



ORIGINAL

Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos

P. Vera^{a,*}, L. Zapata^a, I. Gich^b, J. Mancebo^a y A.J. Betbesé^a

^a Unidad de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Unidad de Epidemiología Clínica i Salut Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 14 de octubre de 2011; aceptado el 2 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Fiebre;
Paciente crítico;
Hemodinámica

Resumen

Objetivo: El objetivo fue estudiar los efectos antipiréticos y hemodinámicos de 3 fármacos diferentes utilizados para tratar la fiebre en pacientes críticos.

Material y método: Diseño: estudio prospectivo, observacional, en una UCI de 16 camas de un Hospital Universitario. Pacientes: 150 pacientes que tuvieron un episodio febril (temperatura > 38° C). Intervención: 50 recibieron paracetamol, 50 metamizol y 50 dexketoprofeno. Se determinaron la temperatura axilar, presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardíaca, presión venosa central y saturación de oxígeno, en situación basal y a los 30, 60 y 120 minutos tras la administración del fármaco. También se registró la temperatura a los 180 minutos después de haber iniciado el fármaco. La diuresis y las necesidades de tratamiento vasodilatador y vasoconstrictor durante el tratamiento también se registraron.

Resultados: Las características de los pacientes, la temperatura y la hemodinámica basal fueron similares en todos los grupos. Observamos un descenso significativo de al menos un grado en la temperatura después de 180 minutos en 38 pacientes tratados con dexketoprofeno (76%), en 36 con metamizol (72%), y en 20 con paracetamol (40%) ($p < 0,001$). Después de 120 minutos, la media del descenso de la presión arterial media fue de $8,5 \pm 13,6$ mmHg con paracetamol, $14,9 \pm 11,8$ mmHg con metamizol y $16,8 \pm 13,7$ mmHg con dexketoprofeno ($p = 0,005$).

Conclusiones: Dexketoprofeno fue el fármaco antipirético más efectivo, a las dosis estudiadas. Aunque los 3 fármacos redujeron la tensión arterial media, la reducción con paracetamol fue menos pronunciada.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fever;
Critically ill patient;
Hemodynamic

Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizol and dexketoprofen in critical patients

Abstract

Background: The objective was to study the antipyretic and hemodynamic effects of three different drugs used to treat fever in critically ill patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pvera@santpau.cat (P. Vera).

Methods: Design and setting: Prospective, observational study in a 16-bed, general ICU of a university hospital. Patient population: We studied 150 patients who had a febrile episode (temperature > 38°C): 50 received paracetamol, 50 metamizol and 50 dexketoprofen. Interventions: None. Body temperature, systolic, diastolic and mean arterial pressure, heart rate, central venous pressure and oxygen saturation were determined at baseline and at 30, 60 and 120 minutes after infusion of the drug. Additionally, we recorded temperature 180 minutes after starting drug infusion. Diuresis and the need for or change of dose of vasodilator or vasoconstrictor drugs were also recorded.

Results: Patient characteristics, baseline temperature and hemodynamics were similar in all groups. We observed a significant decrease of at least 1°C in temperature after 180 minutes in 38 patients treated with dexketoprofen (76%), in 36 with metamizol (72%), and in 20 with paracetamol (40%) ($p < 0.001$). After 120 minutes, the mean decrease in mean arterial pressure was 8.5 ± 13.6 mmHg with paracetamol, 14.9 ± 11.8 mmHg with metamizol, and 16.8 ± 13.7 mmHg with dexketoprofen ($p = 0.005$).

Conclusions: Dexketoprofen was the most effective antipyretic agent at the doses tested. Although all three drugs reduced mean arterial pressure, the reduction with paracetamol was less pronounced.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La fiebre es un síntoma común en enfermos críticos y su aparición en pacientes sépticos ocurre en un 90%^{1,2}. Un episodio febril puede ser debido a causas infecciosas o no infecciosas. Neumonía, sinusitis y bacteriemia, primaria o relacionada con catéter, son las causas infecciosas más frecuentes mientras que entre las no infecciosas destacan el cáncer, los fármacos, las transfusiones y las reacciones alérgicas³.

