detectables de pirógenos endógenos en grupos específicos de pacientes con condiciones febriles tales como la fiebre tifoidea, la fiebre de origen desconocido y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Como vía alternativa para la inducción de las señales que conducen a la fiebre se ha sugerido la producción de citoquinas a nivel tisular. La producción local de citoquinas proinflamatorias en los tejidos infectados puede inducir la liberación de mediadores secundarios con propiedades pirogénicas. Un candidato posible para este rol es la fosfolipasa A<sub>2</sub> de tipo II. La misma podría estimular la síntesis de PGE<sub>2</sub> a nivel del OVLT. Un mecanismo adicional por el cual la producción local de citoquinas puede inducir fiebre es a través de la estimulación de terminales vagales en el hígado. Estas señales serían transportadas a través de fibras aferentes vagales y neuronas noradrenérgicas hacia el tronco encefálico, alcanzarían el OVLT, donde la liberación de noradrenalina induciría la liberación de PGE<sub>2</sub> y fiebre. Por último, los lipopolisacáridos podrían inducir fiebre a través de la inducción directa de la producción de citoquinas proinflamatorias por las células endoteliales en los órganos circunventriculares.

La respuesta febril es una respuesta fisiológica regulada, en la cual la temperatura es mantenida dentro de límites estrechamente controlados. El límite superior prácticamente nunca excede los 41,0°C, independientemente de la causa de la fiebre o del lugar donde la misma se mida. La necesidad fisiológica de este límite superior está soportada por datos experimentales que demuestran los efectos fisiológicos adversos de temperaturas centrales mayores de 41,0-42,0°C.

El mecanismo que regula el límite superior de la fiebre no se ha definido totalmente. El mismo puede depender de propiedades intrínsecas de las neuronas, o involucrar la liberación de sustancias antipiréticas endógenas que antagonizan los efectos de los pirógenos sobre las neuronas termosensibles. En este sentido, se ha comprobado que independientemente de la concentración de pirógenos, las neuronas termosensibles parecen ser incapaces de proveer señales adicionales una vez que la temperatura alcanza 42,0°C. Por otra parte, estas mismas neuronas son influidas por una serie de sustancias endógenas, algunas de las cuales parecen funcionar como criógenos endógenos, incluyendo la arginina-vasopresina y la hormona estimulante de melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH).

## GENERACIÓN, CONSERVACIÓN Y PÉRDIDA DE LA TEMPERATURA

El calor es generado en forma continua por procesos metabólicos celulares, por la actividad de la sangre circulante y por la contracción muscular, y por otras formas de generación de energía. En el adulto, en el inicio de la respuesta febril, el termostato central fija un punto de corte por encima de la temperatura corporal existente. Para alcanzar dicho valor se generan dos respuestas adaptativas, el escalofrío y la vasoconstricción. El escalofrío produce calor por fricción entre las fibras musculares y la vasoconstricción conserva el calor por disminución del aporte de sangre a la superficie corporal.

Cuando la temperatura corporal se encuentra por encima del límite fijado por el termostato hipotalámico, se activan dos mecanismos de pérdida de calor, la vasodilatación y la sudoración. La vasodilatación aporta sangre a las proximidades de la superficie corporal de modo que se pierde calor hacia el medio ambiente por conducción, convección y radiación. La sudoración promueve la pérdida de calor por evaporación. Ambas respuestas de calentamiento y enfriamiento están dinámicamente relacionadas con la fase y la progresión de la respuesta febril.

## LA FIEBRE COMO RESPUESTA ADAPTATIVA

La fiebre parece ser una respuesta evolutiva preservada dentro del reino animal. Con pocas excepciones, los reptiles, anfibios y peces, así como varias especies de invertebrados, presentan una respuesta febril ante el contacto con microorganismos. Se ha comprobado que el aumento de la temperatura corporal aumenta la resistencia de los animales a la infección. Aunque la fiebre tiene algunos efectos desfavorables, la misma parece ser una respuesta adaptativa que ha evolucionado para facilitar la respuesta del huésped a los agentes patógenos.

Es conocido que el aumento de la temperatura corporal mediado por las citoquinas es una de varias manifestaciones de la respuesta inflamatoria. Otras reacciones fisiológicas, colectivamente designadas como *respuesta de fase aguda*, son mediadas por miembros del mismo grupo de citoquinas que activan la respuesta térmica de fiebre. Tales reacciones incluyen somnolencia, anorexia, cambios en la síntesis de proteínas plasmáticas y alteración de la síntesis de hormonas, tales como la hormona liberadora de ACTH, insulina, ACTH, hidrocortisona, catecolaminas, hormona de crecimiento, tiroxina, aldosterona y arginina vasopresina. Durante la respuesta de fase aguda también se produce una inhibición de la formación del hueso, balance nitrogenado negativo, gluconeogénesis y alteración del metabolismo lipídico. A ello se agregan alteraciones del medio interno y hematológicas.

Con respecto a los efectos beneficiosos de la fiebre, se ha comprobado que la elevación de la temperatura corporal en unos pocos grados puede mejorar la eficacia de los macrófagos para destruir a las bacterias invasoras, mientras que dificulta la replicación de muchos microorganismos, permitiendo una ventaja adaptativa al sistema inmunológico.

El aumento de la temperatura, por otra parte, produce en el huésped tres respuestas, conocidas colectivamente como respuesta al shock de calor (*heat shock*).

1. La rápida expresión de un grupo de genes referidos como genes del shock de calor.
2. La supresión, por inhibición postrascriptcional, de la síntesis de proteínas normales.
3. El aumento de la capacidad de las células de sobrevivir a un segundo y eventualmente fatal desafío térmico, fenómeno denominado de termotolerancia.

