



**ASOCIACIÓN ENTRE TEMPERATURA CORPORAL AL INGRESO A  
URGENCIAS Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES  
SÉPTICOS**

Tatiana Patricia Buitrago González

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de Medicina y Ciencias de la salud  
UNIVERSIDAD CES  
Facultad de Medicina

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
Bogotá D.C, agosto 2018



ASOCIACIÓN ENTRE TEMPERATURA CORPORAL AL INGRESO A  
URGENCIAS Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES  
SÉPTICOS

Trabajo de grado para obtener el título de Magister en epidemiología, presentado  
por:

Tatiana Patricia Buitrago González

Asesor metodológico

Mauricio Sanabria A. Médico Internista, Nefrólogo Magister en epidemiología

Asesor temático

Germán Alberto Devia Jaramillo- Emergenciólogo – Salem-Mederi Hospital  
Universitario Mayor

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de Medicina y Ciencias de la salud  
UNIVERSIDAD CES  
Facultad de Medicina

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
Bogotá D.C, agosto 2018

## NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario, CES y el hospital Universitario Mayor Mederi no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Tabla de contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	1
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	4
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1. SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO .....	8
2.1.1. Definiciones.....	8
2.1.2. Historia.....	8
2.1.3. Epidemiología .....	9
2.1.4. Diagnóstico y Pronóstico.....	10
2.1.5. Tratamiento .....	15
2.2. TEMPERATURA.....	16
2.2.1. Generalidades .....	16
2.2.2. Fiebre.....	16
2.2.3. Indicaciones de control de temperatura.....	22
2.2.4. Hipotermia .....	22
2.2.5. Adecuada toma de temperatura .....	26
2.2.6. Vida media del antipirético.....	29
3. OBJETIVOS.....	30
3.1. OBJETIVO GENERAL .....	30
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4. HIPOTESIS.....	31
4.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:.....	31
4.2. Hipótesis nula (Ho):.....	31
4.3. Hipótesis alterna (Ha): .....	31
5. METODOLOGÍA .....	32
5.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	32
5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	32
5.2.1. Población.....	32
5.2.2. Criterios de inclusión .....	33
5.2.3. Criterios de exclusión .....	33
5.3. PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	33
5.3.1. Método de recogida de los datos.....	33
5.3.2. CARACTERÍSTICAS DEL TERMÓMETRO DEL ESTUDIO .....	34
5.3.3. Protocolo de toma de temperatura digital del presente estudio.....	35
5.3.4. SEGUIMIENTO.....	36
5.4. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO .....	36
5.5. PRUEBA PILOTO.....	37
5.6. VARIABLES.....	38
5.6.1. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	38
5.6.2. MEDICIÓN DE VARIABLES.....	38
5.6.3. DIAGRAMA DE VARIABLES .....	39
5.6.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	39
5.7. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	47
5.7.1. ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS.....	47
5.7.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	48
7. RESULTADOS.....	50
7.1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACION EN ESTUDIO (ANÁLISIS UNIVARIADO) .....	50
10.3 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA (ANÁLISIS MULTIVARIADO) .....	61

8. DISCUSIÓN.....	63
9. CONCLUSIONES.....	67
9.1. FORTALEZAS.....	67
9.2. LIMITACIONES.....	67
9.3. ANEXOS.....	69
Anexo 1. Carta de aprobación comité técnico científico Mederi.....	69
Anexo 2. Carta de aprobación comité de ética Universidad del Rosario.....	70
Anexo 3. Formato de recolección de datos para el estudio.....	72
10. BIBLIOGRAFÍA.....	74

## RESUMEN

**Objetivo:** Estimar la asociación entre la temperatura corporal de ingreso y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados a Salem Méderi Hospital Universitario Mayor entre febrero a julio de 2017.

**Metodología:** Estudio de cohortes prospectiva analítica entre febrero a julio de 2017 de pacientes que ingresaron a Salem, a quienes se les diagnosticó sepsis, tomándose la temperatura al ingreso y se analizó mortalidad intrahospitalaria, ajustándose a otras variables independientes.

**Resultados:** Se analizaron 171 pacientes con diagnóstico de sepsis, con mediana para edad de 71 años (RIC 17). Los focos sépticos más frecuentes fueron abdominal 38%, pulmonar 28.1% y urinario 24.6%. La incidencia de normotermia, hipotermia e hipertermia fue 59.1%, 28.7% y 12.3% respectivamente. La mortalidad intrahospitalaria fue de 32,2% y 49,1% presentó *shock séptico*. El riesgo Relativo (RR) para mortalidad intrahospitalaria según hipotermia Vs No hipotermia es 1,58 IC 95% (0,85 - 2,84)  $p = 0,056$ . La incidencia de muerte en los pacientes hipotérmicos es de 4,2 por 100 días paciente hospitalizado, comparado con una incidencia de muerte en los pacientes sin hipotermia de 2,6 por 100 días-paciente hospitalizado; no siendo estadísticamente significativo ( $p=0,056$ ). **Conclusiones:** En el modelo de regresión logística, las variables con mayor significancia para predecir la mortalidad intrahospitalaria fueron foco pulmonar, *shock séptico*, focos sépticos distintos al urinario (abdominal y otros focos), tipificación de Gram negativos más que Gram positivos. La hiperlactatemia perdió su asociación al ajustarla; por su parte la neutrofilia se evidenció como un factor protector. En esta cohorte no se encontró asociación directa entre la temperatura corporal y mortalidad intrahospitalaria; pero si hay una tendencia, aunque no es estadísticamente significativa entre presentar hipotermia y mortalidad. La mortalidad de esta población es sustancialmente elevada.

**Palabras clave:** Sepsis, shock septic, fever, mortality, critical care

# 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según Surviving Sepsis, la sepsis es la dis-regulación fisiológica, patológica y bioquímica del proceso normal de control de la infección que conlleva a disfunción orgánica, que amenaza la vida del paciente. El *shock* séptico son las anormalidades celulares, metabólicas y circulatorias que conllevan a la necesidad de uso de vasopresor para mantener la presión arterial media mayor a 65 mmHg en presencia de hiperlactatemia mayor a 2 mmol/L; esto último en ausencia de hipovolemia. La disfunción orgánica es la lesión de diferentes órganos que aumenta la probabilidad de muerte del paciente (1).

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo; por ende, un problema de salud pública, y su prevalencia e incidencia está aumentando (1). La última actualización de esta patología, reporta que el hecho de tener sepsis, aumenta el riesgo de muerte intrahospitalaria hasta un 10%; lo que presenta mayor gravedad, comparado con el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que es el 8,1%; por su parte, el *shock* séptico la aumenta hasta un 40%; en la población general hospitalizada (1).

La asociación entre temperatura corporal al ingreso a urgencias y mortalidad intrahospitalaria en pacientes sépticos esta todavía controvertida. Existen tres estudios de cohortes similares y un metaanálisis, que intentan explicar esta asociación. La primera publicada en el 2013, donde se analizó pacientes con sepsis severa y *shock* séptico, agrupados en categorías por su temperatura, analizando mortalidad a 28 días, concluyó que la hipotermia era un predictor de mortalidad independiente y estaba asociado a mayor falla orgánica (2). Tres años después (2016), otro estudio analizó pacientes con infección bacteriana para determinar la relación entre temperatura corporal y mortalidad a 30 días, este concluyó que a

mayor temperatura hubo menor mortalidad (3). Finalmente en 2017, una cohorte de pacientes con sepsis, analizó relación entre temperatura y mortalidad intrahospitalaria, evidenció que a mayor temperatura había menor mortalidad y estancia hospitalaria (4).

Existen otros estudios relacionados, más no específicos del tema, como dos cohortes retrospectivas, una comparó pacientes sépticos ancianos vs. jóvenes con el objetivo de identificar factores predictores de mortalidad intrahospitalaria; encontrando que la hipotermia era un factor independiente; por su parte el otro estudio, tuvo como objetivo analizar la asociación entre hipotermia y linfopenia, encontrando asociación (5, 6).

Otros estudios muestran la relación entre temperatura y pacientes críticos en general, mostrando resultados controversiales; muchos con diferentes definiciones y puntos de corte de temperatura; lo que no permite homogenizar conceptos (7-10). Otros se enfocan en si tratar o no la fiebre con antipiréticos o medios físicos; con resultados controvertidos, tanto en animales como en seres humanos (11-19).

En Colombia, la sepsis también es una de las principales causas de morbimortalidad. Existen varios estudios de sepsis, la mayoría descriptivos, mostrando la epidemiología del centro de salud donde se realizó; pero no se conocen estudios en Colombia que analicen esta asociación específica. Entre los estudios descriptivos uno de ellos fue realizado en Pereira buscando asociación de foco infeccioso con la severidad de la sepsis; por su parte un estudio realizado en Bucaramanga describió variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas asociadas a mortalidad por esta patología (20, 21). Paralelamente, dos cohortes analíticas realizadas en varias UCI mostraron asociación entre foco de la sepsis, microorganismo, algunas escalas pronósticas y su mortalidad (22, 23).

En Bogotá, al igual que en el resto de Colombia priman los estudios descriptivos, por lo cual se evidencia un vacío de conocimiento en esta área específica. Uno de

estos estudios fue realizado en la Fundación Cardio-infantil describiendo epidemiología local (24); otros dos estudios en UCI analizaron eventos cardiovasculares e infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y su relación con la mortalidad (25, 26).

La edad y la pluri-patología principalmente cardiopulmonar, renal o inmunosupresora, son factores que aumentan el riesgo de desarrollar disfunción multiorgánica (27). La sepsis se puede originar de cualquier foco de infección, en Colombia los más prevalentes son la infección de las vías urinarias y neumonías (22, 23).

## 1.2. JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una enfermedad con alto impacto en la salud mundial. Múltiples estudios han analizado posibles factores asociados a morbilidad y mortalidad por sepsis como: edad, antecedentes personales, signos vitales, paraclínicos (procalcitonina), tipificación de microorganismo, variables gasométricas (lactato, saturación venosa y delta de CO<sub>2</sub>). También se han desarrollado varias escalas pronósticas como el SOFAQ, SOFA, MEDS y APACHE II (30-37).

La sepsis es un problema de salud pública, que se asocia a mortalidad en cualquier grupo etario; impactando en personas económicamente productivas. También genera morbilidad, conllevando a discapacidades, disminución de la calidad de vida, aumento de estancia hospitalaria y necesidad de hospitalización en unidades de cuidado crítico; con él consiguiente sobre costo para el sistema de salud.

Por su parte, la temperatura es una variable dinámica, fácil de cuantificar en cualquier servicio de salud; siendo relevante desde hace décadas, en el enfoque del paciente infectado y es uno de los signos que más se afectan en pacientes críticos; por ende, es práctico y relevante conocer cuál es su asociación con desenlaces en sepsis.

La discrepancia en la literatura yace en que hay estudios con alto rigor científico que apuntan a que la fiebre (temperatura > 38,3°C), se debe controlar en paciente con sepsis, porque aumenta el consumo de oxígeno, demandas metabólicas y empeora la disfunción multi-orgánica (38-41). Está la contraparte, que denota que la fiebre, hace parte de la respuesta inmune, ayuda al control de patógeno y optimiza la actividad antimicrobiana (38, 40, 42).

Por otro lado, hay evidencia científica que la hipotermia (temperatura < 36°C), es un marcador de severidad de la enfermedad, que puede ser factor de riesgo de muerte en la UCI; además se asocia a vasoconstricción cutánea, temblor, alteración de la conciencia, cambio de la motilidad gástrica y colonización bacteriana por isquemia intestinal (5, 9, 43-45).

El tema específico, de temperatura al ingreso de urgencias en paciente séptico como factor asociado a mortalidad intrahospitalaria, es un tema controvertido y que presenta aún vacíos en el conocimiento científico; aun si, existe una tendencia mundial a controlar la hipertermia, sobre todo en pacientes críticamente enfermos.

Adicionalmente en el año 2016 cambiaron las definiciones de sepsis y *shock* séptico, lo que hace que este estudio tenga mayor peso. El interés surgió del análisis de los pacientes de la sala de emergencias médicas SALEM, donde se presentó la pregunta si había algún tipo de asociación entre la temperatura y la mortalidad por sepsis.

Los estudios a la fecha, se han realizado en población con características genotípicas, ambientales y sociodemográficas diferentes a la nuestras; con poca claridad de si sus resultados se puedan generalizar en nuestra población colombiana.

El presente estudio, es el inicio de múltiples investigaciones nacionales y locales, específicos de este tema, que nos permitirán mejorar la atención de los pacientes sépticos e impactar en medidas de salud pública, beneficiando a un sin número de pacientes, sentando un precedente a nivel nacional.

Según lo revisado, este estudio es el primero en Colombia que intenta mostrar la asociación entre la temperatura al ingreso en urgencias y la mortalidad intrahospitalaria por sepsis. Posiblemente SALEM sea un servicio con poca afluencia de pacientes, por lo que los resultados no se podrán generalizar.

Esta investigación aporta al conocimiento científico y nutre las estadísticas locales, de cómo las alteraciones de la temperatura impactan en la mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes. Esta investigación es viable, gracias al apoyo de Mederi Hospital Universitario Mayor. Este estudio se realizó en SALEM (sala de reanimación médica), siendo esta la unidad de cuidado crítico de urgencias; la

mayoría de los estudios se han realizado en UCI, un tipo de población diferente; además es allí donde idealmente deben llegar los pacientes con sepsis para monitoria continua.

### **1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre la temperatura corporal de ingreso y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados a Salem (Sala de emergencias médicas) Mederi Hospital Universitario Mayor entre febrero a julio de 2017?

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

#### 2.1.1. Definiciones

Según Surviving Sepsis: la sepsis es la disregulación fisiológica, patológica y bioquímica del proceso normal de control de la infección que conlleva a disfunción orgánica que amenaza la vida del paciente. El shock séptico son las anormalidades celulares, metabólicas y circulatorias que conllevan a la necesidad de uso de vasopresor para mantener la presión arterial media mayor a 65 mmHg en presencia de hiperlactatemia mayor a 2 mmol/L, esto último en ausencia de hipovolemia. La disfunción orgánica es la lesión de diferentes órganos que aumenta la probabilidad de muerte del paciente (1).

#### 2.1.2. Historia

Cada cuatro años se convoca un comité de consenso de expertos mundiales, en representación de organizaciones internacionales; los cuales se reúnen para analizar los avances científicos y tecnológicos sobre la sepsis; llegando a un consenso que catalogan como “*SOBREVIVIENDO A LA SEPSIS*”; de esta forma modifican definiciones, enfoques, tratamientos y nuevos blancos terapéuticos; en aras la optimización, mejora en la atención en salud y así poder impactar en su morbimortalidad.

En el año 2012 el consenso de expertos (47) enfocó la fisiopatología y las definiciones en una cascada de eventos sucesivos a medida que progresaba la enfermedad. Partía del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociado a foco infeccioso comprobado o sospechado que era el diagnóstico de

sepsis; si se presentaba además otras alteraciones asociadas se consideraba sepsis severa o *shock* séptico. Estas definiciones ya están reevaluadas; planteándose, nuevas en el último consenso en el 2016 (1), donde además se deja a un lado criterios como el SIRS en el diagnóstico de sepsis ya que es poco sensible y específico.

### **2.1.3. Epidemiología**

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, lo que la hace un problema de salud pública, y su prevalencia e incidencia está aumentando(1). La última actualización de esta patología, reporta que el hecho de tener sepsis aumenta el riesgo de muerte intrahospitalaria hasta un 10%; lo que es mucho más grave, comparado con el riesgo de muerte por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que es el 8,1%; por su parte, el *shock* séptico la aumenta hasta un 40%; en la población general hospitalizada(1).

En el 2014, la revista biomédica publicó el análisis secundario de una cohorte de pacientes con sepsis, llevado a cabo durante 6 meses en 10 UCI en 4 ciudades colombianas, con un total de 826 pacientes; se concluyó que la prevalencia y la mortalidad global de la sepsis, es similar a la reportada en otros estudios internacionales; adicionalmente evidenció que factores como el género, la diabetes, la inmunosupresión y el cáncer son factores que pueden estar asociados con el aumento de mortalidad (23).

En la revista de medicina intensiva del 2012 se publicó el estudio EPISEPSIS, cohorte prospectiva como el objetivo de estimar el perfil microbiológico de 10 unidades de cuidados intensivos en Colombia, durante 6 meses, se analizaron diferentes UCI de referencia de diferentes ciudades como Bogotá, Medellín, Cali y Cartagena para un total de 826 pacientes. El objetivo era determinar la prevalencia de los microorganismos en la UCI de nuestro país. El microorganismo más frecuente

en las infecciones extra hospitalarias fue *Escherichia coli* asociado a estos focos; pulmonar (16,4%), peritoneo (57,7%), orina (55,5%) y sangre (22,4%). En las adquiridas en la UCI predomina también *E. coli* en peritoneo (29,3%) y orina (52,9%), excepto en pulmón y sangre donde se tipificó *Staphylococcus aureus* (32,4%) y *Klebsiella pneumoniae* (15,7%) como los más prevalentes. Se tomaron cultivos a 655 pacientes, de los que el 40% recibió antibióticos antes de la toma, sin que esto afectara al porcentaje de positividad. Hemocultivos positivos, especies de Gram positivos se aislaron en 43.5% de los casos y gram negativos en 54.5% y hongos un 2% (22).