El manejo inicial de la fiebre incluye el tratamiento de la causa y la administración de fármacos antipiréticos. Los tratamientos antipiréticos son efectivos en el descenso de la temperatura, pero pueden tener efectos secundarios importantes⁴. Dichos fármacos no deben ser administrados de forma rutinaria en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los riesgos y beneficios deben ser evaluados en cada episodio febril. El paracetamol es simple de administrar y seguro, tiene un alto índice terapéutico y bajo riesgo de efectos secundarios como efectos renal, gastrointestinal o hematológico⁵. El metamizol se usa habitualmente para tratar dolor postoperatorio y fiebre. El dexketoprofeno es una sal hidrosoluble del ketoprofeno, enantiómero dextrorrotatorio perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se usa como analgésico y antiinflamatorio e «in Vitro» es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas⁶. El efecto antipirético del dexketoprofeno hasta la fecha, solo se ha descrito en modelos animales⁷. El dexketoprofeno ha sido comparado con otros AINE en el manejo de dolor postoperatorio. Parece ser mejor tolerado que otros AINE⁸, pero su efecto antipirético y su perfil hemodinámico en pacientes críticos no se ha descrito.

El objetivo del estudio fue comparar los efectos antipiréticos y hemodinámicos inducidos por paracetamol, metamizol y dexketoprofeno, principales fármacos utilizados para tratar la fiebre en pacientes críticos.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, en una UCI de 16 camas de un hospital universitario desde 2005 hasta abril 2007. Estudiamos 150 pacientes con un episodio de temperatura superior a 38°C que el médico responsable decidió tratar utilizando uno de los 3 fármacos administrados en la UCI con este objetivo. Cada paciente solo se incluyó en el estudio una vez. La decisión de tratar fue evaluada para cada paciente basada en la repercusión clínica de la fiebre: taquipnea, taquicardia, cambios en la presión arterial y aumento de la producción de dióxido de carbono o del consumo de oxígeno. El tratamiento antipirético utilizado de forma habitual en nuestra unidad para tratar la fiebre es paracetamol 1.000 mg, metamizol 2.000 mg y dexketoprofeno 50 mg, todos ellos administrados vía infusión endovenosa durante 30 minutos. Un comité de ética de nuestro hospital aprobó el estudio sin necesidad de consentimiento informado. Las siguientes variables fueron monitorizadas basalmente (en el momento previo al inicio del tratamiento) y 30, 60 y 120 minutos después de la infusión del fármaco: temperatura axilar, presión arterial sistólica, diastólica y media (PAM), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de oxígeno (SaO₂) por pulsioximetría. La temperatura fue monitorizada 180 minutos después de la infusión del fármaco para determinar un descenso de al menos 1°C. La presión arterial se midió mediante sistema invasivo en aquellos pacientes que disponían del mismo, mediante catéter arterial radial o femoral y mediante sistema no invasivo con esfigmomanómetro digital de brazo, en los demás. No se modificó el sistema de medición de la presión para un mismo paciente a lo largo de las distintas mediciones. Se recogió el volumen de diuresis desde el momento basal hasta los 120 minutos. Se registraron los requerimientos de fármacos vasopresores, vasodilatadores y de fluidoterapia antes del tratamiento y durante los 120 minutos posteriores a la infusión. Se registró también el SAPS II⁹ al ingreso así como el