La respuesta precedente es mediada por una serie de proteínas denominadas *Heat shock proteins* (HSP), cuya función primaria está dirigida a mantener a las restantes proteínas intracelulares en un estado de integridad estructural y funcional. Las HSP juegan un rol importante en las diferentes estrategias protectoras desarrolladas contra el daño celular en varios aspectos de las enfermedades críticas, a saber:

1. Las HSPs pueden ser marcadores de la severidad de la enfermedad.
2. Existen evidencias que sugieren que las HSPs probablemente representan una línea intracelular de defensa contra el daño oxidativo mediado por las especies reactivas del oxígeno, en situaciones tales como la isquemia-reperfusión, el SDRA, la sepsis y la disfunción orgánica múltiple.
3. Algunas de estas proteínas se unen a cationes bivalentes, que son necesarios para la proliferación de muchos microorganismos.

El efecto neto de las respuestas metabólicas activadas durante la respuesta de fase aguda sería permitir al huésped una ventaja adaptativa sobre el agente ofensor.

## **DEFINICION Y DETERMINACION DE LA FIEBRE**

La definición de la fiebre es arbitraria y depende de los propósitos para los cuales es definida. La Society of Critical Care Medicine define la fiebre en la UTI como una temperatura de  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ . Excepto que el paciente presente otros hallazgos de un proceso infeccioso, sólo la temperatura por encima de  $38,3^{\circ}\text{C}$  justifica ulteriores investigaciones.

La medida exacta y reproducible de la temperatura corporal es importante para detectar enfermedades y para el seguimiento de pacientes con una temperatura elevada. Se utilizan una serie de métodos para medir la temperatura corporal, combinando diferentes sitios, instrumentos y técnicas. La determinación de la temperatura de la sangre venosa mezclada en la arteria pulmonar se considera la valoración óptima de la temperatura central; sin embargo, este método requiere la colocación de un catéter en la arteria pulmonar. Los termómetros infrarrojos de oído proveen valores que son algunas centésimas de grado por debajo de la temperatura central. La temperatura rectal obtenida con un termómetro de mercurio o con un dispositivo electrónico es algunas centésimas de grado mayor que la temperatura central. La toma de la temperatura rectal es considerada por el paciente desagradable, y el acceso al recto puede estar limitado por la posición del paciente, con el consiguiente riesgo de trauma rectal. La determinación de la temperatura oral está influenciada por eventos tales como el comer o beber y la presencia de dispositivos respiratorios que liberan gases climatizados. La medida axilar subestima sustancialmente la

temperatura central y carece de reproducibilidad. Las alternativas más aceptadas son la medida con un termómetro infrarrojo de oído o con un dispositivo electrónico en el recto.

## CAUSAS DE FIEBRE EN EL PACIENTE CRÍTICO

Dentro del hospital, la unidad de cuidados intensivos es un área preferencial en cuanto a la presencia de pacientes febriles. Los enfermos con las infecciones más graves ingresan a terapia intensiva, y la unidad representa la fuente más común de infecciones nosocomiales. Por otra parte, muchas patologías no infecciosas también cursan con fiebre. Es sumamente importante no considerar a todo paciente febril en UTI como portador de una patología infecciosa.

Existen tres interrogantes mayores a responder en los pacientes febriles en terapia intensiva. Primero, se debe diferenciar entre entidades de origen infeccioso y de origen no infeccioso, que pueden ser muy similares a primera vista. El segundo paso es tratar adecuadamente a los pacientes con procesos de origen no infeccioso, y no emplear en tales casos antibióticos en forma empírica. Por último, si el paciente tiene una enfermedad infecciosa como causa de la fiebre, el tratamiento antibiótico empírico debe instalarse en forma inmediata, y deberá cubrir los patógenos más probables en función del foco y de la epidemiología presunta de la infección. En la Tabla 1, modificada de Cunha y col., se indican las causas probables de fiebre en los pacientes en terapia intensiva, en función del órgano o sistema involucrado. Como se observa, un gran número de procesos no infecciosos se asocian con lesión tisular e inflamación y una reacción febril.

Se admite que los pacientes con enfermedades no infecciosas en general cursan con fiebre muy elevada (más de 40,5°C) o moderada (menos de 38,5°C), mientras que los pacientes con patología infecciosa pueden tener cualquier tipo de curva térmica, e incluso no presentar fiebre, en particular si se encuentran inmunodeprimidos o están recibiendo corticoides.

Circiumaru y col., en un estudio prospectivo destinado a evaluar la fiebre en los pacientes en UTI, comprobaron que la persistencia de la fiebre por más de cinco días se asociaba invariablemente con infección, y que en estos casos la mortalidad alcanzaba al 62,5 %, en comparación con el 29,5 % en los pacientes con menos de cinco días de fiebre.

Recientemente se ha dado importancia a la presencia de hipotermia en los pacientes críticos. Los pacientes que se presentan con hipotermia sin una causa obvia, pueden tener un desorden metabólico tal como hipotiroidismo, hipopituitarismo, o una sobredosis de alcohol, barbitúricos u otras drogas. En ausencia de cualquiera de estas anomalías, la hipotermia puede representar una respuesta termoregulatoria a la infección. Peres Bota y col. han comprobado, en una serie de 493 pacientes sucesivos ingresados a una unidad de terapia intensiva polivalente, que el 28% presentaron fiebre en algún momento de la internación, mientras que el 9% presentaron hipotermia.

