

Universidad Privada de Tacna

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**"EFECTOS ANTIPIRÉTICOS Y HEMODINÁMICOS DEL
PARACETAMOL Y METAMIZOL EN PACIENTES CRÍTICOS DEL
HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD TACNA 2012"**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

Presentado por:

BACHILLER SHANERY NORMA GONZÁLES VARGAS

Tacna - 2012

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I.- EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1.- Fundamentación del Problema.....	8
1.2.- Formulación del Problema.....	11
1.3.- Objetivos de la Investigación.....	11
1.4.- Objetivo General.....	11
1.5.- Objetivos Específicos.....	12
1.6.- Justificación.....	12
1.7.- Glosario de términos.....	14
CAPÍTULO II.- REVISIÓN DE LA LITERATURA	
2.1.- Antecedentes de la Investigación.....	17
2.2.- Marco Teórico.....	22

**CAPÍTULO III.- HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES
OPERACIONALES**

3.1.- Hipótesis.....	39
3.2.- Variables.....	39
3.3.- Indicadores y Operacionalización de variables.....	39

CAPÍTULO IV.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.- Diseño.....	42
4.2.- Población de estudio	42
4.3.- Criterios de Inclusión.....	42
4.4.- Criterios de Exclusión.....	43
4.5.- Proceso metodológico.....	43
4.6.- Pruebas Estadísticas.....	45
4.7.- Aspectos éticos.....	46

CAPÍTULO V.- RESULTADOS

5.1.- Resultados.....	48
------------------------------	-----------

CAPÍTULO VI.- DISCUSIÓN

6.1.- Discusión.....62

CAPÍTULO VII.- CONCLUSIONES

7.1.- Conclusiones.....70

CAPÍTULO VIII.- RECOMENDACIONES

8.1.- Recomendaciones.....72

BIBLIOGRAFÍA.....73

ANEXOS.....76

RESUMEN

Objetivo: El objetivo fue estudiar los efectos antipiréticos y hemodinámicos de 2 fármacos ampliamente utilizados para tratar la fiebre en pacientes críticos.

Material y método: Diseño: Estudio prospectivo, no experimental, longitudinal de serie de casos, en una UCI de 6 camas. Pacientes: 83 pacientes que tuvieron un episodio febril (temperatura > 38.3 °C). Intervención: 35 recibieron paracetamol (1gr vía oral) y 48 metamizol (1gr vía endovenoso). Se determinaron la temperatura axilar, presión arterial media, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno en situación basal y a los 30, 60 y 120 minutos tras la administración del fármaco. La diuresis y las necesidades de tratamiento inotrópico durante el tratamiento también se registraron.

Resultados: Observamos que 3 pacientes (8.6%) tratados con paracetamol y 7 tratados con metamizol (14.6%) tuvieron un descenso de la temperatura de al menos 1°C después de 120 minutos. Sin embargo, no existe diferencia significativo en el descenso de temperatura de al menos 1°C después de 120 minutos ($p = 0.406$). A los 120 minutos, la media del descenso de la presión arterial media fue de 6.39 mmHg \pm 10.01 mmHg con metamizol y 1.06 mmHg \pm 6.92 mmHg con paracetamol.

Conclusiones: Ambos fármacos tienen efecto antipirético relativo en pacientes críticos, a las dosis estudiadas. Aunque los 2 fármacos redujeron la tensión arterial media, la reducción con metamizol fue más pronunciada.

Palabras clave: antipirético, fiebre, hemodinamia, metamizol, paciente crítico, paracetamol.

ABSTRACT

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

Methods: Design and setting: prospective, non-experimental, longitudinal case series, in a 6-bed ICU. Patient population: We studied 83 patients who had a febrile episode (temperature >38.3 °C). Interventions: 35 received oral paracetamol (1 gr.) and 48 intravenous metamizol (1gr.). Body temperature, 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. Diuresis and the need for inotropic treatment during treatment were also recorded.

Results: We observed that three patients (8.6%) treated with paracetamol and seven patients treated with metamizol (14.6%) had a decrease in temperature of at least 1 °C after 120 minutes. However, there is no significant difference in the temperature decrease of at least 1 °C after 120 minutes ($p = 0.406$). After 120 minutes, the mean decrease in mean arterial pressure was 6.39 ± 10.01 mmHg with metamizol and 1.06 ± 6.92 mmHg with paracetamol.

Conclusions: Both drugs have antipyretic effect relative critical patients at the doses studied. Although the two drugs reduced mean arterial pressure, the reduction with metamizol was more pronounced.

Keywords: antipyretic, fever, hemodynamics, metamizol, critical patient, paracetamol.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es un síntoma común en enfermos en estado crítico y su aparición en pacientes sépticos ocurre en un 90%. Un episodio febril puede ser debido a múltiples causas sean estas infecciosas o no infecciosas. En relación a las causas infecciosas más frecuentes podemos señalar a la neumonía, sinusitis y por bacteriemia primaria o relacionada con el uso de catéteres, En cambio, entre las causas no infecciosas destacan las neoplasias, los fármacos, las transfusiones y las reacciones alérgicas (1)(2)(3).

El manejo inicial de la fiebre incluye el estudio y la identificación de su causa y posteriormente el tratamiento, que consiste en la administración de fármacos antipiréticos. Los fármacos antipiréticos son efectivos con el objetivo de producir el descenso de la temperatura, pero pueden tener también efectos secundarios importantes (1)(4).

Hoy en día, existen distintas medidas para el tratamiento de la fiebre, estas incluyen dos tipos de tratamiento: farmacológicas (mediante el uso de fármacos antiinflamatorios y antipiréticos no esteroideos - AINES) y las no farmacológicas como el enfriamiento corporal o llamados medios físicos de enfriamiento. (5) Dichos fármacos no deben ser administrados de forma rutinaria en los pacientes en general si es que no se tiene definida la causa y sobretodo en aquellos pacientes en estado crítico hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por el contrario, los riesgos y beneficios deben ser evaluados en cada episodio febril. (1)(4).

El metamizol y el paracetamol son dos fármacos de la familia de los AINE que se han utilizado desde hace mucho tiempo y eficazmente para el tratamiento de la fiebre. Actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y de esta manera interfieren con el efecto de las mismas sobre el hipotálamo. (5)(6). Sin embargo,

el uso de ambos fármacos no están exentos de efectos hemodinámicos adversos que pueden deteriorar el estado general de los pacientes en especial en los casos donde existe una situación de inestabilidad hemodinámica previa como la presencia de hipotensión arterial y shock (7)(8).

Por lo expuesto, a pesar del amplio uso de paracetamol y metamizol, existen pocos trabajos que investiguen el efecto hemodinámico de los mismos en pacientes críticamente enfermos; por ello el objetivo de este estudio es comparar los efectos antipiréticos y hemodinámicos de estos dos fármacos: el metamizol y el paracetamol que se utilizan para el tratamiento de la fiebre en pacientes críticamente enfermos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.- EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.- Fundamentación del Problema

La fiebre en general, es la elevación de la temperatura corporal por encima de la variación circadiana normal, como consecuencia de cambios en el centro termorregulador de la región anterior del hipotálamo. (2).

La fiebre, es considerado un síndrome clínico caracterizado por la elevación de la temperatura corporal, que incluye además síntomas y signos circulatorios como taquicardia, hipotensión y la presencia de soplos cardíacos sistólicos; también la aparición de signos respiratorios como taquipnea, disnea y polipnea; signos digestivos como lengua saburral, náuseas, anorexia, sensación de plenitud gástrica y sed excesiva; entre los signos neurológicos destacan astenia, inapetencia, cefalea, sudoración, quebrantamiento, escalofríos y en algunos casos, delirio y convulsiones. (9).

El estado febril se debe a la respuesta de nuestro organismo frente a diferentes agentes nocivos, en especial los microorganismos invasores que pueden ser de origen bacteriano, viral o micótico. Luego de la invasión tisular estas generan una respuesta inflamatoria con liberación de los mediadores inflamatorios por las células inflamatorias, donde se destaca la formación y liberación de citoquinas como la Interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y por otro lado la liberación de las Prostaglandinas (PGs) que actúan como potentes pirógenos. Los antipiréticos actuarían inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa fundamental en la síntesis de prostaglandinas en el sitio de

la inflamación ó muchos fármacos actúan también directamente sobre el centro termorregulador, de esta manera disminuyendo el nivel de la temperatura corporal. (5)(6)

Sin embargo, los antipiréticos usados para el control de la temperatura pueden afectar también el tono vascular de forma directa o indirecta modulando la respuesta vascular a diferentes mediadores hormonales o neurales, siendo responsables también de los cambios hemodinámicos por efecto de los antipiréticos.

En general, la inhibición de la producción de prostaglandinas (PG) endógenas produce efectos hemodinámicos leves, debido a una reducción equilibrada de la síntesis de PGs con acción vasodilatadora o vasoconstrictora; por lo que el uso de los antipiréticos deben ser indicados con precaución en aquellas situaciones clínicas donde se trata de mantener la estabilidad hemodinámica, como es en las situaciones de shock (7)(8).

En estos casos, se ha demostrado que las PG potencian la actividad nerviosa simpática y aumentan los niveles de noradrenalina (NA) de modo que la inhibición de su producción por parte de los antipiréticos puede exacerbar las alteraciones hemodinámicas que muchas veces presentan los pacientes críticamente enfermos (8)(9).

El metamizol y el paracetamol se han utilizado de forma eficaz en el tratamiento de la fiebre (7)(8). En los pacientes con una situación de inestabilidad hemodinámica previa o una pobre reserva cardio-respiratoria, los efectos adversos de ambos fármacos pueden empeorar. A pesar del amplio uso de los AINEs existen pocos trabajos que investiguen el efecto hemodinámico de los mismos en pacientes

críticamente enfermos; sobretodo en este grupo vulnerable que por su condición presenta inestabilidad hemodinámica y que hace más difícil el tratamiento de la fiebre. (8)(9).

1.2.- Formulación del Problema

¿Qué efectos antipiréticos y hemodinámicos se producen con el uso del paracetamol y metamizol en pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital III "Daniel A. Carrión" EsSalud Tacna 2012?

1.3.- Objetivos

1.3.1.- Objetivo General

Determinar los efectos antipiréticos y hemodinámicos del paracetamol y metamizol en pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital III "Daniel A. Carrión" EsSalud Tacna 2012.

1.3.2.- Objetivos Específicos

- a) Comparar los efectos antipiréticos de metamizol y paracetamol en pacientes críticos en la UCI del Hospital III "Daniel A. Carrión" 2012.
- b) Comparar el efecto hemodinámicos de metamizol y paracetamol en pacientes críticos en la UCI del Hospital III "Daniel A. Carrión" 2012.

1.4.- Justificación

Aunque la reacción febril conlleva una serie de manifestaciones incómodas, se ha determinado que la elevación de la temperatura cumple una función protectora y potencia la respuesta inmunológica, además que contiene raíces adaptativas y filogenéticas. (2).

Pero por otro lado, se ha asociado con un número importante de efectos adversos siendo los más importantes el aumento del gasto cardíaco, taquicardia, aumento del metabolismo basal y del consumo de oxígeno, la producción de CO₂ y finalmente el gasto energético total, lo cual puede ser contraproducente en situaciones en las que la oferta está comprometida. (5)(6).

Estos efectos hemodinámicos y metabólicos se han demostrado que son mal tolerados en pacientes con reserva cardiorrespiratoria limitada (3) y en aquellos que han sufrido un accidente cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico (4,5), en especial en los pacientes con insuficiencia cardíaca y en los casos de injuria neuronal aguda severa (traumática e isquémica, global o focal) en la

que las posibilidades de recuperación del enfermo se ve disminuida en presencia de elevaciones de la temperatura corporal. (7)(8).

