

***Pilar Herrero Pérez***

***Claudia Sofia Canals Rosales***

**IMPACTO DEL ACETAMINOFÉN EN EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA  
MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Dirigido por el *Dr. Joaquín Escribano Subías***

**Grado de Medicina**



**UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI**

**Tarragona**

**2025**

# ÍNDICE

RESUMEN .....	II
ABSTRACT .....	IV
RESUM .....	VI
LISTADO DE ABREVIATURAS .....	VIII
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Sepsis .....	1
1.2 Hemoglobina libre y peroxidación lipídica .....	2
1.3 Acetaminofén y sepsis .....	3
1.4 Hipótesis y objetivo del proyecto .....	4
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
2.1. Estrategia de búsqueda .....	5
2.2. Criterios de selección de los estudios .....	5
2.3. Evaluación de los riesgos de sesgo .....	7
2.4. Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones .....	8
TABLA 2.4.1: Niveles de evidencia (SIGN) <sup>9</sup> .....	8
TABLA 2.4.2: Grados de recomendación (SIGN) <sup>9</sup> .....	8
2.5. Método estadístico.....	9
3. RESULTADOS.....	10
3.1 Selección de estudios .....	10
3.2 Síntesis y análisis de los estudios incluidos .....	12
3.3 Metaanálisis.....	20
4. DISCUSIÓN .....	26
5. CONCLUSIONES.....	30
6. FINANCIACIÓN Y OTRAS CONSIDERACIONES .....	31
ANEXOS.....	32
1. Estrategia de búsqueda .....	32
2. Tablas de exclusión de estudios .....	33
3. Tablas de síntesis .....	34
4. Tabla de objetivos comunes entre estudios.....	43
5. PRISMA .....	45
BIBLIOGRAFÍA .....	48

### *Introducción*

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inmunitaria desregulada frente a una infección. Su progresión puede derivar en shock séptico: estado en el que la hipoperfusión y la disoxia celular empeoran el pronóstico vital. Entre los mecanismos implicados destacan el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, en parte inducidos por la hemoglobina libre circulante tras la hemólisis. Esta promueve, en última instancia, inflamación, daño endotelial y disfunción multiorgánica.

En este contexto, el paracetamol ha demostrado, en modelos experimentales, potencial para reducir el daño oxidativo al disminuir la peroxidación lipídica, la hemoglobina libre circulante y la protoporfirina de hierro, más allá de su uso antipirético tradicional. Este estudio pretende evaluar su impacto sobre la morbimortalidad en pacientes sépticos desde una perspectiva fisiopatológica centrada en el estrés oxidativo.

### *Objetivo*

Comprobar si el acetaminofén (paracetamol) reduce la morbimortalidad en pacientes con sepsis.

### *Material y métodos*

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica para la selección de estudios originales que permitieran dar respuesta al objetivo anteriormente expuesto. Así mismo, se definieron unos criterios de inclusión y exclusión previos y se establecieron estrategias de búsqueda en bases de datos especializadas (PubMed y Cochrane) y fuentes de síntesis clínicas basadas en la evidencia (Up To Date). Se emplearon términos MeSH y filtros específicos mediante Clinical Queries, complementados con una revisión manual de títulos y resúmenes para garantizar una selección integral. Tras seleccionar dos ensayos clínicos aleatorizados y seis modelos observacionales relevantes para la hipótesis planteada, se procedió a una lectura crítica y minuciosa de los mismos. Seguidamente, se llevaron a cabo cinco metaanálisis: para variables dicotómicas se empleó la medida de asociación de Odds Ratio (OR) mientras que, para variables continuas, se utilizó Hedges'  $g$  y Cohen's  $d$ , según si existía elevada o baja heterogeneidad entre estudios, respectivamente. Para aquellos estudios que emplearon variables dicotómicas, se empleó el inverso de la varianza como modelo de efectos aleatorios por presentar una elevada heterogeneidad entre estudios. Por último, para aquellos sin desviación estándar y con distribución desconocida, se estimó la media y la desviación estándar mediante el método Quantile Estimation (QE).

## Resultados

Cumpliendo con los criterios de selección definidos, se incluyó un total de ocho estudios: dos ensayos clínicos aleatorizados — Ware (2024) y Janz (2015) — y seis investigaciones observacionales — Sun (2024), Li (2024), Patanwala (2027), Obeidalla (2025), Janz (2013) y Suzuki (2025). Los datos extraídos fueron evaluados de forma crítica para la elaboración del metaanálisis.

Atendiendo a las distintas variables contempladas en las distintas publicaciones, dividimos nuestro estudio en cinco subanálisis. En primer lugar, se evaluó la mortalidad total en pacientes a los que les fue administrado acetaminofén obteniendo los siguientes resultados: OR = 0,54; IC 95% (0,46 – 0,64);  $p < 0,001$ . Seguidamente, se estudiaron los días libres de ventilación mecánica, con un resultado de: Cohen's  $d = -0,12$ ; IC 95% (-1,27 – 1,03);  $p = 0,193$ . La duración de la estancia hospitalaria presentó: Cohen's  $d = 0,21$ ; IC 95% (0,03 – 0,39);  $p < 0,001$ , mientras que la duración de la estancia en UCI mostró: Hedges'  $g = 0,02$ ; IC 95% (-0,4 – 0,44);  $p = 0,842$ . Por último, la asociación entre la administración de acetaminofén y la disminución en los niveles de creatinina sérica arrojó: Hedges'  $g = 0,17$ ; IC 95% (-4,14 – 4,49);  $p = 0,606$ .

## Conclusiones

Existe una evidencia moderada de que la administración de acetaminofén (paracetamol) reduce la mortalidad global en pacientes sépticos. No se rechaza el papel de éste en la disminución del tiempo de hospitalización, aunque esta asociación es débil.

## Palabras clave

Sepsis, estrés oxidativo, hemoglobina libre circulante, peroxidación lipídica, paracetamol, acetaminofén, tratamiento, mortalidad.

## ABSTRACT

### *Introduction*

Sepsis is defined as a potentially life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated immune response to infection. Its progression can lead to septic shock, a condition in which hypoperfusion and cellular dysoxia further worsen the vital prognosis. Among the key mechanisms involved are oxidative stress and lipid peroxidation, induced by circulating free hemoglobin following hemolysis. Ultimately, this promotes inflammation, endothelial injury and multiorgan dysfunction.

In this context, acetaminophen has shown potential in experimental models to reduce oxidative damage by decreasing lipid peroxidation, circulating free-cell hemoglobin, and iron protoporphyrin, beyond its traditional antipyretic use. This study aims to evaluate its impact on morbidity and mortality in septic patients from a pathophysiological perspective focused on oxidative stress.

### *Objective*

To assess whether acetaminophen (paracetamol) reduces morbidity and mortality in patients with sepsis

### *Materials and Methods*

A systematic review of the medical literature was conducted to identify original studies that could address the stated objective. Predefined inclusion and exclusion criteria were applied, and search strategies were established using specialized databases (PubMed and Cochrane) and evidence-based clinical synthesis sources (UpToDate). MeSH terms and specific filters through Clinical Queries were used, complemented by a manual review of titles and abstracts to ensure comprehensive selection. After selecting two randomized clinical trials and six observational models relevant to the proposed hypothesis, a thorough and critical reading of these studies was conducted. Subsequently, five meta-analyses were performed: for dichotomous variables, the Odds Ratio (OR) was used as the measure of association, while for continuous variables, Hedges'  $g$  and Cohen's  $d$  were applied depending on whether high or low heterogeneity among studies was present, respectively. For studies utilizing dichotomous variables, the inverse variance method was applied as a random-effects model due to high heterogeneity across studies. Finally, for studies lacking standard deviation and with unknown distribution, the mean and standard deviation were estimated using the Quantile Estimation (QE) method.

### *Results*

A total of eight studies meeting the selection criteria were included: two randomized controlled trials — Ware (2024) and Janz (2015) — and six observational studies — Sun (2024), Li (2024), Patanwala (2027), Obeidalla (2025), Janz (2013), and Suzuki (2025). Extracted data were critically assessed for meta-analysis purposes.

Based on the different variables assessed across the publications, the study was divided into five sub-analyses. Firstly, overall mortality in patients treated with acetaminophen was evaluated, yielding the following results: OR = 0.54; 95% CI (0.46–0.64);  $p < 0.001$ . Secondly, ventilator-free days were analyzed, with the following outcome: Cohen's  $d = 0.12$ ; 95% CI (-1.27–1.03);  $p = 0.193$ . Hospital length of stay showed: Cohen's  $d = 0.21$ ; 95% CI (0.03–0.39);  $p < 0.001$ , while ICU length of stay resulted in: Hedges'  $g = 0.02$ ; 95% CI (-0.40–0.44);  $p = 0.842$ . Finally, the association between acetaminophen administration and serum creatinine reduction showed: Hedges'  $g = 0.17$ ; 95% CI (-4.14–4.49);  $p = 0.606$ .

### **Conclusions**

There is moderate evidence that the administration of acetaminophen (paracetamol) reduces overall mortality in septic patients. Its role in decreasing hospital stay is not ruled out, although the association is weak.

### **Keywords**

Sepsis, oxidative stress, circulating cell-free haemoglobin (CFH), lipid peroxidation, paracetamol, acetaminophen, treatment, mortality.

### **Introducció**

La sèpsia es defineix com una disfunció orgànica potencialment mortal causada per una resposta immunitària desregulada davant d'una infecció. La seva progressió pot derivar en xoc sèptic, un estat en què la hipoperfusió i la disoxia cel·lular empitjoren encara més el pronòstic vital. Entre els mecanismes implicats destaquen l'estrès oxidatiu i la peroxidació lipídica, induïts per l'hemoglobina lliure circulant després de la hemòlisi. Aquest fenomen promou, en última instància, inflamació, dany endotelial i disfunció multi-orgànica.

En aquest context, el acetaminofè ha demostrat en models experimentals un potencial per reduir el dany oxidatiu mitjançant la disminució de la peroxidació lipídica, l'hemoglobina lliure i la protoporfirina fèrrica, més enllà del seu ús antitèrmic tradicional. Aquest estudi pretén avaluar el seu impacte sobre la morbimortalitat en pacients sèptics des d'una perspectiva fisiopatològica centrada en l'estrès oxidatiu.

### **Objectiu**

Comprovar si l'acetaminofè (paracetamol) redueix la morbimortalitat en pacients amb sèpsia.

### **Material i mètodes**

Es va dur a terme una revisió sistemàtica de la literatura mèdica per a la selecció d'estudis originals que permetessin respondre a l'objectiu exposat. Es van definir criteris d'inclusió i exclusió previs, i es van establir estratègies de cerca en bases de dades especialitzades (PubMed i Cochrane) i fonts de síntesi clínica basades en l'evidència (UpToDate). Es van emprar termes MeSH i filtres específics mitjançant Clinical Queries, complementats amb una revisió manual de títols i resums per garantir una selecció integral. Un cop seleccionats dos assaigs clínics aleatoritzats i sis models observacionals rellevants per a la hipòtesi plantejada, es va procedir a una lectura crítica i minuciosa dels mateixos. Seguidament, es van dur a terme cinc metanàlisis: per a variables dicotòmiques es va utilitzar la mesura d'associació de l'Odds Ratio (OR), mentre que, per a variables contínues, es va fer servir Hedges'  $g$  i Cohen's  $d$  segons si existia elevada o baixa heterogeneïtat entre estudis, respectivament. Per als estudis que empraven variables dicotòmiques, es va utilitzar l'invers de la variància com a model d'efectes aleatoris a causa de l'elevada heterogeneïtat entre estudis. Finalment, per a aquells sense desviació estàndard i amb distribució desconeguda, es va estimar la mitjana i la desviació estàndard mitjançant el mètode Quantile Estimation (QE).

### **Resultats**

Complint amb els criteris de selecció establerts, es van incloure un total de vuit estudis: dos assaigs clínics aleatoritzats — Ware (2024) i Janz (2015) — i sis estudis observacionals — Sun (2024), Li (2024), Patanwala (2027), Obeidalla (2025), Janz (2013)

i Suzuki (2025). Les dades extretes es van avaluar de forma crítica per a l'elaboració dels metaanàlisis.

Atenent a les diferents variables contemplades en les diverses publicacions, es va dividir l'estudi en cinc subanàlisis. En primer lloc, es va avaluar la mortalitat total en pacients als quals se'ls va administrar acetaminofè, amb els resultats següents: OR 0,54; IC 95% (0,46 – 0,64);  $p < 0,001$ . En segon lloc, es van estudiar els dies lliures de ventilació mecànica, amb els resultats següents: d de Cohen = -0,12; IC 95% (-1,27 – 1,03);  $p = 0,193$ . La durada de l'estada hospitalària va mostrar: d de Cohen = 0,21; IC 95% (0,03 – 0,39);  $p < 0,001$ , mentre que la durada de l'estada a la UCI va resultar en: g de Hedges = 0,02; IC 95% (-0,4 – 0,44);  $p = 0,842$ . Finalment, l'associació entre l'administració d'acetaminofè i la disminució dels nivells de creatinina sèrica va mostrar: g de Hedges = 0,17; IC 95% (-4,14 – 4,49);  $p = 0,606$ .

### **Conclusions**

Existeix una evidència moderada que l'acetaminofè (paracetamol) redueix la mortalitat global en pacients sèptics. No es descarta el seu paper en la reducció del temps d'estada hospitalària, tot i que l'associació és feble.

### **Paraules clau**

Sèpsia, estrès oxidatiu, hemoglobina lliure circulant, peroxidació lipídica, paracetamol, acetaminofè, tractament, mortalitat

## ***LISTADO DE ABREVIATURAS***

<b>CFH</b>	Circulating cell-free hemoglobin; hemoglobina libre circulante.
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>PSM</b>	Propensity score matching
<b>QE</b>	Quantile estimation
<b>BC</b>	Box-Cox
<b>MLN</b>	Method for Unknown Non-Normal Distributions
<b>IQR</b>	Interquartile range; rango intercuartil.
<b>AKI</b>	Acute kidney injury
<b>FRA</b>	Fracaso renal agudo
<b>MIMIC</b>	Medical Information Mart in Intensive Care
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>ICC</b>	Índice de Comorbilidad de Charlson
<b>SDRA</b>	Síndrome de distrés respiratorio
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Network

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Sepsis

La definición más reciente de sepsis corresponde a la del Tercer Consenso Internacional para las Definiciones de Sepsis y Shock Séptico del 2016 (Sepsis-3). Dicha actualización, la describe como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inmunitaria desproporcionada frente a un agente infeccioso. De este modo, se abandona el enfoque centrado en la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y, en su lugar, se da mayor peso a la disfunción multiorgánica, que incluye, entre otras manifestaciones, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la lesión renal aguda (AKI) y la disfunción cardiovascular asociada.<sup>1</sup>

Siendo el SDRA una de las complicaciones más frecuentes de la sepsis y dado que puede asociarse al desarrollo de lesión renal aguda<sup>2</sup>, no resulta sorprendente que en la actualidad se continúe estudiando un posible mecanismo fisiopatológico compartido. Sin embargo, pese a la magnitud de la gravedad que ambas condiciones implican, en el presente no existen terapias dirigidas concluyentes para reducir su severidad.