Tabla 1. Causas de fiebre en UTI

Sistema	Etiología infecciosa	Etiología no infecciosa
Sistema nervioso central	Meningitis, encefalitis, absceso	Infarto cerebral, hemorragia cerebral, convulsiones, tumores
Cardiovascular	Endocarditis, infección de catéteres, tromboflebitis, infección de marcapasos	Infarto de miocardio, síndrome de Dressler, síndrome postperfusión, trombosis venosa profunda
Pulmonar	Neumonía, sinusitis, empiema, traqueobronquitis	Atelectasias, neumonía química, embolia pulmonar, SDRA
Gastrointestinal	Absceso intraabdominal, colecistitis, colangitis, hepatitis viral, peritonitis, diverticulitis, colitis asociada con antibióticos	Hemorragia digestiva, colecistitis alitiásica, hepatitis isquémica o tóxica, pancreatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis isquémica
Renal	Pielonefritis	Rechazo de trasplante
Osteoarticular	Osteomielitis, artritis séptica, infección protésica	Gota, pseudogota, enfermedades del colágeno, vasculitis
Tejidos blandos y piel	Celulitis, infección de heridas, úlceras de decúbito, gangrena	Traumatismos, hematomas, quemaduras, inyecciones intramusculares
Endocrino-metabólico		Insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipertiroidismo, feocromocitoma, abstinencia de drogas o alcohol
Varios	Sepsis, parotiditis, faringitis, bacteriemia transitoria	Fiebre por drogas, fiebre posoperatoria, reacción transfusional, embolismo graso, neoplasias, metástasis, reacción a contraste IV

## EVALUACIÓN DEL PACIENTE CRÍTICO FEBRIL

La presencia de fiebre en un paciente en terapia intensiva frecuentemente pone en marcha una batería de exámenes diagnósticos que son costosos, exponen al paciente a riesgos innecesarios, y generalmente producen resultados confusos o no concluyentes. Es importante que la fiebre en un paciente en UTI sea evaluada de una manera sistemática, prudente, clínicamente apropiada y con una adecuada relación costo/beneficio. El proceso de evaluación debe tener objetivos terapéuticos, debiendo evitarse los exámenes que no tengan un impacto mayor en el manejo clínico.

La primera aproximación al paciente febril en UTI se debe basar en la patente de elevación de la temperatura y en la apariencia clínica del mismo. En general, los pacientes se pueden encuadrar en tres grandes categorías.

El primer grupo es aquel que ha sido admitido a la unidad por un padecimiento grave con fiebre, habitualmente elevada, más de 38,5°C, y eventualmente con escalofríos. En estos casos se impone el diagnóstico de una patología infecciosa. Sin embargo, si la temperatura es muy elevada, superior a los 40,5°C, se deben descartar causas no infecciosas (Tabla 2). En estos pacientes se debe realizar una rápida y exhaustiva evaluación diagnóstica, y ante la sospecha de

padecimiento séptico instaurar una inmediata terapéutica antibiótica empírica. En ocasiones un paciente se puede presentar grave y febril a causa de un linfoma, vasculitis, o lupus sistémico, aunque en general la presentación de estas patologías no es de tanta gravedad.

Tabla 2. Causas de fiebre extremadamente elevada (> 40,5°C)

Enfermedad o afectación hipotalámica  
Síndrome neuroléptico maligno  
Fiebre de origen neurológico (hemorragia, trauma, infección, tumor)  
Sepsis por infusión contaminada  
Hipertermia maligna  
Fiebre por drogas

Otro grupo de pacientes es el constituido por aquellos que están internados en el hospital, y que por una descompensación brusca requieren ser transferidos a la UTI para evaluación y soporte orgánico, y que presentan fiebre. Los padecimientos de origen infeccioso en este grupo incluyen la neumonía nosocomial, las infecciones a punto de partida en un catéter endovenoso, la ruptura posoperatoria de una víscera abdominal, o la persistencia de un absceso. Igualmente importante y frecuente son las afectaciones no infecciosas, incluyendo el infarto de miocardio, la embolia pulmonar, la hemorragia digestiva y la pancreatitis aguda. La sepsis de origen urológico sólo se debe sospechar en pacientes con patología previa del aparato urinario, diabetes o trasplante renal, o que sean portadores de una sonda vesical.

El tercer grupo de pacientes, que constituye sin dudas el más complejo, es el de los internados en terapia intensiva en tratamiento por diversos padecimientos infecciosos o no infecciosos, y que presentan fiebre recurrente. En estos casos el examen debe ser sumamente prolijo y exhaustivo, el paciente en general ha recibido o se encuentra recibiendo antibióticos, presenta múltiples líneas vasculares, sonda vesical u otros dispositivos protésicos, y en su historia clínica figuran exámenes bacteriológicos positivos de muy diversa naturaleza. Un ejemplo de este tipo sería el paciente ingresado por pancreatitis aguda, que ha sido intervenido quirúrgicamente, se encuentra en asistencia respiratoria mecánica, recibiendo hemodiálisis y nutrición parenteral y tiene colocado un catéter de arteria pulmonar. Los exámenes bacteriológicos demuestran la presencia de enterococo, *Candida* y algún germen Gram negativo en varias localizaciones, y el paciente ya ha recibido distintos esquemas de tratamiento antibiótico. En estos casos, la sagacidad del clínico y la posibilidad de disponer de la suficiente paciencia para seguir la evolución son de particular importancia.

#### **CAUSAS NO INFECCIOSAS DE FIEBRE EN UTI**

Aunque la infección en terapia intensiva se asocia con una significativa morbimortalidad, la evaluación clínica de la fiebre debe incluir las causas no infecciosas como parte del diagnóstico diferencial. Por razones no claras, muchos desordenes no infecciosos habitualmente no producen fiebre por encima de 38,9°C; por lo que si la temperatura supera este umbral, el paciente debe ser considerado como portador de un proceso infeccioso como causal de la fiebre. Sin embargo, algunos pacientes con fiebre por drogas o padecimientos neurológicos pueden presentar temperaturas muy elevadas, por encima de los 40°C.