La terapia antipirética está justificada, al menos en teoría, si el coste metabólico de la fiebre supera su beneficio fisiológico, y si el tratamiento proporcionado alivia los síntomas sin afectar negativamente el curso de la enfermedad febril, y/o si los efectos adversos de la terapia con uso de antipiréticos son sensiblemente inferiores a sus efectos beneficiosos. (9).

Desafortunadamente, los médicos han sostenido durante mucho tiempo la validez de estas proposiciones como justificación para la terapia antipirética ya que existen muy pocas observaciones experimentales que apoyen a cualquiera de estos argumentos. El presente estudio ha sido diseñado para evaluar la eficacia de la terapia antipirética y comparar sus efectos hemodinámicos en los pacientes con fiebre en estado crítico utilizando dos fármacos para dicho fin, aunque se reconoce que la potencia de los medicamentos y su vía de administración, pueden influir en los resultados.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- 1) ***Afebril ó apirexia:*** Sin temperatura elevada.

- 2) ***Agente antipirético:*** Estos fármacos generalmente disminuyen el umbral de detección térmica del centro termorregulador del hipotálamo.

- 3) ***Antipiresis:*** Tratamiento para reducir o aliviar la fiebre.

- 4) ***APACHE II:*** Siglas de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, un sistema de clasificación de la gravedad de las enfermedades en pacientes de cuidados intensivos. Se basa en una puntuación obtenida a partir de la evaluación de 12 variables fisiológicas, la edad y el estado de salud previo del paciente.

- 5) ***Distermia:*** Síndrome subjetivo de fiebre sin hipertermia, de observación frecuente en sujetos con distonía neurovegetativa.

- 6) ***Estado crítico:*** Es una situación fisiológica inestable en quienes los cambios de su función orgánica pueden conducir a un grave deterioro de la función corporal normal con lesiones orgánicas irreversibles o un desenlace fatal. Se caracteriza por la necesidad de la monitorización y otra la necesidad de un tratamiento especial.

- 7) ***Fiebre:*** Elevación de la temperatura corporal por encima de la variación circadiana normal, por un desequilibrio entre la eliminación y la producción de calor.

- 8) ***Fiebre de origen desconocido o síndrome febril prolongado:*** Fiebre $\geq 38,3$ °C en varias ocasiones con duración superior a 2 semanas e incapacidad de obtener el diagnóstico después de una semana de estudio hospitalario.
- 9) ***Hemodinamia:*** Estudio de los aspectos físicos de la circulación sanguínea, incluidas la función cardíaca y fisiología vascular periférica.
- 10) ***Hiperpirexia:*** Aumento de la temperatura a un nivel igual o superior de 41 o 41.5°C.
- 11) ***Hipertermia:*** Aumento de la temperatura corporal por encima del punto de ajuste hipotalámico, debido a una disipación insuficiente de calor.
- 12) ***Inotrópico:*** Sustancia farmacológica que puede incrementar la función cardíaca, por una estimulación de la contractibilidad del miocardio.
- 13) ***Normotermia:*** Temperatura corporal normal de 37° C, la temperatura corporal media es de 36.8°C \pm 0.4.
- 14) ***Pirógenos:*** Son sustancias que producen fiebre. Los pirógenos exógenos son ajenos al huésped, mientras que los endógenos son producidos por él, en respuesta generalmente a estímulos iniciadores que suelen ser desencadenados por la infección o la inflamación.
- 15) ***Paciente en estado crítico:*** Es aquel que presenta alteraciones vitales de uno o más órganos que pone en peligro su vida, que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos, para ser sometido a vigilancia, reanimación, mantenimiento de constantes vitales y tratamiento definitivo.

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.- REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1.- Antecedentes de la investigación

a) **Cruz y colaboradores; Metamizol frente a propacetamol: estudio comparativo de los efectos hemodinámicos y antipiréticos en pacientes críticamente enfermos. Madrid (2003).** Diseñaron un estudio para comparar los efectos antipiréticos y hemodinámicos del metamizol y propacetamol administrados a pacientes críticamente enfermos que presentaban fiebre, el mismo era un estudio prospectivo y aleatorio sobre 60 pacientes ingresados en una Unidad de Reanimación que presentaban una temperatura central $>38^{\circ}\text{C}$. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: grupo M: se administraron 2 g de metamizol iv, grupo P: se administraron 2 g de propacetamol iv. En ambos grupos se midió la temperatura central (Ta), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), presión de arteria pulmonar media, presión venosa central, presión capilar pulmonar, índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) y pulmonares; y saturación venosa mixta en cuatro momentos: basal y a los 30, 60 y 120 minutos tras la administración del fármaco. Los pacientes con una disminución de la PAS hasta valores menores de 90 mmHg eran excluidos del estudio. (5)

Los resultados en los dos grupos fueron homogéneos en sus características demográficas y en los valores de Ta y hemodinámicos basales. Se observó en ambos grupos una disminución significativa de la temperatura, siendo máximo el descenso a los 120 minutos de administrado el antipirético (de $0,5^{\circ}\text{C}$ y $0,6^{\circ}\text{C}$ en el grupo metamizol y propacetamol respectivamente). En ambos grupos se observó una disminución estadísticamente significativa de la PAS, PAD, PAM,

IRVS a los 30, 60 y 120 minutos respecto a los valores basales. Un 13% en el grupo M y 6,67% en el grupo P de los pacientes tuvieron que ser excluidos del estudio por hipotensión. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en los valores de T° ni en los datos hemodinámicos en las 4 determinaciones realizadas. (5)

Las conclusiones del estudio fueron que a las dosis administradas, tanto el metamizol como el propacetamol, son eficaces en el tratamiento de la fiebre; pero presentan efectos hemodinámicos adversos que pueden ser mal tolerados en pacientes críticamente enfermos.

b) Valerio Gozzoli y colaboradores; Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. Suiza (2004). Investigaron las respuestas metabólicas, hemodinámicas e inflamatorias de los tratamientos farmacológicos y físicos destinados a reducir la temperatura corporal en los pacientes críticamente enfermos febriles. (10).

El estudio se diseñó y fue de configuración abierta, aleatorizado en una UCI quirúrgica en un hospital universitario terciario. Treinta pacientes fueron con asistencia respiratoria mecánica, sedoanalgesiados, con una temperatura de 38,5 ° C o mayor que fueron asignados aleatoriamente a recibir por vía intravenosa, metamizol, propacetamol o enfriamiento externo.

La temperatura del cuerpo y las variables metabólicas y hemodinámicas se registraron al inicio del estudio y durante las siguientes 4 horas. Las concentraciones de citocinas fueron evaluados

antes, 4 y 12 horas después del inicio de la antipiresis. La temperatura corporal disminuyó significativamente en todos los grupos de tratamiento. Metamizol indujo una disminución significativa de la presión arterial media y la producción de orina en comparación con el valor inicial y para los otros dos grupos. (10)

En relación al dosaje de la proteína C reactiva, sus valores aumentaron con el tiempo, pero en comparación con los otros grupos era significativamente menor en los pacientes que recibieron metamizol después de 4 horas. Las concentraciones de citocinas no fueron diferentes entre los tres grupos o con el tiempo, a pesar de que la interleucina 6, tendió a disminuir con el tiempo en el grupo tratado con metamizol.

Las conclusiones del estudio señalaron que Metamizol, propacetamol, y el método por enfriamiento externo, igualmente redujo la temperatura. Teniendo en cuenta los efectos hemodinámicos indeseables, metamizol no se debe considerar como fármaco de elección antipirético en pacientes inestables. Propacetamol o enfriamiento externo se debe preferir, aunque este último debe evitarse en pacientes con pocas probabilidades de tolerar el aumento de la demanda metabólica inducida por enfriamiento externo. (10).

c) Martin Boyle y colaboradores; Paracetamol induced skin blood flow and blood pressure changes in febrile intensive care patients: An observational study Intensive Care Unit Prince of Wales Hospital. Australia (2010). El objetivo era determinar la relación entre la administración del paracetamol y el flujo sanguíneo cutáneo (skBF) y la presión arterial (PA) en pacientes críticamente enfermos tratados por fiebre. El diseño fue de un estudio prospectivo, observacional. Fueron incluidos 29 pacientes adultos (17 varones y 12 mujeres), con una edad promedios de 58 ± 15 años tratados con

paracetamol enteral o intravenosa para la fiebre. El score APACHE II fue de $17,2 \pm 8,3$ y las clasificaciones de admisión fueron del 41% médicos ($n = 12$), el 31% quirúrgico ($n = 9$), y el 28% neurológica ($n = 8$). 30 voluntarios sanos sin fiebre también fueron estudiados luego de ingerir 1g de paracetamol. (11).

Los resultados principales fueron La temperatura, la presión arterial y el flujo sanguíneo cutáneo (skBF) cuya medición se realizó mediante flujometría de perfusión con Doppler láser, se registraron 15 minutos antes de la administración de paracetamol, en la administración (T0) y luego por cada 15 minutos durante 60 minutos. La conductancia vascular cutánea ($CVC = skBF / \text{presión arterial media}$) se calculó. Treinta conjuntos de datos se registraron en 29 pacientes. La temperatura en T0 fue de $38,7 \pm 0,6$ ° C. la presión arterial disminuyó durante el período de estudio, mientras que skBF y CVC fue mayor. La PA sistólica se redujo significativamente ($p <.01$) en todo momento después de la administración y fue de $90 \pm 13\%$ de T0 en 60 minutos. CVC fue de $128 \pm 48\%$ de T0 en 60 minutos. La PA sistólica se redujo en una cantidad clínicamente significativa ($\geq 15\%$) en 17 pacientes (59%) y la hipotensión fue tratada durante el 33% ($n = 10$) de los períodos de observación. La presión arterial y skBF no cambió significativamente en los voluntarios sin fiebre. Las conclusiones fueron que el paracetamol induce incrementos en el skBF de acuerdo con su acción antipirética y puede estar asociada con importantes caídas en la presión arterial en el paciente crítico. (11).

d) P. Vera y colaboradores; Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos. España (2012). El objetivo fue estudiar los efectos antipiréticos y hemodinámicos de 3 fármacos diferentes

utilizados para tratar la fiebre en pacientes críticos. El diseño del estudio fue prospectivo, observacional, en una UCI de 16 camas de un Hospital Universitario, fueron incluidos 150 pacientes que tuvieron un episodio febril (temperatura $> 38^{\circ}$ C). Fueron clasificados en 3 grupos y la intervención fue que: 50 recibieron paracetamol, 50 metamizol y 50 dexketoprofeno. (1)

Se observó 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 ($p = 0,005$). (1).

El 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. (1).

2.2.- Marco teórico

Patogenia de la Fiebre

La fiebre es una manifestación común de muchas infecciones agudas y crónicas, trastornos inflamatorios y algunas neoplasias. Solo recientemente se ha comprendido la fisiopatología de la fiebre y se han adquirido conocimientos acerca de sus objetivos en la lucha contra la infección y en la contribución con los mecanismos inmunes del huésped. (12).

Mecanismos termoregulatorios y Temperatura corporal

La temperatura corporal es mantenida por un equilibrio cuidadosamente regulado entre la producción y la pérdida de calor.