Tabla 1 Características de los pacientes en situación basal y por grupo de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

| | Todos (n = 150) | Paracetamol (n = 50) | Metamizol (n = 50) | Dexketoprofeno (n = 50) | p |
|----------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|-------------------------|----|
| Edad (media años \pm DE) | 58 \pm 16 | 54 \pm 18 | 62 \pm 15 | 58 \pm 16 | ns |
| SAPS II | 42,4 \pm 13,4 | 43,8 \pm 14,9 | 41,7 \pm 13,3 | 41,7 \pm 12,0 | ns |
| Sexo: H/M | 102/48 | 34/16 | 40/10 | 28/22 | ns |
| Ventilación mecánica | 123 (82%) | 41 (82%) | 38 (76%) | 44 (88%) | ns |
| Motivo de ingreso | | | | | |
| Neumonía | 35 (23%) | 12 (24%) | 12 (24%) | 11 (22%) | ns |
| Neurológico | 44 (29%) | 14 (28%) | 16 (32%) | 14 (28%) | ns |
| Cardiovascular | 16 (11%) | 5 (10%) | 7 (14%) | 4 (8%) | ns |
| Cirugía abdominal | 37 (25%) | 10 (20%) | 10 (20%) | 17 (34%) | ns |
| EPOC-Asma reagudizados | 3 (2%) | 2 (4%) | 0 (0%) | 1 (2%) | ns |
| Otros | 15 (10%) | 7 (14%) | 5 (10%) | 3 (6%) | ns |

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; H: hombre; M: mujer; ns: no significativa; SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

motivo de ingreso y la necesidad de ventilación mecánica en el momento del estudio.

El tamaño de la muestra calculado para detectar un descenso de 1° C en la temperatura fue de 50 pacientes por grupo, con un error tipo I del 5% ($\alpha = 0,05$) y un poder del 80% ($\beta = 0,20$). Los pacientes fueron incluidos en el estudio hasta completar los 50 asignados a cada grupo. Las variables cuantitativas fueron analizadas con análisis de varianza (ANOVA) y las variables categóricas mediante test de chi cuadrado. Se utilizó ANOVA de 2 factores con el procedimiento GLM (modelo lineal general). Los factores fueron: tiempo (inicio del estudio, 30, 60 y 120 minutos), tratamiento (paracetamol, metamizol y dexketoprofeno) y su interacción, que contestaría a la pregunta de si la evolución de los tratamientos a lo largo del seguimiento fue diferente. Se realizó análisis post-hoc cuando fue necesario. Además utilizamos ANOVA para comparar el descenso de la PAM con cada tratamiento desde el momento basal hasta los 120 minutos. La significación estadística se fijó en el 0,05. El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 14.0.1), SPSS Inc. Chicago, IL

Resultados

De los 150 pacientes estudiados, 102 fueron hombres (68%) y 48 mujeres (32%). La media de edad fue de 58 \pm 16 (rango 19-86) años. El SAPS II fue 42,4 \pm 13,4. Cada grupo (paracetamol, metamizol y dexketoprofeno) incluyó 50 pacientes. Las características demográficas se muestran en la tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna de estas variables. Todos los pacientes incluidos en el estudio concluyeron el mismo.

Temperatura

Observamos un descenso significativo en la temperatura de al menos 1° C después de 180 minutos en 38 pacientes tratados dexketoprofeno (76%), en 36 tratados con metamizol (72%) y en 20 (40%) con paracetamol ($p < 0,001$). En el 37% de los pacientes estudiados no se observó descenso de al menos 1° en la temperatura después de 180 minutos. La figura 1

muestra el descenso medio en la temperatura en cada grupo en los 4 momentos de tiempo y la tabla 2 recoge la media y desviación estándar del descenso de la temperatura para cada fármaco y en cada uno de los momentos estudiados. Se observó un descenso significativo de la temperatura a lo largo del tiempo, pero no hubo interacción de los 3 diferentes tratamientos a lo largo del tiempo, es decir, no hubo ningún tratamiento que bajara más la temperatura que los demás en ninguno de los periodos estudiados.