Las muestras obtenidas de pacientes con infecciones fuera del hospital presentaron hemocultivos positivos en el 36,1 % de los casos y el microorganismo más frecuente fue *Escherichia coli*. A su vez el 40,9% de los cultivos de sangre obtenida de pacientes en el hospital fue positivo; de estos casos, 88,8 % correspondió a bacilos Gram negativos. En la UCI, 46.35 % de los hemocultivos fue positivo y el organismo más frecuentemente aislado en este caso fue *Klebsiella pneumoniae*. Por otra parte, el SOFA promedio fue de 6.08 +- 3,48 y APACHE 15 +- 6.7 (22).

#### **2.1.4. Diagnóstico y Pronóstico**

Lo esencial para un buen diagnóstico, es la evaluación clínica, iniciando con los signos y constantes vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura), saturación de oxígeno y gasto urinario. De estos signos vitales el Surviving enfatiza en la meta de PAM (65 mmHg) con una recomendación fuerte (48).

Según este consenso, el diagnóstico específico se realiza con criterios clínicos que hacen referencia a la sospecha o la documentación de infección, asociado a una escala ya sea qSOFA (Quick SOFA) o SOFA  $\geq 2$  puntos; por su parte los criterios

para el diagnóstico de *shock* séptico son, tener sepsis documentada, además de requerir soporte vasopresor para alcanzar presión arterial media  $\geq 65$  mmHg y un lactato  $>2$  mmol/L a pesar de resucitación adecuada con fluidos (1).

### Escala Quick SOFA (SOFA q)

Frecuencia respiratoria $\geq$ a 22 respiraciones por minuto
Alteración del estado mental
Presión arterial sistólica $\leq 100$ mmhg

### Escala SOFA

	0	1	2	3	4
<b>Sistema respiratorio</b> PAFI mmHg	$\geq 400$	$< 400$	$< 300$	$< 200$ con soporte respiratorio	$< 100$ con soporte respiratorio
<b>Coagulación – plaquetas</b>	$\geq 150.00$	$< 150.000$	$< 100.000$	$< 50.000$	$< 20.000$
<b>Hígado-bilirrubinas mg/dL</b>	$< 1.2$	1.2- 1.9	2- 5.9	6- 11.9	$>12$
<b>Cardiovascular – PAM mmHg</b>	$\geq 70$	$< 70$	Dopamina $< 5$ o dobutamina	Dopamina 5.1 – 15 o epinefrina $\leq 0.1$ o norepinefrina $\leq 0.1$	Dopamina $> 15$ o epinefrina $> 0.1$ o norepinefrina $>0.1$
<b>SNC – Glasgow</b>	15	13-14	10-12	6-9	$< 6$
<b>Renal (creatinina mg/dL o gasto urinario mL/d)</b>	$< 1.2$	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 ó $< 500$	$> 5$ ó $< 200$

La escala SOFA es diagnóstica, pronóstica y esta validada por el último consenso de sepsis; entre mayor sea su puntaje, el paciente tendrá mayor probabilidad de

morir (1). También está la escala de MEDS, que estima la mortalidad a 28 días después de haber debutado con sepsis en el servicio de urgencias y la escala APACHE II, que viene siendo utilizada de larga data en Unidades de cuidado crítico principalmente para conocer la severidad de la enfermedad.

### Escala MEDS(49)

	Puntuación
Enfermedad terminal	6
Dificultad respiratoria	3
Shock séptico	3
Plaquetas < 150.000	3
Bandas > 5%	3
Edad > 65 años	3
Infección del tracto respiratorio bajo	2
Reside en centro de cuidados	2
Alteración del estado mental	2
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>

### Escala APACHE II (50)

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<b>Temperatura rectal (axilar + 0,5°C)</b>	≥41°C	39-40,9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
<b>Presión arterial media</b>	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
<b>Frecuencia cardiaca</b>	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
<b>Frecuencia respiratoria</b>	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
<b>Oxigenación si FIO2 ≥ 0,5 se pone PaO2</b>	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
<b>Oxigenación</b>					> 70	61-70		55-60	≤ 55

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<b>si FIO<sub>2</sub>&lt;0,5 se pone PaO<sub>2</sub></b>									
<b>pH arterial</b>	≥ 7.7	7.6 – 7.59		7.5- 7.59	7.33- 7.49		7.25- 7.32	7.15- 7.24	< 7.15
<b>Sodio</b>	≥ 180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	≤110
<b>Potasio</b>	≥7	6-6.9		5.5- 5.9	3.5- 5.4	3- 3.4	2.5- 2.9		< 2.5
<b>Creatinina. doble puntuación en falla aguda</b>	≥3.5	2-3.4	1.5- 1.9		0.6- 1.4		< 0.6		
<b>Hematocrito</b>	≥60		50- 59.9	46- 49.9	30- 45.9		20- 29.9		<20
<b>Leucocitos</b>	≥40		20- 39.9	15- 19.9	3- 14.9		1-2.9		<1
<b>Glasgow (15 – el real)</b>									
Edad: < 44 años: 0 puntos, 45 a 54 años: 2 puntos, 55 a 64 años: 3 puntos, 65 a 74 años 5 puntos, ≥ 75 años: 6 puntos									
Paciente con antecedente confirmado de alteración crónica o inmunosupresión: 5 puntos, si la situación es una emergencia médico o quirúrgica: 5 puntos, cirugía electiva: 2 puntos.									

El último consenso de sepsis recomienda toma de hemocultivos antes del inicio de antibiótico, si con ello no se retrasa su administración; ya que muchos de ellos se esterilizan; con lo cual no se puede tipificar el microorganismo, lo que no permite una terapia antibiótica dirigida.

Esta reportado que en 1/3 de los pacientes no se les tipifica microorganismo causal. Se dice que el hecho de tener *shock* séptico aumenta la probabilidad de presentar un microorganismo resistente o de mayor virulencia, lo que podría aumentar la mortalidad (48).

Dentro de los marcadores pronósticos, el último surviving recomienda terapia guiada por lactato, siendo este un indicador de perfusión tisular y se asocia a peor pronóstico (48).

En el anterior consenso (2012), presentaba controversia acerca del uso de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina en el enfoque de esta patología; pero se han realizado varios estudios para determinar su utilidad.

En estudio se sugiere que tanto la procalcitonina como la PCR se correlacionan con infección, pero no se ha encontrado la relación de cada una independiente (51) . En 2015 se publicó un estudio prospectivo con el objetivo de determinar la asociación entre PCR y desenlaces en sepsis, encontrando que había una asociación fuerte y que cuando su valor era mayor aumentaba a la mortalidad y a estancia mayor en hospitalización (52).

Un artículo de revisión reciente sugiere, que, dado que el paciente geriátrico tiene cambios en su respuesta inmunitaria, sugieren que la PCR es útil para detectar infecciones agudas incluyendo sepsis(52).

En cuanto a la procalcitonina, el último surviving la sugiere (nivel de evidencia bajo), como soporte en la disminución y suspensión de terapia antibiótica con pacientes sépticos. Todavía está controvertido si es una ayuda diagnóstica, la evidencia más fuerte de su uso está en patología infecciosa pulmonar, donde incluso puede ser predictor (48).

Un estudio apunta que esta se produce en respuesta a endotoxinas bacterianas, que es un biomarcador altamente sensible y específico de infección bacteriana sistémica, con un alto valor predictivo positivo para sepsis severa y *shock* séptico y además permite ajustar la duración de la antibioticoterapia y es proporcional a la severidad del cuadro (53). Cocharne realizó dos metaanálisis en 2017 uno el

objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del uso de procalcitonina para iniciar o suspender antibióticos en infecciones respiratorias agudas y de diferentes entornos clínicos, concluye que guiar la terapia antibiótica está asociada a menor mortalidad, menores reacciones adversas por fármacos (54). Datos similares en un metaanálisis previo también ratifica su uso en la discontinuación antibiótica en pacientes con infecciones pulmonares (55). El otro metaanálisis de Cocharne, específico para sepsis y *shock* séptico tiene el objetivo de evaluar la efectividad y la seguridad en la evaluación de la PCT en la mortalidad y duración de terapia antimicrobiana, concluyó que la evidencia no era suficiente, por lo cual no es claro su uso (56).

Según estudios recientes, la troponina también se considera un marcador pronóstico de sepsis (57-59); pero en este estudio no tendremos en cuenta esta variable, ya que generaría aumento de falsos positivos para enfermedad coronaria, lo que en la mayoría de casos obligaría a descartarla por tener tan alta morbimortalidad, y esto aumentaría mucho los costos y no tenemos financiación para ello.

#### **2.1.5. Tratamiento**

La resucitación hídrica inicial (30 cc/kg de cristaloides en las primeras 3 horas) y la administración de antibiótico es vital y se debe realizar tan pronto como sea posible (dentro de la primera hora después del reconocimiento del diagnóstico) como una evidencia fuerte que impacta en mortalidad; además que debe ser de amplio espectro. Dependiendo de la evolución clínica del paciente es posible que requiera vasopresor para mantener metas de presión arterial media o incluso inotrópico para mejorar la perfusión (48).

## **2.2. TEMPERATURA**

### **2.2.1. Generalidades**

La temperatura corporal promedio normal es de 37.0 °C (98.6 °F); esta puede variar de 0.5 a 1 °C dependiendo del ritmo circadiano, del ciclo menstrual, del cambio de clima; incluso con el ejercicio, la temperatura puede elevarse de 2 a 3 °C, sin considerarse patológico (60). El hipotálamo que es una región importante del sistema nervioso central que juega un papel vital en el desarrollo y mantenimiento de la temperatura corporal.

### **2.2.2. Fiebre**

#### ***Definición***

En la guía del “American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America” publicado en 2008, considera fiebre a “temperatura  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 101^{\circ}\text{F}$ )” (60); sin embargo, un umbral más bajo puede ser utilizado para los pacientes inmunocomprometidos, ya que no son capaces de generar una respuesta para el desarrollo de fiebre similar a la que se observa en pacientes inmunocompetentes (60).

#### ***Epidemiología***

La fiebre es un motivo de consulta común en urgencias, es un marcador importante del estado clínico del afectado y su presencia incita a menudo a cambios en el manejo del paciente (8).

La fiebre es uno de los signos más anormales que se detecta en pacientes críticamente enfermos (8) con incidencia general hasta una 70% en la UCI; otros

reportes indican que la fiebre ocurre aproximadamente en la mitad de pacientes admitidos a UCI y se ha asociado a peores desenlaces (8, 61).

Se dice que hasta el 50% de los casos se explican por causas infecciosas (38); además que el 90% de los pacientes con sepsis grave, tienen fiebre en el momento del diagnóstico y es uno de los síntomas más prominentes de infección (60, 62).

### ***Fisiología y fisiopatología de la fiebre***

El sistema inmune es una compleja cascada que tiene como fin la defensa contra agentes patógenos; este se conforma de una respuesta inmune innata y una específica, esta última se basa principalmente en generación de anticuerpos. La fiebre hace parte de la respuesta innata, además de ser una de las primeras reacciones del organismo ante la infección. Se dice que cuando un paciente desarrolla fiebre significa que es inmunocompetente en la mayoría de los casos. La fiebre ocurre después de daño tisular o infección, que lleva a activación leucocitaria y liberación de citoquinas pirogénicas (63).

La activación del hipotálamo en sepsis se cree que es secundario a dos vías paralelas que tiene como fin activar la zona preóptica y desencadenar la fiebre. La primera vía esta desencadenada por los pirógenos exógenos como respuesta hacia el patógeno que generan reacción exponencial en la activación de la respuesta inmune, en especial en los leucocitos que por medio de la activación de NFkB, activan pirógenos endógenos como IL1 beta, TNF alfa, y IL6; esto genera a su vez activación de la prostaglandina E2 y la cascada de caramidas que activan el área en cuestión. Paralelamente la segunda vía que se activa por los lipopolisacaridos de los gérmenes, activan las células de Kuffer que son los macrófagos hepáticos, que activan C5a y esta a su vez la prostaglandina E2 (38).

Aun así, es difícil de determinar si una temperatura anormal es un reflejo del proceso fisiológico, o es secundario a un medicamento, o influencia del medioambiente (60).

### ***Causas infecciosas y no infecciosas de fiebre***

Existen causas tanto infecciosas como no infecciosas que explican la etiología de la fiebre. Las causas infecciosas se pueden originar en cualquier órgano; cuando la respuesta inmune se disregula, genera disfunción orgánica y lesión tisular; lo que genera sepsis o *shock* séptico.

Así mismo, no toda fiebre es sinónimo de infección. Todo signo clínico se debe enfocar en el contexto de cada paciente, ya que existen múltiples etiologías de fiebre no infecciosa.

#### **Causas no infecciosas de fiebre (8,60,64)**

<i>Tromboticas</i>	Infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboflebitis, tromboembolismo pulmonar
<i>Sangrados</i>	Hematomas, hemorragia aguda, sangrado intracraniano
<i>Enfermedades autoinmunes</i>	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, enfermedades del colágeno
<i>Cáncer leucemias y linfomas</i>	Linfoma Hodking y no Hodking, leucemia, mieloma múltiple, sarcoma, tumores (hígado, cerebro, colón, vejiga, páncreas), síndrome de lisis tumoral
<i>Medicamentosas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cualquier droga puede causar fiebre si genera hipersensibilidad</li> <li>▪ Fiebre por la aplicación de: anfotericina B, eritromicina, potasio, sulfonamidas, quimioterapéuticos, betalactámicos, antiepilépticos (fenitoína), antiarrítmicos (quinolina y procainamida) y antihipertensivos (metil dopa).</li> <li>▪ Algunos diluyentes que contengan pirógenos</li> <li>▪ Alteración de termorregulación por: antihistamínicos y anti parkinsonianos</li> <li>▪ La hipertermia maligna por succinil colina y halotano en anestesia; desencadena desregulación del calcio citoplasmático del músculo esquelético, que conlleva a contracción intensiva muscular desregulada, lo que genera fiebre.</li> </ul>

### Causas no infecciosas de fiebre (8,60,64)

Otros

- El síndrome neuroléptico maligno se asocia con medicamentos antipsicóticos, fenotiazinas, butirofenonas, haloperidol.
  - El síndrome serotoninérgico se da por un exceso de estímulo de 5-HT<sub>1A</sub> receptor.
- Reacciones trasfusiones, hipertermia maligna, pancreatitis aguda, colecistitis acalculosa, insuficiencia adrenal aguda, trasplante órganos, fiebre por citoquinas, Síndrome de Dressler, embolismo graso, neumonitis sin infección, rechazo de trasplante

### ***Beneficios de la fiebre***

La fiebre es un mecanismo fisiológico, que al hacer parte de la inmunidad innata, ayuda a activar la cascada de respuesta inflamatoria sistémica, para el control de patógenos; esa respuesta ayuda a la eliminación más rápida y eficaz de virus, bacterias, entre otros; optimiza los efectos de los antimicrobianos, esto esta soportado en varios estudios con animales (39, 40, 42).

En estudios invitro se pudo documentar que, dependiendo de la temperatura corporal, cambia la expresión de citoquinas y se modifican algunas actividades de las células de la inmunidad. Se ha demostrado que a temperaturas de 38 a 41 °C los linfocitos aumentan la expresión de sus selectinas y los linfocitos T potencian sus funciones (40).

Estudios en animales han demostrado que una temperatura alta mejora la función inmune, optimiza la motilidad de los polimorfos nucleares, mejora quimio taxis, migración de neutrófilos, fagocitosis, aumenta adherencia de células T ayudadoras y la producción de las proteínas de choque térmico, críticas para protección celular, ya que reducen el daño endotelial; inhiben el crecimiento de patógenos y mejoran la eficacia de antibióticos (3, 38).

En 2016 un estudio analizó pacientes con infección bacteriana para determinar la relación entre la temperatura corporal y mortalidad a 30 días, este concluyó que a mayor temperatura hubo menor mortalidad (3) y en 2017 una cohorte de pacientes con sepsis o shock séptico, en quienes se analizó relación entre temperatura y la mortalidad intrahospitalaria, se evidenció que a mayor temperatura había menor mortalidad y menor estancia hospitalaria (4).

Un metaanálisis reciente de 2017 concluyó que la fiebre predice menor mortalidad, mientras que la hipotermia aumenta las tasas de mortalidad en comparación con normotermia (46).