Por otro lado, el shock séptico conforma el siguiente estadio de gravedad. En este, la demanda circulatoria y celular/metabólica son lo suficientemente pronunciadas como para producir un desbalance hemodinámico que no corrige con el uso de vasopresores, aumentando así de manera exponencial la mortalidad.

	Traditional definition	Sepsis-3 definition	Comparación de las definiciones tradicionales y revisadas (sepsis-3) de sepsis. <sup>3</sup>
Sepsis	Suspicious/known infection+≥2 SIRS	Suspicious/known infection+increase of ≥2 SOFA	
Severe sepsis	Sepsis+organ failure	Not a category	
Septic shock	Sepsis +refractory hypotension after adequate fluid or need of vasopressors	Sepsis+vasopressors and lactate >2 mmol/L	

Entre los factores fisiopatológicos implicados en la progresión de la sepsis, se han identificado el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la hipoperfusión tisular y la disoxia como eventos predominantes.<sup>4</sup> Es en estos hitos de la cascada séptica donde los radicales de la hemoglobina libre y los productos de la peroxidación lipídica juegan un papel clave.

## 1.2 Hemoglobina libre y peroxidación lipídica

En el estado séptico, se produce daño en la membrana del hematíe por diversos mecanismos: entre ellos destacan la hemólisis intravascular inducida por toxinas bacterianas, la inflamación y la hipoxia.

Al ser sometidos a estrés, la ruptura hemática induce la liberación de hemoglobina libre circulante en plasma (CFH). Normalmente, estas moléculas pueden ser eliminadas por diversos agentes, entre ellos la haptoglobina, no obstante, estas reservas terminan por agotarse, siendo el organismo incapaz de combatir la acción lesiva de esta molécula.

Los mecanismos mediante los cuales la CFH produce toxicidad son los siguientes:

- 1) Estimulación de la captación de óxido nítrico: se induce un estado de vasoconstricción, que, a su vez, deriva en hipoperfusión tisular e hipoxia. Consecuentemente, se agrava el estado de disoxia preexistente y se acentúa el daño multiorgánico.
- 2) Capacidad proinflamatoria de la CFH y su subunidad hemo, que retroalimenta el circuito de la cascada inflamatoria y agrava el estado de disoxia.
- 3) La tendencia de la CFH para someterse a ciclos de reducción-oxidación favorece la peroxidación lipídica y la liberación de F2-IsoP. Estos últimos se asocian de manera independiente al desarrollo de sepsis, insuficiencia renal y hepática, coagulopatía y mortalidad.<sup>5</sup>

Si nos centramos en este último mecanismo, cabe destacar que los lípidos oxidados (entre ellos los isoprostanos (F2-IsoPs), el 4-hidroxinonal (4-HNE) y el malondialdehído (MDA)), amplifican la inflamación al activar receptores de reconocimiento de patrones como TLR-2 y TLR-4. Son precisamente estos receptores los que a su vez inician una cascada inmune caracterizada por la secreción de citocinas proinflamatorias y la activación del inflamósoma NLRP3.<sup>6</sup> Consecuentemente, estos compuestos alteran la permeabilidad mitocondrial, reduciendo la producción de ATP y favoreciendo la apoptosis celular.

Por otro lado, en el endotelio la peroxidación lipídica induce hiperpermeabilidad capilar y edema, favoreciendo el estado de shock. Además, se produce una activación aberrante de la coagulación, contribuyendo al desarrollo de CID y agravando la hipoperfusión tisular. Como resultado de esta cascada de sucesos, se cataliza la progresión de la disoxia y la resultante disfunción multiorgánica.

En un ensayo clínico piloto en adultos sépticos gravemente enfermos con hemoglobina libre circulante elevada, los pacientes asignados aleatoriamente a tres días de acetaminofén enteral experimentaron una reducción del estrés oxidativo medido por los F2-isoprostanos plasmáticos y una creatinina sérica mejorada en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo.<sup>7</sup>

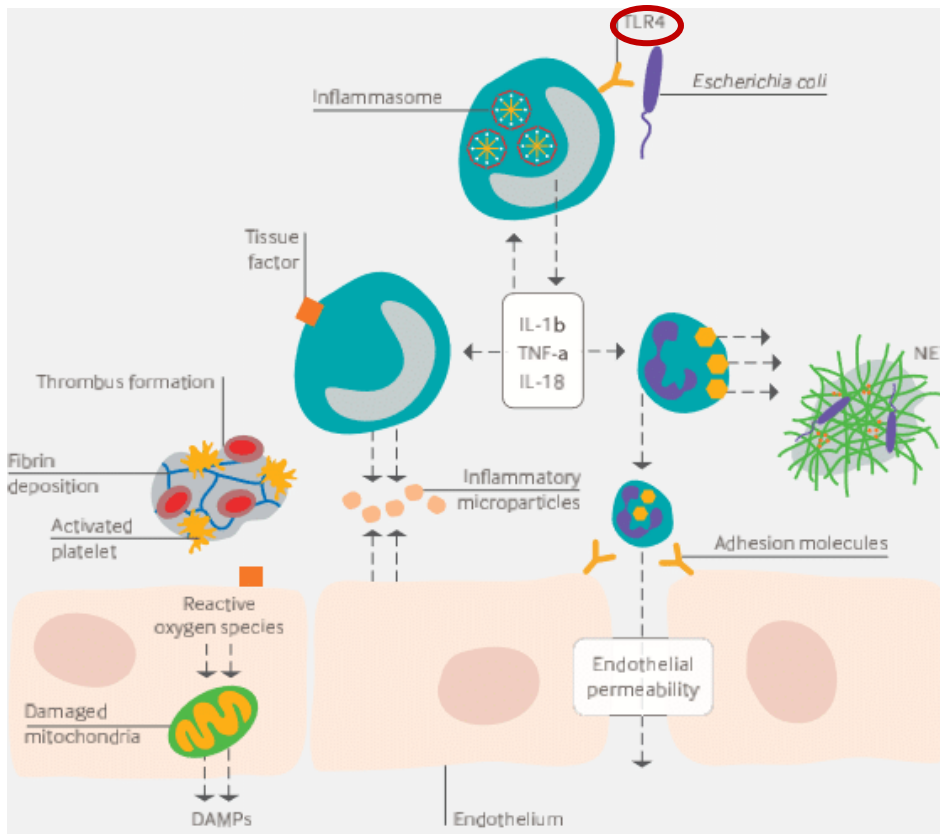


Ilustración 1: Patogénesis de la sepsis. La hemoglobina libre puede actuar como ligando de TLR-4 = Toll-like receptor 4 (señalado en rojo), amplificando la liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>8</sup> DAMPs= damage associated molecular patterns; IL= interleukin; TNF- $\alpha$ =tumor necrosis factor  $\alpha$

El acetaminofén ha demostrado en modelos experimentales la reducción de la hemoglobina libre, protoporfirina de hierro y la disminución de la peroxidación lipídica

### 1.3 Acetaminofén y sepsis

El acetaminofén/paracetamol es ampliamente utilizado con fines analgésicos y antipiréticos. No obstante, pese a ser un reductor de hemoproteínas en la circulación y ser capaz de inhibir la peroxidación lipídica y sus sustratos perjudiciales, su uso con este fin no está extendido.

Nuestro enfoque, a diferencia de otros estudios que se centran en el papel del paracetamol como reductor de la fiebre en pacientes con criterios de sepsis y su impacto en la mortalidad, se aleja de esta concepción por ser controvertida y difícilmente medible: a día de hoy, no existe consenso acerca de si es más beneficioso reducir la fiebre y con ella la mayor demanda metabólica o, por el contrario, es mejor optar por un control de la misma más moderado y apostar por su potenciación de la respuesta inmune.

En su lugar, nos enfocamos en comprobar si existe una verdadera reducción de la morbimortalidad en pacientes sépticos a los que les fue administrado paracetamol, sin tener éste fines exclusivamente antipiréticos. Nuestra hipótesis pretende respaldarse en el papel del paracetamol como potencial reductor del daño oxidativo en pacientes con sepsis.

## 1.4 Hipótesis y objetivo del proyecto

La hipótesis nula que ponemos a prueba con los metaanálisis es la no mejoría de la morbimortalidad en pacientes que recibieron tratamiento con acetaminofén por medio de distintas variables:

- Mortalidad
- Días libres de ventilación mecánica
- Duración estancia hospitalaria
- Duración de estancia en UCI
- Disminución de los niveles de creatinina sérica

El objetivo de nuestro estudio es comprobar si verdaderamente existe una diferencia pronóstica y clínica tras la exposición al acetaminofén.

Se plantea la siguiente pregunta de investigación estructurada mediante el modelo PICO:

**P** (población): pacientes con sepsis

**I** (intervención): administración de acetaminofén

**C** (comparación): no administración de acetaminofén

**O** (*outcome*): reducción de la morbimortalidad

En pacientes con sepsis, ¿es el tratamiento con acetaminofén más eficaz en la reducción de la morbimortalidad que la no administración de este?

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las directrices Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), y se estructuró de acuerdo con la caracterización de Población, Intervención, Comparación y resultados (PICO).

Dos investigadoras independientes realizaron una búsqueda exhaustiva de la literatura, determinando diversos criterios de selección, en bases de datos bibliográficas, como PubMed y Cochrane, con el fin de responder al objetivo definido. Los estudios escogidos fueron analizados críticamente para evaluar su nivel de evidencia.

### 2.1. Estrategia de búsqueda

#### **Búsqueda primaria:**

Empleamos Clinical Queries de **Pubmed** y **Cochrane**. En ambas plataformas, se han empleado los MeSH terms y una serie de filtros que han permitido acotar la búsqueda a estudios más dirigidos a nuestro objetivo. Dado que los filtros en ocasiones eliminaban estudios que no debían ser excluidos, paralelamente realizamos una lectura juiciosa y ordenada de títulos y abstracts para asegurar una búsqueda más integral. En el [anexo 1](#) se especifica el algoritmo de búsqueda de las fuentes primarias.

#### **Búsqueda secundaria:**

Complementamos nuestra búsqueda principal consultando de nuevo Clinical Queries de **PubMed** y **UpToDate**. A diferencia de la búsqueda primaria, en esta ocasión utilizamos filtros más laxos en Pubmed (*estudios en humanos y publicados a partir de 2015*). En lo que respecta a Up to Date, al tratarse de una fuente de síntesis clínica basada en la evidencia, pudimos consultar una sección relevante para el tema que debíamos desarrollar (*Investigational and ineffective pharmacologic therapies for sepsis*). Es en este apartado donde obtuvimos 3 estudios que cumplían criterios para ser incluidos (uno de ellos el Aster, ya contemplado en la búsqueda primaria).

### 2.2. Criterios de selección de los estudios

Previo a la ejecución de las búsquedas de publicaciones, establecimos una serie de **criterios de inclusión** para su selección primaria:

1. Tipo de publicación: ECA, ensayo clínico controlado, estudios observacionales, estudios retrospectivos de cohortes, RS, metaanálisis, GPC.
2. Fecha de publicación desde 2013 hasta la actualidad.
3. Idioma de publicación: inglés, catalán, castellano, francés.

4. Objetivos que contemplen efectos en la morbilidad respecto a la toma de acetaminofén:
  - a. Mortalidad.
  - b. Días libres de soporte orgánico: ventilación mecánica, terapia renal sustitutiva y terapia vasopresora.
  - c. Desarrollo de fracaso renal.
  - d. Niveles plasmáticos de moléculas oxidativas (Isopo, Hb4+ ...).
5. Comparación con placebo u otros AINEs.
6. Pacientes con edad  $\geq 18$  años.
7. Pacientes con evidencia clínica de infección conocida o sospechada (con planificación de administrar antibiótico) e hipotensión definida como la necesidad de cualquier vasopresor (y al menos 1 litro de líquido ya administrado por vía intravenosa para reanimación) o insuficiencia respiratoria definida por ventilación mecánica, empleo de BIPAP o CPAP en cualquier nivel, o necesidad de oxígeno suplementario mayor o igual a 6 litros/minuto.
8. Cumplir criterios de Sepsis-3: puntuación SOFA de  $\geq 2$  e infección confirmada o sospechada.

Paralelamente, se definieron los siguientes **criterios de exclusión**:

1. Publicaciones que no cumplan los criterios definidos con anterioridad.
2. Publicaciones que incluyan pacientes con patología hepática susceptible de alterar los beneficios terapéuticos del paracetamol:
  - a. Diagnóstico de cirrosis hepática.
  - b. Receptores de trasplante hepático.
  - c. Niveles de AST o ALT  $> 5$  veces el LSN.
  - d. Pacientes con TUS por enol.
3. Publicaciones que incluyan pacientes con alergia al paracetamol.
4. Publicaciones que incluyan pacientes con una supervivencia esperada  $< 24$ h o con procesos neoplásicos u otras patologías conocidas con supervivencia esperada  $< 1$  mes.
5. Estudios retrospectivos que, tras el análisis de propensión, no obtengan grupos homogéneos y comparables.
6. Publicaciones que incluyan pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

Tras definir los criterios mencionados y realizar la búsqueda primaria, se realizó una primera lectura de título y abstract para descartar publicaciones no relevantes. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis más exhaustivo (a texto completo) de los estudios seleccionados y se eliminaron algunos que *a priori* parecían cumplir los criterios propuestos.