Muchas de las condiciones clínicas citadas en la Tabla 1 son clínicamente obvias y no requieren exámenes diagnósticos adicionales para confirmar su presencia. Sin embargo, algunos de estos desordenes requieren consideración especial. Las drogas pueden producir elevaciones térmicas en cualquier rango, pudiendo variar entre 38 y 41°C. Algunas características de la fiebre por drogas permiten la sospecha, incluyendo la disociación entre la magnitud de la temperatura y el aspecto clínico del paciente, y la ausencia habitual de taquicardia correspondiente al nivel de aumento térmico, así como la posible existencia de un rash asociado y eosinofilia. Los antibióticos, en particular los beta lactámicos, son el tipo de drogas que más comúnmente se asocian con fiebre. Otras drogas implicadas son la metildopa, la quinidina y la difenilhidantoína. El diagnóstico de fiebre por drogas es un diagnóstico de exclusión, y para su certificación se deben suspender las drogas posibles involucradas y evaluar la respuesta térmica en tal circunstancia. Se debe tener presente que pueden transcurrir más de 48 horas luego de la suspensión de la droga hasta que se produce el descenso térmico.

Las atelectasias son comúnmente implicadas como causa de fiebre en el postoperatorio. Sin embargo, las atelectasias probablemente no causen fiebre en ausencia de una infección pulmonar. Ante la sospecha de atelectasias, no es necesario recurrir a exámenes complementarios avanzados, y sólo se debe realizar una enérgica quinesioterapia.

Las reacciones febriles complican alrededor del 0,5% de las transfusiones de sangre, pero son más comunes luego de la transfusión de plaquetas. Los anticuerpos contra los antígenos de membrana de los leucocitos o plaquetas trasfundidos son responsables de la mayoría de las reacciones febriles a los componentes de la sangre. La reacción febril habitualmente comienza entre los 30 minutos y las dos horas ulteriores a la transfusión. La fiebre generalmente desaparece entre dos y 24 horas y puede ser precedida por escalofríos.

Los pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden progresar a un estado crónico caracterizado por fibroproliferación pulmonar y fiebre. Meduri y col. han demostrado que la fiebre y la leucocitosis pueden resultar del proceso fibrótico inflamatorio presente en la vía aérea de pacientes con SDRA tardío en ausencia de infección pulmonar.

La colecistitis alitiásica se produce en aproximadamente 1,5% de los pacientes críticos. Si bien es relativamente infrecuente, esta patología es una importante causa no infecciosa de fiebre en los pacientes críticos. La fisiopatología de la colecistitis alitiásica se relaciona con un complejo interjuego de una serie de mecanismos patogénicos, incluyendo la isquemia de la vesícula, el estasis biliar, la asistencia respiratoria mecánica y la nutrición parenteral. La invasión bacteriana de la vesícula parece ser un fenómeno secundario.

La fiebre es habitual en el posoperatorio y por lo común no responde a un fenómeno infeccioso. En un estudio prospectivo de más de 800 pacientes quirúrgicos, el 9% presentó fiebre de causa no identificable. La fiebre de origen no infeccioso en general es precoz, apareciendo en las primeras 48 horas después de la cirugía, y es de corta duración. Se debe recordar, sin embargo, que la gangrena gaseosa, la fascitis necrotizante y las infecciones producidas por *Estreptococo* grupo A pueden ocurrir en las primeras 48 horas del postoperatorio. Ante la presencia de fiebre precoz en el postoperatorio, se impone el examen de la herida operatoria. Otras causas potencialmente serias de fiebre en el posoperatorio incluyen la trombosis venosa profunda, la flebitis supurativa, el embolismo pulmonar y las infecciones relacionadas con catéteres.

Una causa potencial de fiebre es la hemorragia en el sistema nervioso central, en particular la hemorragia subaracnoidea. Otras causas productoras de fiebre son los tumores del sistema nervioso, especialmente los de localización hipotalámica. En una UTI neurológica, 87 de 387 pacientes desarrollaron fiebre, y el 52% de los casos se asociaron con infección (Commichau y col.). En 330 pacientes con ACV, Georgilis y col. observaron que la fiebre estaba presente en el 37,6%; 22,7% presentaban una infección documentada, y 14,8% no presentaron infección.

### **CAUSAS INFECCIOSAS DE FIEBRE EN UTI**

La prevalencia de infección nosocomial en terapia intensiva ha sido reportada variando entre el 3 y el 31%. Los datos de la base de datos del Nacional Nosocomial Infection Surveillance System entre 1986 y 1990 documentaron infección nosocomial en el 10% de 164.034 pacientes, con una estrecha correlación entre el tiempo de estadía en UTI y el desarrollo de infección. En un estudio clásico realizado en Europa en 1992 (EPIC Study Investigators) se informó una prevalencia de infección nosocomial en 10.038 pacientes hospitalizados en 1.417 Unidades. En este estudio, el 20,6% de los pacientes tenían una infección adquirida en UTI, siendo la neumonía la más común (46,9%), seguida por la infección del tracto urinario (17,6%) y la bacteriemia (12%).

La infección más comúnmente reportada en los pacientes en terapia intensiva es la neumonía, seguida por la sinusitis, bacteriemia e infección relacionada con catéteres. La infección urinaria probablemente sea poco importante en los pacientes en terapia intensiva. Las infecciones precedentes serán analizadas en capítulos individuales de la obra.