La acción de la hormona tiroidea es responsable de la generación de calorías que originan la temperatura corporal basal. Esta acción está dirigida principalmente a la regulación de la actividad de la Bomba Sodio-Potasio ATPasa en las membranas celulares. Con el clivaje del Adenosintrifosfato (ATP) durante el bombeo activo hacia el exterior del sodio intracelular se genera calor. Otros procesos importantes que contribuyen a la génesis de calor a través de los clivajes de ATP incluyen la contracción muscular y el transporte activo de aminoácidos, de carbono y lípidos en el tracto gastrointestinal. Por consiguiente la temperatura corporal central tiende a aumentar después de un ejercicio vigoroso o después de ingerir una comida. (12)

La pérdida de calor se produce principalmente por radiación y convección, en condiciones basales cuando la temperatura ambiental es inferior a la temperatura de la superficie del cuerpo. La evaporación de agua desde los pasajes respiratorios también contribuye a la pérdida de calor. Luego de un incremento en la generación de calor corporal central, como ocurre después de un ejercicio vigoroso o del ingreso en un medio ambiente caluroso (35°C), la evaporación por medio de la sudoración se convierte en el principal medio de pérdida de calor. La pérdida de calor mediante la radiación y la convección se encuentra afectada en forma directa por el flujo sanguíneo cutáneo y por la temperatura ambiental, la vasodilatación o la vasoconstricción de los vasos cutáneos ejercen un control preciso de este proceso.

Cuando la temperatura ambiente desciende se activan los mecanismos de conservación de calor, incluyendo la generación de mas calor a través de temblores y una reducción de las pérdidas mediante la vasoconstricción cutánea. En los humanos esta modificación se visualiza por la aparición de la llamada "piel de gallina" (12).

La coordinación de los mecanismos reguladores de calor implica la interacción entre la información térmica recibida desde los receptores centrales, periféricos y los centros nerviosos hipotalámicos. Estos centros funcionan como un termostato que permite una estrecha regulación de la temperatura.

Durante el día existe una variación cíclica normal de la temperatura de algunos centígrados alrededor de una temperatura media de 37°C, incluso en medios ambientes extremadamente calientes o

fríos. Las temperaturas mas bajas usualmente se registran alrededor de las 4 a 6 de la mañana y las temperaturas máximas entre las 20 y 23 horas de la noche. (12).

El área preóptica del hipotálamo contiene dos poblaciones de neuronas térmicamente sensibles que responden a los estímulos de calor o frío. Estas neuronas generan señales termorregulatorias en respuesta a la información recibida desde receptores cutáneos periféricos o receptores centrales cerebrales, en la médula espinal, en las vísceras, en los vasos sanguíneos, como también a la temperatura local del hipotálamo propiamente dicha. La acción de las dos poblaciones neuronales hipotalámicas es recíproca, de manera que un índice aumentado de descarga desde las neuronas termosensibles se acompaña de una disminución del índice de descarga desde los receptores para el frío. (12)

Cuando las neuronas sensibles al calor aumentan su índice de descarga se produce una vasodilatación cutánea con sudoración. Inversamente, cuando las neuronas sensibles al frío incrementan su índice de descarga se observará la aparición de temblores, vasoconstricción cutánea y piloerección. Las fibras nerviosas simpáticas son las responsables de vehiculizar los impulsos involucrados en la génesis de calor, las fibras parasimpáticas median las respuestas de pérdida de calor. Las drogas que afectan los sistemas nerviosos simpático o parasimpático pueden ejercer efectos secundarios sobre la temperatura corporal.

Respuestas Fisiológicas

No se debe olvidar que la fiebre es mas bien una reacción generalizada asociada a cambios en diversos sistemas. Son estos cambios los que nos indican que se esta dando la reacción. Algunas de estas manifestaciones son:

Cardiovasculares: taquicardia, lo que lleva a un incremento del gasto cardíaco, acoplado con un aumento del consumo de oxígeno. (12).

Respiratorios: aumento de la frecuencia y de la profundidad de la respiración, disnea leve.

Metabólica y endocrina: aumento del metabolismo basal en un 10 a 15% por cada grado de temperatura; catabolismo proteico y graso; y aumento de la secreción de esteroides, hormona tiroidea, hormona antidiurética. Además varía el metabolismo y absorción de ciertas drogas (23).

Gastrointestinales: reducción de la absorción intestinal de hierro y anorexia. Esta ultima se cree busca disminuir la exposición a antígenos que podrían desencadenar enfermedades autoinmunes (23).

Respuesta Antipirética endógena.

La fiebre se ve acompañada de una respuesta endocrina que incluye la liberación de una serie de péptidos antipiréticos. Algunos de estos

son: la arginina-vasopresina (AVP), la ACTH y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) (23).

De estos el más importante es la AVP que es un neurotransmisor y neuromodulador. Se sabe disminuye la temperatura pero solo en caso de fiebre y no con temperatura normal (16).

Manifestaciones de la Fiebre

Los escalofríos, que puede ser definido como una sensación de frío asociada a la mayoría de tipos de fiebre componen parte de la respuesta del sistema nervioso central al nuevo ajuste del termostato que exige una mayor producción de calor. El escalofrío intenso con piloerección que se acompaña de rechinar de dientes y tiritona intensa es frecuente en las enfermedades bacterianas. (12)

La sepsis, shock séptico, leptospirosis, endocarditis, linfomas, abscesos múltiples y otras enfermedades infecciosas de origen bacteriano pueden evidenciar como signo clínico inicial los escalofríos (12)(24).

La sudoración ocurre cuando se activan los mecanismos de disipación de calor ya sea por efecto de los antipiréticos que establecen una nueva temperatura de ajuste o la eliminación del estímulo febril. Los reflejos hipotalámicos desencadenan la sudoración y permiten disipar rápidamente el calor través de la evaporación. Las alteraciones de la conciencia y las convulsiones son frecuentes en los ancianos, en los enfermos con demencia, insuficiencia hepática y renal crónica, a veces cuando la fiebre es persistentemente alta se observa una progresión desde estados de

irritabilidad hasta delirio o bien obnubilación manifiesta que suelen desaparecer cuando remite la fiebre (12)(13).

Manejo de la Fiebre y el Síndrome Febril

La fiebre no debe tratarse de forma sistemática o rutinaria. Debe abandonarse la costumbre tan generalizada entre la población e incluso entre muchos médicos, de administrar antipiréticos nada más detectar el síndrome febril. La mayor parte de las veces la fiebre no implica ningún riesgo para el paciente y no causa síntomas importantes. En estas circunstancias, su tratamiento anula su potencial como indicador de enfermedad, con los riesgos que esto supone (12) (13).

Por otra parte la fiebre activa determinados mecanismos de defensa del cuerpo, por tanto la administración indiscriminada de antipiréticos puede interferir éstas acciones o mecanismos defensivos (12)(13).

Por tanto la fiebre debe tratarse sobre la base de unas indicaciones estrictas, que en esencia son en las siguientes condiciones: (12)(13)(16).

- Golpe de calor
- Hipertermia maligna
- Antecedentes de crisis epilépticas
- Procesos cerebrales agudos
- Cuando exista delirio febril
- Cuando se acompañe de hipotensión acentuada o cuadro de shock

- Cuando incida y afecte a pacientes con insuficiencia cardiaca o respiratoria.
- Fiebres muy elevadas en ancianos
- Cuando la fiebre sobrepase los 39 - 40°C
- Durante el embarazo
- Cuando existan trastornos mentales

Terapia antipirética

Desde la historia antigua se ha atribuido beneficio al tratamiento de la fiebre. El uso de la *Salix alba* como antipirético era común en la medicina asiria, egipcia y griega (10). Sin embargo fue hasta 1763 que Edgard Stone describe científicamente sus propiedades. Es a partir de esta planta que se deriva el ácido salicílico, precursor del ácido acetilsalicílico, mejor conocido como aspirina. Este y otros fármacos tienen la característica de que inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa cerebral y por tanto reducen la fiebre. En la actualidad, los más utilizados incluyen el acetaminofén, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. Los corticoesteroides tienen un mecanismo similar pero rara vez son usados como antipiréticos debido a su efecto inmunosupresor (14).

En general, la inhibición de la producción de prostaglandinas (PG) endógenas produce efectos hemodinámicos leves, debido a una reducción equilibrada de la síntesis de PGs con acción vasodilatadora o vasoconstrictora; por lo que los antipiréticos deben ser utilizados con precaución en aquellas situaciones clínicas donde se trata de mantener la estabilidad hemodinámica, como es en las situaciones de shock (12).

En estos casos, se ha demostrado que las prostaglandinas potencian la actividad nerviosa simpática y aumentan los niveles de noradrenalina (NA) de modo que la inhibición de su producción por parte de los antipiréticos puede exacerbar las alteraciones hemodinámicas que muchas veces presentan los pacientes críticamente enfermos (12)(14).

El avance en la inducción de hipotermia terapéutica ha permitido el advenimiento de otras formas de control de la fiebre. Existen actualmente sistemas de enfriamiento externo tal como sábanas o chalecos termorreguladores. También han sido diseñados sistemas de termorregulación intravascular que permiten un enfriamiento controlado y sostenible. Estas opciones dependen de los recursos disponibles ya que tienen un costo elevado y requieren de personal entrenado para su utilización.

Farmacología de Antipiréticos

Derivados del Para-aminofenol: Paracetamol ó Acetaminofen (N-acetil-p-aminofenol)

Es el metabolito activo de la fenacetina un analgésico derivado de la anilina. Posee efectos analgésico y antipirético muy similares a la aspirina, su acción antiinflamatoria es muy débil.

El hecho de esta débil actividad puede explicarse debido a que el acetaminofen es un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en las reacciones inflamatorias. Su mejor efecto antipirético se ve justificado por una mayor inhibición de la COX en el encéfalo. Aún

más, el fármaco en cuestión no inhibe la activación de los neutrófilos como lo hacen los otros antiinflamatorios no esteroides (14)(25)(26).

Dosis terapéuticas únicas o repetidas no tienen un efecto marcado en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio. No surgen cambios acido-básicos, ni el producto irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia que a veces se observan después de la administración de salicilato. El acetaminofen no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangría ni en la excreción de ácido úrico.

Después de ingerir el acetaminofen, este se absorbe rápidamente en el tubo gastrointestinal, su concentración plasmática llega a un máximo en 30-60 minutos y la vida media en plasma es de unas dos horas, se distribuye en todos los líquidos corporales (14)(25)(26).

Es variable su fijación a proteínas 20-50%, después de dosis terapéuticas en orina es posible identificar 90-100% del fármaco en las primeras 24 horas.

La dosis ingerible habitual de acetaminofen es de 325 a 1000 mg (650 mg por vía rectal); la dosis diaria total no debe rebasar los 4000 mg.

A dosis terapéuticas el acetaminofen suele ser bien tolerado. A veces surgen erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. El efecto colateral mas grave de la sobredosificación aguda de acetaminofen es la necrosis hepática, que depende de la dosis y que

puede ser mortal. En ocasiones también se observan necrosis tubular renal y coma hiperglucémico.

El principal antídoto es la administración del compuesto sulfhidrilo que quizás actúa reponiendo las reservas de glutatión en hígado, nos referimos a la N-acetilcisteína, este se recomienda antes de las 36 horas de ocurrido la intoxicación (12)(14)(25).

Derivados de la Pirazolona: Dipirona o Metamizol

La Dipirona ejerce su efecto analgésico por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) al actuar sobre la enzima prostaglandinsintetasa, que es la que transforma los ácidos grasos insaturados en precursores de las prostaglandinas, por lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, en el tejido nervioso, los cuales sensibilizan los receptores mecánicos y químicos al dolor. Es decir, tiene acción analgésica predominante a nivel del sistema nervioso central. Su efecto como antipirético se debe a que sus metabolitos activos penetran en el sistema nervioso central y gracias a la inhibición de la síntesis hipotalámica de prostaglandinas, produce antipirexia (14)(26).