## 2.3. Evaluación de los riesgos de sesgo

Estos se exponen dentro del apartado “Comentarios y sesgos” de las tablas de síntesis correspondientes a cada estudio en el [anexo 3. Tablas de síntesis](#)

A continuación, se describen los sesgos empleados. Dado que confluyen estudios de intervención y observacionales, los distintos sesgos han sido adaptados al tipo de publicación:

### Estudios observacionales:

1. Sesgo de **selección**: se valora si los grupos del estudio son representativos de la población general y comparables.
2. Sesgo de **información/medición**: consiste en examinar si los datos recolectados sobre la exposición o el desenlace son inconsistentes o inexactos.
3. Sesgo de **recuerdo**: referente a que si los participantes tienen diferentes capacidades para recordar la información pasada. En este caso, el riesgo fue nulo en todos los estudios, dado que se basaban en la recolección de datos mediante la historia clínica (no cuestionarios ni entrevistas).
4. Sesgo de **confusión**: sucede cuando una variable externa está asociada tanto con la exposición como con el desenlace, lo que puede distorsionar los resultados.
5. Sesgo de **tiempo**: hay riesgo de cometerlo cuando la secuencia temporal no es clara entre la exposición y el desenlace
6. Sesgo por **pérdida de datos o seguimiento incompleto**: prácticamente ha sido nulo, dado que la mayoría de los estudios incluidos han sido retrospectivos.
7. Sesgo de **publicación o análisis selectivo**: consiste en seleccionar los datos que resultan favorables, sin un método sistemático por etapas que lo respalde (primero formular la hipótesis y métodos antes del análisis, reportar todos los análisis planeados *a priori*, etc).
8. Sesgos por **efectos no específicos**: se produce cuando los beneficios observados no se deban a la intervención en sí, sino a otros factores asociados con la misma (por ejemplo, mejor manejo general de los pacientes u otras intervenciones paralelas).

### Ensayos clínicos:

1. Sesgo de **selección**: se produce cuando existen diferencias sistemáticas en las características de los distintos grupos en estudio. Pueden subsanarse mediante la aleatorización y la ocultación de la secuencia de esta.
2. Sesgo de **ejecución**: implica diferencias en la atención/manejo proporcionado de forma independiente a la intervención en estudio. Puede solventarse mediante el uso de técnicas de enmascaramiento.
3. Sesgo por **pérdidas/atracción**: diferencias derivadas de comparar grupos con diferencias en cuanto a abandonos, pérdidas o cumplimiento terapéutico. Pueden solventarse describiendo minuciosamente dicho proceso y

comprobando las posibles diferencias o realizando análisis de sensibilidad o de intención de tratar.

4. Sesgo por **falta de poder estadístico**: se produce cuando el estudio no tiene suficientes participantes para detectar diferencias reales entre grupos.
5. Sesgo de **detección** (diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados). Se resuelve mediante las técnicas de cegamiento.

## 2.4. Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Para determinar el nivel de evidencia clínica y el grado de recomendación, se adoptó el sistema de jerarquización **SIGN**. Empleamos este enfoque metodológico por su utilidad a la hora de ayudar a los profesionales sanitarios a evaluar la consistencia y solidez de la evidencia, contribuyendo así a una toma de decisiones terapéuticas segura y respaldada en criterios científicos.

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	
<b>1++</b>	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
<b>1+</b>	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
<b>1-</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos

TABLA 2.4.1: Niveles de evidencia (SIGN)<sup>9</sup>

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
<b>A</b>	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
<b>B</b>	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
<b>C</b>	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
<b>D</b>	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

TABLA 2.4.2: Grados de recomendación (SIGN)<sup>9</sup>

## 2.5. Método estadístico

Para el estudio estadístico se empleó la herramienta Excel para metaanálisis de *Erasmus Research Institute of Management*.<sup>10</sup>

Para el análisis del efecto, en las variables cualitativas dicotómicas (como la mortalidad frente a la supervivencia) se utilizó la medida de asociación Odds Ratio (OR). En el caso de variables cuantitativas (valores creatinina, duración de estancia hospitalaria/UCI) se empleó la diferencia de medianas, dado que la evaluación de la normalidad de variables reveló distribuciones no paramétricas. Para cada estudio se calculó también su estimador, intervalo de confianza al 95%, nivel de significación y peso en el resultado combinado. La heterogeneidad de los estudios se calculó mediante el estadístico Q de Cochran, que sigue una distribución  $\chi^2$  con k-1 grados de libertad (siendo k el número de estudios incluidos en el metaanálisis), bajo la hipótesis nula de homogeneidad de efectos. Para considerar la heterogeneidad entre estudios se tomó como referencia un valor  $p_Q < 0,1$ , dado que el test Q tiene baja potencia para detectar heterogeneidad cuando el número de estudios es pequeño. El procedimiento fue completado con el índice  $I^2$ , que mide el porcentaje de variabilidad producido por la heterogeneidad real y no por azar. Un valor del 25% corresponde a una heterogeneidad baja, 50% a una heterogeneidad moderada y 75% heterogeneidad alta.<sup>11</sup>

Algunos estudios empleados para extraer datos de variables continuas no aportaban valores de desviación estándar (excepto Ware 2024), además, la distribución de los mismos era desconocida. Consecuentemente, para poder realizar el metaanálisis, se han empleado métodos para estimar la media y la desviación estándar adecuados para ello.

Para este fin, se consideraron tres metodologías: Quantile Estimation (QE), Box-Cox (BC) y Método de la Log-Normal (MLN). Dado que, en la mayoría de los estudios, los datos disponibles correspondían a percentiles y la distribución subyacente era desconocida, el método más adecuado para la estimación resultó ser el Quantile Estimation.

Las otras dos opciones fueron descartadas por los siguientes motivos:

- En primer lugar, el método Box-Cox (BC) aplica una transformación con el objetivo de normalizar los datos antes de estimar la desviación estándar. Sin embargo, esto puede inducir a error al asumir que los datos pueden transformarse en una distribución normal y ser analizados como tales.
- En segundo lugar, el método MLN parte de la suposición de que los datos siguen una distribución log-normal (es decir, que el logaritmo de los datos sigue una distribución normal), lo cual no podía asumirse con certeza dada la información proporcionada en los estudios.

Para realizar estos cálculos hemos empleado la herramienta estadística basada en el método de McGrath et al. (2020)<sup>12</sup>

## 3. RESULTADOS

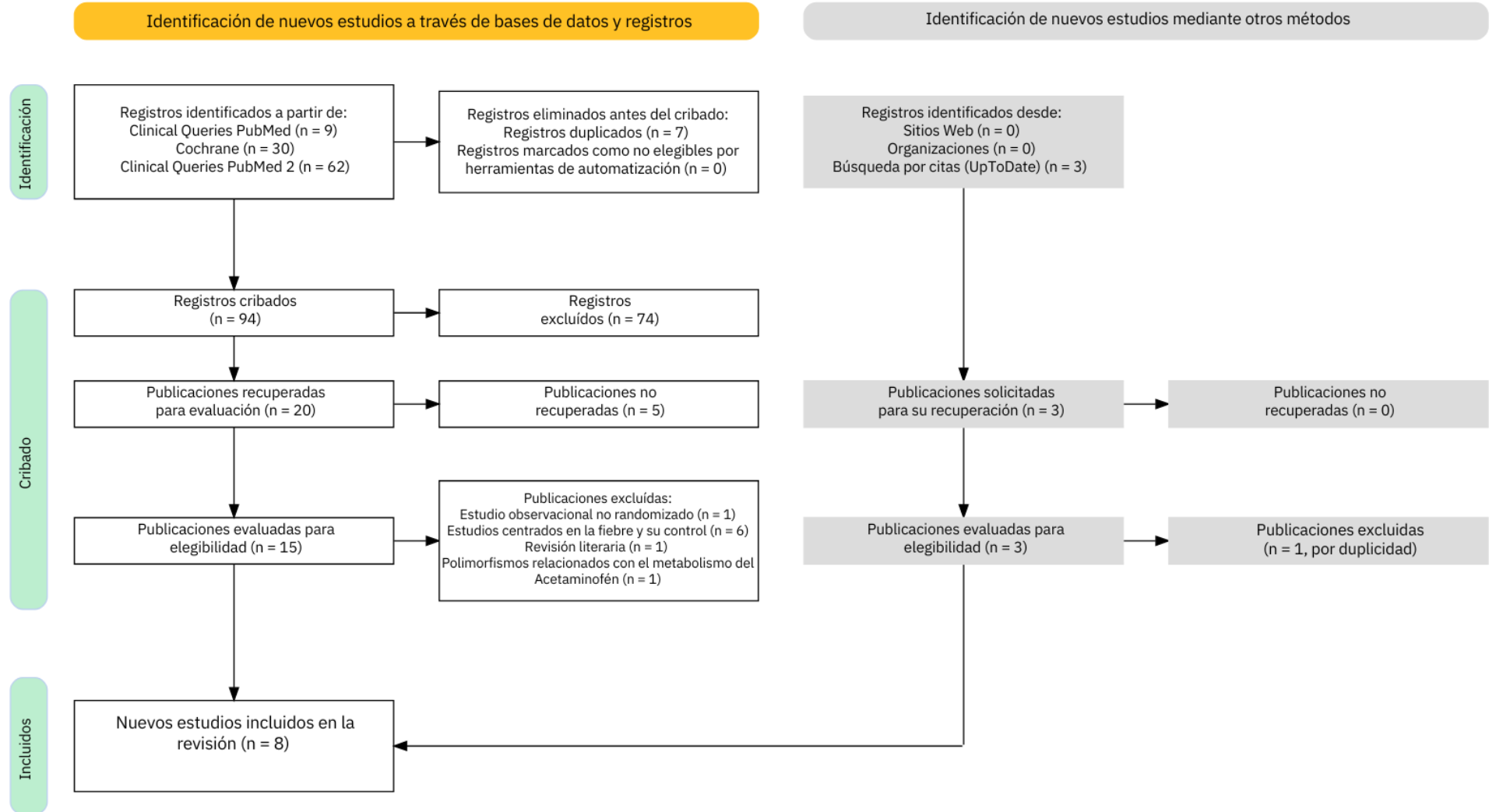
### 3.1 Selección de estudios

Durante el proceso de identificación de los nuevos estudios obtuvimos un total de 101 registros, de los cuales 7 estaban duplicados. De los 94 estudios cribados, se excluyeron la gran mayoría (74) por título y abstract, mientras que, de los 20 restantes, 5 fueron inaccesibles. Finalmente, de los 15 registros evaluados para su elegibilidad se excluyeron 9 por los motivos expuestos en el [anexo 2. Tablas de exclusión de estudios](#)

Paralelamente, a estos 6 estudios se añadieron 2 de los 3 obtenidos a través de citas procedentes de UpToDate (por estar uno de ellos duplicado). Por lo que el total de registros final resultó de 8.

El árbol de búsqueda en cuestión puede ser consultado en la siguiente página.

## Árbol de búsqueda



## 3.2 Síntesis y análisis de los estudios incluidos

A continuación, se expone el resumen y análisis de los ocho estudios incluidos. Para obtener detalles adicionales, puede consultarse el [anexo 3](#).

### 3.2.1 Ware (2024) <sup>5</sup>

El primero de los estudios incluidos consiste en un ECA en fase 2b multicéntrico, randomizado, doble-ciego que evalúa si el paracetamol vía endovenosa aumenta los días de supervivencia y aquellos sin necesidad de soporte orgánico (mejoría de la función respiratoria, circulatoria y renal) en pacientes críticos con sepsis. De los múltiples objetivos secundarios evaluados, cabe destacar la mejoría en los valores de creatinina sérica y el desarrollo de SDRA en el transcurso de 7 días desde la randomización.

Los sujetos a estudio fueron incorporados a lo largo de 15 meses y el criterio indispensable de inclusión se estableció como adultos críticos admitidos en la UCI con sepsis y fallo hemodinámico o respiratorio. Los centros participantes correspondieron a la “NHLB PETAL Network”, un grupo de 12 hospitales comprometidos con la realización de ensayos clínicos para la investigación y prevención última del fallo orgánico.

La intervención llevada a cabo consistió en la administración de 1g de paracetamol intravenoso (o 15 mg/kg si el peso era inferior a 50kg) cada 6h durante 5 días, lo que conformaba un total de 20 dosis que se detenían en caso de alta o empeoramiento de la función hepática. Paralelamente, el segundo brazo de pacientes recibió una infusión de placebo de apariencia idéntica y con la misma posología.

Si nos centramos en las herramientas de aleatorización, los pacientes fueron asignados a cada grupo en proporción 1:1 y se empleó un sistema web que asignó un ID único de randomización a cada participante. De esta manera, tanto la farmacia dispensadora como los pacientes y el personal clínico fueron sometidos a un doble ciego. Por otro lado, se estratificó por hospital de procedencia para equilibrar factores de confusión relacionados con las características centro-dependientes. Así mismo, se recopilaron distintos datos (edad, sexo, IMC, escala SOFA, uso de soporte vital...) para asegurar unas características basales equilibradas entre grupos. Un comité independiente (DSMB) analizó estas variables para garantizar la proporcionalidad de estas.

El estudio fue diseñado para alcanzar suficiente potencia estadística, la elección de 450 pacientes (225 por grupo) y el análisis por intención de tratar modificado (17 pacientes excluidos del análisis primario) velaron por unos resultados confiables. Por otro lado, se realizó un análisis de subgrupos por posible “interacción con el tratamiento”, incluyéndose en este pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, aquellos que ya habían recibido paracetamol con anterioridad o usuarios de oxígeno domiciliario.

Los resultados estadísticamente significativos de este ensayo fueron los siguientes:

- Desarrollo de SDR dentro de los primeros 7 días post-aleatorización ( $p = 0,01$ ).
- Puntajes SOFA más bajos los días 2 y 4 de seguimiento ( $p < 0,05$ ).

La administración de acetaminofén, pese a ser segura, no conllevó diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días ni en la supervivencia libre de soporte orgánico. De la misma manera, el resto de las variables secundarias no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La limitación principal de este estudio radica en que, dada la naturaleza intravenosa del fármaco, fue solo administrado durante la estancia en UCI con la finalidad de vigilar posibles efectos hemodinámicos, consecuentemente, solo fueron administradas una media de 12 dosis en lugar de las 20 establecidas en el protocolo. Además, al realizarse en fase 2b, no se pudo realizar un ajuste por multiplicidad. Pese a estos hechos, el tamaño de la muestra, el riguroso proceso de aleatorización, el análisis por intención de tratar y el control de posibles fuentes de error hacen de este estudio un ensayo de buena calidad y con bajo riesgo de sesgos, que se corresponde con la categoría 1 + según el sistema de jerarquización SIGN.

### 3.2.2 Janz (2015)<sup>13</sup>

Consiste en un estudio en fase 2 unicéntrico, randomizado y doble ciego cuyo objetivo es evaluar la eficacia del acetaminofén frente a placebo en la reducción del daño oxidativo, medido mediante los niveles plasmáticos de F2-isoprostanos, en pacientes adultos con sepsis y hemoglobina libre detectable en plasma. Su objetivo primario fue la medición de los niveles en plasma de F2-IsoPs durante el tercer día tras la última dosis de acetaminofén. Adicionalmente, como objetivo secundario se comprobó la mejoría de la función renal medida como valores de creatinina el 3r día tras la última dosis. Pese a no haber sido contemplados como objetivos primarios en el protocolo, este estudio también evaluó el porcentaje de pacientes vivos y libres de fallo orgánico al día 3 y las diferencias en días libres de ventilación mecánica hasta el día 28.