Hemodinámica

Las variables sistémicas hemodinámicas se muestran en la tabla 2 expresadas como media y desviación estándar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a presión arterial media, saturación de oxígeno por pulsioximetría y frecuencia cardíaca a lo largo de los periodos de tiempo estudiados y para cada fármaco antipirético. Así mismo, tampoco hubo diferencias en cuanto al volumen de diuresis recogido durante el periodo de estudio entre los distintos tratamientos. La figura 2 muestra la evolución de la PAM \pm la desviación

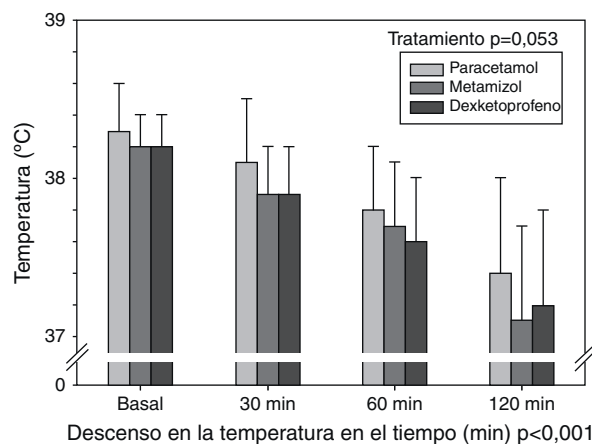


Figura 1 Media y desviación estándar de la temperatura en situación basal y a los 30, 60 y 120 minutos de cada tratamiento.

Tabla 2 Temperatura axilar, presión arterial media, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno por pulsioximetría en el momento basal, a los 30, 60 y 120 minutos y volumen de orina desde el momento basal hasta los 120 minutos

| | Paracetamol | | | | Metamizol | | | | Dexketoprofeno | | | |
|----------------------|--------------|--------------|-------------|---------------|---------------|--------------|-------------|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
| | Basal | 30 min. | 60 min. | 120 min. | Basal | 30 min. | 60 min. | 120 min. | Basal | 30 min. | 60 min. | 120 min. |
| Ta (°C) | 38,3 ± 0,3 | 38,1 ± 0,4 | 37,8 ± 0,4 | 37,4 ± 0,6 | 38,2 ± 0,2 | 37,9 ± 0,3 | 37,7 ± 0,4 | 37,1 ± 0,6 | 38,2 ± 0,2 | 37,9 ± 0,3 | 37,6 ± 0,4 | 37,2 ± 0,5 |
| PAM (mmHg) | 83,8 ± 12,9 | 77,7 ± 11,9 | 76,0 ± 11,8 | 75,3 ± 13,8 | 87,6 ± 13,0 | 79,8 ± 10,6 | 75,0 ± 11,2 | 72,7 ± 11,6 | 87,4 ± 12,6 | 78,4 ± 10,1 | 73,1 ± 10,3 | 70,6 ± 11,7 |
| FC (lpm) | 104,7 ± 23,2 | 101,5 ± 22,7 | 99,9 ± 22,7 | 96,9 ± 22,4 | 102,68 ± 19,6 | 100,0 ± 18,8 | 98,0 ± 17,3 | 94,3 ± 16,8 | 103,1 ± 19,6 | 100,2 ± 17,9 | 98,0 ± 18,8 | 93,2 ± 16,7 |
| SaO ₂ (%) | 96,8 ± 2,7 | 97,0 ± 2,4 | 97,4 ± 2,6 | 97,2 ± 2,6 | 97,0 ± 2,3 | 97,0 ± 2,1 | 97,2 ± 2,2 | 97,2 ± 2,1 | 97,9 ± 2,1 | 98,0 ± 1,7 | 98,1 ± 1,5 | 98,0 ± 1,7 |
| Vol. orina (ml) | | | | 140,6 ± 114,9 | | | | 116,7 ± 82,6 | | | | 104,7 ± 66,4 |

Todos los valores están expresados en media ± desviación estándar. p no significativa para todas las variables estudiadas.
 FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; min: minutos; PAM: presión arterial media; SaO₂: saturación de oxígeno; Ta: temperatura axilar; Vol. orina: volumen de orina.