Se debe tener en cuenta, por último, que en muchos pacientes en terapia intensiva existen patologías múltiples o concomitantes productoras de fiebre. En una revisión reciente de Meduri y colaboradores, se constató la presencia de fiebre e infiltrados pulmonares en 78 ocasiones en 45 pacientes. De ellos, 67 correspondían a una causa infecciosa, y 11 a causas no infecciosas. En 25 episodios se demostró más de una causa productora de fiebre, siendo las patologías más frecuentes la neumonía, la sinusitis, la infección del catéter y la urosepsis.

Teniendo en cuenta la información precedente, es recomendable que cada UTI establezca su propia política para evaluar la fiebre, la que deberá tener en cuenta el tipo de unidad (médica, quirúrgica, Unidad Coronaria, etc.), la población específica de pacientes asistidos (inmunosuprimidos, ancianos, niños), la presencia de epidemias recientes (brotes de diarrea por *Clostridium difficile* o de estafilococo meticilino-resistente), o de patógenos endémicos (gérmenes productores de betalactamasas). Marik recientemente ha propuesto un algoritmo para la evaluación inicial de pacientes en UTI que presentan fiebre (Fig. 1). Debido a la frecuencia y al aumento de la morbilidad y mortalidad asociada con la bacteriemia, se recomienda realizar cultivos de sangre en todos los pacientes en UTI que presentan fiebre. Es indispensable un examen físico completo y una evaluación de la radiografía de tórax. Se deben excluir las causas no infecciosas de infección. En paciente con un foco obvio de infección se debe realizar una evaluación dirigida (Fig. 2). Si no existe una fuente obvia de infección y excepto que el paciente presente deterioro clínico, es prudente observarlo antes de realizar exámenes diagnósticos complicados o comenzar una terapéutica empírica. Sin embargo, todos los pacientes neutropénicos con fiebre y aquellos con signos severos o progresivos de sepsis deben recibir en forma inmediata una terapéutica antimicrobiana de amplio espectro.

**MANEJO DEL PACIENTE CRÍTICO FEBRIL**

Como ya se ha destacado, la elevación de la temperatura corporal desempeña un rol importante en la defensa del organismo a la agresión. La elevación de la temperatura, sin embargo, también puede asociarse con una serie de efectos contraproducentes, en particular un aumento del volumen minuto cardiaco, del consumo de oxígeno, de la producción de dióxido de carbono y del gasto energético. El consumo de oxígeno aumenta aproximadamente un 10% por cada grado de aumento de la temperatura. Estos cambios pueden ser mal tolerados en pacientes con una reserva cardiorrespiratoria limitada. En pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o un traumatismo encefalocraneano, elevaciones moderadas de la temperatura corporal pueden agravar significativamente el pronóstico.