Algunos patógenos son sensibles a temperaturas elevadas en el ser humano, pero hay microorganismos como *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* que proliferan igualmente a pesar de la fiebre (40).

Existen varios estudios en seres humanos con diferentes niveles de evidencia que indican que la fiebre se asocia a mejores desenlaces, como se puede apreciar en el estado del arte.

### ***Efectos deletéreos de la fiebre***

La fiebre aumenta el consumo de oxígeno y las demandas metabólicas (comprende el 23% de las necesidades metabólicas), en pacientes quienes tienen un déficit metabólico preexistente, lo que sería perjudicial. Asimismo, los polimorfonucleares, las células *natural Killer* y los linfocitos T reducen sus funciones, se atenúa la expresión del TNF- $\alpha$  e IL-1beta por los macrófagos en presencia de fiebre; también se pueden generar lesiones colaterales en tejidos adyacentes (38, 39).

A nivel cardiaco puede generar arritmias. La taquicardia conlleva aumento del consumo de oxígeno, depresión miocárdica, llevando incluso a la cardiopatía inducida por sepsis. Por su parte a nivel vascular, potencia la vasodilatación que empeora el *shock* distributivo, exacerbando la hipotensión y por último a nivel pulmonar, empeora el intercambio de oxígeno y deteriora la PAFI. Paralelo a esto la fiebre genera escalofríos y discomfort en el paciente (8, 39).

Un estudio en perros paralizados sometidos a calentamiento externo, mostró que el consumo de oxígeno aumenta un 20% cuando la temperatura central incrementa de 38 a 41°C (40).

Estudios reportan que en pacientes en quienes el riesgo de morir es mayor, la fiebre se considera menos benéfica, por lo que cada paciente debe enfocarse bajo su propio contexto (40).

La literatura reporta que hay pacientes específicos, donde se ha documentado que el tener fiebre es deletéreo; este es el caso de los pacientes con lesión cerebral aguda, como el neurotrauma severo, en estos casos los antipiréticos hacen parte del arsenal terapéutico inicial de rutina (38, 41). Existen reportes que indican que una temperatura mayor a 39,5 °C está asociada con aumento de mortalidad, convulsiones y daño cerebral (8). Otros reportes evidencian que temperaturas de 40 a 41°C, aumenta el riesgo de daño cerebral y empeoramiento de falla multisistémica (64).

Existen varios estudios en seres humanos con diferentes niveles de evidencia que indican que la fiebre se asocia a peores desenlaces, como se puede apreciar en el estado el arte.

### **2.2.3. Indicaciones de control de temperatura**

La fiebre en el paciente neurológico agudo es común y tiene un impacto deletéreo; según la literatura estos pacientes tienen peores desenlaces; relacionados principalmente con aumento de presión endocraneana, que empeora la isquemia cerebral. Se publicó un metaanálisis que demuestra que la fiebre en paciente con isquemia cerebral aguda, hemorragia intracraneana está asociada con morbimortalidad (65).

En cuanto al trauma cerebral agudo hubo un estudio en el año 2015 que documentó que la hipertensión endocraneana y la hipertermia son comunes después de una lesión traumática cerebral y que se asocian a con peores desenlaces neurológicos (66). En el mismo año en el NEJM se publicó un ensayo clínico llamado el Eurotherm3235 que involucro paciente con aumento de presión endocraneana más de 20 mmHg después de una lesión traumática aguda, se comparó hipotermia terapéutica más lo cuidados estandarizados para reducir la presión endocraneana y se concluyó que no generan mejores desenlaces que los pacientes con terapia estandarizadas solas, lo que llevo a que se detuviera precozmente (65, 67).

Pacientes con hemorragia intracraneana la información es muy limitada, pero los estudios conducen a la misma conclusión, que la fiebre en la fase aguda después de la hemorragia intracerebral es deletérea (65, 68). Específicamente los pacientes con hemorragia subaracnoidea, la fiebre se han asociado el desarrollo de vasoespasma cerebrovascular y se dice que es un predictor independiente de mortalidad (65, 69-72).

### **2.2.4. Hipotermia**

#### ***Definición***

La hipotermia se define como una temperatura corporal  $<36^{\circ}\text{C}$  (6, 46, 60, 73, 74).

## ***Epidemiología***

En el 2004 se realizó un estudio prospectivo de pacientes admitidos a UCI con el objetivo de determinar la asociación de las alteraciones en la temperatura en pacientes críticamente enfermos; la hipotermia ocurrió en un 5% en pacientes infectados sin shock séptico y en un 13.1% en pacientes con shock séptico (7).

Por su parte un ensayo clínico en el 2013 en paciente ingresados a UCI con sepsis o infección bacteriana con el objetivo de asociar mortalidad con temperatura en el momento del diagnóstico, evidenció que la mortalidad intrahospitalaria fue el doble en hipotérmicos que en no hipotérmicos, además que la mortalidad a 28 días e intrahospitalaria en hipotérmicos con shock séptico fue 4 veces más que en los pacientes sin hipotermia y sin shock séptico; concluyó que la hipotermia era un predictor de mortalidad independiente y estaba asociado a mayor falla orgánica (2).

En el 2015, se publicó un estudio de una cohorte de pacientes sépticos donde el 14,4% de pacientes desarrollaron hipotermia (<36°C) en 24 horas del diagnóstico y esta se asoció con el doble de mortalidad (6).

## ***Fisiología y fisiopatología de la hipotermia***

Lo contrario a la fiebre, estudios reportan que la hipotermia suprime las citoquinas proinflamatorias, reduce los leucocitos, llevando a inmunosupresión celular y humoral; lo cual predispone a infecciones (43, 75, 76).

## ***Causas infecciosas y no infecciosas de hipotermia***

Hipotermia se puede producir por muchos factores, tales como, exposición a frío, infección severa, anormalidades endocrinas, sobredosis de medicamentos(2).

### ***Beneficios de la hipotermia***

En primera instancia, se debe comprender que la hipotermia terapéutica y el debutar con sepsis junto con hipotermia corporal, son conceptos diferentes y que la mayoría de los estudios se basan en la primera premisa y el enfoque de esta tesis se basa en la segunda.

La hipotermia terapéutica tiene múltiples estudios uno de los más renombrados es el ensayo clínico Sepsiscool, que evidencio que los medios físicos se han asociado con reducción en el uso de vasopresores en pacientes con shock séptico (77).

Otros estudios en pacientes bajo estado de sedación con sepsis severa y vasopresores demuestran una reducción significativa de VO<sub>2</sub> y VCO<sub>2</sub> durante en enfriamiento terapéutico comparado con placebo; requiriendo menos vasopresor y reportes de menor mortalidad a 14 días (12, 78, 79).

Otros estudios experimentales refieren que la inducción de hipotermia tiene un efecto beneficioso, reduciendo energía requerida y activando vías protectoras y que reduce el consumo de oxígeno un 10% por cada grado centígrado que baja (13, 80). Existen varios estudios en seres humanos con diferentes niveles de evidencia que indican que la hipotermia terapéutica se asocia con mejores desenlaces, como se puede apreciar en el estado el arte.

### ***Efectos deletéreos de la hipotermia***

La hipotermia en general produce estimulación simpática, que conlleva a una vasoconstricción cutánea, aumento de temblor, alteración del nivel de conciencia, cambia motilidad gástrica, predispone a colonización bacteriana por isquemia inducida en intestinos y puede generar un cambio fisiológico que conlleva a la inmunosupresión (43, 44).

En cuanto a la hipotermia terapéutica, el enfriamiento externo reduce la temperatura de la piel, más que la temperatura central, que es el objetivo; además el empleo de esta puede dificultar el reconocimiento de una posible falla terapéutica del antibiótico o infecciones secundarias concomitantes que llevaría a retrasos en el tratamiento y aumento en la morbimortalidad de los afectados(44). Otros estudios reportan que pacientes tratados con hipotermia terapéutica pueden desarrollar linfopenia y que cuando la hipotermia es severa se asocia a desarrollo de otras infecciones (43, 45).

Datos existentes sugieren que los antipiréticos pueden tener efectos deletéreos sobre la función inmune y pueden aumentar la mortalidad de pacientes con infección (81).

En cuanto a los pacientes que debutaron con hipotermia corporal secundaria a su patología, existen estudios observacionales que concluyen que la hipotermia es un indicador de mal pronóstico en pacientes críticamente enfermos sépticos (5, 9, 82, 83).

Específico de sepsis, un estudio de 2013 analizó pacientes con sepsis severa agrupados en categorías de acuerdo a la temperatura y se analizó mortalidad a 28 días, concluyó que la hipotermia era un predictor de mortalidad independiente, estaba asociado a mayor falla orgánica; además se determinó que la mortalidad intrahospitalaria fue el doble en los hipotérmicos y en asociación al *shock* séptico fue 4 veces mayor; adicionalmente las escalas de severidad, SOFA APACHE, y MODS eran mayores en ellos (2). Otros estudios muestran que la hipotermia es un factor de riesgo de muerte en la UCI en pacientes con sepsis severa y *shock* séptico; además se ha reportado que en pacientes sépticos que presentaban hipotermia (temperatura <36°C) en 24 horas tenían en doble de mortalidad (3, 6).

Existen otros estudios en seres humanos con diferentes niveles de evidencia que indican que la hipotermia se asocia con peores desenlaces, como se puede apreciar en el estado el arte.

### **2.2.5. Adecuada toma de temperatura**

Existen varios métodos e instrumentos para la toma de la temperatura corporal los cuales se pueden dividir en dos tipos, central y periférica. Se dice que la medición central es la más fehaciente considerado el Gold estándar o patrón de referencia; un ejemplo es la medición de la temperatura con un catéter en la arteria pulmonar; método que asemeja la temperatura central; pero este es un método invasivo, que tiene poca reproductividad (60, 64).

También existe la toma de temperatura con catéteres vesicales y esofágicos; se dice que los primeros hacen mediciones similares a catéteres arteriales, son menos invasivos, pero igualmente costosos y la temperatura esofágica también ha dado rendimientos similares, pero es incómodo para pacientes despiertos y difícil comprobar su adecuada localización (60).

Por su parte la toma de temperatura periférica, es un procedimiento rutinario en la práctica clínica, económico, fácil de realizar; existen múltiples métodos para su toma; en la mayoría de situaciones existen diferencias relativamente pequeñas entre las técnicas de medición utilizadas (64).

### Sitios para toma de temperatura periférica (60, 64)

ORAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segura, conveniente, se mide en pacientes alertas</li><li>• La respiración oral, los fluidos calientes y fríos pueden distorsionar la lectura</li><li>• Pueden generar lesiones en mucosa oral</li><li>• En pacientes críticos no son prácticas (pacientes intubados y poco colaboradores)</li></ul>
AXILAR	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segura, reproducible, menor riesgo de traumatismo</li></ul>
RECTAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se obtiene con termómetro de mercurio o con sonda electrónica (intermitente o continua)</li><li>• Es unos grados mayor que la central</li><li>• No es cómoda para el paciente y hay riesgo de trauma perforación rectal</li></ul>
TIMPANICA	<ul style="list-style-type: none"><li>• La membrana timpánica al parecer refleja la temperatura del hipotálamo</li><li>• Se obtiene por termómetros electrónicos</li><li>• Puede ser doloroso en pacientes despiertos</li><li>• Hay riesgo de lesión membrana timpánica y no sirve si hay inflamación del canal timpánico</li></ul>
TEMPORAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• La arteria temporal y su medición a través de la piel provee una forma fácil de medir la temperatura no invasivamente</li><li>• Proveen resultados similares a la medición axilar que no se recomienda</li></ul>

Lo ideal es un sistema capaz de medir la temperatura con resultados reproducibles, reales y seguros; así mismo los instrumentos de medición se deben calibrar y revisar periódicamente de acuerdo con las especificaciones del proveedor; adicionalmente se debe garantizar que no exista contaminación cruzada de patógenos entre pacientes (60).

Según la academia, la temperatura se mide más precisamente de mayor a menor precisión y confianza: extravascular, esofágica, vesical, rectal, oral, timpánica; se dice que las mediciones axilares y la medición en la arteria temporal no se deben usar en UCI (60).

Aunque la última literatura reporta que la toma de temperatura periférica es no fehaciente en algunos pacientes, se considera que, en aras de este protocolo, la

toma de temperatura periférica axilar con termómetro digital es la forma más factible, reproducible, segura y protocolizada de medir la temperatura; ya que no tiene contraindicaciones para medirla entre pacientes, el riesgo de trauma o accidentes es menor. Descartamos la oral por ser un procedimiento que puede ser riesgoso para algunos pacientes, lo cuales pueden presentar trauma oral; la temperatura rectal tampoco se considera factible no solo por la incomodidad del paciente, sino por el riesgo de trauma en la mucosa rectal; la temperatura timpánica también puede generar trauma físico.

Según la Resolución No 0159 del 5 de marzo de 2015, por medio del cual se establecen los lineamientos que deben cumplir los prestadores de servicios de salud de Bogotá D.C. para la eliminación de productos y dispositivos con contenido de mercurio. Explícitamente en su artículo tercero que habla de la sustitución de productos y dispositivos con contenido de mercurio que recita “todos los prestadores de Servicios de salud que ofrecen y presenten servicios de salud en Bogotá D.C. deben proceder a eliminar la utilización de termómetros y tensiómetros con contenido de mercurio y proceder a sustituirlos por alternativas más seguras y tecnológicamente no contaminantes”. Esta resolución esta acatada por la mayoría de los hospitales de Bogotá y por supuesto por la Red Mederi; por esta razón no se considera la toma de temperatura con termómetro de mercurio; así que la medición de temperatura en este protocolo se realizara con termómetro digital Well al Walgreens flexible, nuevo, debidamente calibrado, el cual va a ser utilizado para la medición de todos los pacientes del estudio para evitar sesgos manteniendo el debido aseo.

### 2.2.6. Vida media del antipirético

Existen diferentes fármacos antipiréticos para el control de la fiebre, los más usados en nuestro medio son: acetaminofén, analgésicos no esteroideos (ibuprofeno y naproxeno) y dipirona. El acetaminofén es una terapia común en pacientes con fiebre en UCI que tiene probable infección, pero sus efectos no son todos conocidos(84).

Los pacientes que entraron al estudio no ingirieron antipiréticos (criterio de inclusión); también se incluyeron pacientes, en los cuales el fármaco estaba depurado de su organismo.

#### Vida media antipiréticos y su depuración

	Vida media	Eliminado en sangre (dos vidas medias)
<b>Acetaminofén</b>	1.25–3 h	6 h
<b>Ibuprofeno</b>	1.8-2.4 h	4 h
<b>Naproxeno</b>	12-17 h	24 h
<b>Dipirona</b>	2,6 a 3,5 h	7h

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Estimar la asociación entre la temperatura corporal de ingreso y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados a Salem Méderi Hospital Universitario Mayor Bogotá Colombia entre febrero a julio de 2017.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Caracterizar las variables clínicas, sociodemográficas y escalas de severidad de la población en estudio
2. Estimar la mortalidad intrahospitalaria por sepsis con hipotermia, normotermia e hipertermia
3. Estimar la asociación entre la mortalidad intrahospitalaria por sepsis con hipotermia, normotermia e hipertermia ajustando por variables clínicas, paraclínicas y sociodemográficas.
4. Determinar un modelo multivariado para las variables que están asociadas con el desenlace mortalidad en esta población.

## 4. HIPOTESIS

### 4.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

En pacientes sépticos una mayor temperatura corporal al ingreso a urgencias está asociada a menor mortalidad intrahospitalaria.

### 4.2. Hipótesis nula (Ho):

En pacientes sépticos **no hay asociación** entre la temperatura corporal baja de ingreso a urgencias y mortalidad intrahospitalaria

### 4.3. Hipótesis alterna (Ha):

En pacientes sépticos hay asociación entre la temperatura corporal baja de ingreso a urgencias y mortalidad intrahospitalaria.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Observacional Analítico de cohortes prospectiva que se llevó a cabo entre febrero a julio de 2017, en los pacientes que ingresaron a Salem Méderi Hospital Universitario Mayor de Bogotá Colombia, con diagnóstico de sepsis que ingresaron consecutivamente por 6 meses a este servicio; que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; donde se tomó la temperatura digital al ingreso protocolizada, junto con otras variables independientes asociadas y se analizó el desenlace mortalidad intrahospitalaria. Los pacientes fueron seguidos desde el ingreso a la cohorte hasta que se presentó el desenlace o el alta hospitalaria.

### 5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### 5.2.1. Población

**Población General:** Pacientes adultos con sepsis en Colombia.

**Población Diana:** Pacientes adultos con sepsis en SALEM Mederi Hospital Universitario Mayor.

**Población de estudio o accesible:** Pacientes con sepsis en SALEM Mederi Hospital Universitario Mayor entre febrero a julio de 2017, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

### **5.2.2. Criterios de inclusión**

- Mayores de 18 años
- Paciente que ingrese a Salem con diagnóstico de sepsis a quien no se le haya suministrado antipirético o que en su ingreso a Salem hallan pasado más de dos vidas medias del antipirético.