Su efecto como antiespasmódico se debe a la disminución de la excitabilidad de los músculos lisos periféricos.

Se administra por vía oral. Se elimina preferentemente por vía urinaria y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la barrera hemato-placentaria. Tiene una analgesia mayor que el ácido acetilsalicílico y sin riesgo de lesiones digestivas ya que tiene una buena tolerancia gástrica (14)(26).

Asimismo, si se administra por vía endovenosa, se obtienen las concentraciones plasmáticas más altas a los 5 minutos, con una vida media de 15 minutos ya que se convierte rápidamente en 4-metil-amino-antipirina (4-MAA) por hidrólisis en el riñón.

Una vez en el hígado, la 4-MAA se vuelve a metabolizar por oxidación, dando lugar al metabolito 4-formil-amino-antipirina (4-AA) y por desmetilación dando lugar al metabolito 4-amino-antipirina (4-AA) a través del citocromo p450. Su efecto analgésico alcanza su pico 20 a 45 min después de la administración intravenosa y su efecto antipirético alrededor de los 30 a 60 minutos luego de su administración. Sus metabolitos activos son MAA y amino-antipirina (AA). La vida media del complejo MAA / AA es de aproximadamente 2,7 h. La excreción es predominantemente renal, excretándose el 96% por orina y el 6% por las heces (15).

Las pirazolonas son inhibidores competitivos de la cicloxigenasa. Poseen acción analgésica y antipirética en forma semejante a la aspirina y sus acciones antiinflamatorias son mayores. Este grupo de agentes puede producir una mayor incidencia de trastornos hematológicos, leucopenia, agranulocitosis, aplasia medular, y sus efectos adversos gastrointestinales son menores que los de la aspirina. Son utilizados como antiinflamatorios y antireumáticos (14)(26).

La dipirona es un derivado sintético derivado de la pirazolona. A nivel del organismo tiene un triple efecto actuando como antiinflamatorio por su acción directa sobre los tejidos, como antipirético por su acción directa sobre el SNC en hipotálamo y

como analgésico por su acción sobre el SNC en hipotálamo y periférico revistiendo el estado hiperalgésico del nociceptor, colocándolo en estado de reposo (14)(26)

Está indicado para el tratamiento del dolor intenso agudo o crónico como el dolor de la enfermedad reumática, cefalea, odontalgias o dolor tumoral, y posterior a traumatismos o cirugía. Dolores intensos debidos a espasmos de la musculatura lisa, espasmos agudos y crónicos en la región gastrointestinal, tracto biliar, riñones y vías urinarias inferiores.

Otra indicación importante de la dipirona es por su efecto antipirético, es usado para bajar la fiebre cuando otras medidas no resulten eficaces.

La dosis recomendada es en adultos: 0.5 - 1 gr/dosis cada 6 a 8 horas. La dosis máxima diaria es de 4 gr/día en mayores de 15 años.

Si se administra de forma concomitante el metamizol junto al alcohol, pueden potenciarse tanto los efectos del alcohol, como los del metamizol. Por lo que es recomendable no ingerir bebidas alcohólicas mientras se esté en tratamiento con este fármaco. Si se administra de forma concomitante el Metamizol con Ciclosporina, los niveles en sangre de Ciclosporina pueden ser reducidos, pudiendo dar lugar a la disminución de la actividad terapéutica de la misma (14)(26).

Aumento de riesgo de agranulocitosis y de efectos hematotóxicos de metotrexato por desplazamiento de proteínas y/o disminución de eliminación renal. Asociación contraindicada. Elegir otro

tratamiento respetando las reglas de prescripción siguientes: a altas dosis de metotrexato, se aconseja detener el AINE de 12 a 24 horas antes, hasta que la tasa de metotrexato vuelve a valores no tóxicos.

No se debe administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable. En caso de ser imprescindible su uso, suspéndase temporalmente la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Se describen como parte de las reacciones o efectos adversos del metamizol las siguientes: (14)

Hematológicas: anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.
Cardiovascular: hipotensión. Neurológicas: mareo, vértigo, cefalea.
Gastrointestinales: náuseas, vómitos, irritación gástrica, xerostomía.

Con la administración de metamizol, se ha descrito agranulocitosis como una reacción adversa posible, aunque de baja incidencia; por lo que es recomendable no prolongar el tratamiento durante más de 1 semana. Cuando sea necesaria su administración por más tiempo, ya sea en forma continua o intermitente, realizar controles hematológicos (14)(26).

Otros antipiréticos

Ibuprofeno:

El ibuprofeno fue el primer miembro de la familia de Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) del ácido propiónico que se utilizó en forma general. Es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, sus efectos clínicos y adversos son los mismos que los de otros AINEs.

Se absorbe rápidamente y pasa por una fase de metabolismo hepático, y sus metabolitos se excretan por los riñones. La semivida es de unas 2 horas.

Se ha ampliado su uso como antipirético en niños, encontrándose estudios que demuestran un efecto semejante e incluso superior al paracetamol probablemente debido a su prolongado efecto clínico (6 a 8 horas).

Los efectos adversos más comúnmente reportados son las reacciones gastrointestinales como las náuseas y el dolor epigástrico (5-15% de pacientes).

La dosis recomendada es de 200-400 mg cada 4 a 6 horas (14).

Naproxeno:

Este fármaco es un AINE también derivado del ácido propiónico, inhibidor no selectivo de la COX, se absorbe totalmente, presentando en 2 a 4 horas su mayor concentración en plasma. La semivida puede variar siendo de 14 horas aproximadamente en personas jóvenes y aumentar en ancianos. Los metabolitos se excretan casi por completo en la orina.

Dentro de sus efectos adversos comunes están los típicos efectos gastrointestinales, así como sobre el sistema nervioso como cefalea, vértigos y mareos en un 3 - 9 % de los pacientes.

Se recomienda una dosis de 250 mg cuatro veces al día o 500 mg 2 veces al día (14).

Nimesulide:

Este fármaco es un AINE perteneciente a la familia denominada sulfonanilida, que en comparación con otros AINEs posee un alto grado de inhibición selectiva de la COX-2.

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando al cabo de 1-2 horas su concentración máxima, con una duración de acción de 6-8 horas. Posee metabolismo hepático y es eliminado en un 70% en forma metabolizada con la orina y en un 20% en heces.

Según se afirma, conlleva a una incidencia pequeña de efectos adversos gastrointestinales, puede alterar los parámetros hepáticos (transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa), la mayoría de forma transitoria y reversible.

En cuanto al papel del nimesulide como antipirético, hay en la literatura varios estudios con niños y adultos en que a diferentes dosis y vías de administración puede ser tan efectivo como el paracetamol para decrecer la temperatura corporal a nivel de normalidad.

Es recomendada una dosis de 100 mg cada 12 horas como antipirético en adultos.

Ácido salicílico:

El ácido salicílico es un agente analgésico, antiinflamatorio y antipirético que pertenece a la familia de los salicilatos.

Se absorben con rapidez por vía oral, identificándose concentraciones plasmáticas en menos de 30 minutos, con una cifra máxima en aproximadamente 1 hora, tiene metabolismo a nivel hepático, se excreta por vía renal. Tiene una semivida

plasmática de 20 minutos, prolongándose su efecto de acuerdo a las dosis usadas.

Generalmente contrarresta los aumentos de temperatura corporal, no obstante, cabe resaltar que dosis moderadas que ejercen dicho efecto también pueden incrementar el consumo de oxígeno y el metabolismo, por lo que en dosis tóxicas tiene un efecto pirético. El efecto adverso que ocurre con mayor frecuencia es a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, dispepsia, irritación de la mucosa gástrica).

Para lograr un efecto antipirético se recomiendan dosis de 325 a 650 mg cada 4-6 horas (14).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.- HIPÓTESIS, VARIABLES, INDICADORES

3.1. Hipótesis a probar

“El uso de metamizol y paracetamol producen efectos antipiréticos y hemodinámicos diferentes en pacientes críticos.”

3.2. Variables e indicadores

VARIABLES		INDICADOR		
Descriptivas	Edad	Años	20 - 40	
			41 - 60	
			61 - 70	
			71 - 75	
	Sexo	Femenino		
		Masculino		
	APACHE II	Puntaje ingreso N°		
	Ventilación mecánica	Sí	No	
	Motivo de ingreso	Neumonía	Sí	No
		Neurológico	Sí	No
Cardiológico		Sí	No	
Quirúrgico		Sí	No	
Intolerancia gástrica				
Independiente	Tratamiento antipirético	Paracetamol		
		Metamizol		
Dependiente	Efectos antipiréticos	Temperatura axilar	00 min°C	
			60 min°C	
			120 min°C	
	Efectos	Presión arterial media	00 minmmHg	

**"EFECTOS ANTIPIRÉTICOS Y HEMODINÁMICOS DEL PARACETAMOL Y METAMIZOL EN
PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD TACNA 2012"**

	hemodinámicos		30 minmmHg	
			60 minmmHg	
			120 minmmHg	
		Frecuencia cardiaca	00 minlatidos por minuto	
			30 minlatidos por minuto	
			60 minlatidos por minuto	
			120 minlatidos por minuto	
		Saturación de oxígeno (pulsioximetría)	00 min%	
			30 min%	
			60 min%	
			120 min%	
		Diuresis	60min cc/hora	
			120min cc/hora	
		Uso de inotrópicos previo al tratamiento	Sí	No
		Incremento dosis de inotrópicos	Sí	No
		Inicio de inotrópicos post tratamiento	Sí	No

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Diseño

Estudio no experimental, prospectivo, longitudinal de serie de casos; puesto que es un estudio en el que se recopila datos en diferentes momentos; para realizar inferencias acerca de sus cambios y efectos.

4.2. Población de estudio

Todos los pacientes en estado crítico admitidos al Servicio de Cuidados Intensivos UCI-UCIN del Hospital III "Daniel A. Carrión" Red Asistencial Tacna que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.3. Criterios de inclusión

- Paciente en estado crítico admitido en UCI-UCIN.
- Episodio febril mayor a 38.3 °C.
- Edad comprendida entre 20 a 75 años.
- Estancia en UCI mayor a 24 horas.
- Score APACHE II > 8 puntos.

4.4. Criterios de exclusión

- Insuficiencia Renal Crónica
- Insuficiencia Hepática Aguda
- Discrasias sanguíneas
- Intento de Suicidio por Intoxicación de psicofármacos
- Enfermedades psiquiátricas
- Estancia hospitalaria menor a 24 horas
- Enfermedades neurodegenerativas
- Uso de medicación inmunosupresora
- Gestantes

4.5. Proceso metodológico

El estudio se realizó con pacientes admitidos al Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital III "Daniel A. Carrión", ingresaron al estudio pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el periodo comprendido entre Enero a Setiembre del 2012, procedentes de salas de hospitalización o emergencia y cuya permanencia fue por más de 24 horas.

El proyecto fue tramitado para su aprobación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital para la ejecución del estudio.

Los datos demográficos, clínicos y hemodinámicos fueron recolectados de la historia clínica, hoja de monitoreo funciones vitales de enfermería, registro de variables hemodinámicas del monitor multiparámetro, procediendo al ingreso en la base de datos creada para este fin en SPSS.

INTERVENCIÓN PROPUESTA

Se incluyó en el estudio aquellos pacientes con un episodio de temperatura superior a 38.3 °C que el médico intensivista de turno responsable decidió tratar utilizando uno de los 2 fármacos administrados en la UCI.