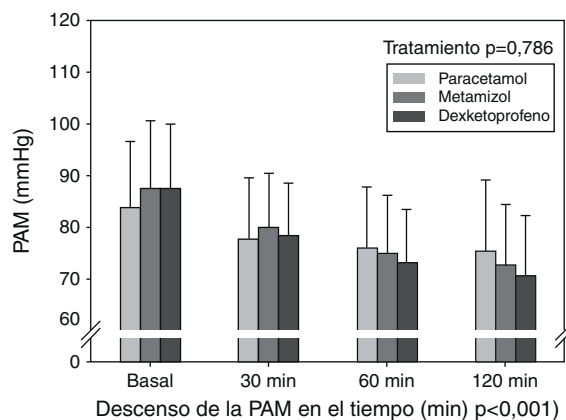


Figura 2 Media y desviación estándar de la PAM en situación basal y a los 30, 60 y 120 minutos de cada tratamiento.

estándar en los 4 periodos de tiempo observados (basalmente, a los 30, 60 y 120 minutos) en cada uno de los 3 grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en ningún punto de tiempo. Se observó un descenso significativo de la PAM a lo largo del tiempo y hubo una interacción de los 3 diferentes tratamientos en el tiempo. La figura 3 muestra la media del descenso de la PAM en cada grupo. Después de 120 minutos, el descenso medio de la PAM fue de $8,5 \pm 13,6$ mmHg con paracetamol, $14,9 \pm 11,8$ mmHg con metamizol y $16,8 \pm 13,7$ mmHg con dexketoprofeno ($p = 0,005$). El análisis post-hoc mostraba que el descenso en la PAM en el grupo de paracetamol fue menor que en los grupos de metamizol y dexketoprofeno, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de metamizol y dexketoprofeno.

Treinta y nueve de los 150 pacientes (26%) estaban recibiendo vasoconstrictores durante el episodio febril: 15 (38,5%) en el grupo de paracetamol, 9 (23%) en el grupo de metamizol y 15 (38,5%) en el grupo de dexketoprofeno. De los 39 pacientes, uno en el grupo de paracetamol llevaba adrenalina, uno en el grupo metamizol llevaba dopamina y todos los demás llevaban noradrenalina a la dosis necesaria para mantener una presión arterial media superior a

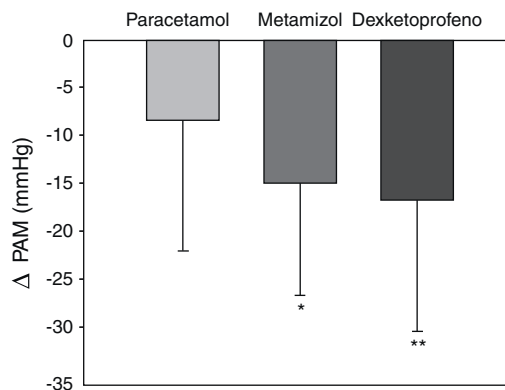


Figura 3 Media y desviación estándar del cambio de la PAM entre el momento basal y después de 120 minutos. Diferencias entre paracetamol y metamizol (*) y paracetamol y dexketoprofeno (**) fueron estadísticamente significativas ($P = 0,005$).

65 mmHg. Después de iniciar el tratamiento antipirético, 10 de 15 (66%) pacientes tratados con paracetamol, incluyendo el paciente tratado con adrenalina, tuvieron que incrementar la dosis de vasoconstrictores. Siete de los 9 (77%) del grupo metamizol y 12 de 15 (80%) del grupo dexketoprofeno necesitaron incrementar la dosis de noradrenalina. Se inició tratamiento vasopresor para mantener una adecuada tensión arterial sistémica en 7 pacientes: 1 en el grupo de paracetamol, 2 en el de metamizol y 4 en el de dexketoprofeno. Veintiocho de los 150 pacientes (18,7%) estaban recibiendo vasodilatadores en infusión continua con nitroprusiato o labetalol: 10 (35,7%) en el grupo de paracetamol, 11 (39,3%) en el grupo de metamizol y 7 (25%) en el grupo de dexketoprofeno. Se necesitó bajar la dosis de vasodilatadores en 6 de los 10 (60%) pacientes con paracetamol, 9 de los 11 (81,8%) con metamizol y 5 de los 7 (71,4%) con dexketoprofeno. En 7 de los pacientes que estaban recibiendo vasodilatadores, el tratamiento tuvo que ser suspendido: 3 en el grupo paracetamol, 3 en el grupo metamizol y uno en el grupo dexketoprofeno. En ningún de estos pacientes se necesitó iniciar tratamiento vasoconstrictor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de incremento de vasoconstrictores ni de descenso de vasodilatadores entre los grupos y en todos los pacientes el objetivo fue mantener una presión arterial media por encima de 65 mm Hg.