### **5.2.3. Criterios de exclusión**

- Embarazo y lactancia
- Lesión neurológica (edema o hemorragia cerebral, hipertensión endocraneana, accidente cerebro vascular tipo isquémico y lesión medular aguda)

## **5.3. PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

### **5.3.1. Método de recogida de los datos**

Se reclutó en el estudio todos los pacientes que ingresaron a Salem de manera consecutiva por un periodo de seis meses, de febrero a julio de 2017, con el diagnóstico de sepsis o a quienes se les realizó durante su hospitalización el diagnóstico; los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La toma de temperatura axilar con termómetro digital protocolizada (previa capacitación de los médicos encargados) tomándose antes de la primera media hora de su ingreso a esta sala.

Adicionalmente se diligenció el instrumento de recolección de datos por médicos encargados. Posteriormente el investigador principal revisó las historias clínicas de

los pacientes, para conocer el resultado de los paraclínicos protocolizados previamente en Salem para todo paciente séptico (PCR, procalcitonina, leucocitos, neutrófilos, bilirrubina, hemocultivos, gases arteriovenosos); protocolo no escrito en Salem, pero avalado por la última evidencia científica. Se realizó seguimiento de estos pacientes con revisión de su historia clínica hasta el egreso o la aparición del desenlace (mortalidad intrahospitalaria) en esa hospitalización.

#### **Procedimientos operativos para reclutamiento de sujetos**

1. Paciente que ingresó a Salem directamente o remitido de otra institución o haya venido de otra área de urgencias con diagnóstico de sepsis a quien no se le haya suministrado antipirético o que en su ingreso a Salem hubiesen pasado más de dos vidas medias del antipirético.
2. Se tomó temperatura protocolizada con termómetro digital por médico encargado en cada turno, otros signos vitales y Glasgow.
3. Se ordenó paraclínicos protocolizados en Salem (PCR, procalcitonina, bilirrubina, cuadro hemático, creatinina, sodio, potasio, hemocultivos y gases arteriovenosos).
4. Se completó la información del formato realizado a mano (fecha, cédula, se verificó antecedentes personales, se preguntó por toma de antipiréticos previos, se determinó si presentaba dificultad respiratoria).
5. Se verificó criterios de inclusión y exclusión y se dejó la información en un casillero bajo llave.
6. El investigador principal, revisó la información anotada, completó el formato y realizó seguimiento hasta egreso de la institución o aparición de desenlace.

#### **5.3.2. CARACTERÍSTICAS DEL TERMÓMETRO DEL ESTUDIO**

Es un termómetro digital marca Walgreens, es único para todos los pacientes, avalado para toma de temperatura oral, rectal o axilar, según el fabricante; siendo esta última la seleccionada para el presente estudio. El termómetro tiene garantía

de estar calibrado por un año, después de cada toma se limpió con alcohol y algodón; cada semana el investigador principal realizó limpieza con detergente, como lo sugirió el fabricante. El termómetro no presentó caídas; si esto hubiese ocurrido se haría reportado y se hubiera procedido a remplazar el termómetro por otro de las mismas características.

Existen muchos métodos e instrumentos para la toma de la temperatura corporal, los cuales se pueden dividir en dos tipos: central y periférico. Se dice que la medición central es la más fehaciente. considerado el patrón de referencia, pero es un procedimiento invasivo y poco práctico para ser estandarizado. Aunque la última literatura reporta que la toma de temperatura periférica no es fehaciente en algunos pacientes; se considera, que en aras de este protocolo, la toma de temperatura periférica axilar con termómetro digital es la forma más factible, reproducible, segura y protocolizada de medir la temperatura; ya que no tiene contraindicaciones para medirla, el riesgo de trauma o accidentes es menor. Descartamos la oral por ser un procedimiento riesgoso para algunos pacientes, lo cuales pueden presentar trauma en la mucosa oral; la temperatura rectal tampoco se considera factible no solo por la incomodidad del paciente, sino por el riesgo de trauma en la mucosa y la temperatura timpánica también puede generar trauma físico.

Se desechó la idea del uso de termómetro de mercurio por la Resolución No 0159 del 5 de marzo de 2015, por medio del cual se establecen los lineamientos que deben cumplir los prestadores de servicios de salud de Bogotá D.C. para la eliminación de productos y dispositivos con contenido de mercurio.

### **5.3.3. Protocolo de toma de temperatura digital del presente estudio**

#### **Toma de temperatura con termómetro de digital**

1. Seque la axila antes de poner el termómetro
2. Con torunda de algodón limpie la punta flexible

### Toma de temperatura con termómetro de digital

3. Coloque el termómetro de modo que la punta flexible toque la piel de la cuenca axilar, haga que el paciente lo sostenga suavemente durante 10 segundos
4. Retire y lea
5. Limpie el termómetro con algodón y alcohol
6. Guarde debidamente el termómetro

#### 5.3.4. SEGUIMIENTO

Se hizo seguimiento del paciente desde el ingreso a la cohorte hasta el alta hospitalaria o la aparición del desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

#### 5.4. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO

		COMO SE CONTROLAN
SESGOS DE CONFUSIÓN	Existen múltiples variables de confusión derivados de la relación temperatura y mortalidad en pacientes sépticos; estos son edad, antecedentes, foco de sepsis, procalcitonina, crecimiento de microorganismo tipificado en los hemocultivos y escalas pronósticas.	Si existe confusión esta se controla con la realización de regresión logística binaria
SESGOS DE SELECCIÓN	Errores derivados de cómo se constituye la población en estudio; en este caso se debe asegurar que el paciente que ingrese al estudio tenga sepsis y determinar si presenta hipotermia, normotermia o hipotermia	Se asegura el claro entendimiento de la definición de sepsis y <i>shock</i> séptico e ítems de la escala SOFA q y SOFA; para lo cual se colocó posters cerca a los computadores médicos para la máxima retención. Se asegura el claro entendimiento de la toma de temperatura protocolizada por el personal médico, para lo

		<b>COMO SE CONTROLAN</b>
		cual se tendrá la certeza del dato registrado de temperatura
SESGOS DEL OBSERVADOR	Al realizar la toma de temperatura por parte de los médicos, se pudo generar la necesidad de indagar más profundamente a los pacientes hipotérmicos o hipertérmicos	Se controla con la previa capacitación al personal médico, explicando la necesidad de indagar indistintamente a todos los pacientes
SESGOS DE INFORMACIÓN	Sesgos que se producen en el proceso de recolección de la información, puede que el paciente no recuerde respuestas a preguntas formuladas, o que los familiares no sean buenos informantes.	Se controla complementando la información con la historia clínica y validando con el paciente o familiar. Se asegura la rigurosidad en la toma de información en todos los pacientes.

## **5.5. PRUEBA PILOTO**

Se realizó la prueba piloto del 26 al 31 de enero de 2017, con el objetivo de verificar el adecuado diligenciamiento del instrumento de recolección de datos y la adherencia a la toma protocolizada de temperatura. Con la realización de esta prueba se pudo verificar la adecuada toma de temperatura por lo médicos encargados, se modificó la estrategia de recolección de datos en harás de hacerla más fácil de completar para el personal, formato que se dejó plasmado en un cuaderno; con lo cual los médicos tuvieron un mejor acople a la herramienta de recolección de los datos. Se aseguró un adecuado entendimiento del diligenciamiento de los datos. Se recluto un total de 6 pacientes.

## 5.6. VARIABLES

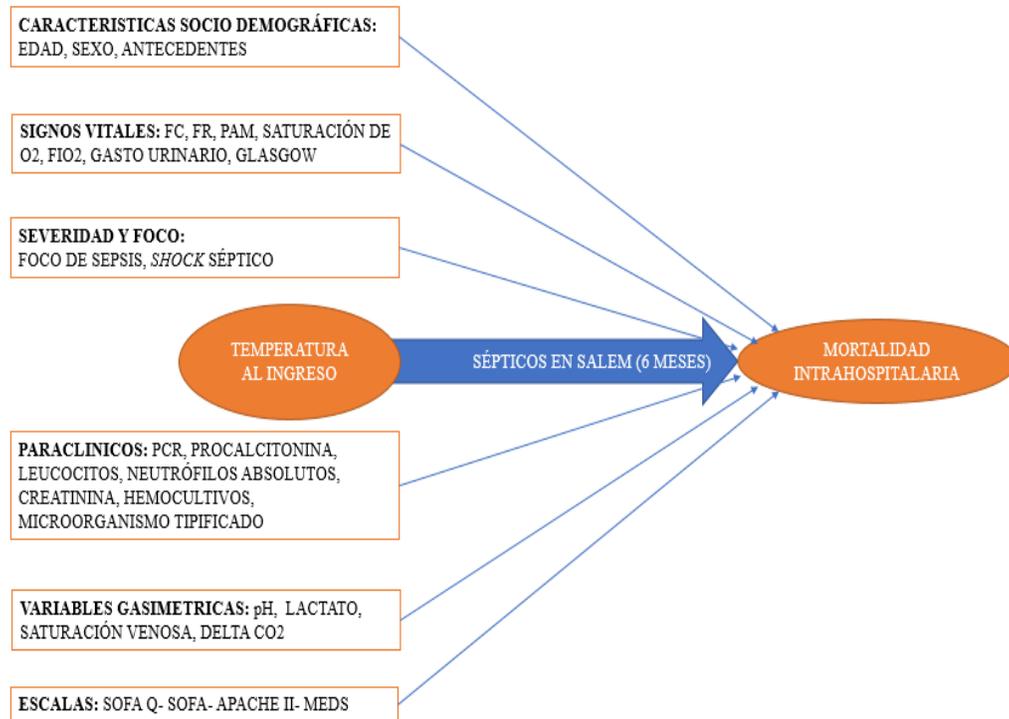
### 5.6.1. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Variable dependiente:** Mortalidad intrahospitalaria
- **Variables independientes:** temperatura, edad, sexo, otros signos vitales al ingreso (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media), otras variables de ingreso (saturación de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno, escala de Glasgow) antecedentes (hipertensión arterial crónica, EPOC, enfermedad coronaria, VIH, Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en diálisis, enfermedad renal crónica sin diálisis, cáncer no erradicado en el momento, uso de corticoides crónicos, uso de inmunodepresores, falla cardiaca, falla hepática, residente en hogar geriátrico), tipo de sepsis (urinaria, pulmonar, gastrointestinal, abdominal, piel y tejidos blandos, asociada a catéter, infección del sitio operatorio, indeterminada), shock séptico, hemocultivos, microorganismo tipificado, proteína C reactiva, procalcitonina, leucocitos, neutrófilos absolutos, creatinina, pH arterial, lactato arterial, saturación venosa central, delta de CO<sub>2</sub> (diferencia de CO<sub>2</sub> arteriovenoso), gasto urinario en 24 horas y escalas SOFA Q, SOFA, MEDS y APACHE II.

### 5.6.2. MEDICIÓN DE VARIABLES

Unas variables se obtendrán de la historia clínica y de los paraclínicos protocolizados previamente en Salem referente a pacientes sépticos.

### 5.6.3. DIAGRAMA DE VARIABLES



### 5.6.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
1	Mortalidad intrahospitalaria	Cualitativa	Nominal	NA	0=NO muere. 1= muere	NA	Pacientes ingresados al estudio que presenten mortalidad intrahospitalaria	Dependiente
2	Temperatura continua	Cuantitativa	intervalo	Grados centí	NA	32-42°C	Temperatura medida con termómetro de	Independiente

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
				grados			digital protocolizado al ingreso	
3	Temperatura en tres categorías	Cualitativa	ordinal	NA	1= hipotermia 2= normotermia 3= hipertermia	NA	Temperatura medida con termómetro de digital protocolizado al ingreso	Independiente
4	Temperatura dicotomizada	Cualitativa	Nominal	NA	0= No hipotermia 1= hipotermia	NA	Temperatura medida con termómetro de digital protocolizado al ingreso	Independiente
5	Identificación	Cualitativa	Nominal	NA	#	NA	Número de identificación	NA
6	Edad	Cuantitativa	De razón	Años cumplidos	NA	18 - 110	Años cumplidos	Independiente
7	Sexo	Cualitativa	Nominal	NA	0= hombre 1= mujer	NA	Condición biológica masculina o femenina	Independiente
8	Frecuencia cardiaca	Cuantitativa	De razón	Latidos por minuto	NA	20 - 250	Número de latidos del corazón en un minuto medida al ingreso de Salem	Independiente
9	Frecuencia respiratoria	Cuantitativa	De razón	Respiraciones por minuto	NA	0- 50	Número de respiraciones que realiza la persona en un minuto medida al ingreso de Salem	Independiente
10	Presión arterial media	Cuantitativa	De razón	Milímetros de mercurio	NA	30 - 170	Presión que ejerce la sangre que es necesaria para la adecuada irrigación de los tejidos medida al ingreso de Salem	Independiente
11	Saturación de oxígeno	Cuantitativa	De razón	porcentaje	NA	30 - 100	Porcentaje de saturación de hemoglobina por el oxígeno medida periféricamente con pulsioxímetro medida al ingreso de Salem	Independiente

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
12	Glasgow	Cualitativa	Ordinal	NA	3- 15	NA	Nivel de conciencia, actividad motora y habla medida al ingreso de Salem	Independiente
13	Alteración del estado mental	Cualitativa	nominal	NA	0= Sin Alteración del estado mental 1= Con Alteración del estado mental	NA	Alteración del estado mental por historia clínica o examen medida al ingreso de Salem necesario para cálculo de MEDS escala	NA
14	<i>Shock séptico surviving sepsis</i>	Cualitativa	Nominal	NA	0= No tiene <i>Shock séptico</i> 1= tiene <i>Shock séptico</i>	NA	Sepsis documentada, además de requerir soporte vasopresor para alcanzar presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg y un lactato mayor de dos mmol/L a pesar de resucitación adecuada con fluidos al ingreso de Salem	Independiente
15	hipertensión arterial crónica, EPOC, enfermedad coronaria, VIH, Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en diálisis, enfermedad renal crónica sin diálisis, cáncer no erradicado en el momento, uso de corticoides crónicos, uso de	Cualitativa	Nominal	NA	1= tiene el antecedente 0= no tiene el antecedente	NA	En el momento del ingreso a Salem tengan como antecedentes dichas patologías	Independiente

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
	inmunodepresores, falla cardiaca, falla hepática, reside en hogar geriátrico							
16	Enfermedad terminal (definido por MEDS)	cualitativa	Nominal	NA	0= No tiene Enfermedad terminal 1= tiene Enfermedad terminal	NA	Cáncer metastásico o enfermedad con más del 50% de mortalidad en 1 mes necesario para cálculo de MEDS escala	NA
17	Dificultad respiratoria (definido por MEDS)	cualitativa	Nominal	NA	0= No tiene dificultad respiratoria 1= tiene dificultad respiratoria	NA	Paciente con frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o baja saturación de oxígeno o altos requerimientos de oxígeno necesario para cálculo de MEDS escala	NA
18	Shock séptico (definido por MEDS)	Cualitativa	Nominal	NA	0= No tiene Shock séptico 1= tiene Shock séptico	NA	Sepsis severa + presión arterial sistólica < 90 mmHg que persista después de inicio de fluidos 20 – 30 cc mL de cristaloides por kg de peso	NA
19	Sospecha de infección del tracto respiratorio bajo	Cualitativa	Nominal	NA	0= No tiene sospecha de infección del tracto respiratorio bajo 1= tiene sospecha de infección del tracto respiratorio bajo	NA	Paciente con sospecha de infección del tracto respiratorio bajo necesario para cálculo de MEDS escala	NA

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
20	Reside en centro de cuidados	Cualitativa	Nominal	NA	0= No reside en centro de cuidados 1= Si reside en centro de cuidados	NA	Paciente que vive en hogar geriátrico u hogar de reposo indagado al ingreso de Salem	NA
21	Foco de sepsis	Cualitativa	Nominal	NA	1= abdominal 2=pulmonar 3= urinaria 4= otros (gastrointestinal, piel y tejidos blandos, asociada a catéter, infección del sitio operatorio, indeterminada)	NA	Origen de la sepsis de todos los pacientes que ingresen al estudio documentada en dicha hospitalización	Independiente
22	Proteína C reactiva	Cuantitativa	De razón	mg/L	NA	0-500	Proteína tipo reactante de fase aguda medida al ingreso de Salem	Independiente
23	Procalcitonina	Cuantitativa	De razón	mg/L	NA	0,00 - 300	Péptido precursor de la calcitonina, es un reactante de fase aguda específico de infección por gram negativos medida al ingreso de Salem	Independiente
24	leucocitos	Cuantitativa	De razón	Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /uL	NA	200 - 70.000	Células sanguíneas de respuesta inmunitaria medida al ingreso de Salem	Independiente
25	Neutrófilos absolutos	Cuantitativa	De razón	Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /uL	NA	200 - 17.000	Células sanguíneas de respuesta inmunitaria medida al ingreso de Salem	Independiente