En total fueron aleatorizados 45 pacientes, procedentes de la Vanderbilt University Medical Center ICU. Los criterios de inclusión abarcaron la mayoría de edad, el cumplimiento de criterios de sepsis y la presencia detectable en plasma de hemoglobina libre.

Respecto a los métodos estadísticos empleados, las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba de rango con signo de Wilcoxon para variables continuas, la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y el coeficiente de correlación de rangos de Spearman para la correlación entre dos variables continuas. Las curvas de supervivencia de Kaplan–Meier se compararon mediante la prueba de log-rank. Se utilizó regresión lineal para evaluar la influencia de la asignación al grupo de estudio y el

nivel basal de F2-IsoP sobre el nivel de F2-IsoP al final del estudio. Se aplicó una transformación logarítmica a las variables en caso de que los residuos no presentaran una distribución normal. Por último, los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics (versión 22.0; Chicago, IL) y se utilizó un nivel de significación bilateral de 0,05 para la inferencia estadística.

En cuanto a los resultados finales del ensayo: los niveles de F2-isoprostanos fueron significativamente más reducidos el día 2 en el grupo acetaminofén (24 pg/mL; rango intercuartil 19–36) en comparación con el grupo placebo (36 pg/mL; rango intercuartil, 23–55;  $p = 0,047$ ). Por otro lado, la creatinina en el día 3 del estudio fue significativamente menor en el grupo de paracetamol (1,0 mg/dL; rango intercuartil, 0,6–1,4) en comparación con la del grupo de placebo (1,3 mg/dL; rango intercuartil, 0,83–2,0;  $p = 0,039$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad hospitalaria (paracetamol 5,6% versus placebo 18,2%;  $p = 0,355$ ) o eventos adversos (aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa  $> 400$ ; paracetamol 9,5% versus placebo 4,3%;  $p = 0,599$ )

Si nos centramos en las limitaciones de este ensayo, la más destacable es que el análisis principal se realizó únicamente en los pacientes que cumplieron con un protocolo mínimo definido (haber recibido al menos 4 de las 12 dosis del fármaco), es decir, que no se realizó un análisis por intención de tratar, sino que se excluyó del análisis primario a los pacientes que no cumplieron estos criterios a pesar de haber sido aleatorizados. Este hecho, junto al reducido tamaño de la muestra y la participación de un único centro contribuyen a un análisis de escaso poder estadístico.

Pese a que la reducción de los biomarcadores de daño oxidativo no fue consistente en todos los análisis, esto puede deberse a la “n” de pequeño tamaño y a la reducción progresiva de pacientes a los que se les extrajo muestra (el día 3, el análisis tuvo menos poder estadístico al contar con 8 pacientes menos que el día anterior). No obstante, la teoría del beneficio del acetaminofén en pacientes con sepsis y CFH detectable continúa siendo plausible. La mejoría de la función renal probada en este estudio y el alto perfil de seguridad del fármaco debería abrir la puerta a ensayos con muestras más heterogéneas y de mayor tamaño. Con todo y, debido a sus limitaciones, este estudio se corresponde con la categoría SIGN 1-.

### 3.2.3 Sun (2024)<sup>14</sup>

Se trata de un estudio retrospectivo con emparejamiento por puntaje de propensión para recibir acetaminofén, cuyo objetivo principal es evaluar si existen diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria entre pacientes con sepsis que recibieron acetaminofén durante las primeras 48h del ingreso a UCI, en comparación con aquellos que no lo recibieron. Entre los objetivos secundarios, destaca la valoración de la mortalidad a los 30 días y la duración de la estancia hospitalaria y en UCI. Durante el estudio se incluyeron un total de 15.843 pacientes.

Durante el análisis, se empleó el modelo de regresión de Cox multivariada, ajustando por variables de confusión previamente escogidas por análisis univariado con un valor de significación  $p < 0,05$ . En el análisis por subgrupos se incluyeron diversas variables que podrían afectar a la correlación con el objetivo principal.

Cabe destacar que, para evaluar la efectividad del emparejamiento por puntaje de propensión, calcularon la diferencia de medias estandarizada que resultó de ser  $< 10\%$ , por lo que concluyeron un buen balance entre las características de dichos grupos. No se empleó el test de Kolmogórov-Smirnov, que podría ser de utilidad en casos en los que las variables no tengan distribución normal, cuando hay sospechas de que el emparejamiento no ha igualado completamente las covariables o si el estudio está tratando variables críticas en las que la forma de la distribución tiene relevancia clínica o estadística.

Los resultados revelaron que, tras el PSM, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la mortalidad hospitalaria (HR 0.443; 95% CI 0.371–0.53;  $p < 0.001$ ), mortalidad a los 30 días (HR 0.497; 95% CI 0.424–0.583;  $p < 0.001$ ), estancia hospitalaria 8.4 (5.0, 14.8) vs. 9.0 (5.1, 16.0),  $p < 0.001$ ] y estancia en UCI [2.8 (1.5, 6.0) vs. 3.1 (1.7, 6.5);  $p < 0.05$ ], siendo todas estas menores en los pacientes en los a los que se les administró acetaminofén.

Al ser un estudio retrospectivo, se han tenido en cuenta los sesgos correspondientes a su tipología. Por lo tanto, el riesgo de sesgo de información no puede despreciarse, además de que debieron emplear el método de KNN (k-nearest neighbor imputation) y éste se estableció en 10 para imputar las variables de referencia faltantes, sin especificar previamente la naturaleza de los datos ausentes antes de decidir el método. Sin embargo, a su favor está el empleo de una fuente confiable de datos (MIMIC-IV database v2.2). Por estos motivos, en su conjunto se corresponde con un nivel de calidad de evidencia de 2++ según SIGN.

### 3.2.4 Li (2024)<sup>15</sup>

Estudio observacional de cohortes retrospectivo cuyo objetivo principal es evaluar la mortalidad a los 28 días, teniendo en cuenta como exposición el uso de acetaminofén durante 7 días tras la instauración de una lesión renal aguda (AKI). Los objetivos secundarios consistieron en el análisis de la mortalidad en UCI, hospitalaria, a los 90 días, al año y la disminución de la creatinina sérica. El número de participantes incluidos para el análisis de las cohortes fue de 6752, siendo 3892 pacientes expuestos al acetaminofén y 2890 a los que no se les administró el mismo.

Los resultados revelaron una reducción significativa de la mortalidad en aquellos expuestos al acetaminofén (24,9%) respecto a los no expuestos (34,5%) con un valor  $p < 0,001$ . Este hallazgo se mantuvo estadísticamente significativo tras la realización de la

curva de Kaplan-Meier, la prueba de log-rank y tras el análisis multivariante de mortalidad a los 28 días (HR 0,69, IC del 95%: 0,63–0,75,  $P < 0,001$ ).

En cuanto a la proporción de recuperación renal, se observó en un 44,2% de los usuarios expuestos a paracetamol, mientras que solo un 38,7% en los no expuestos con valor  $p < 0,001$ . Tras el análisis multivariante se evidenció la asociación estadísticamente significativa a favor del paracetamol (OR 1,15, 95% CI 1,04–1,28;  $p = 0,007$ ), así como también en el resto de las variables secundarias.

Las limitaciones de este estudio son variadas: primero, debe tenerse en cuenta que el análisis no explora la asociación entre dosis y frecuencia de la administración del paracetamol, por lo que se podría estar observando un efecto no completamente ligado al mecanismo fisiopatológico explicado anteriormente. Además, puede existir sesgo de efectos no específicos dado que no se consideran los potenciales efectos de la administración de otros medicamentos antipiréticos o antibióticos en los resultados.

Adicionalmente, también existe riesgo de sesgo de indicación, dado que los pacientes que fallecieron antes no tuvieron oportunidad de recibir acetaminofén (puede parecer que el fármaco sea protector, cuando en realidad los pacientes más graves simplemente no sobrevivieron lo suficiente para que les fuera administrado). No obstante, este sesgo puede ser combatido por los modelos de análisis multivariable empleados, que tienen en cuenta el SOFA e ICC, entre otros. Por todo lo expuesto, consideramos que la calidad de su evidencia se corresponde con un SIGN 2++.

### 3.2.5 Patanwala (2017)<sup>16</sup>

Se trata de un estudio observacional cuyo objetivo principal es valorar el desarrollo de FRA o el empeoramiento de este, durante la primera semana de hospitalización, en pacientes expuestos y no expuestos al acetaminofén. Los objetivos secundarios consistieron en valorar la estancia hospitalaria (días) y la mortalidad intrahospitalaria.

El diseño del estudio se basó en la realización de cohortes retrospectivas y se empleó el emparejamiento por puntaje de propensión a recibir tratamiento con acetaminofén. La exposición consistió en recibir acetaminofén durante los primeros 7 días de hospitalización o no recibirlo.

Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas previas al PSM en cuanto a la disminución de la mortalidad intrahospitalaria en el grupo de acetaminofén (18%) respecto al grupo de no expuestos (36.2%), sin embargo, el resto de los resultados fueron no estadísticamente significativos (tanto previo al PSM como posteriormente): desarrollo de FRA o empeoramiento de la función renal, días libres de ventilación mecánica, entre otros.

En cuanto a las limitaciones, este estudio cuenta con un alto riesgo de distintos sesgos: de selección (explícita como existe un desbalance claro entre ambos grupos en cuanto

a SOFA, edad, comorbilidades, foco de infección y medicación utilizada); de información (estudio retrospectivo, pero emplea historias médicas electrónicas que disminuyen el riesgo); de confusión (los grupos puede no ser comparables en cuanto a las variables como edad), sin embargo, se realiza el PSM teniendo en cuenta estos elementos pero no se discuten las limitaciones relacionadas con confusores residuales; de indicación y por efectos no específicos (ya comentados previamente). Por los motivos expuestos, consideramos que se corresponde con un grado SIGN 2-.

### 3.2.6 Obeidalla (2025)<sup>17</sup>

El estudio se articula en base a un diseño observacional retrospectivo que pretende, como objetivo principal, evaluar la mortalidad a los 30 días en pacientes expuestos a acetaminofén durante las primeras 48h del ingreso y en aquellos que no lo fueron. Emplearon el emparejamiento por puntaje de propensión para recibir el tratamiento con dicho fármaco. Las especificaciones de su realización fueron detalladas y se pueden consultar en el [anexo 3](#), así como los criterios de inclusión y exclusión, además del tipo de análisis estadístico adecuado a los objetivos.

Los resultados fueron estadísticamente significativos y favorables al paracetamol en diversos puntos: mortalidad a los 30 días (HR=0,58; 95% CI: 0,40-0,84, p=0,004), mayor número de días vivos y libres de ventilación mecánica (OR=2,09 por tener 19 - 28 VFDs frente a 0 VFDs o 1 - 18 VFDs, 95% CI: 1,12-3,95, p=0,02), siendo consistente en todos los subgrupos de las covariables clínicas.

Por el contrario, no se logró establecer una relación significativa en el desarrollo de FRA (OR=1,5; 95% CI: 0,66-3,4; p=0,35).

Se realizó un análisis de sensibilidad en el que destaca que el efecto observado en la disminución de la mortalidad a los 30 días y el aumento de los días libres de ventilación (VFDs) estuvo específicamente asociado con la exposición al acetaminofén (se hizo un análisis estratificado por el grupo de tratamiento con ibuprofeno, pero este no demostró impacto en los resultados).

El estudio presenta diversas limitaciones y potenciales sesgos: de selección (la randomización inicial fue para estudio de ibuprofeno contra placebo, por lo que, incluso tras aplicar el PSM, puede que exista cierto sesgo de variables confusoras no consideradas; no obstante, el análisis de sensibilidad posterior puede combatir en cierta manera este riesgo); de información (la medida de los datos fue retrospectiva); de confusión (por lo comentado anteriormente, aunque se discutieron las limitaciones relacionadas potenciales referentes a ello); de indicación y por efectos no específicos. Teniendo en cuenta todo lo mencionado, se ha establecido su calidad de evidencia como SIGN 2+.

### 3.2.7 Janz (2013)<sup>7</sup>

Es un estudio observacional de casos y controles que tiene como objetivo determinar la asociación entre la CFH y los resultados clínicos insatisfactorios en pacientes con sepsis, a la vez que caracterizar el potencial protector del acetaminofén como inhibidor de la oxidación mediada por hemoproteínas. De esta manera, establecieron como objetivo principal el análisis de la mortalidad hospitalaria en función de la concentración de CFH, estando los objetivos secundarios basados en la mortalidad hospitalaria en el contexto de la concentración de CFH y la exposición variable al acetaminofén, así como en la concentración plasmática de F2-isoprostanos en función de la concentración CFH y la exposición variable al acetaminofén. Se tienen en cuenta los factores de riesgo conocidos para malos resultados clínicos y para CFH elevada.

Se incluyeron 400 pacientes, 9 de los cuales fueron excluidos del análisis primario por hemólisis de la muestra. En el [anexo 3](#) se pueden consultar los detalles al respecto, así como los criterios de inclusión.

Los resultados fueron estadísticamente significativos en la mortalidad hospitalaria en función de la concentración de CFH, donde se evidencia que los no supervivientes tuvieron una concentración de Hb libre mayor (mediana 20 mg/dl, IQR 10–40) a los supervivientes (10 mg/dl, IQR 10–30,  $p = 0,002$ ). Después del ajuste por edad, puntaje APACHE II, necesidad de hemodiálisis y enfermedad hepática crónica, se evidenció un aumento significativo en el riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con mayores concentraciones de Hb libre (OR 1,078 por cada aumento de 10 mg/dl en la concentración plasmática de hemoglobina libre de células, IC del 95% 1,012–1,149,  $p = 0,02$ ).

En cuanto a la mortalidad hospitalaria en contexto de la concentración de CFH y la exposición variable al acetaminofén, también se demostraron diferencias significativas: los supervivientes tenían más probabilidades de haber recibido alguna cantidad de acetaminofén ( $p = 0,008$ ) y de haber estado expuestos a dosis acumulativas más altas (mediana de 650 mg, RIC 0–1950) en comparación con los no sobrevivientes (mediana de 0 mg, RIC 0–650,  $p = 0,002$ ). Después de ajustar por edad, presencia de enfermedad hepática crónica, puntaje APACHE II y concentración de hemoglobina libre de células, recibir cualquier dosis de acetaminofén mostró una asociación protectora con la mortalidad hospitalaria (OR 0,481, IC del 95% 0,252–0,916,  $p = 0,026$ ).