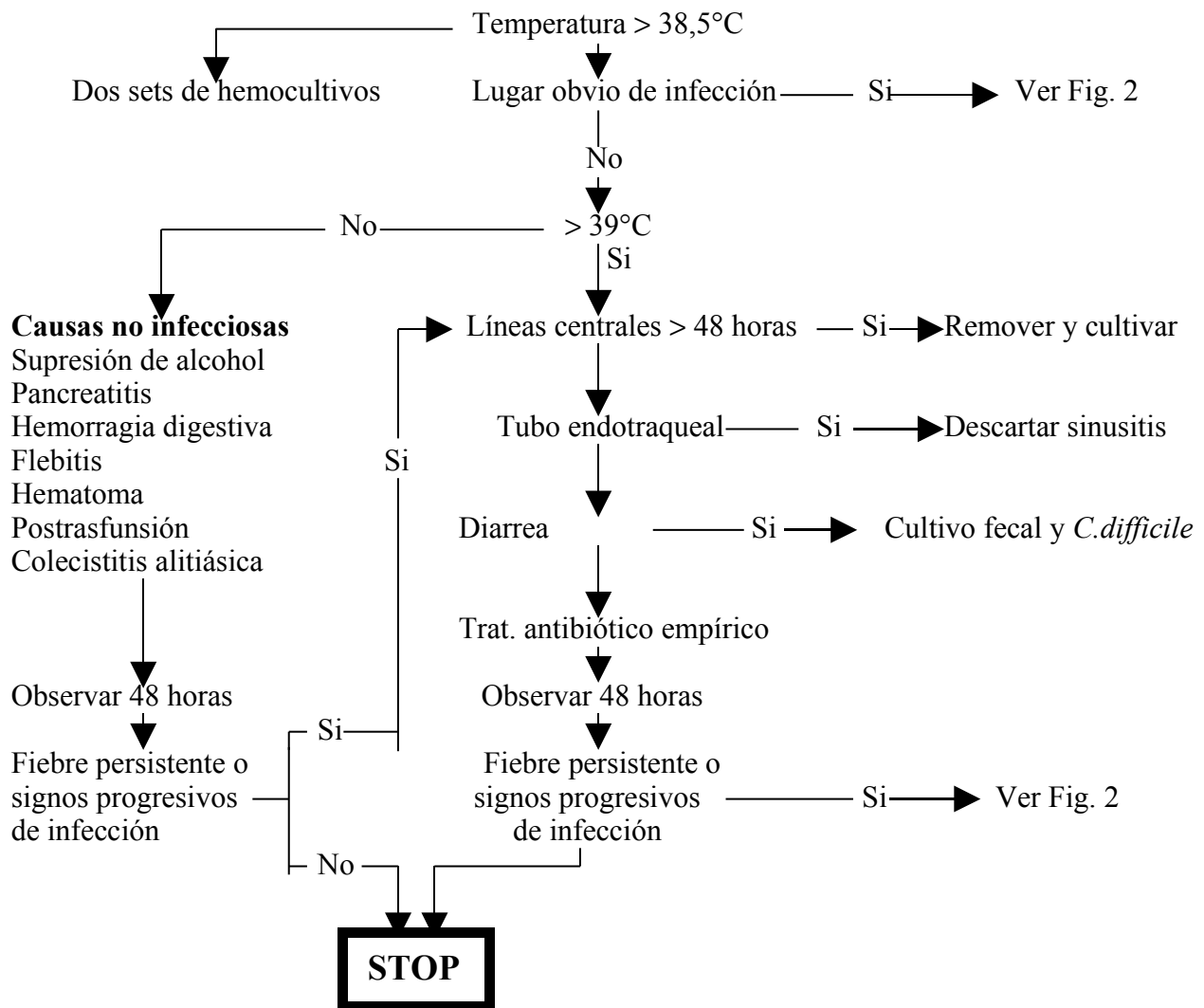


Fig. 1.- Algoritmo diagnóstico para el paciente febril en UTI (Marik).

## Hidratación

No existen estudios que evalúen la influencia del aporte hídrico en el nivel de temperatura. Sin embargo, existe suficiente información con respecto a la utilidad de realizar un adecuado reemplazo de las pérdidas hídricas. La fiebre aumenta las pérdidas insensibles de agua por la vía aérea y por la piel en un 10 % por cada 0,5°C de aumento de la temperatura. La pérdida sensible de agua por sudoración puede ser profusa, y además se produce un aumento en el egreso obligatorio de orina para eliminar los desechos metabólicos del estado hipercatabólico.

La evaluación del balance hídrico del paciente febril debe incluir una revisión de la historia clínica para detectar pérdidas (diarreas, vómitos, drenajes), ingreso inadecuado, o sobrecarga de solutos (diabetes, administración de manitol). La pérdida no compensada de fluidos puede conducir a un estado de deshidratación, hipovolemia y shock, y por si misma generar aumento de la temperatura corporal.

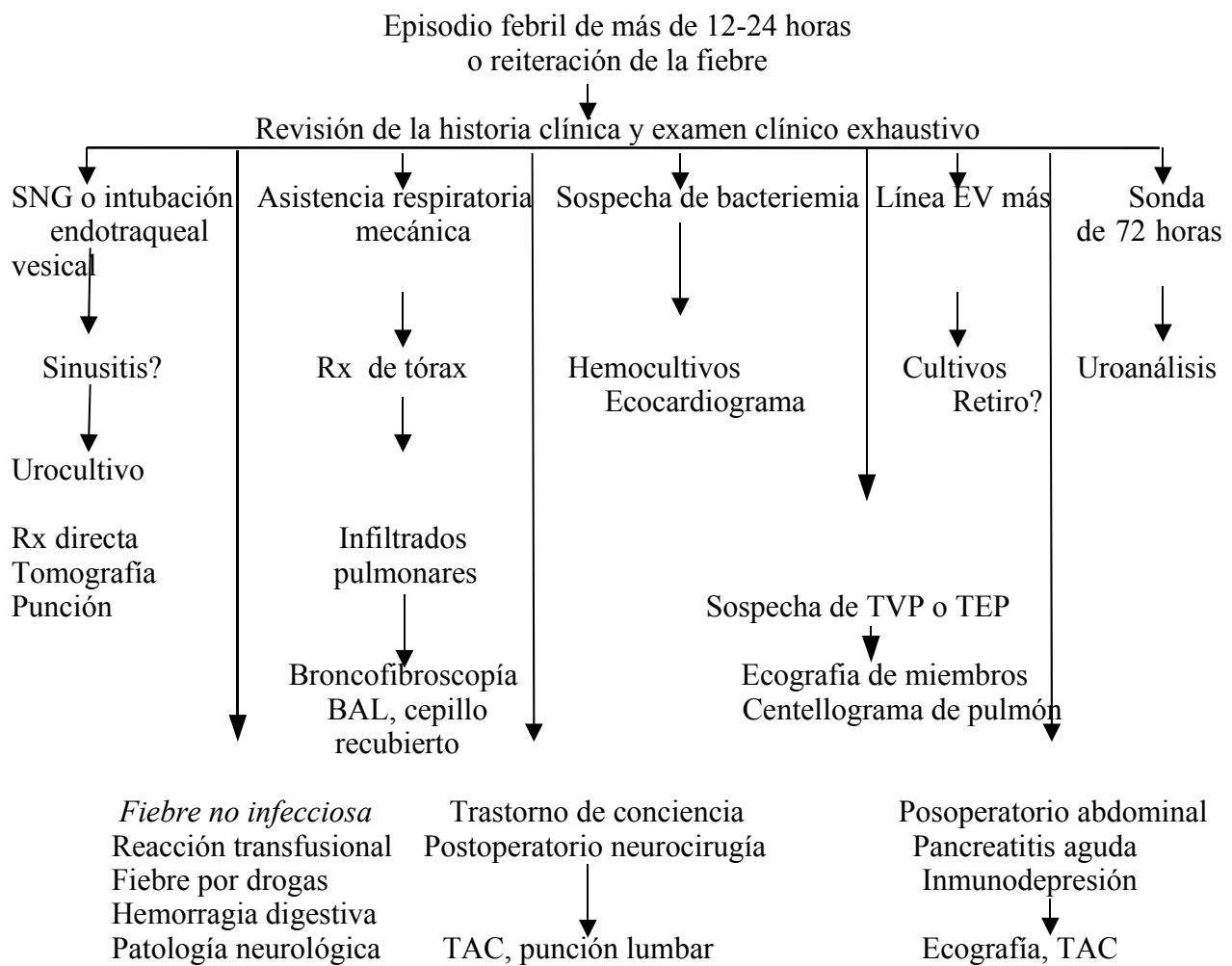


Fig. 2.- Evaluación diagnóstica de la fiebre en el paciente en Unidad de Terapia Intensiva.