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
26	Hematocrito	Cuantitativa	De razón	%	NA	9 - 50	proporción del volumen total de sangre compuesta por glóbulos rojos medida al ingreso de Salem necesario para cálculo de APACHE II escala	Independiente
27	Plaquetas	Cuantitativa	De razón	Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /uL	NA	10.000-600.000	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo que desempeñan papel fundamental en la hemostasia medida al ingreso de Salem necesario para cálculo de MEDS y SOFA escala	NA
28	Bandas	Cualitativa	Nominal	NA	0= menos del 5% 1= más del 5%	NA	metamielocitos, mielocitos medida al ingreso de Salem necesario para cálculo de MEDS escala	NA
29	Sodio	Cuantitativa	De razón	mEq /L	NA	110 - 160	Electrolito Sanguíneo medido al ingreso de Salem necesario para cálculo de APACHE II escala	NA
30	Potasio	Cuantitativa	De razón	mEq /L	NA	2- 9	Electrolito Sanguíneo medido al ingreso de Salem necesario para cálculo de APACHE II escala	NA
31	Creatinina	cuantitativa	De razón	mg/d L	NA	0,1 - 20	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatinina medida al ingreso de Salem	Independiente

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
32	Falla renal aguda	Cualitativa	nomin al	NA	0= No tiene falla renal aguda 1= Si tiene falla renal aguda	NA	Aumento crea $\geq$ 0.3 mg/dl en 48 horas o Aumento de creatinina $\geq$ 1.5 veces valor inicial, que ocurrido dentro de últimos 7 días o volumen de orina $<$ 0.5 ml / kg / H durante 6 H medida al ingreso de Salem necesario para cálculo del APACHE II.	Independiente
33	Bilirrubina total	Cuantitativa	De razón	mg/L	NA	0,1-15	Producto de la degradación de la hemoglobina necesario para cálculo de SOFA escala	NA
34	Crecimiento de microorganismo en hemocultivos	Cualitativa	Nomin al	NA	0= no crecimiento 1= gram positivos 2= gram negativos . = no tomando	NA	Tipificación de microorganismo en hemocultivos según tinción de gram durante su hospitalización	Independiente
35	Lactato arterial	Cuantitativa	De razón	mmo l/L	NA	0,1-25	Ácido fuerte producto de metabolismo energético, indicador de perfusión celular medida al ingreso de Salem	Independiente
36	Saturación venosa central	Cuantitativa	De razón	##	NA	30-90	Índice de aporte de oxígeno tisular medida al ingreso de Salem	Independiente
37	Diferencia de CO2 arteriovenoso	Cuantitativa	De razón	##	NA	0 - 20	Índice de perfusión medida al ingreso de Salem	Independiente
38	Fracción inspirada de oxígeno (FIO2)	Cualitativa	ordinal	NA	1=0,24 2=0,28 3=0,32 4=0,40 5=0,50	NA	Fracción inspirada de oxígeno medida al ingreso de Salem	Independiente

N°	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA (cuantitativa)	CATEGORIAS (cualitativa)	RANGO DE VALORES (cuantitativos)	ETIQUETA	RELACION
39	Presión arterial de oxígeno (PaO2)	Cuantitativa	De razón	mm Hg	NA	30-90	Presión arterial de oxígeno medida al ingreso de Salem	Independiente
40	PAFI	Cuantitativa	De razón	mm Hg	NA	50-300	Razón entre PaO2 y FiO2 medida al ingreso de Salem para cálculo de SOFA	Independiente
41	pH	Cuantitativa	De razón	Ninguno	NA	6.5-7.8	medida al ingreso de Salem	Independiente
42	Diferencia alveolo arterial	Cuantitativa	De razón	mm Hg	NA	100 - 120	Diferencia entre la presión de oxígeno a nivel alveolar y arterial necesario para cálculo de APACHE II escala	NA
43	Gasto urinario en 24 horas	Cuantitativa	De razón	cc /kg/h	NA	0,1-7	Centímetros cúbicos de orina eliminada por kilo de peso por 24 horas desde el ingreso a Salem	Independiente
44	Escala SOFA q	Cualitativa	Ordinal	NA	0-3	NA	Escala con presunción diagnóstica en sepsis cuantificado a cada paciente del estudio	Independiente
45	Escala SOFA	Cualitativa	Ordinal	NA	2-24	NA	Escala en sepsis para pronóstico y mortalidad cuantificado a cada paciente del estudio	Independiente
46	Escala MEDS	Cualitativa	Ordinal	NA	2-27	NA	Escala en sepsis para ver mortalidad a 28 días cuantificado a cada paciente del estudio	Independiente
47	Escala APACHE II	Cualitativa	Ordinal	NA	0-44	NA	Escala para ver severidad de la enfermedad cuantificado a cada paciente del estudio	Independiente

## 5.7. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

### 5.7.1. ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS

La información se recopiló en un instrumento de recolección a mano realizado por el investigador principal, posteriormente se traspasó a Excel donde se realizaron filtros, se verificó información; finalmente se utilizó SPSS versión 22 para el análisis estadístico con licencia de la Universidad del Rosario.

### 5.7.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primera instancia, se realizó un **análisis univariado**; donde se describieron variables cualitativas con el número total de pacientes y su respectivo porcentaje; por su parte las variables cuantitativas se describieron con mediana y rango intercuartil; la mayoría no distribuían normal, por lo que se utilizó estadísticos no paramétricos; se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Simlmov ya que la población la comprenden más de 50 pacientes.

Luego se realizó un **análisis bivariado**, con el objetivo de conocer asociaciones estadísticamente significativas, entre mortalidad intrahospitalaria y las variables independientes. Para el análisis de pareja de variables cualitativas se utilizó el estadístico chi cuadrado; para la pareja de cuantitativas, se utilizó el estadístico Spearman. Finalmente, para la pareja de variable donde una era cualitativa (dicotómica) y la otra cuantitativa de distribución no normal, se usó la U de Mann-Whitney; todo bajo el concepto de muestras independientes.

Finalmente ingresaron al **análisis multivariado**, tipo regresión logística binaria, las variables con significancia estadística ( $p < 0.05$ ), o variables que ingresaron bajo el

criterio de Hosmer y Lemeshow ( $p < 0.2$ ) y algunas por su relevancia clínica, con el método de inclusión “hacia adelante”.

## 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la Resolución **8430 de 1993** “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, el presente estudio es clasificado como una investigación con riesgo mínimo, según el Artículo 11; las investigaciones con riesgo mínimo hacen referencia a estudios prospectivos de procedimientos comunes como lo es la toma de temperatura periférica.

Siendo que la toma de temperatura es parte del proceso asistencial, rutinario, diario, realizado en cualquier nivel de atención en salud, no se consideró firma de consentimiento informado para dicho estudio.

Para la elaboración de la base de datos la cédula de ciudadanía se adicionó en aras del seguimiento y organización de los datos; pero en los resultados, el paciente no fue identificado, respetando su derecho a la intimidad; garantizando la confidencialidad de la información.

Se aclaró que si durante la recolección de datos se evidenciaba una tendencia a que determinado factor hubiese aumentado la mortalidad, se le hubiera informado a la institución. Independientemente de los resultados estos estarán a disposición del público y no se tiene interés por obtener un resultado en particular. El proyecto no fue financiado por la industria farmacéutica. Por último, Mederi Hospital Universitario Mayor, está a favor de la investigación, pero no tiene conflictos de interés con algún resultado particular.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACION EN ESTUDIO (ANÁLISIS UNIVARIADO)

#### **Datos sociodemográficos de la población en estudio:**

Se analizaron 171 pacientes con diagnóstico de sepsis, 48% eran mujeres. La mediana para la edad fue de 71 años. La mediana de edad para el grupo de hipotermia fue mayor comparada con los otros dos grupos (76, 69, 71 años respectivamente).

Los antecedentes personales más frecuentemente encontrados fueron hipertensión arterial 66,1%, diabetes mellitus 30,4%, EPOC 25,1%, ERC (enfermedad renal crónica) 21,1% y enfermedad coronaria y falla cardiaca cada una con 13,5%.

En cuanto a la temperatura, la mayoría de los sujetos tenían normotermia (59,1%), seguido de hipotermia (28,7%) e hipertermia (12,3%). En el grupo de hipertermia se encontró una mediana para frecuencia respiratoria y cardiaca mayor, en comparación con los otros grupos, ver tabla 1.

**Tabla 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO- DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS**

	<b>&lt;36 °C (n=49) 28,7%</b>	<b>36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%</b>	<b>38,3 – 41°C (n=21) 12,3%</b>	<b>TOTAL n= 171</b>
<b>Variables demográficas</b>				
Edad, mediana, RIQ	76 (13)	69 (20)	69 (23)	71 (17)
Sexo femenino, n, %	26 (53,1)	49 (48,5)	7 (33,3)	82 (48)
<b>Signos y constantes vitales</b>				
PAM, mediana, RIQ	75 (34)	84 (31)	88 (32)	81 (32)
FC, mediana, RIQ	90 (35)	95 (42)	118 (26)	98 (40)
FR, mediana, RIQ	19 (9)	20 (4)	24 (6)	20 (7)
Saturación O2, mediana, RIQ	90 (8)	90 (4)	88 (10)	90 (6)
<b>FIO2, n, %</b>				
0,24	19 (38,8)	43 (42,6)	7 (33,3)	69 (40,4)
0,28	16 (32,7)	44 (43,6)	10 (47,6)	70 (40,9)
0,32	6 (12,2)	4 (4)	0 (0)	10 (5,8)
0,40	3 (6,1)	2 (2)	2 (9,5)	7 (4,1)
0,50	5 (10,2)	8 (7,9)	2 (9,5)	15 (8,8)
<b>Glasgow, n, %</b>				
Leve (15-13)	46 (93,8)	97 (96)	21 (100)	164 (95,9)
Moderado (12-9)	2 (4,1)	1 (1)	0 (0)	4 (2,3)
Severo (<8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0,6)
<b>Gasto urinario, mediana, RIQ</b>	0,64 (0,67)	0,68 (0,73)	0,37 (0,50)	0,65 (0,75)
***perdidos: 24				
<b>Antecedentes personales</b>				
HTA, n, %	35 (71,4)	67 (66,3)	11 (52,4)	113 (66,1)
EPOC, n, %	14 (28,6)	23 (22,8)	6 (28,6)	43 (25,1)
Enfermedad coronaria, n, %	6 (12,2)	15 (14,9)	2 (9,5)	23 (13,5)
Diabetes, n, %	19 (38,8)	28 (27,7)	5 (23,8)	52 (30,4)
ERC en diálisis, n, %	3 (6,1)	14 (13,9)	1 (4,8)	18 (10,5)
ERC no en diálisis, n, %	7 (14,3)	7 (6,9)	3 (14,3)	17 (9,9)
*** perdidos: 1				
ERC total, n, %	11 (22,4)	21 (20,8)	4 (19)	36 (21,1)
Cáncer, n, %	7 (14,3)	12 (11,9)	3 (14,3)	22 (12,9)
Uso de corticoides, n, %	3 (6,1)	5 (5)	3 (14,3)	11 (6,4)
Residente en hogar geriátrico, n, %	1 (2)	3 (3)	0 (0)	4 (2,3)
Uso de inmunosupresores, n, %	3 (6,1)	8 (7,9)	0 (0)	11 (6,4)
Falla cardíaca, n, %	3 (6,1)	16 (15,8)	4 (19)	23 (13,5)
Falla hepática, n, %	-	-	-	0 (0)
VIH, n, %	-	-	-	0 (0)

### Caracterización de la patología:

El tipo de foco séptico más frecuente en general fue el abdominal 38%, seguido por pulmonar 28,1% y urinario 24,6%; los demás focos tenían una baja frecuencia, por lo que se les agrupo en la categoría de otros incluyendo a las sepsis mixtas. En los sujetos con hipotermia y normotermia el foco más frecuente fue el abdominal y en los de hipertermia el pulmonar.

En cuanto al crecimiento de microorganismos en los hemocultivos; no se tomaron en el 8,8% de los pacientes. De los que se tomaron, en solo el 39,2%, se tipifico microorganismo, siendo el 100% bacterias, los cuales se clasificaron según la tinción de Gram.

Los Gram negativos tuvieron una frecuencia en general de 65,5% vs 34,3% en Gram positivos. Los Gram negativos también fueron más frecuentes en normotermicos e hipertérmicos, ver tabla 2. En la tabla 6 se aprecian las especies de microorganismos específicos y sus porcentajes.

**Tabla 2. CARACTERIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA**

	<36 °C (n=49) 28.7%	36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%	38,3 – 41°C (n=21) 12,3%	TOTAL n= 171
<b>Tipo de foco</b>				
Urinario, n, %	13 (26,5)	25 (24,8)	4 (19)	42 (24,6)
Pulmonar, n, %	10 (20,4)	29 (28,7)	9 (42,9)	48 (28,1)
Gastrointestinal, n, %	5 (10,2)	8 (7,9)	0 (0)	13 (7,6)
Abdominal, n, %	19 (38,8)	39 (38,6)	7 (33,3)	65 (38)
Mediastinal	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0,6)
Piel y tejidos blandos, n, %	4 (8,2)	4 (4)	1 (4,8)	9 (5,3)
Catéter, n, %	2 (4,1)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)
Infección del sitio operatorio, n, %	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	1 (0,6)
Endocarditis, n, %	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	1 (0,6)
Indeterminada, n, %	2 (4,1)	2 (2)	0 (0)	4 (2,3)
<b>Crecimiento de microorganismo</b>				
Hemocultivos, n, %				
No tomados	3 (6,1)	11 (10,9)	1 (4,8)	15 (8,8)
Sin crecimiento de microorganismo	27 (55,1)	53 (52,5)	9 (42,9)	89 (52)
Con crecimiento de microorganismo	19 (38,8)	37 (36,6)	11 (52,3)	67 (39,2)

	<36 °C (n=49) 28,7%	36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%	38,3 – 41°C (n=21) 12,3%	TOTAL n= 171
-Gram positivos	9 (47,3%)	10 (27,0%)	4 (36,3%)	23 (34,3%)
-Gram negativos	10 (52,6%)	27 (72,9%)	7 (63,6%)	44 (65,6%)

### Paraclínicos y variables gasométricas:

Entre los paraclínicos, la creatinina tuvo una mediana de 1,66; categorizando en los tres grupos, el de hipotermia tenía una creatinina más elevada (2,1) comparado con normotermia e hipertermia (1,5 vs 1,3).

En cuanto a las variables gasométricas el pH y el lactato presentaron mayor deterioro en hipotérmicos que en los otros grupos, ver tabla 3.

**TABLA 3. PARACLÍNICOS Y VARIABLES GASOMÉTRICAS**

	<36 °C (n=49) 28,7%	36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%	38,3 – 41°C (n=21) 12,3%	TOTAL n= 171
<b>Paraclínicos</b>				
Creatinina, mediana, RIQ *** perdidos: 1	2,1 (2,80)	1,5 (1,12)	1,3 (0,77)	1,66 (1,58)
PCR, mediana, RIQ *** perdidos: 11	126,35 (254,38)	198,00 (204,48)	209,30 (178,80)	170,80 (213,65)
Procalcitonina, mediana, RIQ *** perdidos 41	3,5 (49,74)	11,2 (43,07)	17,68 (31,59)	11,22 (43,65)
Leucocitos, mediana, RIQ	13820 (11150)	13170 (11630)	13170 (13165)	13470 (11390)
Neutrófilos absolutos, mediana, RIQ	12570 (11645)	10760 (10520)	12420 (11525)	11760 (11645)
<b>Variables gasométricas</b>				
pH, mediana, RIQ	7,38 (0,14)	7,40 (0,09)	7,44 (0,11)	7,4 (0,11)
Lactato, mediana, RIQ ***perdidos: 4	3,30 (5,85)	2,35 (2,25)	2,40 (3,40)	2,5 (4)
Saturación venosa, mediana, RIQ *** perdidos: 36	66 (16,38)	69 (12,60)	68 (9)	67,80 (12,80)
Diferencia de CO2 artero-venoso, mediana, RIQ *** perdidos: 38	7 (6)	6 (5)	4 (6)	6 (5)

### Descripción de los desenlaces (mortalidad, severidad y escalas):

La mortalidad intrahospitalaria se presentó en 55 pacientes (32,2%). La mortalidad fue mayor en el grupo de hipotermia (38,8%), comparado con los de normotermia e hipertermia (30 y 23%). De la totalidad de los sujetos un 49,1% presentaron *shock séptico*; característica que adicionalmente fue mayor en el grupo de hipotermia.

En cuanto, a las escalas, el puntaje de SOFA q más frecuente fue de 1 punto, tanto en general como en todos los grupos.