Sin embargo, al analizarse el subconjunto de pacientes sin CFH detectable en plasma ( $n=34$ ), el efecto protector asociado entre el acetaminofén y la mortalidad no fue evidente (OR 1,328, IC del 95% 0,103–17,164,  $p = 0,852$ ), lo que podría respaldar el efecto sobre la CFH y el papel inhibitor del acetaminofén sobre la oxidación mediada por hemoproteínas. No obstante, este tipo de diseño no permite establecer una causalidad.

Respecto a la concentración plasmática de F2-isoprostanos según la concentración de CFH y la exposición variable al acetaminofén, destacan aquellos pacientes que habían recibido el fármaco durante las 48h previas a la 2ª extracción, dado que presentaron concentraciones significativamente más bajas de F2-isoprostanos (18,5 pg/ml, RIC 9–22,2) en comparación con aquellos que no recibieron acetaminofén (42 pg/ml, RIC 29,7–86,  $p = 0,009$ ). También se evidenció que la dosis acumulativa de acetaminofén recibida se correlacionó inversamente con las concentraciones de F2-isoprostanos medidas 48h después de la inscripción ( $r_s = -0,669$ ,  $p = 0,001$ ).

Como los estudios con diseño similar, presenta diversos riesgos de sesgo: de selección (hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al puntaje APACHE II y la prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas; la muestra es pequeña en el subanálisis de concentración de F2 isoprostanos), de información (por su propio diseño), de confusión (ausencia de datos de tipo de administración, entre varios), de indicación y por efectos no específicos (como en los estudios anteriores). Por todo ello, la calidad de evidencia la hemos definido como SIGN 2-.

### 3.2.8 Suzuki (2015)<sup>18</sup>

Consiste en un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, cuyo objetivo principal es examinar la asociación entre la administración de paracetamol en la UCI y su efecto en la mortalidad en enfermos críticos. Por ello, las únicas variables analizadas son la mortalidad hospitalaria y en UCI.

Los datos se extrajeron de la MIMIC-IV (Medical Information Mart for Intensive Care) y su período de recopilación abarcó desde 2008 hasta 2015. El número total de pacientes incluidos fue de 15.818 pacientes con 691.348 mediciones de temperatura en 4 UCIs. En cuanto a la exposición medida, consistió en la administración de al menos 1g de acetaminofén frente al conjunto de pacientes a los que no les fue administrado.

El estudio empleó una serie de técnicas estadísticas para analizar la asociación deseada: en primer lugar, se realizó un análisis univariado: comparación inicial con pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas, pruebas t o Mann-Whitney para variables continuas, uso de gráficos de Kaplan-Meier y pruebas de log-rank para comparar la supervivencia entre grupos. En segundo lugar, se utilizaron modelos de regresión multivariable: regresión logística y modelos de riesgos proporcionales de Cox. Este último analizó la exposición al paracetamol como una variable dependiente. Además, se estratificó por subgrupos y se realizó un análisis de sensibilidad que excluyó las muertes tempranas (<20h) para evitar el sesgo de supervivencia. En síntesis, tanto las herramientas citadas como el empleo de PSM atenúan posibles sesgos que derivan de esta clase de estudios.

Los resultados significativos que arrojó este análisis fueron los siguientes:

- Menor mortalidad hospitalaria en pacientes que recibieron paracetamol (10% vs. 20%,  $P < 0,001$ )
- El análisis de regresión logística multivariable mostró que la administración de paracetamol se asoció con una reducción significativa e independiente de la mortalidad hospitalaria (OR ajustado = 0,60 [IC 95%: 0,53-0,68],  $P < 0,001$ )
- El análisis de riesgos proporcionales de Cox mostró que los pacientes que recibieron paracetamol tuvieron un tiempo significativamente más largo hasta la muerte (HR ajustado = 0,51 [IC 95%: 0,46-0,56],  $P < 0,001$ )

Al igual que sus análogos, este estudio tiene diversas limitaciones: pese a que la asociación entre el paracetamol y una menor mortalidad y/o menor tiempo hasta la muerte fue, en general, consistente tanto en pacientes quirúrgicos como médicos (incluso ajustando por variable dependiente de tiempo), cuando se realizó este análisis dependiente de tiempo, la relación entre la administración de paracetamol y la supervivencia, perdió significancia estadística en tres casos: pacientes con fiebre, sospecha de infección y aquellos con puntuaciones bajas en la escala APACHE II. Es esta pérdida de significancia, la que pone en jaque la hipótesis del estudio y evidencia un más que probable sesgo de indicación.

Por otro lado, no son despreciables los posibles sesgos observados: el ya mencionado de indicación, puesto que los pacientes que recibieron paracetamol podrían haber sido sistemáticamente diferentes (más estables o menos graves) que los que no lo recibieron y por efectos no específicos: es posible que los beneficios observados no se deban al paracetamol en sí, sino a otros factores asociados con su administración (por ejemplo, un mejor manejo general de estos pacientes).

En definitiva, pese al uso de métodos estadísticos robustos y las técnicas empleadas para el control de sesgos, las limitaciones inherentes al diseño de estudio observacional lo encuadran en una categoría SIGN 2+.

### 3.3 Metaanálisis

Nuestra investigación se divide en cinco metaanálisis: el principal evalúa la variable discreta de la mortalidad, siendo el que concentra mayor número de estudios (siete en total). Los restantes abordan variables continuas. En los apartados sucesivos, se describen los resultados de cada uno de ellos.

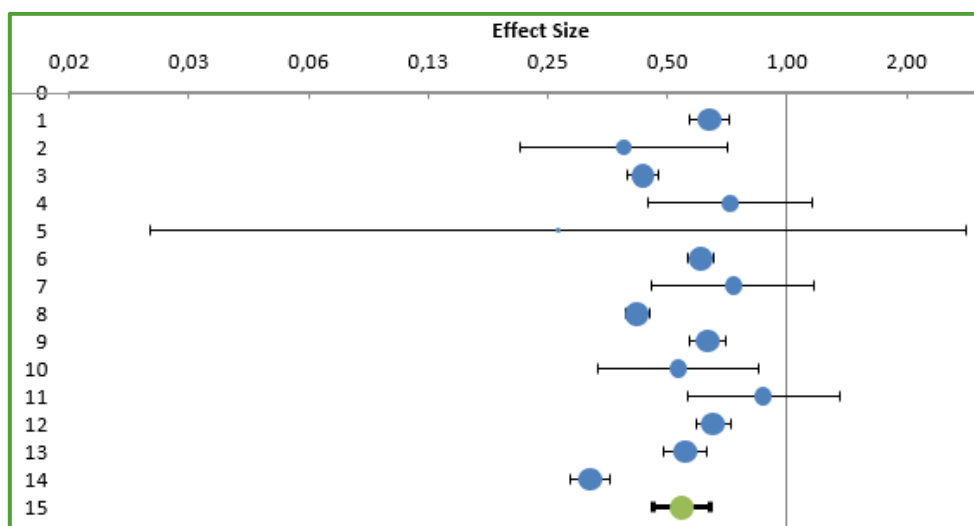
Dichos resultados se apoyan en los *forest plot* obtenidos. En este se disponen sucesivamente los estudios incluidos, siendo representado el tamaño de la muestra con un área circular proporcional a este. El intervalo de confianza se ilustra con un segmento horizontal cuyos extremos representan sus límites inferior y superior. Además, en la parte inferior se encuentra la estimación combinada global, que establece una conclusión mediante la ponderación de cada estudio y sus efectos, manteniendo un IC del 95%. La línea de no efecto se proyecta desde el 1 para OR y, desde el 0 para la

diferencia de medianas. Por último, el valor de p para determinar la significación estadística debe ser  $<0,05$ .

Dos de los metaanálisis cuentan con estudios homogéneos, por lo que se ha aplicado un modelo de efectos fijos para variables continuas: Cohen's d. Los tres restantes han sido agrupados con modelos de efectos aleatorios debido a su heterogeneidad: inverso de la varianza para las variables discretas y g de Hedges para las variables continuas.

### 3.3.1 Mortalidad

- OR= 0,54. IC 95% (0,46 – 0,64)
- Z-value= -8,15; two-tailed p-value= 0,000
- Heterogeneidad:  $Q= 194,43$ ;  $p_Q= 0,000$ .  $I^2= 93,31\%$ .



#	Study name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Weights			
						0%	5%	10%	15%
1	Li	0,64	0,57	0,71	9,35%	1			
2	Patanwala	0,39	0,21	0,71	3,81%	2			
3	Suzuki	0,43	0,40	0,48	9,51%	3			
4	ASTER	0,72	0,45	1,16	4,89%	4			
5	JANZ ECA	0,26	0,02	2,82	0,40%	5			
6	Sun	0,60	0,56	0,65	9,62%	6			
7	ASTER	0,73	0,46	1,17	4,97%	7			
8	Sun	0,42	0,39	0,45	9,67%	8			
9	Li	0,63	0,57	0,70	9,40%	9			
10	Obeidalla	0,53	0,34	0,85	5,06%	10			
11	ASTER	0,87	0,56	1,36	5,30%	11			
12	Li	0,65	0,59	0,72	9,45%	12			
13	Li	0,56	0,49	0,63	9,24%	13			
14	Suzuki	0,32	0,28	0,36	9,33%	14			

**Interpretación:** estudios con alto grado de heterogeneidad. El resultado refleja diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a favor del tratamiento con acetaminofén.

## Mortalidad por subgrupos según tiempo y causa

- OR= 0,59. IC 95% (0,53-0,66)

#	Study name / Subgroup name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Q	p <sub>Q</sub>	I <sup>2</sup>	T <sup>2</sup>	T
1	ASTER	0,72	0,45	1,16	2,46%					
2	JANZ ECA	0,26	0,02	2,81	0,11%					
3	Sun	0,60	0,56	0,65	97,44%					
4	<b>MH3</b>	<b>0,61</b>	<b>0,54</b>	<b>0,68</b>	<b>58,35%</b>	<b>1,01</b>	<b>0,605</b>	<b>0,00%</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
5	Li	0,64	0,57	0,71	40,70%					
6	Patanwala	0,39	0,21	0,71	17,98%					
7	Suzuki	0,43	0,40	0,48	41,32%					
8	<b>MHS</b>	<b>0,50</b>	<b>0,26</b>	<b>0,94</b>	<b>10,10%</b>	<b>27,97</b>	<b>0,000</b>	<b>92,85%</b>	<b>0,07</b>	<b>0,26</b>
9	ASTER	0,73	0,46	1,17	18,30%					
10	Sun	0,42	0,39	0,45	31,92%					
11	Li	0,63	0,57	0,70	31,21%					
12	Obeidalla	0,53	0,34	0,85	18,56%					
13	<b>MT3</b>	<b>0,55</b>	<b>0,38</b>	<b>0,81</b>	<b>14,17%</b>	<b>43,13</b>	<b>0,000</b>	<b>93,05%</b>	<b>0,07</b>	<b>0,27</b>
14	ASTER	0,87	0,56	1,36	21,94%					
15	Li	0,65	0,59	0,72	78,06%					
16	<b>MT9</b>	<b>0,69</b>	<b>0,15</b>	<b>3,22</b>	<b>14,18%</b>	<b>1,61</b>	<b>0,205</b>	<b>37,78%</b>	<b>0,02</b>	<b>0,13</b>
17	Li	0,56	0,49	0,63	49,90%					
18	Suzuki	0,32	0,28	0,36	50,10%					
19	<b>MTU</b>	<b>0,42</b>	<b>0,01</b>	<b>14,40</b>	<b>3,20%</b>	<b>42,14</b>	<b>0,000</b>	<b>97,63%</b>	<b>0,15</b>	<b>0,39</b>
20	<b>Combined effect size</b>	<b>0,59</b>	<b>0,53</b>	<b>0,66</b>		<b>194,43</b>	<b>0,000</b>	<b>93,31%</b>	<b>0,06</b>	<b>0,24</b>

MH3: mortalidad hospitalaria a los 30 días; MHS: mortalidad hospitalaria; MT3: mortalidad por todas las causas a los 30 días; MT9: mortalidad por todas las causas a los 90 días; MTU: mortalidad por todas las causas en UCI.

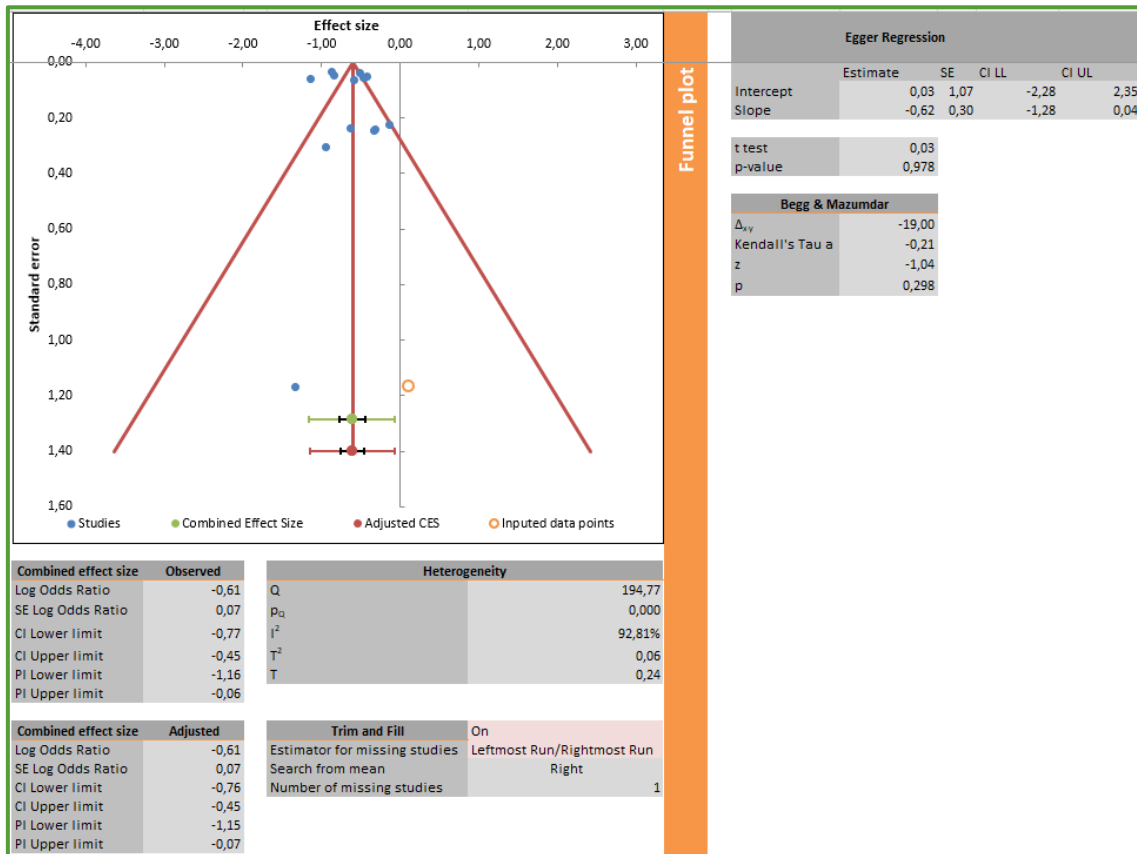
## Mortalidad por subgrupos según tipo de estudio