### **Empleo de agentes antipiréticos**

Aunque algunas de las funciones inmunológicas de la fiebre pueden ser beneficiosas para los pacientes críticos, no hay duda que la elevación excesiva de la temperatura corporal produce un deterioro adicional. Grados menores de fiebre, por debajo de 38,5°C, probablemente no deban ser tratados, excepto que produzcan un gran discomfort del paciente; a los efectos de no sacrificar las ventajas adaptativas del estado febril.

Existen dos grupos de drogas efectivas para reducir la temperatura anormalmente elevada: los corticoides y los compuestos no esteroideos.

Los corticoides afectan la respuesta febril por un efecto central que estimula la producción de lipocortinas, que actúan inhibiendo a la fosfolipasa A<sub>2</sub> y por ende la síntesis de PGE<sub>2</sub>. Su empleo como antipiréticos no es recomendable en los pacientes críticos.

Las drogas antipiréticas no esteroideas promueven la pérdida de calor y reducen la temperatura en pacientes con fiebre, pero no afectan la temperatura en sujetos afebriles o sobrecalentados por el ejercicio. Las drogas más utilizadas en este sentido son la aspirina, el acetaminofen, la indometacina, el ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos. Sus efectos antipiréticos dependen del bloqueo de la ciclooxigenasa, enzima necesaria para la síntesis de PGE<sub>2</sub>.

### **Empleo de medios físicos**

El empleo de medios físicos para disminuir la temperatura, tales como la cubierta con agua fría o el empleo de bolsas de hielo, tiene los inconvenientes de producir discomfort, tener un efecto limitado por la producción de vasoconstricción periférica, y producir en ocasiones escalofríos como mecanismo de compensación, con el consiguiente gasto energético adicional.

En los últimos años se ha hecho evidente que la persistente de la elevación térmica puede tener efectos desfavorables en la evolución de determinados grupos de pacientes, en particular aquellos con injuria neurológica. El efecto deletéreo de la hipertermia se ha constatado en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, trauma de cráneo, así como en la hipoxia cerebral difusa luego de la resucitación cardiovascular. Con el objeto de controlar la hipertermia en estas circunstancias específicas, se han diseñado distintos dispositivos, siendo el más promocionado en la actualidad el catéter Cool Line con el dispositivo de enfriamiento Cool Gard (Fig. 3). El catéter de intercambio de calor intravascular Cool Line funciona como un catéter venoso central de uno o dos lúmenes. El mismo se introduce por la vena subclavia o por la vena femoral con técnica estándar. A través del mismo circula solución salina normal que envía la unidad Cool Gard, a través de un sistema de tubuladuras externas, hacia dos balones situados sobre el catéter, retornando la solución hacia el sistema Cool Gard. El Cool Gard altera la temperatura de la solución salina para mantener la temperatura del paciente según valores programados. El calor es transferido desde la sangre a la solución salina en el interior del balón.

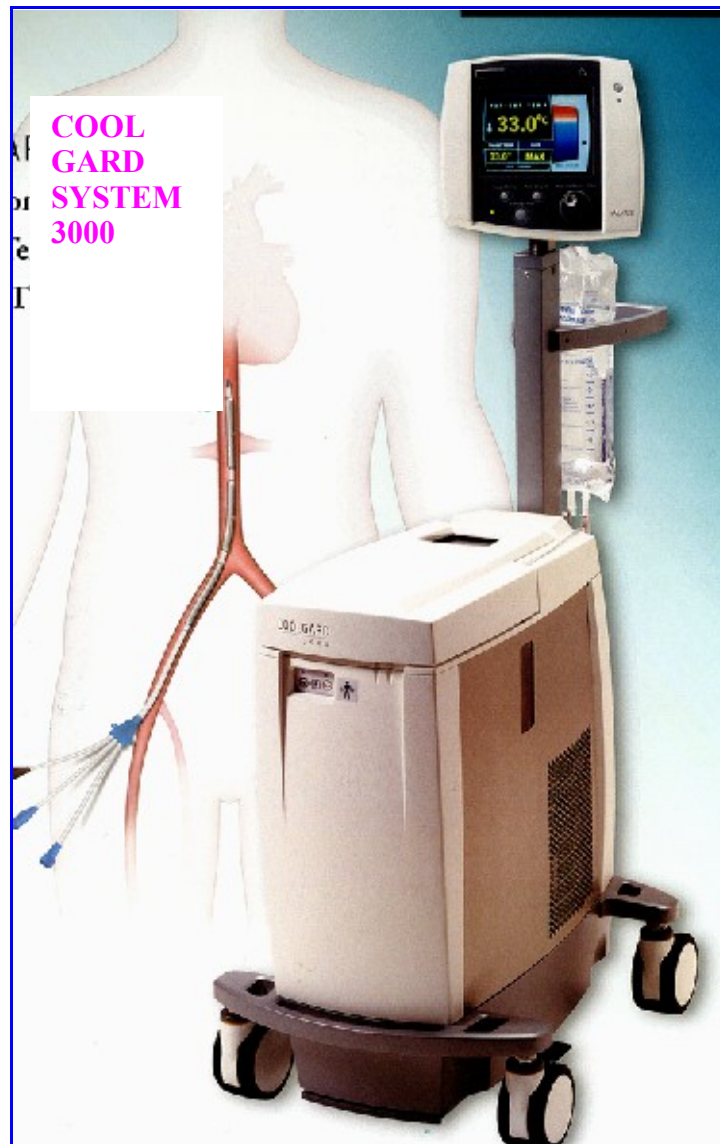


Fig. 3.- Sistema CollGard para control de temperatura.