En la escala SOFA el puntaje más frecuente fue de 5 puntos (17%) y el menos frecuente fue 13 puntos contando solo con un paciente. En pacientes hipotérmicos hubo un mayor puntaje de esta escala (7 puntos).

El puntaje más frecuente del APACHE II con un 27,5% fue el rango de 15 a 19 puntos, seguidos por el de 20 a 24 puntos (23,9%), ambos sumando más de la mitad de la población; los puntajes menos frecuentes fueron los menores a 4 puntos; característica homogénea en los tres grupos.

Por último, en la escala MEDS, tanto en general como en los subgrupos el puntaje más frecuente estuvo entre 8 a 12 puntos, ver tabla 4.

**Tabla 4. Desenlaces (mortalidad- severidad- escalas de riesgo)**

	<36 °C (n=49) 28,7%	36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%	38,3 – 41 °C (n=21) 12,3%	TOTAL n= 171
<b>Criterio de severidad</b>				
Shock séptico, n, %	26 (53,1)	48 (47,5)	10 (47,6)	84 (49,1)
<b>Variable desenlace</b>				
Mortalidad intrahospitalaria, n, %	19 (38,8)	31 (30,7)	5 (23,8)	55 (32,2)
<b>Escalas predictivas</b>				
SOFA Q, n, %				
0	8 (16,3)	28 (27,7)	4 (19)	40 (23,4)
1	22(44,9)	47 (46,5)	12 (57,1)	81 (47,4)
2	14 (28,6)	24 (23,8)	4 (19)	42 (24,6)

	<36 °C (n=49) 28,7%	36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%	38,3 – 41°C (n=21) 12,3%	TOTAL n= 171
3	5 (10,2)	2 (2)	1 (4,8)	8 (4,7)
SOFA, n, %				
2	1 (2)	7 (6,9)	1 (4,8)	9 (5,3)
3	4 (8,2)	7 (6,9)	4 (19)	15 (8,8)
4	3 (6,1)	17 (16,8)	4 (19)	24 (14)
5	6 (12,2)	19 (18,8)	4 (19)	29 (17)
6	5 (10,2)	14 (13,9)	2 (9,5)	21 (12,3)
7	9 (18,4)	14 (13,9)	2 (9,5)	25 (14,6)
8	6 (12,2)	7 (6,9)	2 (9,5)	15 (8,8)
9	7 (14,3)	4 (4)	2 (9,5)	13 (7,6)
10	2 (4,1)	6 (5,9)	0 (0)	8 (4,7)
11	2 (4,1)	1 (1)	0 (0)	3 (1,8)
12	2 (4,1)	3 (3)	0 (0)	5 (2,9)
13	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
14	1 (2)	2(2)	0 (0)	3 (1,8)
APACHE II, n, % (mortalidad)				
0-4 puntos (4%)	1 (2)	0 (0)	1 (4,8)	1 (0,6)
5-9 (8%)	3 (6)	7 (7)	0 (0)	11 (6,5)
10-14 (15%)	6 (12)	26 (25,7)	4 (19,1)	36 (21)
15-19 (25%)	12 (24,5)	30 (29,7)	5 (23,9)	47 (27,5)
20-24 (40%)	7 (14,2)	27 (26,6)	7 (33,4)	41 (23,9)
25-29 (55%)	11 (22,3)	5 (5)	4 (19,1)	20 (11,7)
30-34 (75%)	7 (14,3)	6 (6)	0 (0)	13 (7,6)
>34 (85%)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (1,17)
MEDS, n, % (mortalidad 28 días)				
0-4 puntos (1%)	3 (6,1)	20 (19,8)	2 (9,6)	25 (14,2)
5-7 (2-4%)	10 (20,4)	19 (18,9)	4 (19,1)	33 (19,2)
8-12 (7-9%)	27 (55)	40 (39,6)	8 (38,1)	75 (43,8)
13-15 (15-20%)	4 (8,1)	13 (12,9)	6 (28,3)	23 (13,4)
>16 (40-50%)	6 (12,2)	9 (9)	1 (4,8)	15 (8,7)

## Estancia hospitalaria y en Salem

La estancia en Salem tuvo una mediana de 2 días, con valores extremos de 7 días.

La estancia general de 3 días o menos presentó una frecuencia del 70%.

La mediana de hospitalización fue de 10 días con dato extremo de 47 días. De los hospitalizados por más de 14 días el 12,6% presentó el desenlace de mortalidad, ver tabla 5.

**Tabla 5. Estancia en Salem y hospitalaria**

	<36 °C (n=49) 28,7%	36 – 38,2 °C (n=101) 59,1%	38,3 – 41°C (n=21) 12,3%	TOTAL n= 171
Días estancia en Salem n, %				
<b>*mediana</b>				2 días
<b>1</b>	17 (34,7)	25 (24,8)	6 (28,6)	48 (28,1)
<b>2</b>	14 (28,6)	28 (27,7)	4 (19)	46 (26,9)
<b>3</b>	7 (14,3)	15 (14,9)	4 (19)	26 (15,2)
<b>4</b>	8 (16,3)	18 (17,8)	4 (19)	30 (17,5)
<b>5</b>	2 (4,1)	8 (7,9)	3 (14,3)	13 (7,6)
<b>6</b>	0 (0)	5 (5)	0 (0)	5 (2,9)
<b>7</b>	1 (2)	2 (2)	0 (0)	3 (1,8)
Días de hospitalización				
<b>* mediana</b>	8	10	11	10 días
<b>1 -5</b>	16 (32,7)	23 (22,9)	5 (24)	44 (25,8)
<b>6-10</b>	12 (24,5)	32 (31,7)	5 (23,8)	49 (28,6)
<b>11-15</b>	7 (14,2)	23 (22,9)	1 (4,8)	31 (18,1)
<b>16-20</b>	9 (18,4)	11 (11)	8 (38)	28 (16,3)
<b>21-25</b>	2 (4,1)	10 (10)	0 (0)	12 (7,1)
<b>26-30</b>	2 (4)	2 (2)	0 (0)	5 (3)
<b>31-35</b>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
<b>36-40</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>41-45</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>46-50</b>	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	1 (0,6)

**Tabla 6. Tipos de microorganismos tipificados en hemocultivos**

<b>Microorganismo, n, %</b>	
e. coli	32 (48%)
s. aureus	8 (12%)
k. pneumonie	7 (11%)
e. fecalis	4 (6%)
s. epidermidis	4 (6%)
s. pneumonie, s. agalactiae, a. hydrofila, m. morgani, c. freuddi, s. pyogenes, s. marcesens, s. hominis, s. capitis, p.acnes, e. cloacae, e. aerogenes, micrococcus	1 cada uno (1,5%) 13 total (19%)
p. aereuginosa	0 (0%)

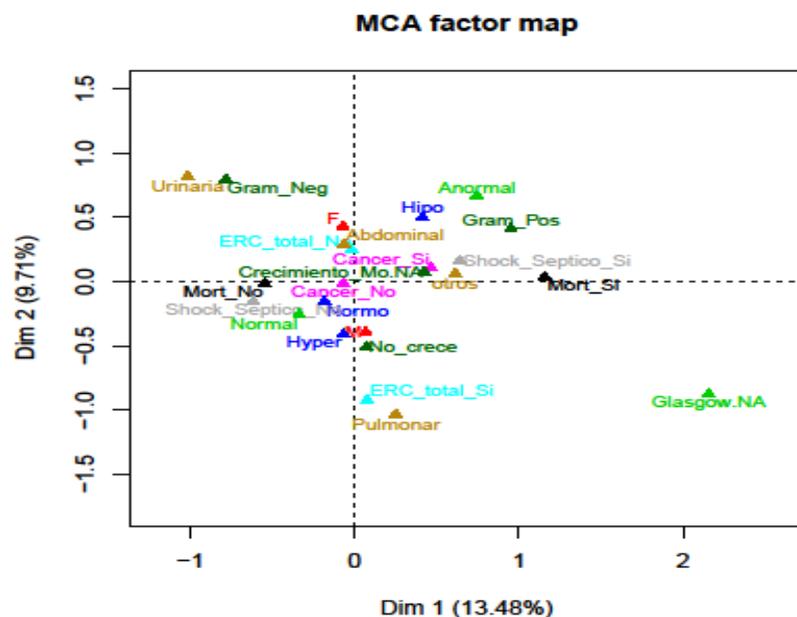
No se realizó análisis estadístico de algunas variables por distintos motivos: la variable no fue tomada en varios pacientes (gasto urinario (24), procalcitonina (41),

saturación venosa (36), diferencia del CO2 arteriovenosa (38)); y antecedentes con poca frecuencia (uso de corticoides, toma de inmunosupresores, residentes de hogares geriátricos) y variables que ningún paciente presentó (VIH y falla hepática).

Finalmente se realizó un gráfico de análisis de correspondencias múltiples (ver gráfico 1), con el objetivo de describir asociaciones entre variables categóricas, basados en la referencia que a mayor cercanía de las variables hay más individuos con las mismas características, lo que puede sugerir una posible relación.

Como podemos apreciar, la variable temperatura en tres categorías (hipotermia, normotermia e hipertermia), se evidencia una mayor cercanía entre hipotermia y mortalidad (en el plano derecho) comparado con normotermia e hipertermia, por lo que se decide para el análisis multivariado dicotomizar la variable temperatura (hipotermia y no hipotermia); lo cual también está sustentado por la hipótesis de investigación y la literatura.

**Gráfico 1. Análisis de correspondencias múltiples.**



A continuación (tabla 7), se aprecia una comparación de las variables más relevantes en el univariado, dicotomizando la temperatura.

En hipotérmicos se presentó mayor mortalidad (38,8 vs 29,5%), mayor mediana de edad (76 vs 69), mayor frecuencia de EPOC (28,6 vs 23,8%), la creatinina y el lactato presentaron mayor deterioro. En los dos grupos el foco más frecuente fue el abdominal.

**Tabla 7. Univariado (Hipotermia /No Hipotermia)**

	<b>HIPOTERMIA &lt;36 °C (n=49) 28,7%</b>	<b>NO HIPOTERMIA ≥36° (n=122) 71,4%</b>
Edad, mediana, RIQ	76 (13)	69 (22)
Sexo femenino, n, %	26 (53,1)	56 (45,9)
PAM, mediana, RIQ	75 (34)	85 (31)
FC, mediana, RIQ	90 (35)	105,5 (39)
FR, mediana, RIQ	19 (9)	20 (6)
HTA, n, %	35 (71,4)	78 (63,9)
EPOC, n, %	14 (28,6)	29 (23,8)
Enfermedad coronaria, n, %	6 (12,2)	17 (13,9)
Falla cardiaca, n, %	3 (6,1)	20 (16,4)
Foco, n, %		
Abdominal	17 (34,7)	40 (32,8)
Pulmonar	8 (16,3)	35 (28,7)
Urinario	8 (16,3)	23 (18,9)
Otros	16 (32,7)	24 (19,7)
Hemocultivos, n, %		
Positivos	19 (38,8)	48 (39,3)
Negativos	27 (55,1)	62 (50,8)
No tomados	3 (6,1)	12 (9,8)
Shock séptico, n, %	26 (53,1)	58 (47,5)
Mortalidad intrahospitalaria, n, %	19 (38,8)	36 (29,5)
Creatinina, mediana, RIQ	2,1 (2,80)	1,44 (1,90)
Leucocitos, mediana, RIQ	13820 (11150)	13170 (11560)
pH, mediana, RIQ	7,38 (0,14)	7,41 (0,10)
Lactato, mediana, RIQ	3,30 (5,05)	2,35 (2,35)

## 10.2 ASOCIACIÓN ENTRE TEMPERATURA Y VARIABLES INDEPENDIENTES (ANÁLISIS BIVARIADO)

La mortalidad en grupo de hipotermia fue el 38,8% vs un 29,5% en el grupo de no hipotermia; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con un RR de 1,58 IC 95% (0,85 - 2,84)  $p = 0,056$ , ver tabla 8.

**Tabla 8. Asociación entre mortalidad e hipotermia**

Variable desenlace	Mortalidad Intra-hospitalaria		RR	VALOR P	IC 95%
	Si (n, %)	No (n, %)			
<b>Hipotermia</b> < 36 °C	19 (38,8%)	30 (61,2%)	1.58	0.056	(0,85 - 2.84)
<b>Normo e hipertermia</b> ≥ 36 - 41°C	36 (29,5%)	86 (70,5%)			

La incidencia de muerte en los pacientes hipotérmicos es de 4,2 por 100 días paciente hospitalizado, comparado con una incidencia de muerte en los pacientes sin hipotermia de 2,6 por 100 días-paciente hospitalizado,  $p = 0,056$ .

Las variables que mostraron asociación con la mortalidad intrahospitalaria estadísticamente significativas en este análisis bivariado fueron de mayor a menor significancia estadística: *shock* séptico, foco séptico, neutrofilia (>8.000 neutrófilos), Gram positivos, Gram negativos, Hiperlactatemia ( $\geq 2$ ), frecuencia cardiaca y lactato; ver tabla 9.

**Tabla 9. Análisis Bivariado**

	Muertos 55 (32,2%)	No muertos 116 (67,8%)	Valor p	OR (IC 95%)
<b>Variables demográficas</b>				
Edad, mediana	76	69,5	0,149	

	<b>Muertos</b> 55 (32,2%)	<b>No muertos</b> 116 (67,8%)	<b>Valor p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Sexo femenino %	50,9	46,6	0,712	
<b>Signos y constantes vitales</b>				
PAM, mediana	78	83,15	0,086	
FC, mediana	111	93	<b>0,015</b>	
FR, mediana	20	20	0,594	
Saturación O2, mediana	90	90	0,482	
<b>Antecedentes personales</b>				
HTA %	65,5	66,4	0,905	
EPOC %	30,9	22,4	0,232	
Enfermedad coronaria %	9,1	15,5	0,250	
Diabetes %	27,3	31,9	0,539	
ERC total %	20	21,6	0,974	
Cáncer %	18,2	10,3	0,235	
Falla cardíaca %	14,5	12,9	0,773	
<b>Microbiología</b>				
Foco séptico %			<b>0,000</b>	
- Abdominal	32,7	33,6		<b>18,29 (1,11-5,58)</b>
- Pulmonar	36,4	19,8		<b>34,25 (1,58-6,31)</b>
- Otros	1,8	25,9		<b>23,13 (1,24- 5,88)</b>
**Urinaria referencia	29,1	20,7		
<b>Crecimiento de microorganismo %</b>				
-Gram negativos			<b>0,007</b>	<b>2,37 (1,16 - 4,85)</b>
-Gram positivos			<b>0,007</b>	<b>1,99 (1,28 - 3,09)</b>
<b>Paraclínicos</b>				
Creatinina, mediana	1,77	1,60	0,958	
PCR, mediana	199,30	170,30	0,172	
Leucocitos, mediana	10620	14745	<b>0,001</b>	
Neutrófilos absolutos, mediana	8450	12770	<b>0,001</b>	
Neutrofilia (>8.000 neutrófilos) %			<b>0,002</b>	<b>0,51 (0,33 – 0,78)</b>
Neutropenia (< 1.500 neutrófilos)%			0,176	
<b>Variables gasométricas</b>				
PH, mediana	7,39	7,40	0,166	
Lactato, mediana	2,8	2,3	<b>0,020</b>	
Hiperlactatemia (≥2) %			<b>0,011</b>	<b>1,88 (1,11 – 3,18)</b>
<b>Criterio de severidad</b>				
Shock séptico %	87,3	31	<b>0,000</b>	<b>32,78 (2,46– 4,71)</b>

### 10.3 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA (ANÁLISIS MULTIVARIADO)

Se derivó un modelo tipo regresión logística binaria, para predecir en desenlace mortalidad intrahospitalaria; en el cual se consideraron las siguientes variables de mayor a menor significancia estadística, todo bajo criterio clínico: *shock* séptico, foco séptico, neutrofilia (>8.000 neutrófilos), Gram positivos, Gram negativos, Hiperlactatemia ( $\geq 2$ ), frecuencia cardíaca y lactato; la temperatura dicotomizada ingresa como la variable independiente (exposición) de mayor relevancia clínica. Dado que el tamaño de la población es pequeño, se consideró el ingreso de las de mayor relevancia clínica y estadística en aras de realizar un modelo explicativo.

El modelo logístico se puede apreciar a continuación:

$$\text{logit}(PMort) = b_0 + b_1 * \text{Shock}_{\text{septico}} + b_2 * \text{Foco}_{\text{sepsis}} + b_3 * \text{Temp}_{\text{dico}} + b_4 * \text{Neutrofilia} \\ + b_5 * \text{Hiperlactemia} + b_6 * \text{Gram negativos} + b_7 * \text{Gram positivos}$$

Donde  $\text{logit}(PMort) = \log\left(\frac{PMort}{1-PMort}\right)$  es la función logística aplicada a la probabilidad de muerte.