Cada paciente fue incluido 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, del consumo de oxígeno, plaquetopenia, alergia, hemorragia, intolerancia gástrica, obstrucción intestinal, antecedente de cirugía abdominal previa.

El tratamiento antipirético utilizado en el presente estudio se hizo de acuerdo a las dosis habituales, así tenemos en el caso de paracetamol 1.000 mg, y metamizol 1.000 mg, administrados vía enteral ó infusión endovenosa durante 30 minutos respectivamente.

La temperatura fue monitorizada registrándose un valor basal, a los 60 y 120 minutos después de la administración del fármaco para determinar un descenso de al menos 1 °C.

Las siguientes variables fueron registradas y monitorizadas basalmente (en el momento previo al inicio del tratamiento) y 30, 60 y 120 minutos después de la administración del fármaco: presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de oxígeno (SatO₂) por pulsioximetría.

La presión arterial se evaluó mediante sistema invasivo en aquellos pacientes que dispongan del mismo, mediante catéter arterial radial o humeral y mediante sistema no invasivo con esfigmomanómetro digital de brazo con monitor en los demás. No se modificó el sistema de medición de la presión para un mismo paciente a lo largo de las distintas mediciones.

El volumen de diuresis desde el momento basal hasta los 120 minutos fue contabilizado por hora y en centímetros cúbicos.

Registramos los requerimientos de fármacos vasopresores y de fluidoterapia antes del tratamiento y durante los 120 minutos posteriores a la administración de fármacos. El score APACHE fue registrado al ingreso así como el motivo de ingreso y soporte con ventilación mecánica en el momento del estudio.

4.6. Pruebas estadísticas

Para el procesamiento de los datos estadísticos utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 19 para el registro de la base de datos.

Para la descripción de los efectos antipiréticos y hemodinámicos del paracetamol y metamizol se elaboraron cuadros de distribución de frecuencia y cálculos de estadística descriptiva (promedio, moda, mediana, máximo, mínimo desviación estándar).

Para la evaluación de la asociación de los fármacos en relación al uso de inotrópicos y el incremento de dosis inotrópicos se realizó mediante la prueba estadística de chi cuadrado, con una probabilidad de error de 5%.

Para la evaluación de la eficiencia de ambos fármacos de nuestro estudio, las variables en diferentes tiempos se realizó mediante la prueba estadística F de Fisher, la que fue calculada a través de un análisis de varianza (ANOVA) ésta contiene una probabilidad de error de 5%; y además a través de un factorial de 2 x 4 que está definido por el siguiente modelo matemático:

$$X_{ijk} = \mu + F_i + T_j + \varepsilon_{ijk}$$

Donde:

X_{ijk} = Variable de respuesta (Temperatura axilar, Presión arterial media, Frecuencia Cardíaca Saturación de Oxígeno, Diuresis (volumen orina))

μ = Promedio

F_i = Efecto de fármaco antipirético ($i = 1, 2$)

T_j = Efecto del tiempo de evaluación ($i = 1, 2, 3, 4$)

ε_{ijk} = Efecto de factores no controlados ($k = 1, 2, 3, 4, \dots$)

4.7. Aspectos éticos

El presente estudio conto con la aprobación del comité de investigación y ética del Hospital mediante el dictamen N° 011-2012 y carta de autorización N° 021-ClyE-GRATA-ESSALUD-2012.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

RESULTADOS

En el período de nuestro estudio fueron admitidos 208 pacientes en estado crítico al Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital III Daniel A. Carrión, de los cuales fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión un total de 83 casos que recibieron tratamiento antipirético; de ese grupo 35 pacientes recibieron paracetamol 1 gr vía enteral y 48 pacientes metamizol 1 gr endovenoso.

La edad promedio de los pacientes es 57.4 años, con una desviación estándar de 15.5 años; un mínimo de 23 y un máximo de 75 años. El 50% de los pacientes tiene 59.0 años o más.

De los 83 pacientes, 33 (39.8%) son de sexo femenino (19 casos recibieron paracetamol y 14 metamizol) y 50 pacientes (60.2%) son de sexo masculino (16 fueron tratados con paracetamol y 34 con metamizol).

El puntaje APACHE II promedio de ingreso de los pacientes en estado crítico es de 15.9, la desviación estándar es 4.9 con un máximo de 27 y el puntaje más frecuente es 12.

PERFIL DE ESTADIÓGRAFOS Y DE PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO

Cuadro N° 01 Perfil de los pacientes incluidos en el estudio

	Paracetamol		Metamizol	
Edad promedio	60.7 años		55 años	
Sexo	Femenino	54.3%	Femenino	29.2%
	Masculino	45.7%	Masculino	70.8%
APACHE II promedio	17.03 ± 5.1		15.15 ± 4.6	
Ventilación mecánica	34.3%		20.8%	

El Cuadro N°1 muestra los perfiles de edad, sexo, APACHE II y soporte con ventilación mecánica de los pacientes que intervienen en el estudio.

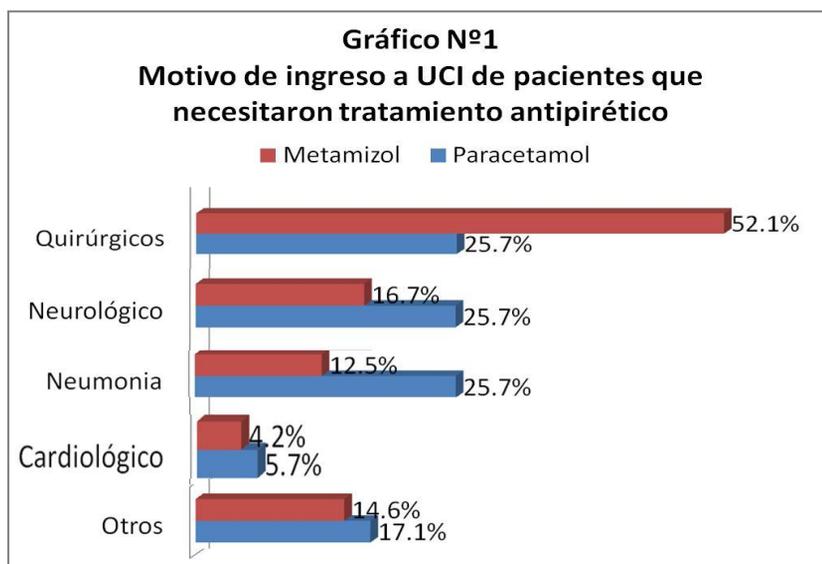
La edad promedio de los pacientes tratados con paracetamol es 60.7 años, con una desviación estándar de 14 y la de los pacientes tratados con metamizol es 55 años, con una desviación estándar de 16.2 años.

Asimismo, observamos que del total de pacientes que recibieron Paracetamol el 54.3% son de sexo femenino, comparado con un 29.2% en el caso de Metamizol. El 45.7% de pacientes a los que se les administró Paracetamol son de sexo masculino y 70.8% en el caso de Metamizol.

Además, encontramos que el APACHE II promedio en el caso de pacientes que usaron Paracetamol fue de 17.03 ± 5.1 y 15.15 ± 4.6 para Metamizol.

Se incluyeron en el estudio pacientes en soporte con ventilación mecánica, donde encontramos que fue de 34.3% casos para el grupo de tratamiento con paracetamol y 20.8% de casos en los tratados con metamizol.

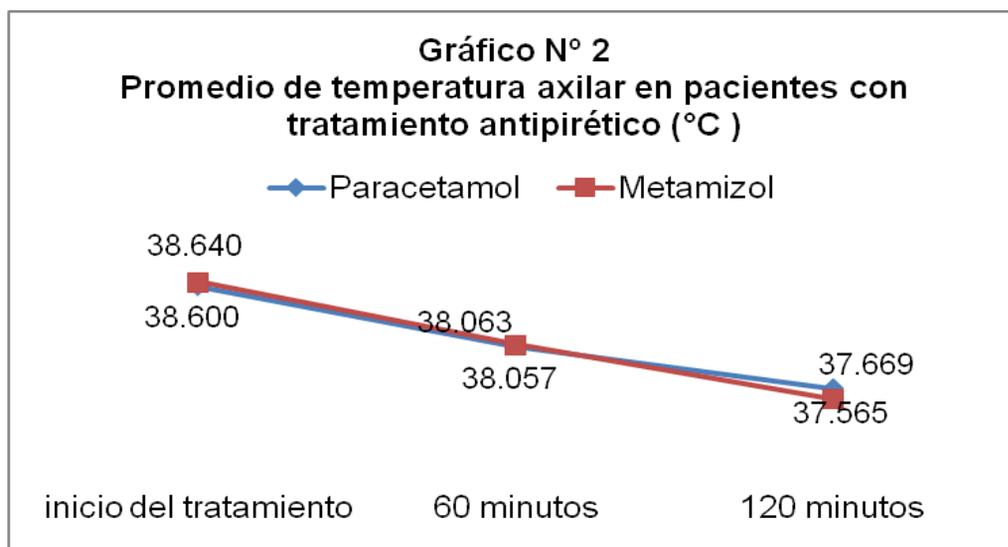
DIAGNÓSTICO DE INGRESO A UCI



El Gráfico N° 1 muestra los diagnósticos principales motivos de admisión a UCI de los pacientes en estado crítico que fueron clasificados de la siguiente manera:

- Para el grupo de pacientes que recibieron tratamiento antipirético con metamizol son las enfermedades quirúrgicas 52.1%, enfermedades neurológicas 16.7%, neumonía 12.5%, enfermedades cardiológicas 4.2% y un grupo misceláneo 14.6%.
- En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento antipirético con paracetamol en igual porcentaje fueron las enfermedades neurológicas, quirúrgicas, y la neumonía 25.7% cada una respectivamente, enfermedades cardiológicas 5.7% y otros 17.1%.

EFECTOS ANTIPIRÉTICOS



Para determinar el efecto antipirético de los fármacos metamizol y paracetamol en el tratamiento de pacientes en estado crítico, se procedió a evaluar su efecto sobre la fiebre mediante el registro de la temperatura axilar en °C considerando el factor tiempo a los 60 y 120 minutos.

En nuestro estudio 32 casos (91.4%) con paracetamol y en 41 casos (85.4%) con metamizol de los pacientes estudiados se observó descenso menor de 1°C en la temperatura después de los 120 minutos.

En 3 pacientes (8.6%) tratados con paracetamol y 7 tratados con metamizol (14.6%) tuvieron un descenso de la temperatura de al menos 1°C después de 120 minutos. Sin embargo nosotros al someter estos resultados a través de una prueba estadística de Chi cuadrado demuestra que no existe diferencia significativa en el descenso de temperatura de al menos 1°C después de 120 minutos con una probabilidad de $p = 0.406$.

Los resultados encontrados fueron sometidos a la prueba estadística F de Fisher, calculada a través de un análisis de varianza (ANOVA) con una probabilidad de

error de 5%; a través de un factorial de 2 x 3, encontrado que no existe diferencia estadísticamente significativa de descenso de temperatura entre uno y otro antipirético con una probabilidad de $p = 0.739$.