- OR= 0,62. IC 95% (0,40-0,97).
- Observacionales: OR= 0,51. IC 95%(0,43-0,61); ECAs: OR= 0,77. IC95%(0,58-1,01)

#	Study name / Subgroup name	Odds Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight	Q	p <sub>Q</sub>	I <sup>2</sup>	T <sup>2</sup>	T
1	ASTER	0,72	0,45	1,16	30,66%					
2	JANZ ECA	0,26	0,02	2,81	1,34%					
3	ASTER	0,73	0,46	1,17	31,78%					
4	ASTER	0,87	0,56	1,36	36,22%					
5	<b>ECA</b>	<b>0,77</b>	<b>0,58</b>	<b>1,01</b>	<b>49,56%</b>	<b>1,27</b>	<b>0,737</b>	<b>0,00%</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
6	Li	0,64	0,57	0,71	11,08%					
7	Patanwala	0,39	0,21	0,71	4,48%					
8	Suzuki	0,43	0,40	0,48	11,28%					
9	Sun	0,60	0,56	0,65	11,41%					
10	Sun	0,42	0,39	0,45	11,46%					
11	Li	0,63	0,57	0,70	11,14%					
12	Obeidalla	0,53	0,34	0,85	5,95%					
13	Li	0,65	0,59	0,72	11,20%					
14	Li	0,56	0,49	0,63	10,95%					
15	Suzuki	0,32	0,28	0,36	11,06%					
16	<b>OBS</b>	<b>0,51</b>	<b>0,43</b>	<b>0,61</b>	<b>50,44%</b>	<b>184,20</b>	<b>0,000</b>	<b>95,11%</b>	<b>0,06</b>	<b>0,24</b>
17	<b>Combined effect size</b>	<b>0,62</b>	<b>0,40</b>	<b>0,97</b>		<b>194,43</b>	<b>0,000</b>	<b>93,31%</b>	<b>0,06</b>	<b>0,24</b>

## Mortalidad: evaluación del sesgo de publicación

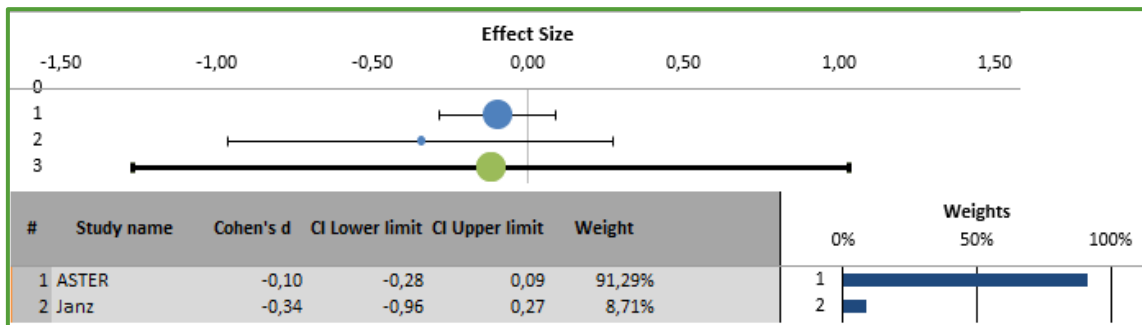
- Trim and Fill: identifica un estudio potencialmente faltante en el lado derecho del funnel plot, lo que podría sugerir un sesgo de publicación, sin embargo, el resto de los indicadores no lo confirman.
- Egger Regression:  $t\text{-test} = 0,03$ .  $p = 0,978$ . No se demuestran asimetrías estadísticamente significativas.
- Begg & Mazumdar:  $\tau = -0,21$ .  $z = -1,04$ .  $p = 0,298$ . No se demuestran evidencias estadísticamente significativas de sesgo de publicación.



### 3.3.2. Días libres de ventilación mecánica

- Cohen's d= -0,12. IC 95% (-1,27 – 1,03)
- Z-value= -1,30; two-tailed p-value= 0,193
- Heterogeneidad: Q= 0,59;  $p_Q= 0,441$ .  $I^2= 0,00\%$ .

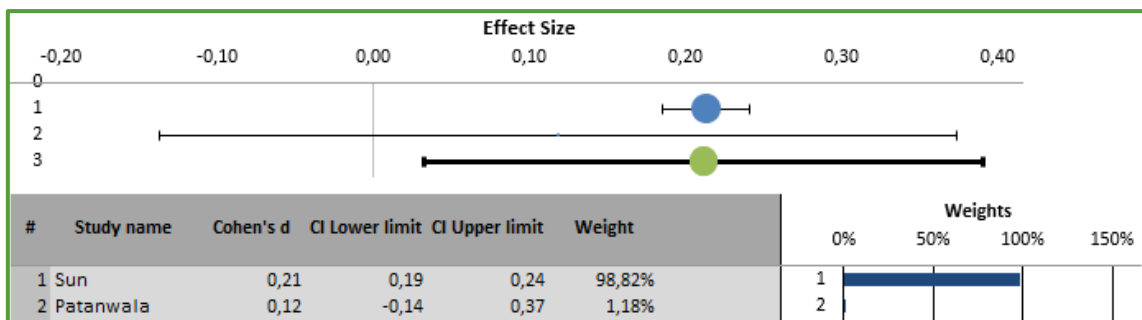
**Interpretación:** estudios homogéneos. El resultado no demuestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



### 3.3.3. Duración de la estancia hospitalaria

- Cohen's d= 0,21. IC 95% (0,03 – 0,39)
- Z-value= 15,03; two-tailed p-value= 0,000
- Heterogeneidad: Q= 0,52;  $p_Q= 0,470$ ;  $I^2= 0,00\%$ .

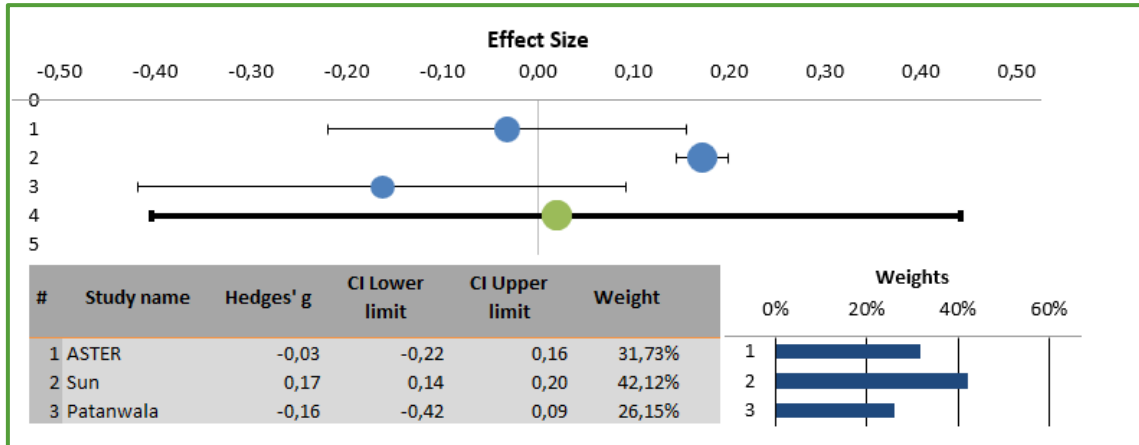
**Interpretación:** estudios homogéneos. El resultado muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a favor del acetaminofén.



### 3.3.4. Duración de la estancia en UCI

- Hedges'  $g = 0,02$ . IC 95% (- 0,40 – 0,44)
- Z-value= 0,20; two tailed p-value= 0,842
- Heterogeneidad:  $Q = 10,91$ ;  $p_Q = 0,004$ ;  $I^2 = 81,66\%$

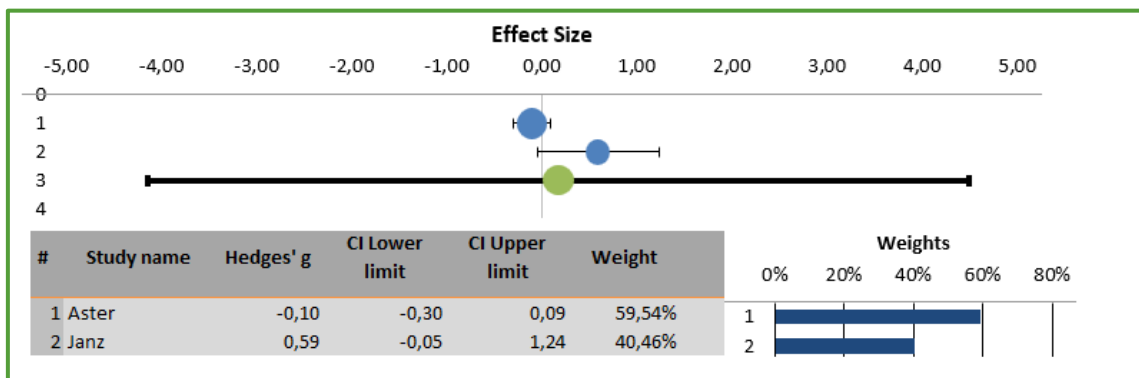
**Interpretación:** estudios de elevada heterogeneidad. El resultado no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



### 3.3.5. Disminución de los niveles de creatinina sérica

- Hedges'  $g = 0,17$ . IC 95% (-4,14 – 4,49)
- Z-value= 0,52; two tailed p-value= 0,606
- Heterogeneidad:  $Q = 4,30$ ;  $p_Q = 0,038$ ;  $I^2 = 76,73\%$

**Interpretación:** estudios de elevada heterogeneidad. El resultado no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



## 4. DISCUSIÓN

### Mortalidad

El resultado, quizás más llamativo de este metaanálisis, y que cabe destacar en primer lugar, es la disminución global de la mortalidad. En el análisis conjunto destaca una reducción de la mortalidad del 46% en el grupo tratado con acetaminofén respecto al grupo que no lo recibió (OR 0,54; IC 95% 0,46-0,64;  $p < 0,001$ ).

Sin embargo, debemos tener en cuenta que, pese a incluir dos ECAs — donde la dosis del grupo intervenido fue de 20 gramos totales en Ware (2024) y de 18g en Janz (2015) — en este análisis participan también estudios observacionales con marcadas diferencias posológicas. En concreto, la metodología de Sun (2024) y Suzuki (2015) no incluyó el control en la dosis de acetaminofén, estableciendo un límite bajo para la inclusión en el grupo de expuestos de tan solo una dosis. Por otro lado, en Patanwala (2017) la dosis media acumulativa durante los 3 primeros días fue de 1225mg (IQR = 650-1950); en Obeidalla (2025) la media de dosis se detalla como 2 dosis (sin especificar de 600 o 1000mg) durante las primeras 48h; mientras que, en Janz (2013), la mediana de dosis en pacientes supervivientes fue de 650mg (IQR 0 – 1950).

Esta diferencia posológica entre los ECAs y los estudios observacionales podría interferir en los mecanismos implicados en la reducción de la mortalidad y, aunque cabría esperar que aquellos estudios donde la dosis acumulada fue menor no hallaran resultados estadísticamente significativos, los hallazgos sugieren lo contrario: tanto Sun (2024) como Suzuki (2015) muestran una disminución de la mortalidad en los pacientes expuestos al fármaco, a pesar de haber recibido dosis más bajas.

Es conveniente destacar que no fue posible realizar un metaanálisis de la relación entre dosis de acetaminofén y mortalidad, ya que solo uno de los estudios incluidos —Janz (2013)— evalúa esta variable. Este estudio mostró que los supervivientes tenían más probabilidades de haber estado expuestos a dosis acumulativas de acetaminofén más altas (mediana de 650mg, RIC 0-1950mg) en comparación con los no sobrevivientes (mediana de 0mg, RIC 0-650,  $p = 0,002$ ). Si bien estas dosis son relativamente elevadas dentro del estudio, al compararlas con las utilizadas en los ECAs, no resultan ser de las más elevadas. Este hecho abre la posibilidad de formular una hipótesis futura: de confirmarse la posible relación con la reducción del estrés oxidativo, dosis menores de paracetamol podrían ser igualmente efectivas.

En cuanto al análisis por subgrupos respecto a tiempo y causas de mortalidad, se observa que existe una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad hospitalaria a los 30 días (OR = 0,61, IC95% 0,54 – 0,68), sin embargo, en el conjunto restante no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Pese a esto, el análisis global sí revela diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a favor del acetaminofén (OR = 0,59, IC95% 0,53 – 0,66). Cabe señalar que,

en el subgrupo de mortalidad hospitalaria a los 30 días, el peso otorgado a los ECAs — que por definición ofrecen mayor calidad de evidencia — es llamativamente bajo. Esto podría haber inclinado la balanza hacia un resultado estadísticamente significativo a favor del estudio observacional pese a que, los dos ECAs de manera independiente, no hayan constatado diferencias estadísticamente significativas.

Es precisamente esta duda la que nos lleva a realizar un segundo análisis por subgrupos, considerando como criterio clasificatorio la tipología del estudio: el resultado del conjunto de observacionales reveló diferencias estadísticamente significativas a favor del acetaminofén (OR: 0,51; IC95% 0,43-0,61), mientras que el subgrupo restante conformado por datos obtenidos a través de ECAs no demostró diferencias estadísticamente significativas (OR: 0,77, IC95% 0,58-1,01).

En síntesis, si bien determinar que existe una reducción de la mortalidad en pacientes expuestos a acetaminofén es una afirmación de peso, debemos hacerlo bajo un punto de vista conservador y teniendo en cuenta que los distintos factores expuestos podrían haber influido en el resultado. Es necesario considerar las limitaciones metodológicas y abrir nuevas líneas de investigación para esclarecer estas nuevas preguntas y validar los hallazgos actuales.

### Duración de la estancia hospitalaria y en UCI

Por un lado, la duración de la estancia hospitalaria es analizada con datos procedentes de Sun (2024) y Patanwala (2017), ambos estudios observacionales retrospectivos. En conjunto, se establecen diferencias estadísticamente significativas a favor del acetaminofén (Cohen's  $d = 0,21$ ; IC95% 0,03 – 0,39). Este resultado parece estar influido por el peso otorgado al estudio de Sun, que no solo revela resultados con una tendencia similar, sino que además presenta una calidad de evidencia superior (SIGN 2++) en comparación a su análogo Patanwala (SIGN 2-). Sin embargo, la magnitud del efecto es escasa, por lo que, considerando las limitaciones metodológicas, la calidad de los estudios y el volumen de datos que manejan, no es posible concluir con certeza que el paracetamol reduzca la duración de la estancia hospitalaria.