El modelo logístico ajustado, ratifico que el foco pulmonar es el factor más asociado a mortalidad en este tipo de pacientes (OR crudo 34,25 (1,58-6,31) y OR ajustado 35,90 (3,42 – 376,25)); y los otros focos mantuvieron relativamente su asociación; tomando como patrón de referencia al foco urinario.

El shock séptico fue la segunda variable predictora, aunque al ajustarla, bajo su asociación (OR crudo 32,78 (2,46– 4,71) y OR ajustado 22,30 (7,74 – 64,25)).

La tipificación de microorganismos Gram negativos y Gram positivos en hemocultivos, mantuvieron su asociación (OR crudo 2,37 (1,16 - 4,85) y OR ajustado 1,99 (1,28 - 3,09)). Por su parte la hiperlactatemia fue la única variable que perdió su asociación (OR crudo 1,88 (1,11 – 3,18) y OR ajustado 1,58 (0,61 – 4,12)).

La neutrofilia se evidenció como un factor protector que mantuvo su asociación después de ajuste (OR crudo 0,51 (0,33 – 0.78) y OR ajustado 0,23 (0,08-0,64)). Finalmente se evidencia que la temperatura no fue una variable fuertemente predictora; ver tabla 10.

**Tabla 10. Análisis multivariado**

VARIABLE	OR CRUDO (IC 95%)	OR AJUSTADO (IC 95%)	VALOR P
SHOCK SÉPTICO FOCO SEPSIS *	<b>32,78 (2,46– 4,71)</b>	<b>22,30 (7,74 – 64,25)</b>	0,000
ABDOMINAL	<b>18,29 (1,11-5,58)</b>	<b>21,37 (2,17 – 210,60)</b>	0,003
PULMONAR	<b>34,25 (1,58-6,31)</b>	<b>35,90 (3,42 – 376,25)</b>	0,009
OTROS FOCOS	<b>23,13 (1,24- 5,88)</b>	<b>17,38 (1,72 – 175,69)</b>	0,016
TEMPERATURA (HIPOTERMIA / NO HIPOTERMIA)	1,58 (0,85-2,84) **	1,85 (0,68 – 5,07)	0,228
NEUTROFILIA (>8.000 NEUTROFILOS)	<b>0,51 (0,33 – 0,78)</b>	<b>0,23 (0,08-0,64)</b>	0,005
HIPERLACTATEMIA (≥ 2)	<b>1,88 (1,11 – 3,18)</b>	1,58 (0,61 – 4,12)	0,343
GRAM NEGATIVOS	<b>2,37 (1,16 - 4,85)</b>	<b>2,37 (1,16- 4,85)</b>	0,007
GRAM POSITIVOS	<b>1,99 (1,28 - 3,09)</b>	<b>1,99 (1,28 – 3,09)</b>	0,007

\*valor de referencia sepsis urinaria

\*\*RR (Riesgo relativo)

## 8. DISCUSIÓN

Pocos estudios en la literatura médica exploran la asociación entre temperatura corporal y mortalidad intrahospitalaria en pacientes sépticos; tres estudios de cohortes similares y un meta-análisis tratan de esclarecer esta asociación.

La primera cohorte (1 junio 2010 hasta 31 mayo 2011) fue parte de un estudio prospectivo en Japón, publicada en el 2013, en 15 UCI donde se analizaron 624 pacientes con sepsis severa o *shock* séptico agrupados en 6 categorías de acuerdo a la temperatura dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico, esta temperatura se tomó del registro del APACHE II. El termómetro midió temperatura central, este no se estandarizó, se midió en varios sitios corporales (vejiga urinaria, rectal e intravascular). Se analizó mortalidad intrahospitalaria y a 28 días, concluyó que la hipotermia era un predictor de mortalidad independiente y estaba asociado a mayor falla orgánica. No tuvo criterios de exclusión.

En 2016 se publicó una cohorte retrospectiva (enero 2010 a diciembre de 2012) en un hospital de Japón que analizó 913 pacientes (mayores de 15 años) con infección bacteriana, fue un análisis secundario (datos de un estudio previo de ellos), con el objetivo de determinar la relación entre la temperatura corporal (registro de primeros datos de historia clínica) a su llegada al servicio de urgencias y mortalidad a 30 días. La temperatura se dividió en 6 categorías, aunque no se estandarizó. El termómetro midió temperatura periférica axilar, pero hacen la aclaración, que en pacientes con temperaturas extremadamente bajas ( $<35,8^{\circ}\text{C}$ ), se midió temperatura central en vejiga o recto. Este concluyó que a mayor temperatura hubo menor mortalidad. Tuvo como criterios de exclusión, pacientes trasladados a otro hospital o que presentaron paro cardiopulmonar al llegar al mismo.

Finalmente, en Suecia en 2017 una cohorte prospectiva (febrero de 2007 a febrero de 2015) de 2225 pacientes, del registro sueco de calidad para la sepsis, que

ingresaron a 30 UCI dentro de las primeras 24 horas de llegada al hospital con diagnóstico de sepsis grave o *shock* séptico, con el objetivo de estudiar el valor pronóstico (mortalidad intrahospitalaria) de la temperatura (primer registro en la historia clínica) en urgencias en pacientes sépticos ingresados posteriormente a la UCI. Se clasificó la temperatura en 4 categorías, no especifican estandarización y no hay claridad del termómetro que se usó. Se evidenció que a mayor temperatura había menor mortalidad y menor estancia hospitalaria. Se realizó análisis de subgrupos acuerdo a la edad, sexo, comorbilidad subyacente y el tiempo transcurrido desde antibiótico. Además, se ajustó a la demora de su atención.

El presente estudio analizó 171 pacientes con diagnóstico de sepsis con el objetivo de determinar la asociación entre temperatura de ingreso a urgencias y mortalidad intrahospitalaria.

Contrastando con las tres cohortes previas, se evidencia que la falta de homogeneidad en las definiciones de hipotermia ( $\leq 35^{\circ}\text{C}$ ,  $< 36^{\circ}\text{C}$ ,  $< 37^{\circ}\text{C}$  y en el presente estudio fue de  $< 36^{\circ}\text{C}$ ); no permiten contrastar claramente los hallazgos. El mismo fenómeno se evidencia en las diferentes mortalidades analizadas; la primera cohorte determinó mortalidad intrahospitalaria (29,5%) y a 28 días; la segunda cohorte analizó mortalidad a 30 días; en la tercera mortalidad intrahospitalaria (31,6%) al igual que en el presente estudio (32%).

Analizando algunas variables se evidenció que la mediana de edad fue similar (72, 77, 68 años) y en el presente estudio de 71 años respectivamente. En todos los estudios se encontró mayor edad en el grupo de hipotermia.

El *shock* séptico en la primera cohorte fue de 45,2% vs el presente estudio 49,1% encontrando porcentajes similares.

Los tres focos sépticos más frecuentes fueron: en la primera cohorte (pulmonar 42%, intrabdominal 21% y urinario 12,5%), en la segunda (pulmonar 43%, urinario 21% y otros 19%) y la tercera (pulmonar 32%, otro 22% y urinario 17%) y en el

presente estudio (abdominal 38%, pulmonar 28% y urinario 25%); aunque cabe resaltar, que en los pacientes que presentaron mortalidad el foco más frecuente fue el pulmonar.

Según el surviving sepsis, el 33% de estos pacientes no tienen identificado un agente causal, sin embargo, en el presente estudio no se logró identificación él 52% de los pacientes de los que se les tomo cultivo.

Un metaanálisis reciente con el objetivo encontrar asociación entre temperatura y mortalidad en pacientes con sepsis, concluyó que la hipotermia, muestra que no hay correlación negativa con mortalidad en sepsis; aunque ellos no incluyeron en sus análisis pacientes inmunosuprimidos, (cáncer, trasplante, VIH), solo usaron artículos en inglés, la mayoría se estudios se basaban en población europea, norteamericana y japonesa, con condiciones sociodemográficas distintas a la población colombiana, el grado de heterogeneidad (I<sup>2</sup>) fue alto; por lo que en nuestra población aún no hay claridad en esta asociación (46).

Al comparar el presente estudio con bibliografía similar, se concluye que se logró explorar la asociación de interés, quizás en el modelo multivariado, se hace evidente la falta de precisión en los estimadores. En nuestro conocimiento es el primer estudio en Colombia que se acerca a explicar esta posible asociación. Además, hay que ratificar que nuestras características sociodemográficas, son diferentes a Japón y Suecia por lo que los resultados en esta asociación podrían ser diferentes.

La última evidencia tiene un fuerte énfasis en la calidad y oportunidad en la atención en salud, impactando en los desenlaces, especialmente en los duros, como mortalidad. Se dice que los pacientes con hipertermia reciben una mejor calidad de atención; posiblemente porque a medida que aumenta la temperatura, aumenta la sospecha de infección; contribuyendo al reconocimiento y tratamiento más oportuno. Sin embargo, muchos pacientes críticamente enfermos e infectados no

tienen fiebre (4), lo que dificulta su identificación (4); estos hallazgos en calidad y oportunidad en la atención en salud fueron realizados en Norte América (Canadá y Estados Unidos) (85, 86).

La sepsis y el *shock* séptico son emergencias médicas, que deben ser tratadas de forma oportuna; por ello las guías recomiendan programas para optimizar la detección de sepsis, incluso planteando tamización y tratamiento oportuno (resucitación inicial con cristaloides en las primeras 3 horas junto con terapia antibiótica idealmente en la primera hora), lo que ha impactado en mortalidad. Adicionalmente ratifica la importancia del trabajo multidisciplinario; lo que está lejano a la realidad colombiana (48). Se resalta que el último surviving sepsis en lo único que hace a colación a la temperatura es que en la revaloración se deben tener en cuenta los signos vitales, lo que evidencia un vacío en conocimiento.

En Colombia la mayoría de los servicios de urgencias son congestionados, gran parte carece de recursos, además el personal de salud en ocasiones no está familiarizado en la búsqueda activa de esta patología; lo que limita su atención integral. Adicionalmente otros estudios han mostrado peores desenlaces en pacientes que ingresan al hospital los fines de semana (87).

## 9. CONCLUSIONES

En el modelo de regresión logística, las variables con mayor significancia para predecir la mortalidad intrahospitalaria fueron foco pulmonar, *shock séptico*, focos sépticos distintos al urinario (abdominal y otros focos), tipificación de Gram negativos más que Gram positivos. La hiperlactatemia perdió su asociación al ajustarla; por su parte la neutrofilia se evidenció como un factor protector.

En esta cohorte no se encontró asociación directa entre la temperatura corporal y mortalidad intrahospitalaria; pero si hay una tendencia, aunque no es estadísticamente significativa entre presentar hipotermia y mortalidad. La mortalidad de esta población es sustancialmente elevada.

### 9.1. FORTALEZAS

Es un estudio prospectivo, lo que nos permite partir del factor al desenlace. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en Colombia que pretende determinar asociación entre mortalidad intrahospitalaria y temperatura al ingreso a urgencias, en este tipo de pacientes. La medición de la temperatura corporal se realizó de manera estandarizada con un único termómetro digital axilar, al igual que todas las medidas del estudio. Se ajustó la asociación a múltiples variables confusoras.

### 9.2. LIMITACIONES

Aunque el tamaño de la población fue suficiente para explorar la asociación de interés, quizás en el modelo multivariado, se hace evidente la falta de precisión en los estimadores.

Algunas variables de importancia como procalcitonina, saturación venosa y diferencia arteriovenosa de CO<sub>2</sub>, no pudieron ser analizadas porque no se miden

en la totalidad de pacientes en el servicio de SALEM. Este estudio no analizó la oportunidad en atención en salud.

### 9.3. ANEXOS

#### Anexo 1. Carta de aprobación comité técnico científico Mederi



Con esta aprobación el investigador principal se compromete a:

- ✓ Enviar el seguimiento cada dos meses en el F-INV-13 V.0 INFORME TÉCNICO DE AVANCE DE INVESTIGACIÓN.
- ✓ Realizar el acta de inicio del protocolo y entregarlo a la oficina de investigación.
- ✓ Al finalizar el protocolo debe realizar la entrega de:
  - Instrumento de recolección de datos
  - Base de datos
  - Resultados del estudio
  - Informe final
- ✓ Al finalizar se programara la presentación de los resultados ante el comité técnico de investigaciones.

Recuerde que en la oficina de investigaciones estamos a su disposición para cualquier inquietud o colaboración que necesite para realizar su protocolo.

Cordialmente,

  
**DR. GIOVANNI RODRIGUEZ**  
Jefe de Investigación  
Hospital Universitario Mayor – Méderi



## Anexo 2. Carta de aprobación comité de ética Universidad del Rosario



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad  
Ministerio de Educación Nacional  
Evaluación internacional  
Asociación Europea de Universidades

### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI) ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS) UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

CEI- ABN026- 000268

Bogotá, 2 de diciembre de 2016

#### MIEMBROS

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ  
MÉDICO SALUBRISTA – PRESIDENTE (E)

JUAN GUILLERMO PÉREZ CARREÑO, MÉDICO,  
BIOÉTICISTA - SECRETARIO TÉCNICO

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA  
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO  
ADMINISTRATIVO

ANDRÉS FELIPE PATIÑO ALDANA  
ESTUDIANTE DE MEDICINA REPRESENTANTE  
DE LOS ESTUDIANTES

ÁNGELA MARÍA RUIZ STERNBERG  
MÉDICA, GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

EDITH MIRIYA MORA  
GERENTE HOSPITALARIA, BIOÉTICISTA,  
EPIDEMIOLOGA, REPRESENTANTE DE LOS  
ESTUDIANTES

KATHERIN QUINTERO PARRA  
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LEONARDO HELBERT CAMARGO PINTO  
LICENCIADO EN EDUCACIÓN FÍSICA,  
ESTUDIANTE DE MEDICINA

LISA FERNANDA RAMÍREZ  
PSICÓLOGA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ  
FISIOTERAPEUTA

PABLO ANDRÉS BERMÚDEZ HERNÁNDEZ  
MÉDICO, ESTUDIANTE MAESTRÍA EN  
EPIDEMIOLOGÍA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN  
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGÍSTER EN  
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

SERGIO ANDRÉS AMAYA PEÑA  
MÉDICO Y PSICÓLOGO

XIMENA PALACIOS ESPINOSA  
PSICÓLOGA

JOHANNA MAYERLY GONZÁLEZ  
AUXILIAR ADMINISTRATIVA

Señorita:

**Tatiana Patricia Buitrago**

Investigadora Principal

Estudio: **“Asociación de la fiebre y la mortalidad en pacientes sépticos Salem Hospital Universitario Mayor. Análisis de una cohorte.”.**  
Bogotá, D. C.

Apreciada investigadora:

En reunión del día jueves 17 de noviembre de 2016 se socializó en el Comité de Ética en Investigación el protocolo en referencia, con la siguiente documentación relacionada.

- Hoja de vida de la investigadora

A la sesión asistieron los siguientes miembros que cumplen el quórum mínimo deliberatorio de cinco personas:

- Ricardo Alvarado, Presidente (E).
- Juan Guillermo Pérez Carreño, Secretario Técnico.
- Katherine Quintero
- Pablo Andrés Bermúdez
- Luisa Fernanda Ramírez
- Ximena Palacios Espinosa
- Martha Rocío Torres
- Pablo Emilio Moreno
- Sergio Amaya
- Angela María Ruiz Sternberg



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad  
Ministerio de Educación Nacional  
Evaluación internacional  
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS)  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**MIEMBROS**

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ  
MÉDICO SALUBRISTA - PRESIDENTE (E)

JUAN GUILLERMO PÉREZ CARRERÓ, MÉDICO,  
BIOTECNISTA - SECRETARIO TÉCNICO

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA  
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO  
ADMINISTRATIVO

ANDRÉS FELIPE PATIÑO ALDANA  
ESTUDIANTE DE MEDICINA REPRESENTANTE  
DE LOS ESTUDIANTES

ÁNGELA MARÍA RUIZ STERNBERG  
MÉDICA, GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

EDITH MIREYA MORA  
GERENTE HOSPITALARIA, BIOTECNISTA,  
EPIDEMIOLOGA, REPRESENTANTE DE LOS  
ESTUDIANTES

KATHERIN QUINTERO PARRA  
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LEONARDO HELBERT CAMARGO PÉREZ  
LICENCIADO EN EDUCACIÓN FÍSICA,  
ESTUDIANTE DE MEDICINA

LUISA FERNANDA RAMÍREZ  
PSICÓLOGA

MARITHA ROCÍO TORRES NARVAEZ  
FISIOTERAPEUTA

PABLO ANDRÉS BERMÚDEZ HERNÁNDEZ  
MÉDICO, ESTUDIANTE MAESTRÍA EN  
EPIDEMIOLOGÍA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN  
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGÍSTER EN  
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

SERGIO ANDRÉS AMAYA PEÑA  
MÉDICO Y PSICÓLOGO

XIMENA PALACIOS ESPINOSA  
PSICÓLOGA

JOHANNA MAYERLY GONZÁLEZ  
AUXILIAR ADMINISTRATIVA

Luego de su revisión y discusión por parte de los miembros del Comité de Ética en Investigación, registrado en el Acta No. 330, se recomienda realizar los siguientes cambios en el protocolo:

**Recomendaciones al protocolo:**

- Revisar los lineamientos de la Secretaría Distrital de Salud, en relación a la eliminación de dispositivos con contenido de mercurio, y considerar el uso de termómetros que no contengan mercurio.
- Explicar cómo es el protocolo de toma de temperatura, el entrenamiento a las personas que realizarán este procedimiento y el carácter voluntario de estas. Tener en cuenta que las variaciones de temperatura local pueden influenciar en los resultados del proyecto.
- El estudio se considera con riesgo mínimo, en tanto se realizarán mediciones de variables fisiológicas a los sujetos de investigación. Por favor hacer la aclaración.
- Explicar el proceso de cálculo del tamaño de muestra

El protocolo tiene una APROBACIÓN CONDICIONAL. Se solicita enviar nueva versión de los documentos con el fin de emitir un nuevo concepto aprobatorio y poder iniciar la ejecución el proyecto.