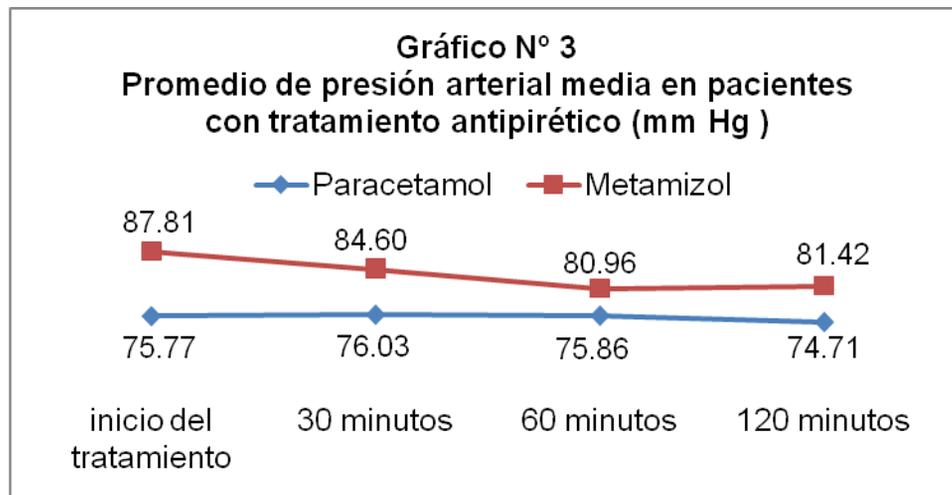
En el Gráfico N° 2 se muestra el descenso medio en la temperatura de cada grupo en los dos tiempos de registro (60 y 120 minutos), para el caso de paracetamol la media de temperatura axilar a los 60 min es de 38.057 (DS±0.38) y a los 120 minutos la media es 37.669 (DS ± 0.46).

En el caso de metamizol la media de temperatura axilar a los 60 min es de 38.063 (DS± 0.53) y a los 120 minutos la media es 37.56 (DS ± 0.58).

En cambio a los 180 minutos se observó un descenso de la temperatura de al menos 1°C en el 35.2% (12 pacientes) con paracetamol y en el 87.5% (42 pacientes) tratados con metamizol.

EFECTOS HEMODINÁMICOS

a) Presión arterial



Para evaluar los efectos hemodinámicos de metamizol y paracetamol en pacientes críticos febriles que recibieron tratamiento antipirético, se procedió a registrar y evaluar la presión arterial media en mmHg, considerando el factor tiempo al inicio, a los 30, 60 y 120 minutos.

En el Gráfico N° 3 se puede apreciar que el metamizol una vez administrado a los pacientes origina un descenso promedio de la PAM en $6.39 \text{ mmHg} \pm 10.01 \text{ mmHg}$ (3.21 mmHg a los 30 minutos, 3.65 mmHg a los 60 minutos y un aumento en 0.46 mmHg a los 120 minutos).

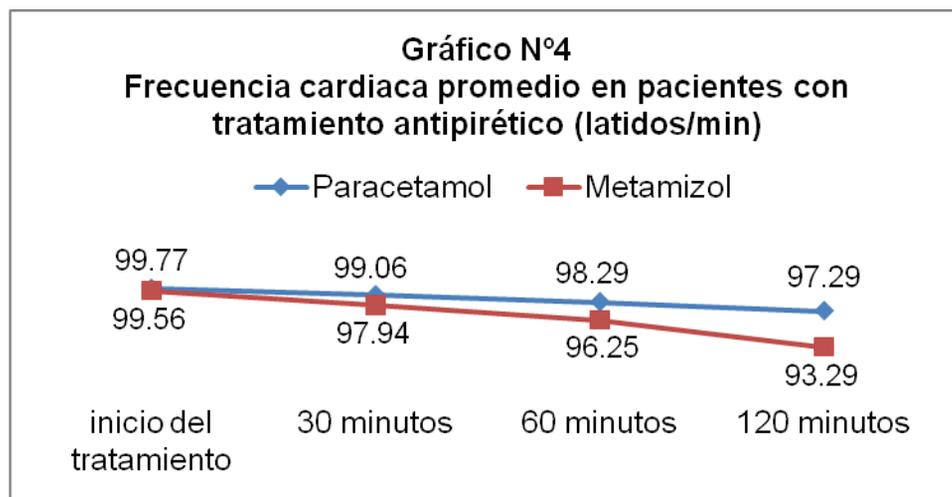
Por otro lado observando el mismo gráfico tenemos que el efecto del paracetamol sobre la presión arterial es mínimo; los datos muestran un descenso promedio de la PAM en $1.06 \text{ mmHg} \pm 6.92 \text{ mmHg}$ (0.26 mmHg en los primeros 30 minutos, a los 60 minutos disminuye 0.17 mmHg y a los 120 minutos 1.14 mmHg).

Los resultados registrados fueron sometidos a un análisis de varianza (ANOVA) con una probabilidad de error de 5%; a través de un factorial de 2×4 , que nos muestra que existe diferencia estadísticamente significativa

entre ambos antipiréticos con una $p = 0.000$, sobre la presión arterial media (PAM) de los pacientes. El análisis estadístico demuestra que el descenso en la PAM en el grupo de paracetamol fue menor que en el grupo de metamizol.

En el ANOVA del factorial para la presión arterial media (PAM), no se determina que exista diferencia entre los tiempos de evaluación ($p = 0.319$).

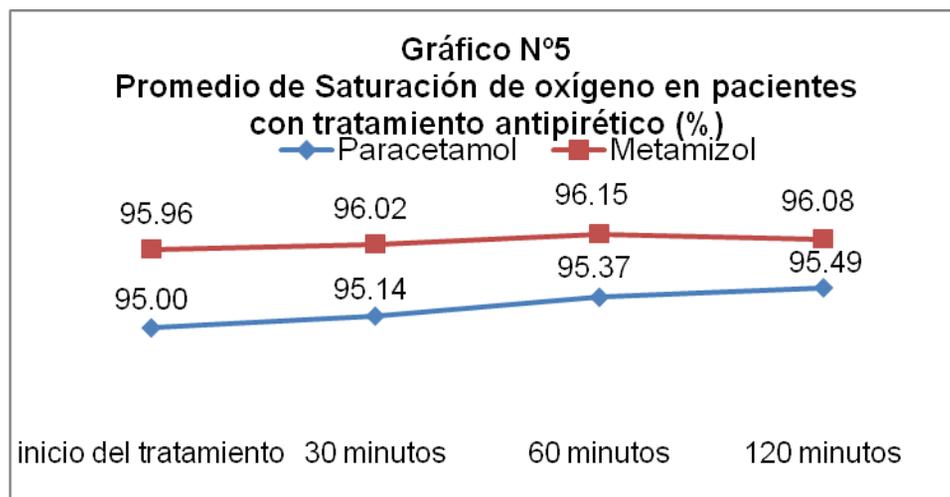
b) Frecuencia cardiaca (latidos/min)



Los registros de la frecuencia cardiaca encontrados en los pacientes de nuestro estudio fueron sometidos a la prueba estadística F de Fisher, calculada a través de un análisis de varianza (ANOVA) con una probabilidad de error de 5%, a través de una factorial de 2 x 4.

Según el Gráfico N° 4, los resultados nos muestran que no existe diferencia en las variaciones de la frecuencia cardiaca durante el tratamiento con ambos antipiréticos con una probabilidad $p = 0.187$; asimismo, tampoco existe diferencia para los registros de frecuencia inicial y los tomados a los 30, 60 y 120 minutos.

c) Saturación de Oxígeno (%)

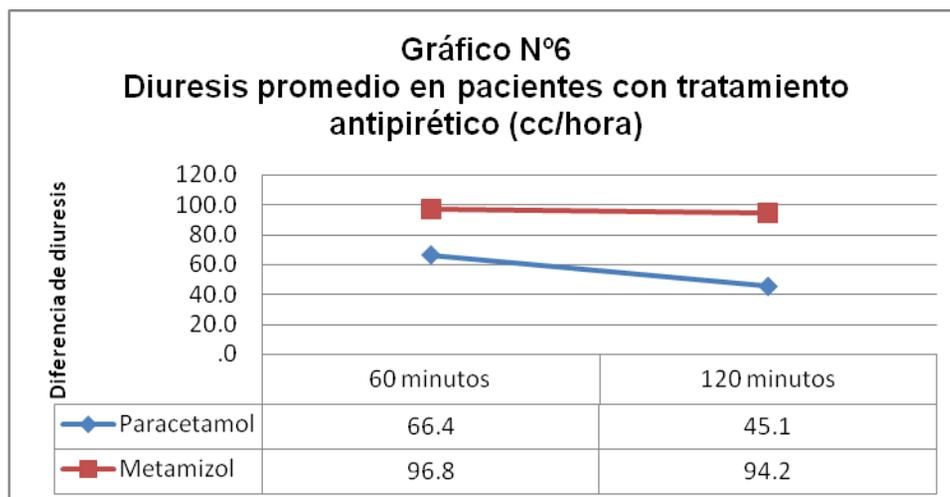


Los resultados encontrados de la saturación de oxígeno en los pacientes en estado crítico, que fueron registrados en diferentes tiempos (al inicio, 30, 60 y 120 minutos), fueron sometidos también a la prueba estadística F de Fisher, calculada a través de un análisis de varianza (ANOVA) con una probabilidad de error de 5%, a través de un factorial de 2 x 4.

De acuerdo al Gráfico N° 5, encontramos que existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de la saturación de oxígeno durante la administración de ambos antipiréticos con una probabilidad de $p = 0.019$, que documenta que los pacientes que recibieron tratamiento con metamizol 1 gr. obtienen una mejoría de la saturación de oxígeno luego de su administración. Este hallazgo podría deberse a que al disminuir la temperatura conseguiríamos una mejoría en la repercusión clínica que supone la fiebre en el paciente lo que a su vez conllevaría a la variación de este parámetro.

Con la misma prueba estadística se determina que no existe diferencia entre los cuatro tiempos de evaluación de la saturación de oxígeno ($p = 0.907$), tanto para el paracetamol como para el metamizol que no muestran mayor variación en el tiempo.

d) Diuresis (volumen orina)

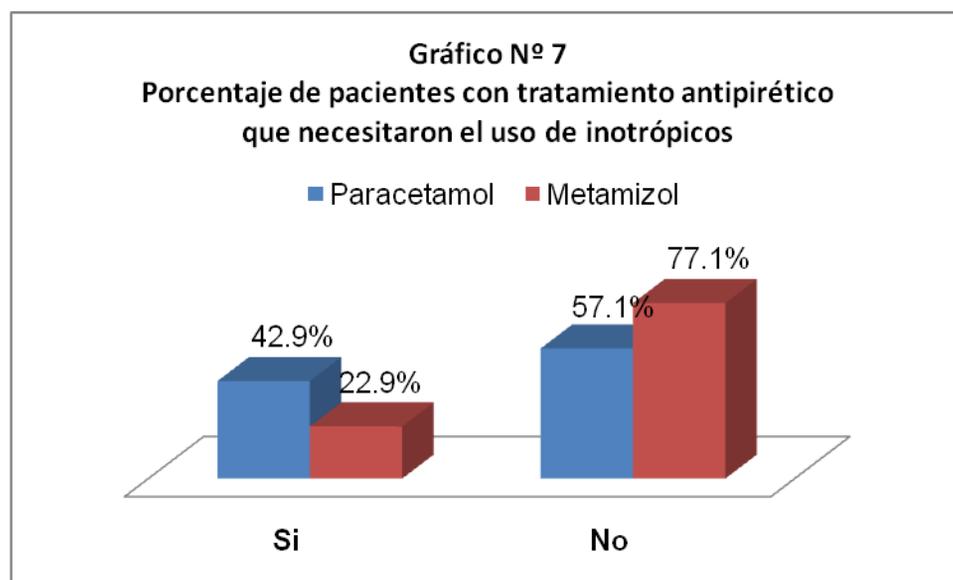


Para evaluar la relación de la alteración hemodinámica luego del tratamiento antipirético, se procedió a cuantificar y registrar la diuresis en centímetros cúbicos por hora, los resultados fueron sometidos a la prueba estadística F de Fisher, calculada a través de un análisis de varianza (ANOVA) con una probabilidad de error de 5%, a través de un factorial de 2 x 2; luego de sus procesamientos nos muestra que no existe diferencia en el volumen de orina luego del tratamiento con ambos antipiréticos con una probabilidad de $p = 0.001$.