Quince de los 150 pacientes (10%) requirieron tratamiento con fluidos mientras recibieron el tratamiento antipirético para evitar una caída excesiva en la presión arterial. Cuatro pacientes del grupo paracetamol, 5 del grupo metamizol y 6 del grupo dexketoprofeno necesitaron administración de una carga de 250 a 500 cc de cristaloides, administrada durante 30 minutos tras detectarse el descenso de la presión arterial.

Veinte pacientes presentaron insuficiencia renal aguda y necesitaron hemodiálisis antes del tratamiento antipirético: 8 en el grupo de paracetamol, 5 en el de metamizol y 7 en el de dexketoprofeno. Después del tratamiento antipirético, un total de 5 pacientes más requirieron hemodiálisis: 4 en el grupo de paracetamol y uno en el de dexketoprofeno. Ninguno de los pacientes estudiados estaba conectado al sistema de diálisis mientras se realizó el estudio.

Discusión

Nuestros principales hallazgos en este estudio observacional fueron que el paracetamol pareció ser el mejor de los 3 fármacos estudiados en términos de menor disminución de la PAM. Sin embargo, el paracetamol solo fue capaz de disminuir la temperatura al menos un grado a los 180 minutos, en menos de la mitad de los pacientes. Estos hallazgos sugieren que podría ser el fármaco de elección en el tratamiento de un episodio febril cuando el paciente está hemodinámicamente inestable aunque sea improbable alcanzar un descenso significativo de la temperatura. En pacientes con situación hemodinámica estable, el metamizol o el dexketoprofeno podrían ser la primera elección para reducir la temperatura debido a su mayor porcentaje de éxito comparado con el paracetamol. En aquellos pacientes en los que no descendió la temperatura (37%), no sabemos cuál hubiera

sido la evolución sin la administración de tratamiento antipirético.

Aunque las medidas físicas de enfriamiento son efectivas en disminuir la temperatura de la piel cuando los mecanismos fisiológicos de termorregulación están alterados, son medidas que no disminuyen la temperatura del centro termorregulador y pueden incrementar el malestar y el estrés metabólico en pacientes febriles no sedados¹⁰.

Realizamos el estudio con 3 fármacos usados habitualmente: paracetamol, metamizol y dexketoprofeno. Algunos estudios en la literatura comparan cambios en la temperatura y efectos hemodinámicos de fármacos usados en el tratamiento de la fiebre. El efecto antipirético de metamizol y paracetamol ha sido descrito previamente¹¹⁻¹⁵. Poblete et al.¹⁴ observaron que paracetamol y metamizol no producían un descenso en la temperatura clínicamente significativo en pacientes críticos con fiebre, comparado con medidas físicas de enfriamiento. Sin embargo, Gozzoli et al.¹⁶ compararon los mismos fármacos metamizol, paracetamol y medidas físicas en el tratamiento de la fiebre y observaron que los 3 tratamientos disminuían igualmente la temperatura. Como en nuestro estudio, estos autores concluyen que metamizol no debería ser considerado el antipirético de primera elección en pacientes inestables hemodinámicamente y debería preferirse el paracetamol. Las conclusiones discordantes entre los estudios de Poblete y Gozzoli, son probablemente debidas al pequeño número de pacientes estudiados en cada grupo, 20 en el primero y 30 en el segundo. Oborilová et al.¹¹ estudiaron 254 episodios febriles, principalmente en pacientes hemato-oncológicos, tratados con metamizol, diclofenaco y paracetamol. Encontraron que todos los fármacos tenían un efecto antipirético significativo, pero que metamizol fue mejor que paracetamol en mejorar el malestar asociado a la fiebre. Este estudio sin embargo, no incluía pacientes críticos y por otro lado, al tratarse de pacientes hemato-oncológicos, las alteraciones inmunes por el propio tumor o por el tratamiento asociado, pudieron tener influencia en el valor de la temperatura.