Por otro lado, la duración de la estancia en UCI incluye resultados de Ware (2024), Sun (2024) y Patanwala (2017). El resultado conjunto revela ausencia de diferencias entre ambos grupos, en consonancia con los hallazgos previamente descritos para la estancia hospitalaria, lo que refuerza la interpretación de que el efecto del acetaminofén en estos desenlaces continúa siendo incierto.

### Mecanismo fisiopatológico

En Janz (2013) se pone de manifiesto un dato de gran interés para reforzar el papel del acetaminofén como agente reductor del estrés oxidativo y que merece ser destacado:

los supervivientes tenían más probabilidades de haber recibido alguna cantidad de acetaminofén ( $p = 0,008$ ) y de haber estado expuestos a dosis acumulativas más altas (mediana de 650 mg, RIC 0–1950) en comparación con los no sobrevivientes (mediana de 0 mg, RIC 0–650,  $p = 0,002$ ). Sin embargo, y aquí reside la posible clave fisiopatológica, al analizar solo el subconjunto de pacientes sin Hb libre detectable en plasma ( $n = 34$ ), el efecto protector asociado entre el acetaminofén y la mortalidad dejó de evidenciarse (OR 1,328, IC del 95% 0,103–17,164,  $p = 0,852$ ).

Siguiendo esta línea, también se comprobó que la dosis acumulativa de acetaminofén recibida se correlacionó inversamente con las concentraciones de F2-isoprostanos medidas 48 horas después de la inscripción ( $r_s = -0,669$ ,  $p = 0,001$ ). Esto podría indicar que el inicio del efecto reductor del acetaminofén es relativamente precoz (en 48h o menos) y, en tal caso, podría ser de utilidad para acotar en cierto grado la posología de cara a futuros estudios, además de reforzar también el mecanismo de actuación.

Si bien en este tipo de pacientes existe una gran cantidad de factores que pueden intervenir en la mortalidad y, pese a que no se han hallado más estudios que hayan planteado esta misma pregunta, se trata de un resultado importante a la hora de establecer cierta claridad en un mecanismo aún muy teórico y poco estudiado.

En síntesis, se observa como en aquellos pacientes con niveles indetectables de estos marcadores el papel del acetaminofén pierde relevancia en cuanto a la mortalidad. Por este motivo, creemos que es un resultado de interés de cara al planteamiento de nuevas líneas de investigación.

### Mejoría de la función renal y días libres de ventilación mecánica

Tal y como se describe en el siguiente apartado, una de las dificultades de este estudio ha sido la imposibilidad de metaanalizar ciertas variables que, si bien fueron abordadas en numerosos estudios, presentaban métodos de medición excesivamente dispares ([anexo 4: objetivos comunes entre estudios](#)). En este aspecto, quizás la pérdida de información más destacable es la posible mejoría de la función renal:

En primer lugar, Ware (2024) analiza esta variable de dos modos esenciales: como cambio en la creatinina sérica desde el momento la aleatorización hasta la presentación de distintos hitos clínicos (alta/fallecimiento/inicio diálisis/ día 28) y como el desarrollo de eventos renales adversos mayores dentro de los primeros 28 días tras admisión en UCI (MAKE28). Ninguno de estos subanálisis mostró diferencias significativas. Así mismo, en Patanwala (2017) no se consigue demostrar una reducción en el desarrollo de FRA/AKI o en el estadio de este durante la primera semana de hospitalización.

En contraposición, Janz (2015) muestra hallazgos con significación estadística: las cifras de creatinina en el tercer día del estudio (tras la última dosis del fármaco) fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con paracetamol. De forma similar, se observan diferencias detectables el estudio de Li (2024): disminución de 1,5 puntos en

la creatinina respecto al valor basal, junto con la recuperación del ritmo diurético (0,5 ml/kg/h) o el alta de la UCI como desenlaces relevantes.

La inviabilidad de aunar esta diversidad de variables en un mismo metaanálisis dificulta la valoración de un posible efecto beneficioso del paracetamol sobre la función renal en pacientes con sepsis. No obstante, dado su acción biológica, la capacidad teórica del acetaminofén de que podría mitigar el daño oxidativo en las células tubulares continúa siendo plausible sobre la mesa. Por tanto, lejos de ser considerado un hallazgo despreciable, esta limitación debería abrir la puerta al diseño de futuros estudios que aborden específicamente este desenlace, empleando criterios de medición homogéneos y comparables.

Por último, una de las variables que sí ha podido ser incluida en el metaanálisis ha sido los días libres de ventilación mecánica; sin embargo, los resultados no han alcanzado significación estadística. Cabe destacar, no obstante, que Ware (2024) muestra diferencias significativas en el desarrollo de SDRA dentro de los primeros 7 días post-aleatorización ( $p = 0,01$ ).

### Limitaciones y consideraciones finales

Gran parte de la literatura médica disponible sobre el uso de paracetamol en pacientes con sepsis se ha centrado predominantemente en su papel antipirético: evaluando su impacto sobre la fiebre y comparando un manejo más o menos agresivo de la misma sobre la evolución clínica del paciente. En este sentido, es complicado encontrar ECAS que apuesten por el papel de este fármaco como reductor del daño oxidativo y, por ende, realizar un metaanálisis robusto de una hipótesis escasamente representada en la investigación publicada hasta la fecha.

Es por ello, que debemos exponer las limitaciones y clarificar las pretensiones del presente estudio:

Tal y como se describe con detalle en el [apartado 3.2](#), la mayoría de los estudios incluidos son observacionales. Esto puede afectar la solidez de las conclusiones del metaanálisis, especialmente al integrar datos procedentes de estudios con sesgos o limitaciones metodológicas.

Destacamos que, con la realización de este metaanálisis, nuestra intención es resaltar una alternativa terapéutica que, pese a tener un perfil de seguridad ampliamente establecido, ha sido insuficientemente explorada en relación con sus posibles beneficios más allá del control de la fiebre. La etiopatogenia de la sepsis es un proceso complejo y multifactorial, lo que dificulta atribuir un papel determinante a una única intervención terapéutica. No obstante, consideramos que su potencial efecto modulador sobre el daño oxidativo justifica la realización de futuros ECAS y una mayor atención en la investigación.

## 5. CONCLUSIONES

Existe evidencia en la disminución de la mortalidad total y reducción de la estancia hospitalaria en pacientes con sepsis a los que les fue administrado paracetamol, no obstante, esta última es estadísticamente más débil.

Evidencia	Nivel de evidencia
En la disminución de la morbilidad en pacientes con sepsis que recibieron acetaminofén, <b>se encuentran diferencias estadísticamente significativas</b> para la variable resultado analizada “ <b>mortalidad total</b> ”.	1+

Evidencia	Nivel de evidencia
En la disminución de la morbilidad en pacientes con sepsis que recibieron acetaminofén, <b>se encuentran diferencias estadísticamente significativas</b> para la variable resultado analizada “ <b>duración de la estancia hospitalaria</b> ”.	1-

Evidencia	Nivel de evidencia
En la disminución de la morbilidad en pacientes con sepsis que recibieron acetaminofén, <b>no se encuentran diferencias estadísticamente significativas</b> para la variable resultado analizada “ <b>disminución de la estancia en UCI</b> ”.	1-

Evidencia	Nivel de evidencia
En la disminución de la morbilidad en pacientes con sepsis que recibieron acetaminofén, <b>no se encuentran diferencias estadísticamente significativas</b> para la variable resultado analizada “ <b>días libres de ventilación mecánica</b> ”.	1-

Evidencia	Nivel de evidencia
En la disminución de la morbilidad en pacientes con sepsis que recibieron acetaminofén, <b>no se encuentran diferencias estadísticamente significativas</b> para la variable resultado analizada “ <b>disminución de los niveles de creatinina sérica</b> ”.	1-

Recomendación	Grado de recomendación
Recomendamos la administración de acetaminofén en pacientes mayores de 18 años sin hepatopatías graves que cumplan criterios de sepsis para disminuir la mortalidad y los días de estancia hospitalaria.	<b>B</b>

## 6. FINANCIACIÓN Y OTRAS CONSIDERACIONES

Este metaanálisis fue realizado sin recibir apoyo financiero de ninguna entidad. Las autoras llevaron a cabo el estudio de manera independiente. No existen conflictos de interés en la elaboración de este estudio.

Por el momento, esta revisión sistemática y metaanálisis no han sido registrados y no cuentan con un protocolo definido.

# ANEXOS

## 1. Estrategia de búsqueda

### PubMed (búsqueda primaria) – última búsqueda en 26/01/2025

("acetaminophen"[MeSH Terms] OR "acetaminophen"[All Fields] OR "paracetamol"[All Fields] OR "acetaminophen s"[All Fields] OR "acetaminophene"[All Fields] OR "acetaminophens"[All Fields] OR "paracetamol s"[All Fields] OR "paracetamols"[All Fields]) AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random\*" [Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (catalan[Filter] OR english[Filter] OR french[Filter] OR spanish[Filter]) AND (2015:2025[pdat]))

### Cochrane - última búsqueda en 26/01/2025

Acetaminophen explode all trees OR Acetaminophen in Title Abstract Keyword AND Sepsis explode all trees OR Sepsis in Title Abstract Keyword AND Therapeutics explode all trees OR therapy OR treatment in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Dec 2024, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers (Word variations have been searched)

Filtros:

- Content type: Cochrane Reviews, Trials, Clinical answers
- Date published: between January 2015 and 26/01/2025
- Search word variations: yes

## PubMed (búsqueda secundaria) – última búsqueda en 26/01/2025

(("Acetaminophen"[MeSH Terms] OR ("Acetaminophen"[MeSH Terms] OR "Acetaminophen"[All Fields] OR "paracetamol"[All Fields] OR "acetaminophen s"[All Fields] OR "acetaminophene"[All Fields] OR "acetaminophens"[All Fields] OR "paracetamol s"[All Fields] OR "paracetamols"[All Fields])) AND ("Sepsis"[MeSH Terms] OR ("Sepsis"[MeSH Terms] OR "Sepsis"[All Fields])) AND ("Therapeutics"[MeSH Terms] OR ("Therapeutics"[MeSH Terms] OR "Therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (2015:2025[pdat]))

## 2. Tablas de exclusión de estudios

ESTUDIOS EXCLUIDOS EN BÚSQUEDA PRIMARIA Y SECUNDARIA PUBMED	
Estudio	Motivo de exclusión
<i>Peters MJ, Woolfall K, Khan I, Deja E, Mouncey PR, Wulff J, Mason A, Agbeko RS, Draper ES, Fenn B, Gould DW, Koelewyn A, Klein N, Mackerness C, Martin S, O'Neill L, Ray S, Ramnarayan P, Tibby S, Thorburn K, Tume L, Watkins J, Wellman P, Harrison DA, Rowan KM<sup>19</sup></i>	Se centra en el control permisivo frente al restrictivo de la temperatura en pacientes pediátricos con fiebre e infección. Tanto la población de estudio como la situación clínica que valoramos (sepsis) y la intervención difieren de nuestros objetivos.
<i>Young PJ, Bailey MJ, Bass F, Beasley RW, Freebairn RC, Hammond NE, van Haren FMP, Harward ML, Henderson SJ, Mackle DM, McArthur CJ, McGuinness SP, Myburgh JA, Saxena MK, Turner AM<sup>20</sup></i>	Aunque algunos objetivos casan con los de nuestro metaanálisis (mortalidad, estancia en UCI...), este estudio se centra en comprobar si un protocolo específico de prevención y tratamiento de la fiebre superaría en beneficio al usual. Además, los criterios de inclusión no requieren que el sujeto esté en estado séptico.
<i>Sakkat A, Alquraini M, Aljazeera J, Farooqi MAM, Alshamsi F, Alhazzani W<sup>21</sup></i>	De nuevo, se centra en demostrar que un control dirigido de la fiebre disminuye la morbimortalidad. Se compararon distintos antipiréticos frente a placebo, el papel único del paracetamol no fue estudiado. Por otro lado, uno de los criterios de inclusión era que los pacientes tuvieran >38°C y los fármacos más empleados fueron AINEs.
<i>Young PJ, Bellomo R, Bernard GR, Niven DJ, Schortgen F, Saxena M, Beasley R, Weatherall M<sup>22</sup></i>	Este estudio comparara el control permisivo frente al restrictivo de la temperatura en pacientes ingresados en la UCI. No tiene como requisito que cumplan criterios de sepsis y tampoco estudia la acción del paracetamol de manera aislada (se contemplan múltiples medidas antipiréticas).
<i>Kerchberger VE, Ware LB<sup>23</sup></i>	Revisión literaria.
<i>Scorcella C, Domizi R, Amoroso S, Carsetti A, Casarotta E, Castaldo P, D'angelo C, Damiani E, Gasparri F, Donati A, Adrario E<sup>24</sup></i>	Estudio observacional que se centra en distintos polimorfismos relacionados con la metabolización del acetaminofén, así como los distintos lindares de toxicidad.

ESTUDIOS EXCLUIDOS EN BÚSQUEDA PRIMARIA COCHRANE	
Estudio	Motivo de exclusión
<i>Nannan Panday RS, Schinkel M, Nutbeam T, Alam N, Nanayakkara 2020</i> <sup>25</sup>	No está randomizado. El <i>baseline</i> de los distintos grupos difiere en exceso. El porcentaje de muertes es comparado en dos grupos con una n desigual (200 paracetamol vs 2200 no paracetamol)
<i>Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R</i> <sup>26</sup>	Detienen el tratamiento con paracetamol cuando la fiebre cesa (media de 6 dosis por sujeto), por lo tanto, los mecanismos fisiopatológicos sobre los que se asienta nuestra pregunta (descritos en la introducción) no están siendo tenidos en cuenta.
<i>Roman Kula, Marcela Marcela Káňová, Jan Varady, Jan Neiser, Jarmila Janišová et Al</i> <sup>27</sup>	Se centra en la diferencia entre un manejo agresivo y conservador de la fiebre en pacientes sépticos. El antitérmico farmacológico que se emplea es el Ibuprofeno.