El Gráfico N° 6 muestra que para el caso de los tratados con Metamizol 1 gr endovenoso; no se encontró descenso del volumen urinario incluso, no existe diferencia en el volumen de orina a los 60 y 120 minutos respectivamente con una probabilidad de $p = 0.326$.

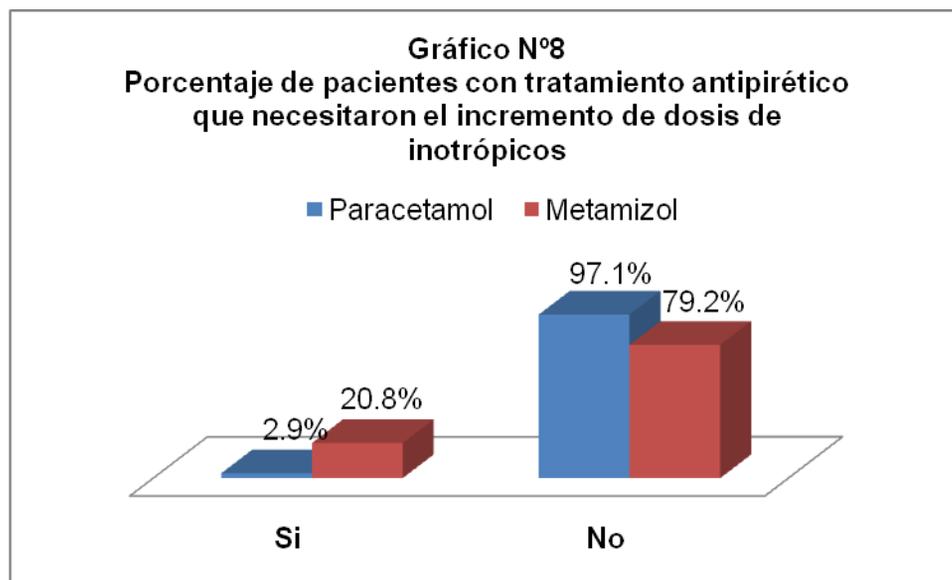
Para el caso de los tratados con Paracetamol 1gr vía oral, los registros de la diuresis horaria tiene una tendencia hacia el descenso lineal pero que no dependería de la acción propia del fármaco Paracetamol, sino de la hipotensión arterial previa asociada a la condición clínica de los pacientes en los que se administró el mismo.

e) **Uso de inotrópicos**



Según el Gráfico N° 7, en nuestro estudio, un 42.9% de los pacientes que recibieron tratamiento con paracetamol 1 gr tenían soporte vasoconstrictor con dopamina durante el episodio febril antes del tratamiento antipirético, mientras que para los pacientes que recibieron tratamiento con metamizol 1 gr un 22.9% tenían soporte vasoconstrictor con dopamina. Las dosis de dopamina era la necesaria para tratar de mantener un PAM superior a 65 mmHg.

f) Incremento de dosis de inotrópicos



Para demostrar si el efecto hemodinámico de metamizol y paracetamol generaba la posibilidad de un incremento en la dosis de inotrópicos en el paciente crítico que recibe tratamiento antipirético, se verificaron los registros de la velocidad de infusión de dopamina, encontrando los siguientes hallazgos:

Como muestra el Gráfico N° 8, en el caso de pacientes que recibieron tratamiento de paracetamol sólo el 2.9% necesitaron el incremento de dosis de inotrópico (dopamina); en cambio, el 20.8% de pacientes que recibieron tratamiento con metamizol necesitaron el incremento de dosis de inotrópicos.

En 15 casos (18.07%) requirieron tratamiento con fluidos mientras recibieron el tratamiento antipirético por razones netamente de la enfermedad motivo de admisión a UCI-UCIN.

En el grupo de pacientes con metamizol, 5 casos de pacientes (10.41%), que previamente tenían una PAM aceptable ó en el límite inferior se tuvo que iniciar soporte vasoconstrictor con dopamina luego de recibir metamizol 1gr endovenoso.

Luego del análisis estadístico a través de una prueba de Chi cuadrado, se encontró diferencia significativa con una probabilidad de $p = 0.017$; en la necesidad de incremento de dosis de inotrópicos en favor del metamizol, con el objetivo de mantener una presión arterial media mayor a 65 mmHg.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Realizamos el estudio con 2 fármacos usados habitualmente en cuidados intensivos para el tratamiento de episodios febriles, en 83 pacientes críticamente enfermos (35 pacientes con paracetamol 1 gr. y 48 pacientes con metamizol 1 gr). La edad promedio fue de 57.4 años ($DS \pm 15.5$ años). La edad promedio en pacientes tratados con paracetamol es 60.7 años ($DS \pm 14$) y con metamizol es 55 años ($DS \pm 16.2$). De los 83 pacientes, 33 (39.8%) son de sexo femenino y 50 pacientes (60.2%) son de sexo masculino.

Poblete B. y col en su estudio titulado: *Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients*, enrolaron un grupo pequeño de 20 pacientes, edad promedio 47 años (rango 17-79) 16 de sexo masculino y 4 de sexo femenino.

Cruz P, y col, en su estudio titulado: *Metamizol frente a propacetamol: estudio comparativo de los efectos hemodinámicos y antipiréticos en pacientes críticamente enfermos*, ingresaron al estudio 60 pacientes, 30 pacientes recibieron propacetamol con una edad promedio de 53.9 ± 15.7 años, y con metamizol fue de 58.6 ± 15.6 años; 39 pacientes eran de sexo masculino y el resto de sexo femenino. Hersh M y col, en su estudio: *Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients*, incluyeron 20 pacientes. Los pacientes de sexo femenino tenían edad promedio de 54.8 ± 23 años y los de sexo masculino 67.7 ± 9.9 años.

Vera P, y col en su estudio: *Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos*, incluyeron 150 pacientes en 3 grupos de tratamiento de 50 casos, de los cuales 102 eran varones (68%) y 48 mujeres (32%). La edad media fue de 42.4 ± 13.4 años.

Como se aprecia no hubo diferencias con nuestro estudio en relación a la

proporción de edad y mucha similitud con relación a la edad promedio que registramos en nuestro estudio.

La ventilación mecánica como parte del tratamiento del paciente en estado crítico fue de 34.3% (12 pacientes) en el grupo con paracetamol y 20.8% (10 pacientes) con metamizol. En total de los 83 pacientes el 26.5% recibía soporte ventilatorio en nuestro estudio.

La ventilación mecánica a diferencia de nuestros datos, en el estudio de Poblete B. y col fue en el 90% de casos, En el caso de Cruz P, y col fue en el 100% de casos; así como en el estudio de Hersh M y col. En el estudio de Vera P, y col reporta 82% esto debido a que como criterio de inclusión a sus estudios figuraba sedación y ventilación mecánica, de ahí las diferencias con nuestro estudio.

SCORE APACHE II

El puntaje APACHE II promedio de nuestro estudio es 15.9 (rango 5-27) con DS ± 4.9 . Asimismo, el APACHE II promedio en el caso de pacientes que usaron Paracetamol fue de 17.03 ± 5 y 15.15 ± 4.6 para Metamizol.

Poblete B. y col los pacientes tenían puntaje APACHE II promedio de 21.1 en su estudio. Cruz P, y col reportaron puntaje APACHE II promedio de 9.6 con DS ± 5.9 .

Hersh M y col, en su estudio el puntaje APACHE II promedio fue de 24 con DS ± 7 y Vera P, y col reporta un SAPS II de 42.4 con una DS ± 13.4 .

Estos hallazgos nos demuestran que los sujetos de estudio son pacientes con alto riesgo de mortalidad y con episodio febril casi similares a los reportados en el estudio de Poblete y Cruz et col.

DIAGNÓSTICO DE INGRESO A UCI

Nuestro diagnóstico principal motivo de admisión a UCI, fue en el caso de pacientes con metamizol las enfermedades quirúrgicas 52.1% y enfermedades neurológicas 16.7%, neumonía 12.5%. En pacientes con paracetamol fueron las enfermedades neurológicas, quirúrgicas, y la neumonía 25.7% cada una.

Poblete B. y col en su estudio el motivo de ingreso principal fue las enfermedades neurológicas y abdominales post-traumáticas en 35% y sepsis 20% incluyendo neumonía.

Cruz P, y col, en su estudio reporta como causa de ingreso a UCI enfermedades quirúrgicas (by pass aorto-femoral y peritonitis fecaloidea) en un 37.7% y sepsis en 16.9% de casos.

Hersh M y col, en su estudio ingresaron solo pacientes sépticos con episodio febril en el 100% de casos.

Vera P, y col en su estudio incluye a pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica 29%, enfermedades quirúrgicas 25% y neumonía 23% de casos.

Entonces podemos concluir que, en relación a diagnósticos de ingreso a UCI hay cierta predominancia de episodio febril en los pacientes críticamente enfermos con enfermedades quirúrgicas en nuestro estudio y también en los reportados en otros estudios.

EFECTOS ANTIPIRÉTICOS

En nuestro estudio, en 3 pacientes (8.6%) tratados con paracetamol y 7 tratados con metamizol (14.6%) tuvieron un descenso de la temperatura de al menos 1°C después de 120 minutos. Los resultados parciales de descenso de temperatura para el caso de paracetamol la media de temperatura axilar a los 60 min es 38.057 (DS±0.38) y a los 120 minutos 37.669 (DS ± 0.46) y en el caso de metamizol la media de temperatura axilar a los 60 min es 38.063 (DS± 0.53) y a los 120 minutos 37.56 (DS ± 0.58). En 32 casos (91.4%) con paracetamol y en 41 casos (85.4%) con metamizol se observó un descenso menor de 1°C después de los 120 minutos.

En cambio a los 180 minutos se observó un descenso de la temperatura de al menos 1°C en el 35.2% (12 pacientes) con paracetamol y en el 87.5% (42 pacientes) tratados con metamizol, llama la atención el efecto tardío del luego de su administración endovenoso, en contradicción con la farmacocinética revisada.

En el estudio de Poblete B. y col la temperatura no había cambiado significativamente luego de la administración de propacetamol iv, en cambio para el uso de metamizol el descenso fue significativo pero clínicamente irrelevante de la temperatura de 38.9 (0.2) a 38.5 (0.3) con una $p = 0.02$.

En la evaluación del descenso de temperatura en el estudio de Cruz P, y col reporta a los 60 min 38.2 (DS ± 0.6) y a los 120 min 38.1 (DS ± 0.5) para metamizol y para propacetamol 38.4 (DS ± 0.5) y a los 120 min 38.2 (DS ± 0.6) En el estudio de Vera P, y col reporta un descenso significativo en la temperatura de al menos 1°C en 36 pacientes (72%) tratados con metamizol y en 20 casos (40%) tratados con paracetamol luego de 180 minutos. En el 37% casos no se observó descenso de al menos 1°C. Resultados que son similares a los reportados por nuestro estudio. El descenso de la temperatura fue de la siguiente manera a

los 60 min 37.7 (DS \pm 0.4) y a los 120 min 37.1 (DS \pm 0.6) para metamizol y con paracetamol 37.8 (DS \pm 0.4) y a los 120 min 37.4 (DS \pm 0.6).