En nuestro estudio, encontramos que los 3 fármacos inducían un descenso en la PAM. De 39 pacientes que estaban recibiendo tratamiento vasoconstrictor, un alto porcentaje en cada grupo requirió incremento de la dosis del mismo y en 7 pacientes se tuvo que iniciar tratamiento vasoconstrictor. Del total de 28 pacientes que estaban recibiendo vasodilatadores, la dosis de los mismos tuvo que ser disminuida en una alta proporción de pacientes y suspendida en 7 de los 28 pacientes. En este grupo de pacientes, el efecto hipotensor de los fármacos antipiréticos pudo haberse magnificado por la infusión concomitante de un fármaco vasodilatador. Sin embargo, al tratarse de un porcentaje bajo de pacientes, distribuidos homogéneamente en todos los grupos de tratamiento, especulamos que este efecto es poco relevante en el resultado final. A pesar de estos cambios hemodinámicos, el volumen de diuresis no se modificó durante los 120 minutos del seguimiento. Estos resultados son comparables con otros en los que el metamizol había mostrado un descenso significativo de la PAM comparado con el paracetamol. Utilizando metamizol, ketorolaco y paracetamol como tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes críticos, Avellaneda et al.¹⁷ observaron un descenso en la presión arterial radial en los 3 grupos de tratamiento, mientras que

Hoigne et al.¹⁸ reportaron un descenso significativo en la presión sistólica en pacientes tratados con metamizol.

Cruz et al.¹⁵ también describieron un descenso en la PAM y en otras variables hemodinámicas después de la administración de metamizol o paracetamol en 60 pacientes con fiebre. En el caso de la hipotensión inducida por metamizol esta se explicaba por el efecto relajante sobre las células de músculo liso, lo cual induce vasodilatación periférica¹⁶.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, el diseño del estudio. Al tratarse de un estudio observacional y no aleatorizado ni enmascarado, hace que los resultados no sean concluyentes. La elección del tratamiento antipirético basada en la decisión del médico responsable, puede haber introducido un sesgo de selección fármaco-paciente. Segundo, al no haber comparado los efectos de los 3 fármacos con medidas físicas de enfriamiento como se ha hecho en otros estudios, las comparaciones son limitadas. Tercero, nosotros registramos la temperatura axilar pero no la temperatura central, que solo registramos de forma rutinaria en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos una o 2 veces al día. Cuarto, el American College of Critical Care Medicine y la Infectious Diseases Society of America consideran fiebre como temperatura superior a 38,3° C¹⁹. En nuestra UCI, sin embargo, tratamos pacientes con temperatura de 38° C o superior y repercusión clínica. Nuestro estudio refleja solo nuestra práctica clínica diaria. Quinto, la dosis administrada no se calculó en función del peso corporal y la dosis estándar prescrita pudo haber influido en los resultados. Sexto, no registramos medidas en referencia al dolor. En nuestra UCI, los pacientes bajo ventilación mecánica reciben sedación y analgesia para mantener una Ramsay Sedation Scale²⁰ entre 2 y 3. En nuestro estudio, 123 pacientes estaban en ventilación mecánica en el momento del episodio febril, pero no disponemos de datos específicos sobre la situación de dolor de los pacientes incluidos por lo que no podemos descartar el efecto hemodinámico del dolor.