Este Comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Igualmente, se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008) y de la Conferencia Mundial de armonización para las Buenas Prácticas Clínicas.

Cordialmente,

**Juan Guillermo Pérez MD, MSc**  
Secretario Técnico del Comité de Ética

c.c. Archivo  
Diseño: Johanna González

### Anexo 3. Formato de recolección de datos para el estudio

CC: _____	AKIN: ____	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>GASES ARTERIALES</b>	<b>DESCENLACE: VIVO MUERTO</b>
Nomb y apell: _____		<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA</li> <li>EPOC</li> <li>Enf coronaria</li> <li>VIH</li> <li>DM</li> <li>ERC en diálisis</li> <li>ERC sin diálisis</li> <li>CA no erradicado</li> <li>Corticoides crónicos</li> <li>Hogar geriátrico</li> <li>Inmunosupresores</li> <li>Falla cardiaca</li> <li>Falla hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PH: ____</li> <li>PO2: ____</li> <li>PCO2: ____</li> <li>HCO3: ____</li> <li>PAFI: : ____</li> <li>A-a: ____</li> <li>LACT: ____</li> </ul>	<b>SOFA q (Quick SOFA):</b> 1. FR igual o mayor a 22 2. Alteración del estado mental 3. PAS igual o menor a 100
Edad: _____	<b>TIPO DE SEPSIS</b>		<b>GASES VENOSOS</b>	
Sexo: _____	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urinaria</li> <li>Pulmonar</li> <li>Gastrointestinal</li> <li>Abdominal</li> <li>Piel y tej blandos</li> <li>Asociada a catéter</li> <li>Infección sitio operatorio</li> <li>Indeterminada</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>SAT VENOSA CENT: ____</li> <li>PCO2: ____</li> </ul>	<b>Peso:</b> ____ <b>LE:</b> ____ <b>Balance:</b> ____ <b>gasto urinario:</b> ____
<b>SIGNOS VIT</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>T°: ____</li> <li>FC: ____</li> <li>FR: ____</li> <li>PA: ____</li> <li>PAM: ____</li> <li>SAT: ____</li> <li>FIO2: ____</li> </ul>				
Fecha ingreso hospital: _____				
Fecha ingreso salem: _____				
Fecha egreso salem: _____				
Fecha egreso del hospital: _____				
Fecha MUERTE: _____				
Hora de ingreso a Salem: _____				
<ul style="list-style-type: none"> <li>TOMO ANTIPIRETICOS: NO: __ SI: __ HORA: ____</li> <li>SHOCK SEPTICO: NO SI</li> <li>USO DE VASOPRESOR SALEM: NO SI</li> <li>USO VASOPRESOR EN TODA LOS HOSP:</li> <li>INFECCION DEL TRACTO RESP BAJO: NO SI</li> </ul>				
		<b>APERTURA OCULAR</b> Espontanea 4 Al Estímulo Verbal 3 Al Dolor 2 No Hay Apertura Ocular 1 <b>MEJOR RESPUESTA MOTORA</b> Obedece Ordenes 6 Localiza el Dolor 5 Flexión Normal (Retina) 4 Flexión Anormal (Descorticación) 3 Extensión (Descerebración) 2 No hay Respuesta Motora 1 <b>RESPUESTA VERBAL</b> Orientada, Conversa 5 Desorientada, Confusa 4 Palabras Inapropiadas 3 Sonidos Incomprensibles 2 No hay Respuesta verbal 1	<b>PARACLINICOS</b> PCR: _____ Procalcitonina: _____ Leucocitos: _____ Neutrofilos: _____ HTO: _____ Plaquetas: _____ Bandas (%): _____ Bilirrubina: _____ Hemocultivos: neg pos: _____ Creatinina: _____ Sodio: _____ Potasio: _____	<b>TROPO:</b> ____

TABLA 2. SOFA SCORE (1)

	0	1	2	3	4
Sistema respiratorio PAFI mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con soporte respiratorio	< 100 con soporte respiratorio
Coagulación plaquetas	≥ 150.00	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Hígado-bilirrubinas mg/dL	< 1.2	1.2- 1.9	2- 5.9	6- 11.9	>12
Cardiovascular PAM mmHg	≥ 70	< 70	Dopamina < 5 o <b>dobutamina</b>	Dopamina 5.1 - 15 o epinefrina ≤ 0.1 o norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina > 15 o epinefrina > 0.1 o norepinefrina > 0.1
SNC - Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal (creatinina mg/dL o gasto urinario mL/d)	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 g < 500	> 5 g < 200

SCORE MEDS

ITEM MEDS	PUN
Enfermedad terminal	6
Dificultad respiratoria	3
Shock séptico	3
Plaquetas < 150.000	3
Bandas > 5%	3
Edad > 65 años	3
Infección del tracto respiratorio bajo	2
Reside en centro de cuidados	2
Alteración del estado mental	2
TOTAL	27

- Alteración del estado mental: x HC o EF
- Enfermedad terminal: CA **metasásico** o **enf** con + del 50% de mortalidad en 1 mes
- Dificultad resp: FR + 20 o baja SAT o O2 alto flujo
- Shock séptico: Sepsis severa + PAS - 90 después de 20 - 30 cc mL de cristaloides x Kg
- Infección del tracto **resp** bajo: con sospecha

FISIOLÓGICAS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
TEMPERATURA RECTAL (AXILAR + 0.5°C)	≥ 41	39-40.9			38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9 ≤ 29.9
PRESION ARTERIAL MEDIA	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
FRECUENCIA CARDIACA	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FRECUENCIA RESPIRATORIA	≥ 250	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
OXIGENACION SI FIO2 ≥ 0.5 SE PONE PA-a O2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
OXIGENACION SI FIO2 < 0.5 SE PONE PaO2					> 70	61-70		55-60	≤ 55
PH ARTERIAL	≥ 7.7	7.6 - 7.59		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
SODIO	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
POTASIO	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
CREATININA DOBLE PUNTUACION EN FALLA AGUDA	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
HEMATOCRITO	≥ 60	50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9			< 20
LEUCOCITOS	≥ 40	20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9			< 1
GLASGOW (15 - el real)									

EDAD: < 44 años: 0 puntos, 45 a 54 años: 2 puntos, 55 a 64 años: 3 puntos, 65 a 74 años: 5 puntos, ≥ 75 años: 6 puntos

Paciente con antecedente Confirmado de alteracion cronica o inmunosupresion: 5 puntos, si la situacion es una emergencia medico o quirurgica: 5 puntos, cirugía electiva: 2 puntos.

Enfermedad crónica:

- Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático
- Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)
- Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar
- Renal: diálisis crónica
- Inmunosupresión: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
2. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, et al. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(6):R271.
3. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takeshima T, Fukuma S, Yamamoto Y, et al. Body Temperature at the Emergency Department as a Predictor of Mortality in Patients With Bacterial Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3628.
4. Sunden-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, Norrby-Teglund A, Bjork J, Inghammar M. Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(4):591-9.
5. Tiruvoipati R, Ong K, Gangopadhyay H, Arora S, Carney I, Botha J. Hypothermia predicts mortality in critically ill elderly patients with sepsis. *BMC Geriatr*. 2010;10:70.
6. Drewry AM, Fuller BM, Skrupky LP, Hotchkiss RS. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis predicts persistent lymphopenia. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1165-9.
7. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):811-6.
8. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1531-5.
9. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, Schwebel C, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, et al. Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness. *Crit Care Med*. 2012;40(1):145-51.

10. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Koulenti D, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators' survey. *Crit Care*. 2013;17(6):R289.
11. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med*. 2012.
12. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):10-4.
13. L'Her E, Amerand A, Vettier A, Sebert P. Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2621-3.
14. Chang YT, Wann SR, Tsai JS, Kao CH, Lee PT, Huang NC, et al. The role of autonomic nervous system function in hypothermia-mediated sepsis protection. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):375-80.
15. Mohr N, Skrupky L, Fuller B, Moy H, Alunday R, Wallendorf M, et al. Early antipyretic exposure does not increase mortality in patients with gram-negative severe sepsis: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2012;7(5):463-70.
16. Mohr NM, Fuller BM, Skrupky LP, Moy H, Alunday R, Micek ST, et al. Clinical and demographic factors associated with antipyretic use in gram-negative severe sepsis and septic shock. *Ann Pharmacother*. 2011;45(10):1207-16.
17. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121919.
18. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012;16(1):R33.
19. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(13):912-8.

20. Niño Mantilla M, Torres Dueñas D, Maria CA. Factores pronósticos de mortalidad por sepsis severa en unidades de cuidado crítico del área metropolitana de Bucaramanga. *MedUNAB* 2012. p. 7-13.
21. Alzate Atehortua M. caracterización de la sepsis severa y choque séptico en una ciudad de la ciudad de Pereira, Colombia. In: Martínez García R, editor. trabajo de grado para optar al título de especialista en medicina crítica y cuidado intensivo 2015.
22. Molina FJ, Diaz CA, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Duenas C, et al. [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia)]. *Med Intensiva*. 2011;35(2):75-83.
23. Ortiz G, Duenas C, Rodriguez F, Barrera L, de La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomedica*. 2014;34(1):40-7.
24. Lopez Vallejo CsA. Epidemiología de la sepsis en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología - Bogotá: Facultad de Medicina.
25. Gomez Duque M, Enciso Olivera C, Pena Torres E, Segura Duran OD, Nieto Estrada VH. [ECAIS study: inadvertent cardiovascular adverse events in sepsis]. *Med Intensiva*. 2012;36(5):343-50.
26. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(5):343-50.
27. Asghar A, Hashmi M, Rashid S, Khan FH. Incidence, outcome and risk factors for sepsis--a two year retrospective study at surgical intensive care unit of a teaching hospital in Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(1):79-83.
28. Fujishima S, Gando S, Daizoh S, Kushimoto S, Ogura H, Mayumi T, et al. Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock. *Respirology*. 2016;21(5):898-904.
29. Barreto MF, Dellaroza MS, Kerbauy G, Grion CM. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50(2):302-8.

30. Goodwin AJ, Rice DA, Simpson KN, Ford DW. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors. *Crit Care Med*. 2015;43(4):738-46.
31. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R291.
32. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2011;26(1):54-64.
33. Lee SM, Kim SE, Kim EB, Jeong HJ, Son YK, An WS. Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145181.
34. Zhou X, Liu D, Su L, Yao B, Long Y, Wang X, et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2017;21(1):33.
35. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2010;303(8):739-46.
36. Lokhandwala S, Andersen LW, Nair S, Patel P, Cocchi MN, Donnino MW. Absolute lactate value vs relative reduction as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2017;37:179-84.
37. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(7):371-80.
38. Launey Y, Nessler N, Malledant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? *Crit Care*. 2011;15(3):222.
39. Mohr NM, Doerschug KC. Point: Should antipyretic therapy be given routinely to febrile patients in septic shock? Yes. *Chest*. 2013;144(4):1096-8; discussion 101-3.

40. Hasday JD, Fairchild KD, Shanholtz C. The role of fever in the infected host. *Microbes Infect.* 2000;2(15):1891-904.
41. 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(3):401-7.
42. Arik G, Sengul Aycicek G, Ulger Z. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1292.
43. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, Minet C, Vesin A, Goldgran-Toledano D, et al. Severe hypothermia increases the risk for intensive care unit-acquired infection. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1064-70.
44. Drewry AM, Hotchkiss RS. Counterpoint: Should antipyretic therapy be given routinely to febrile patients in septic shock? No. *Chest.* 2013;144(4):1098-101; discussion 101-3.
45. Jenkins DD, Lee T, Chiuzan C, Perkel JK, Rollins LG, Wagner CL, et al. Altered circulating leukocytes and their chemokines in a clinical trial of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(8):786-95.
46. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, et al. Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170152.
47. Jones AE, Puskarich MA. The Surviving Sepsis Campaign guidelines 2012: update for emergency physicians. *Ann Emerg Med.* 2014;63(1):35-47.
48. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
49. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003;31(3):670-5.

50. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
51. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med*. 2012;43(1):97-106.
52. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Porro E, Fanelli G, Maggio M, et al. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. *Eur J Intern Med*. 2017;37:7-12.
53. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. 2015;349(6):499-504.
54. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:Cd007498.
55. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Huang ES, Aronson N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2013;8(9):530-40.
56. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, Atallah AN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:Cd010959.
57. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1181-9.
58. Kang EW, Na HJ, Hong SM, Shin SK, Kang SW, Choi KH, et al. Prognostic value of elevated cardiac troponin I in ESRD patients with sepsis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1568-73.
59. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44(1):75-81.
60. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-49.

61. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):668-73.
62. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 1999;27(4):699-707.
63. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med.* 2001;111(4):304-15.
64. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S273-8.
65. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S250-7.
66. Bonds BW, Hu P, Li Y, Yang S, Colton K, Gonchigar A, et al. Predictive value of hyperthermia and intracranial hypertension on neurological outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2015;29(13-14):1642-7.
67. Cooper DJ, Nichol A, Presneill J. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1384.
68. Honig A, Michael S, Eliahou R, Leker RR. Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurol.* 2015;15:6.
69. Weir B, Disney L, Grace M, Roberts P. Daily trends in white blood cell count and temperature after subarachnoid hemorrhage from aneurysm. *Neurosurgery.* 1989;25(2):161-5.
70. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology.* 2001;56(10):1299-304.
71. Dorhout Mees SM, Luitse MJ, van den Bergh WM, Rinkel GJ. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke.* 39. United States 2008. p. 2141-3.

72. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology*. 2007;68(13):1013-9.
73. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2039-56.
74. Baucom RB, Phillips SE, Ehrenfeld JM, Muldoon RL, Poulouse BK, Herline AJ, et al. Association of Perioperative Hypothermia During Colectomy With Surgical Site Infection. *JAMA Surg*. 2015;150(6):570-5.
75. Ishikawa K, Tanaka H, Shiozaki T, Takaoka M, Ogura H, Kishi M, et al. Characteristics of infection and leukocyte count in severely head-injured patients treated with mild hypothermia. *J Trauma*. 2000;49(5):912-22.
76. Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Noborio M, et al. Mild hypothermia reduces expression of heat shock protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients. *J Trauma*. 2003;55(6):1054-60.
77. Niven DJ, Stelfox HT, Leger C, Kubes P, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2013;28(3):296-302.
78. Poblete B, Romand JA, Pichard C, Konig P, Suter PM. Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. *Br J Anaesth*. 1997;78(2):123-7.
79. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1088-95.
80. Young PJ, Saxena M. Fever management in intensive care patients with infections. *Crit Care*. 2014;18(2):206.
81. Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, Javadi MR, Khoshayand MR, Tabbeefar H, et al. Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru*. 2012;20(1):12.

82. Laupland KB, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Dool JS, Zygun DA, et al. Bloodstream infection-associated sepsis and septic shock in critically ill adults: a population-based study. *Infection*. 2004;32(2):59-64.
83. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):684-93.
84. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *The New England Journal Of Medicine*. 2015;373(23):2215-24.
85. Gaieski DF, Agarwal AK, Mikkelsen ME, Drumheller B, Cham Sante S, Shofer FS, et al. The impact of ED crowding on early interventions and mortality in patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017;35(7):953-60.
86. Yergens DW, Ghali WA, Faris PD, Quan H, Jolley RJ, Doig CJ. Assessing the association between occupancy and outcome in critically ill hospitalized patients with sepsis. *BMC Emerg Med*. 2015;15:31.
87. Shih YN, Chen YT, Shih CJ, Ou SM, Hsu YT, Chen RC, et al. Association of weekend effect with early mortality in severe sepsis patients over time. *J Infect*. 2017;74(4):345-51.