EFECTOS HEMODINÁMICOS

En nuestro estudio, el fármaco metamizol una vez administrado origina descenso promedio de la PAM en 6.39 mmHg \pm 10.01 mmHg (3.21 mm Hg a los 30 minutos, 3.65 mm Hg a los 60 minutos y un aumento en 0.46 mm Hg a los 120 minutos). En cambio; el efecto del paracetamol sobre la presión arterial media es mínimo; con un descenso de la PAM promedio de 1.06 mmHg \pm 6.92 mmHg (0.26 mmHg en los primeros 30 minutos, a los 60 minutos disminuye 0.17 mmHg y a los 120 minutos 1.14 mmHg).

La PAM promedio fue para el grupo con metamizol 87.81 \pm 13.5 mmHg (basal), 84.6 \pm 14.4 mmHg (30 min), 80.96 \pm 15.2 mmHg (60 min) y 81.42 \pm 3.5 mmHg (120 min), en el caso de paracetamol 75.7 \pm 15.5 mmHg (basal), 75.86 \pm 14.8 mmHg (30 min), 74.71 \pm 15.1 mmHg (60 min) y 76.03 \pm 13.4 mmHg (120 min). Estos resultados muestra que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos antipiréticos con una p = 0.000, que concluye que el descenso en la PAM es mayor en el grupo de metamizol.

En el estudio de Cruz P, y col el descenso de la PAM en promedio fue para el grupo de metamizol de 83.1 \pm 13.5 mmHg (basal) disminuye a 75.2 \pm 13.1 mmHg (60 min) y 73.8 \pm 11.4 mmHg (120 min) concluyendo con un gran impacto sobre la presión arterial media efectuado por el uso de metamizol.

En el estudio de Vera P, y col se observó un descenso significativo de la PAM a lo largo del tiempo, para el grupo de metamizol la PAM promedio 87.6 \pm 13 mmHg (basal), 79.8 \pm 10.6 mmHg (30 min), 75.0 \pm 11.2 mmHg (60 min) y 72.7 \pm 11.6 mmHg (120 min) y para el grupo de paracetamol 83.8 \pm 12.9 mmHg (basal), 77.7

± 11.9 mmHg (30 min), 76.0 ± 11.8 mmHg (60 min) y 75.3 ± 13.8 mmHg (120 min). Estos resultados son similares a los encontrados y registrados en nuestro estudio.

a) Frecuencia cardiaca (latidos/min)

Los resultados nos muestra que no existe diferencia en las variaciones de la frecuencia cardiaca durante el tratamiento con ambos antipiréticos con una probabilidad $p = 0.187$ en nuestro estudio, encontrando discreta disminución de la frecuencia cardiaca, cabe señalar que en los estudios de Poblete y col también encontraron una disminución de la frecuencia cardiaca luego de la administración de metamizol, lo cual sería diferente a la normal respuesta del organismo frente a la hipotensión que es inducida por el mismo. En el estudio de Vera P, y col no encontraron diferencia significativa en relación a disminución de frecuencia cardiaca que es similar a la reportada por nuestro estudio.

b) Saturación de Oxígeno (%)

Los resultados encontrados de la saturación de oxígeno en nuestro estudio, en los pacientes en estado crítico, indican que existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de la saturación de oxígeno durante la administración de ambos antipiréticos con una probabilidad de $p = 0.019$, que indica que los pacientes en tratamiento con metamizol 1 gr. obtienen una mejoría de la saturación de oxígeno luego de su administración.

Vera P, y col no encontraron diferencia significativa en relación a la saturación de oxígeno que es diferente a la reportada por nuestro estudio.

c) Diuresis (volumen orina)

Para el caso de los tratados con metamizol 1gr endovenoso; no se encontró descenso del volumen urinario incluso, no existe diferencia en el volumen de orina a los 60 y 120 minutos respectivamente con una probabilidad de $p = 0.326$.

Vera P, y col no encontraron diferencia significativa en relación a la diuresis que es similar a la reportada por nuestro estudio.

d) Incremento de dosis de inotrópicos

Los resultados de nuestro estudio no muestran que durante el tratamiento antipirético, para el caso de pacientes luego de la administración de metamizol, el 20.8% (10 casos) necesitaron el incremento de dosis de inotrópicos, en cambio en el grupo de paracetamol solo 2.9% necesitaron el incremento de dosis de inotrópico (dopamina), 15 casos (18.07%) requirieron tratamiento con fluidos y en el grupo de pacientes con metamizol, 5 pacientes (10.41%), con PAM previa aceptable se tuvo que iniciar soporte vasoconstrictor con dopamina luego de recibir metamizol. Podemos concluir entonces que luego del análisis estadístico que existe diferencia significativa con $p = 0.017$; con una mayor necesidad de incremento de dosis de inotrópicos en el grupo que recibió metamizol, con el objetivo de mantener una presión arterial media mayor a 65 mmHg.

Vera P, y col reportan que después de iniciar el tratamiento antipirético, se incremento la dosis de inotrópico en 66% de casos del grupo que recibía paracetamol y en el grupo que recibían metamizol se incremento la dosis en el 77% de pacientes. En 2 pacientes con PAM previa adecuada luego de la administración de metamizol se tuvo que iniciar inotrópico para mantener una adecuada hemodinamia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de incremento de inotrópico.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. No existe diferencia estadísticamente significativa en el descenso de temperatura entre uno y otro antipirético ($p = 0.739$).
2. El metamizol una vez administrado origina descenso de la PAM estadísticamente significativo en relación a paracetamol con una $p = 0.000$.
3. La frecuencia cardíaca no disminuye durante el tratamiento con ambos antipiréticos con una probabilidad de $p = 0.187$, a pesar de encontrarse discrete disminución por el uso de metamizol.
4. Los pacientes en tratamiento con metamizol obtienen una mejoría de la saturación de oxígeno luego de su administración ($p = 0.019$), pero irrelevante clínicamente.
5. Existe diferencia significativa ($p = 0.017$); con una mayor necesidad de incremento de dosis de inotrópicos en el grupo que recibió metamizol.

CAPÍTULO VIII

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Metamizol y paracetamol son fármacos con actividad antipirética relativa en el control y descenso de la temperatura por lo que se su prescripción estará determinada a la condición clínica del paciente críticamente enfermo con episodio febril.
2. En el caso de pacientes críticamente enfermos con inestabilidad hemodinámica debería prescribirse paracetamol vía enteral en el control y descenso de la temperatura por su menor efecto de descenso de la presión arterial media.
3. Realizar estudios en relación a la eficacia antipirética del metamizol en pacientes críticamente enfermos, debido a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vera P, Zapata L, Gich I, Mancebo J, Betbesé A. Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2012. doi:10.1016/j.medin.2012.02.003
2. Marik P. Fever in the ICU. *Chest*. 2000;117:855-69.
3. Cunha BA, Shea KW. Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:185-209.
4. Styrt B, Sugarman B. Antipyresis and fever. *Arch Intern Med*. 1990;150:1589-97
5. Cruz P, Garutti I, Díaz S, Fernández-Quero L, Metamizol frente a propacetamol: estudio comparativo de los efectos hemodinámicos y antipiréticos en pacientes críticamente enfermos. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*. 2002; 49: 391-396.
6. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Sigh M, Chatila W, Pohlmann A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Resp and Crit Care Med* 1995; 151: 10-14.
7. Avellaneda C, Gómez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento, 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 Anesthesiol* 2000; 17: 85-90.
8. Boyle M, Hundy S, Torda TA. Paracetamol administration in associated with hypotension in the critically ill. *Aust Crit Care* 1997; 10: 120-122.
9. Ryan M, Levy M. Clinical review: Fever in intensive care unit patients. *Critical Care* 2003, 7:221-225 (DOI 10.1186/cc1879)
10. Gozzoli V, Treggiari M, Kleger G, Pascale Roux-Lombard, Marc Fathi, Claude Pichard and Jacques-André Romand en su estudio titulado: Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol

- or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response (2004). *Intensive Care medicine*, vol 30 num 3, 2004.
11. Martin Boyle, Lisa Nicholson, Maureen O'Brien, Gordon M. Flynn, *et al.* diseñaron un estudio observacional titulado: Paracetamol induced skin blood flow and blood pressure changes in febrile intensive care patients: An observational study en una UCI del Prince of Wales Hospital (2010), *Australian Critical Care Volume 23, Issue 4* , Pages 208-214, November 2010.
 12. Smith LL, Their S. *Fisiopatología, principios biológicos de la enfermedad. Segunda Edición.* Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1999.
 13. Harrison T.R. *Principios de Medicina Interna. 17ª. Edición.* Editorial McGraw Hill. Mexico. 2009.
 14. Goodman and Gilman. *Las Bases farmacológicas de la terapéutica.* Editor Brunton L. Undécima edición. Editorial McGraw Hill. Mexico. 2009.
 15. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Mar; 28.
 16. Karen I. Plaisance, MD; Philip A. Mackowiak, MD; Antipyretic Therapy: Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. Review Article. *Arch Intern Med.* 2000;February 28, 2000.
 17. Pile J. Evaluating postoperative fever. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2006.73(3)Supplement 1: S63-S66
 18. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med.* 2009;37:S273---8.
 19. 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.
 20. Hoigné R, Zoppi M, Sollberger J, Hess T, Fritschy D. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrrone, noramidopyrine,

- novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). Agents Actions Suppl. 1986;19:189---95.
21. 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. 12.
 22. Armelini PA. Study comparing the antipyretic potency of diclofenac potassium and dipyrrone magnesium in children. Invest Med Int. 1984;11:126---9. 13.
 23. Cedrato AE, Passarelli I, Cimollini L, Maccarone H. Comparison of the antipyretic effect of a single dose of dipyrrone, paracetamol and diclofenac resinate. A multicenter clinical trial. Medicina. 1989;49:635---6.
 24. Mackowiak P. Concepts of Fever. Arch Intern Med 1998; 158 (9): 1870-1881.
 25. Dalal S. Zhokovsky D. Pathophysiology and Management of Fever. Journal of Supportive Oncology 2006; 4 (1): 9-16
 26. Alpizar M.L. Medina E. Fisiopatlogia de la Fiebre. Rev Cubana Med Milit 1999; 28 (1): 49-54
 27. Poblete B. Romand JA, Pichard D, Konig P. Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. British Journal of Anaesthesia 1997, vol 78, pg 123-127.
 28. Hersch M, Raveh D, Izbicki G, Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients. Pharmacotherapy 2008, vol 28(10):1205-1210.

ANEXOS

**"EFECTOS ANTIPIRÉTICOS Y HEMODINÁMICOS DEL
PARACETAMOL Y METAMIZOL EN PACIENTES CRÍTICOS - 2012"**

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FILIACIÓN

Nº H. Clínica:.....

Nombres y Apellidos:.....

Edad :.....(años). Sexo (M) (F)

Fecha de Ingreso :..... Fecha de Egreso :.....

DIAGNÓSTICO DE INGRESO

Dx. Principal.....

Score APACHE II

Puntaje ingreso Nº

Ventilación mecánica

SI () NO ()

Motivo de Ingreso

Neumonía SI () NO ()

Neurológico SI () NO ()

Cardiológico SI () NO ()

Quirúrgicos SI () NO ()

Otros SI () NO ()

DIAGNÓSTICO DE EVOLUCIÓN

a) Fármaco antipirético

Metamizol () Paracetamol ()

b) Efectos antipiréticos

– Temperatura axilar: °C (Basal)

..... °C 60 min

..... °C 120 min