No queda claro si la fiebre es en sí misma beneficiosa o dañina^{4,21}. Hay datos de estudios en animales con infección que afirman que la fiebre es beneficiosa y no hay evidencia de que la administración de antipiréticos modifique la mortalidad¹. La fiebre complementa la defensa inmunológica del huésped frente a la infección²² y activa algunos parámetros de la función inmune: activación de células T, producción de citoquinas y anticuerpos y función de neutrófilos y macrófagos²³. Por otro lado, una elevada temperatura corporal puede estar asociada con numerosos efectos deletéreos como el incremento del gasto cardíaco, el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono. Estos cambios pueden ser mal tolerados por pacientes críticos con limitada reserva cardiopulmonar²⁴. Los efectos negativos hemodinámicos y metabólicos de la fiebre son particularmente indeseables si existe una afectación cardíaca previa o en una situación clínica de sepsis en la cual la función miocárdica está deprimida²⁵. Además, durante o después de un periodo de isquemia cerebral o trauma, la hipertermia incrementa de forma notable el grado de daño neuronal resultante²⁶. Todos estos datos sugieren que el tratamiento de un episodio febril debe ser evaluado individualmente teniendo en cuenta los beneficios y los posibles efectos secundarios²⁷.

En resumen, el dexketoprofeno y el metamizol tuvieron un mejor efecto antipirético a las dosis estudiadas,

pero un peor perfil hemodinámico. Por el contrario, el paracetamol, mostró un estatus hemodinámico más estable pero menor perfil antipirético. Las características de cada paciente deberían ser tenidas en cuenta cuando se prescribe un agente antipirético para evitar la inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios con un diseño aleatorizado, para poder establecer resultados concluyentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003;7:221-5.
- Marik PE. Fever in the ICU. *Chest*. 2000;117:855-69.
- Cunha BA, Shea KW. Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:185-209.
- Styrt B, Sugarman B. Antipyresis and fever. *Arch Intern Med*. 1990;150:1589-97.
- Viel E, Langlade A, Osman M, Bilbault P, Eledjam JJ. Propacetamol: from basic action to clinical utilization. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1999;18:332-40.
- Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:245-62.
- Cabré F, Fernández MF, Calvo L, Ferrer X, García ML, F Mauleón D. Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:35-10S.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*. 2006;26:517-28.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-63.
- Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, Vuong K, Bastanmehr H, Kim JS, et al. The effects of physical treatment on induced fever in humans. *Am J Med*. 1999;106:550-5.
- Oborilová A, Mayer J, Pospisil Z, Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac and propacetamol. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:608-15.
- Armellini PA. Study comparing the antipyretic potency of diclofenac potassium and dipyron magnesium in children. *Invest Med Int*. 1984;11:126-9.
- Cedrato AE, Passarelli I, Cimollini L, Maccarone H. Comparison of the antipyretic effect of a single dose of dipyron, paracetamol and diclofenac resinate. A multicenter clinical trial. *Medicina*. 1989;49:635-6.
- 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.
- Cruz P, Garutti I, Díaz S, Fernández-Quero L. Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2002;49:391-6.
- Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism,

- hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30:401-7.
17. Avellaneda C, Gómez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, De la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17:85-90.
 18. Hoigné R, Zoppi M, Sollberger J, Hess T, Fritschy D. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl.* 1986;19:189-95.
 19. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36:1330-49.
 20. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ.* 1974;2:656-9.
 21. Niven DJ, Leger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the Critically Ill: A Review of Epidemiology, Immunology, and Management. *J Intensive Care Med.* 2011. Mar 25.
 22. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JB, Kuliszewski M, Post M, Slutsky AS. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med.* 1994;22:914-21.
 23. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, Atkins E, Durum SK. Fever and immunoregulation: III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral response. *J Exp Med.* 1983;157:1229-38.
 24. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:811-6.
 25. Haupt MT, Rackow EC. Adverse effects of febrile state on cardiac performance. *Am Heart J.* 1983;105:763-8.
 26. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke.* 1998;29:529-34.
 27. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med.* 2009;37:S273-8.