### **Tratamiento etiológico**

Las intervenciones terapéuticas generales son obvias y deben ser realizadas en el mismo momento en que se establece la metodología diagnóstica. Los pacientes con hemorragia gastrointestinal pueden requerir transfusiones de sangre, los portadores de enfermedades del colágeno pueden requerir terapia inmunosupresora, los que presentan embolismo pulmonar deben ser anticoagulados. Si existen líneas vasculares preexistentes conviene retirarlas y cultivarlas.

Desde el punto de vista infectológico, los mayores errores en este terreno se producen cuando se decide tratamiento antibiótico en pacientes febriles que sólo presentan una colonización o una enfermedad no infecciosa que simula una sepsis. La unidad de terapia intensiva es un ambiente con una alta tasa de microbios, y las secreciones respiratorias, piel, heridas, orofaringe, catéteres y heces de los pacientes son rápidamente colonizadas por gérmenes aerobios Gram negativos y Gram positivos. La inadecuada interpretación de los datos microbiológicos provenientes de diferentes sitios anatómicos puede confundir al inexperto y ser la razón de la instalación de un tratamiento antibiótico innecesario.

Por el contrario, en presencia de una enfermedad infecciosa, el tratamiento antimicrobiano empírico debe ser instituido lo más rápidamente posible. La cobertura debe estar dirigida a los patógenos usuales asociados con el sitio supuesto involucrado en el problema del paciente. Se debe tener presente que la terapéutica antimicrobiana no resolverá los abscesos intraabdominales o intrapélvicos, los cuales deben ser evacuados por vía quirúrgica o percutánea. La presencia de material protésico también requiere, en muchas instancias, de su retiro para resolver el proceso infeccioso.

Por último, se debe recordar que en el ambiente de terapia intensiva, los pacientes en general se encuentran recibiendo múltiples drogas, y que las mismas pueden ser responsables del proceso febril. En estos casos, se deberá retirar aquellas que no resulten imprescindibles, y se controlará al paciente. Como ya se destacó, la fiebre por drogas puede persistir por horas o días luego de la suspensión del agente causal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Arbo M., Fine M., Hanusa B.: Fever of nosocomial origin: Etiology, risk factors, and outcomes. *Amer J Med* 95:505-1993

Bergen G., Toner J.: Infection versus colonization in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 14:71-1998

Brown R., Hosmer D.: A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med* 13:472-1985

Caplan E., Hoyt N.: Nosocomial sinusitis. *JAMA* 247:639-1982

Circiumaru B., Baldock G., Cohen J.: A prospective study of fever in the ICU. *Intensive Care Med* 25:668-1999

Clarke D., Kimelman J., Raffin T.: The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest* 100:213-1991

Commichau C., Scarmeas N., Mayer S.: Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 60:837-2003

Cunha B.: Fever in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 14:1-1998

Cunha B.: Fever in the Critical Care Unit. En: Cunha B. (Edit.): *Infectious diseases in critical care medicine*. Marcel Dekker, New York 1998

Dinarello Ch., Wolff S.: Pathogenesis of fever. En: Mandell G., Douglas R., Bennett J.: *Principles and practice of infectious disease*. 4a. Edit. Churchill Livingstone New York 1994

Diringer M., for the Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group: Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 32:559-2004

Donowitz L., Wenzel R., Hoyt J.: High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. *Crit Care Med* 10:355-1982

Georgilis K., Plomaritoglou A., Dafni U.: Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 246:203-1999

Holtzclaw B.: The febrile response in critical care: State of the art. *Heart and Lung* 21:482-1992

Jolliet P., Slosman D.: Heat shock proteins in critical illness: markers of cellular stress or more? En: Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Verlag Berlin 1994

Kazanjian P.: Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 15:968-1992

Kleijn E., Vandembourcke J., y col.: Fever of unknown origin. *Medicine* 76:392-1997

Knockaert D., Vanneste L.: Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 152:51-1992

Mackowiak P., Le Maistre C.: Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. *Ann Intern Med* 106:728-1987

Mackowiak P. (Edit.): *Fever: basic mechanisms and management*. Second Edition. Lippincott Raven P. Philadelphia 1997

Mackowiak P.: Concepts of fever. *Arch Intern Med* 158:1870-1998

Marik P.: Fever in the ICU. *Chest* 117:855-2000

McGowan J., Rose R.: Fever in hospitalized patients. *Am J Med* 82:580-1987

Meduri G.: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Amer* 7:295-1993

Nathens A., Chu P., Marshall J.: Nosocomial infection in the surgical intensive care unit. *Infect Dis Clin North Amer* 6:657-1992

Netea M., Kullberg B., Van der Meer J.: Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 31:S178-2000

Norwood S.: An approach to the febrile ICU patient. En: Civetta J., Taylor B., Kirby R.: *Critical Care 2a*. Edit. Lippincott Co Philadelphia 1992

O'Grady N., Maki D., Bartlett J., Barie P.: Fever in the ICU: practice parameters. *Critical Care Symposium '98*. Society of Critical Care Medicine, San Antonio, Texas, 1998

O'Grady N., Barie P., Bartlett J.: Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med* 26:392-1998

Peres Bota D., Lopes Ferreira F., Melot C.: Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 30:811-2004

Pottecher T., Bonnot L., Frey J.: Fievres postoperatoires. *Ann Fr Anesth Reanim* 9:249-1990

Ryan M., Levy M.: Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Critical Care* 7:221-2003

Saper C., Breder C.: The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 330:1880-1994

Schmutzhard E., Engelhardt K., Beer R.: Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 30:2481-2002

Simon H.: Hyperthermia. N Engl J Med 329:483-1993