### 3. Tablas de síntesis

A continuación, se exponen las tablas que sintetizan la información de los estudios incluidos en el metaanálisis.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> ASTER: Acetaminophen for Prevention and Treatment of Organ Dysfunction in Critically Ill Patients With Sepsis The ASTER Randomized Clinical Trial Lorraine B. Ware et.al</p> <p><b>Periodo de realización:</b> 13 de octubre de 2021 - abril de 2023</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> 19 de mayo de 2024</p>	<p><b>Diseño</b> Fase 2b multicéntrico, randomizado, doble-ciego ensayo de acetaminofén intravenoso vs placebo</p> <p><b>Objetivos</b> Evaluar si el paracetamol (acetaminofén) mejora la función respiratoria, circulatoria o la disfunción renal en pacientes críticos con sepsis y si el acetaminofén es más efectivo en pacientes con niveles de hemoglobina libre en plasma</p> <p><b>Objetivo primario:</b> días de supervivencia libres de soporte orgánico (ventilación mecánica, HD, vasopresores) hasta el día 28</p> <p>Se evaluó la modificación del efecto del tratamiento para el paracetamol mediante un nivel de hemoglobina libre de células plasmáticas superior a 10 mg/dl antes de la aleatorización</p> <p><b>Objetivos secundarios:</b> Desarrollo de SDRA en los primeros 7 días, cambio en la creatinina sérica y duración de la estancia en UCI entre otros*</p>	<p><b>Procedencia</b> Se inscribieron adultos con sepsis y disfunción de órganos respiratorios o circulatorios en el departamento de emergencias o la unidad de cuidados intensivos de 40 hospitales académicos de EE. UU. dentro de las 36 horas posteriores a la presentación.</p> <p><b>Número participantes</b> En total 448 randomizados (mitad placebo, mitad acetaminofén)</p> <p><b>Características de los participantes:</b> edad <math>\geq</math> 18 años, evidencia clínica de una infección conocida o sospechada y órdenes escritas para administrar antibióticos, hipotensión definida por la necesidad de cualquier vasopresor (y al menos 1 litro de líquido ya administrado por vía intravenosa para reanimación) o insuficiencia respiratoria definida mediante ventilación mecánica, BIPAP o CPAP a cualquier nivel, o mayor o igual a 6 litros/minuto de oxígeno suplementario</p> <p>Pacientes admitidos en UCI 36h como máximo tras inicio del cuadro</p>	<p><b>Intervención grupo experimental</b> 1 dosis de 1g/6h máximo 5 días: 20g totales. Si paciente &lt;50kg: 15mg/kg/6h durante 5 días.</p> <p><b>Intervención grupo control</b> Placebo misma temperatura, posología y disolución (5% dextrosa en agua)</p> <p><b>Período de seguimiento</b> 28 días para objetivo primario y 90 para evaluar causa de mortalidad</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización</b> 7 pérdidas en grupo placebo 10 pérdidas en grupo intervención</p>	<p><b>Magnitud del efecto (intervalos confianza /p valor)</b> Desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) dentro de los 7 días desde la aleatorización: la tasa fue significativamente menor en el grupo tratado con acetaminofén (2.2%) en comparación con el grupo placebo (8.5%; P = 0.01; diferencia de -6.3%; IC 95%, -10.8 a -1.8)</p> <p>Puntajes SOFA respiratorio y coagulación fueron más bajos días 2 al 4 con un t-test que para puntajes continuos entre los grupos y que los valores de P fueron menores a 0.05 para estas diferencias durante esos días.</p> <p>Acetaminofén no mejoró el objetivo primario de días de supervivencia libres de soporte orgánico: diferencia de 0,6 IC95% (-1.4 – 2.6) p = 0,56</p> <p>Acetaminofén no disminuyó la mortalidad a los 28 días: diferencia absoluta de -5.0 (-12.4 – 2.5) p = 0,19</p> <p>El resto de las variables secundarias no mostraron diferencias significativas</p> <p><b>Efectos adversos</b> No muestran. No hay diferencias entre brazo intervención y placebo</p>	<p>El tratamiento con acetaminofén en pacientes críticos con sepsis, a pesar de ser seguro no aumenta la supervivencia a los 28 días libre de soporte orgánico</p> <p>El tratamiento con acetaminofén demostró una disminución del desarrollo de SDRA dentro de los primeros 7 días post-aleatorización</p>	<p>Al ser un ensayo en fase 2, no se realiza ajuste por multicplidad, pudiendo aumentar el riesgo de tasa de errores tipo I (falsos positivos)</p> <p>La administración dosificada de acetaminofén solo fue administrada mientras los pacientes permanecían en la UCI (riesgo de posibles efectos hemodinámicos del paracetamol IV). Por ello, de las 20 dosis planificadas solo pudieron ser administradas 12</p> <p>Los valores de hemoglobina libre en plasma solo fueron medidos al principio del estudio, perdiendo así el potencial prospectivo de los mismos</p> <p>No se encuentran los siguientes sesgos: selección, ejecución, atrición y detección de diferencias sistemáticas en la evaluación de resultados.</p> <p>El análisis se realizó por intención de tratar</p>	1+

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/ COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis: The Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Trial* David R. Janz et.Al</p> <p><b>Periodo de realización:</b> Abril 2013 a diciembre 2013</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> marzo de 2015</p>	<p><b>Diseño</b> Fase 2, unicéntrico randomizado, doble ciego, ensayo de acetaminofén vs placebo</p> <p><b>Objetivos</b> Evaluar la eficacia del acetaminofén en la reducción del daño oxidativo medido en plasma (F2-isoprostrano) en pacientes adultos con sepsis y hemoglobina libre detectada en plasma</p> <p><b>Objetivo primario:</b> evaluar niveles en plasma de F2 - IsoPs el 3r día (tras la última dosis de acetaminofén)</p> <p><b>Objetivo secundario:</b> comprobar la mejoría de la función renal medida como valores de creatinina el 3r día (tras la última dosis de acetaminofén).</p> <p><b>Otras variables analizadas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Porcentaje (%) de pacientes vivos y libres de fallo orgánico día 3</li> <li>- Diferencias en días libres de ventilación mecánica hasta el día 28</li> </ul>	<p><b>Procedencia</b> Vanderbilt University Medical Center Medical ICU</p> <p><b>Número participantes</b> 45 randomizados en total</p> <p><b>Características de los participantes</b> Mayores de 18 años con sepsis y niveles de hemoglobina libre en plasma detectables</p>	<p><b>Intervención grupo experimental</b> 1g de acetaminofén cada 6 horas durante 3 días, dosis total 12g.</p> <p><b>Intervención grupo control</b> 1g de placebo (n = 22) con igual posología y dosis que el grupo intervención</p> <p><b>Período de seguimiento</b> 3 días</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización</b> Una pérdida en grupo placebo y 3 pérdidas en grupo intervención</p>	<p><b>Magnitud del efecto (intervalos confianza /p valor)</b> Los niveles de F2-isoprostanos fueron significativamente más reducidos el día 2 en el grupo acetaminofén (24 pg/mL; rango intercuartil 19–36) en comparación con el grupo placebo (36 pg/mL; rango intercuartil, 23–55; p = 0.047)</p> <p>La creatinina en el día 3 del estudio fue significativamente menor en el grupo de paracetamol (1,0 mg/dL; rango intercuartil, 0,6–1,4) en comparación con la del grupo de placebo (1,3 mg/dL; rango intercuartil, 0,83–2,0; p = 0,039)</p> <p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad hospitalaria (paracetamol 5,6% versus placebo 18,2%; p = 0,355) o eventos adversos (aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa &gt; 400; paracetamol 9,5% versus placebo 4,3%; p = 0,599)</p> <p><b>Efectos adversos</b> No se muestran</p>	<p>No hubo reducción significativa entre los niveles plasmáticos de F2-IsoPs en el grupo de acetaminofén el día 3</p> <p>El acetaminofén mejoró significativamente los niveles de F2-IsoPS en el día 2</p> <p>El acetaminofén mejoró la función renal durante y tras la finalización del estudio</p>	<p>El tamaño reducido de la muestra y los criterios de valoración de un solo centro limitan la capacidad de generalizar los resultados</p> <p>En segundo lugar, había pequeños desequilibrios en la edad, la creatinina y la F2- IsoP entre las características basales de los participantes, que pueden influir en los resultados.</p> <p>El día 3, el análisis tuvo menos poder estadístico al contar con 8 pacientes menos que el día anterior.</p> <p>El paso de la cromatografía en capa fina requerido para analizar la sangre de los pacientes que recibieron Propofol puede haber introducido un sesgo sistemático en la medición de los niveles de F2-IsoP. No obstante, al retirar los pacientes que recibieron Propofol del análisis, el estudio no experimentó cambios sustanciales</p> <p>No se encuentran los siguientes sesgos: selección, ejecución, detección de diferencias sistemáticas en la evaluación de resultados.</p> <p>Posible sesgo de pérdidas/atrición, el análisis principal se realizó solo en los pacientes que cumplieron un protocolo mínimo establecido del fármaco y haber completado al menos tres de las cuatro extracciones de sangre previstas)</p>	1 -

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	ANÁLISIS / COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Association between acetaminophen administration and clinical outcomes in patients with sepsis admitted to the ICU: a retrospective cohort study Shilin Sun, Han Liu, Qun Liang, Yang Yang, Xuedan Cao and Boyang Zheng</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> 31 de enero de 2024</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio retrospectivo con emparejamiento por puntaje de propensión para recibir acetaminofén mediante un modelo de regresión logístico multivariante que incluía diversas covariables como: <b>frecuencia cardíaca, PAM, Tª, FR, SPO2, PaO2/FiO2, niveles de glucosa, marcadores de función hepática, citólisis y colestasis, creatinina sérica, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, puntuación SOFA, SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), foco de infección, diversas comorbilidades, entre otros.</b></p> <p>El caliper width se estableció en 0,2 DS. El KNN (k-nearest neighbour imputation) se estableció en 10 para imputar las variables de referencia faltantes. Para evaluar la efectividad del emparejamiento por puntaje de propensión se calculó la diferencia de medias estandarizada (no empleo de Smirnov-Kolmogorov). El análisis de la diferencia de la media estandarizada fue &lt;10%, por lo tanto, concluyeron buen balance entre las características de base de los dos grupos</p> <p><b>Objetivos</b> <b>Primario:</b> mortalidad intrahospitalaria <b>Secundarios:</b> -Mortalidad a los 30 días -Duración de la estancia hospitalaria y UCI</p>	<p>22.633 pacientes con sepsis procedentes de la MIMIC-IV database v2.2 (pacientes ingresados en la UCI de Beth Israel Deaconess Medical Center desde el 2008 hasta el 2019), de ellos se emparejaron por puntaje de propensión unos <b>15.843</b>, con una ratio de 2:1 (por cada 2 expuestos a acetaminofén, 1 no expuesto). Tras el emparejamiento por puntaje por propensión, 9,267 fueron tratados con acetaminofén y emparejados con 6,576 no tratados con acetaminofén.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> <b>1. ≥ 18 años.</b> <b>2. Cumplir</b> los criterios de <b>Sepsis-3:</b> puntuación SOFA de ≥ 2 debido a una infección confirmada o sospechada. <b>Criterios exclusión:</b> no cumplir los criterios de inclusión. <b>Si múltiples ingresos en UCI, solo se considerará el primer ingreso.</b></p>	<p><b>Variable de exposición:</b> recibir acetaminofén en las primeras 48h del ingreso a UCI.</p> <p>Se empleó el <b>modelo de regresión de Cox</b> multivariada para ajustar por las variables de confusión (elegidas mediante un análisis univariado con un valor de p &lt;0,05 y los posibles factores de confusión reconocidos por la experiencia clínica del equipo)</p> <p>En <b>el análisis de subgrupos</b> se investigó cómo la edad, sexo, etnia, estado civil, seguro, tipo de admisión, sitio de la infección, comorbilidades, historial de medicación y uso de intervenciones podrían afectar la correlación del objetivo principal.</p>	<p><b>Resultados ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS</b> <b>Previo al PSM (propensity score matching)</b> -Menor <b>riesgo de mortalidad intrahospitalaria</b> (HR 0.432; 95% CI 0.405–0.462; p &lt; 0.001). Se mantuvo la significación estadística incluso después de ajustar por posibles factores confusores (HR 0.512; 95% CI 0.448–0.585; p &lt; 0.001). -Menor <b>tasa de mortalidad a los 30 días</b> (HR 0.582; 95% IC 0.518–0.655; p &lt; 0.001) -Menor <b>estancia hospitalaria</b> [7.9 (5.0, 13.8) vs. 9.1 (5.1, 16.6), p &lt; 0.001] - Menor <b>estancia en UCI</b> [2.6 (1.4, 5.3) vs. 3.2 (1.7, 6.7); p &lt; 0.001].</p> <p><b>Posterior al PSM</b> - Menor <b>mortalidad intrahospitalaria</b> asociada a la administración de acetaminofén (HR 0.443; 95% CI 0.371–0.53; p &lt; 0.001). - Menor <b>mortalidad a los 30 días</b> asociada a la administración de acetaminofén (HR 0.497; 95% CI 0.424–0.583; p &lt; 0.001). - Menor <b>estancia hospitalaria</b> [8.4 (5.0, 14.8) vs. 9.0 (5.1, 16.0), p &lt; 0.001]. - Menor <b>estancia en UCI</b> [2.8 (1.5, 6.0) vs. 3.1 (1.7, 6.5); p &lt; 0.05].</p> <p>La menor tasa de mortalidad intrahospitalaria asociada al acetaminofén está relacionada con varios factores (edad, sexo, etc). También se correlaciona con la presencia de ciertas condiciones, como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal, entre muchas otras variables (en el estudio nombradas).</p>	<p>La exposición a acetaminofén demostró un efecto protector en diversos aspectos, observándose una disminución de la mortalidad intrahospitalaria, menor riesgo de mortalidad a los 30 días, menor estancia hospitalaria y en UCI, tanto previo al PSM como posterior a éste.</p>	<p><b>Sesgo de información:</b> sí, medida retrospectiva y necesidad de empleo de KNN para estimar los valores faltantes de las variables de referencia. Sin embargo, emplea una fuente confiable de datos.</p>	2++

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Association of acetaminophen use with mortality and renal recovery in patients with sepsis-associated acute kidney injury Long-Zhu Li et al.</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> 2024</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio observacional de cohortes retrospectivo</p> <p><b>Objetivo primario:</b> Mortalidad a los 28 días</p> <p><b>Objetivos secundarios:</b> - Mortalidad en la UCI - Mortalidad en el hospital - Mortalidad a los 90 días - Mortalidad al año - Recuperación renal, entendiendo la misma como descenso en los niveles de creatinina por debajo de 1.5 veces el valor basal del paciente Y la recuperación del ritmo diurético (más de 0.5 ml/kg/h a las 24 h) en el momento de ser altado de la UCI</p>	<p><b>Procedencia de los datos</b> Base de datos de la Medical Information Mart in Intensive Care (MIMIC)-IV database version 2.0 Los datos recogidos engloban más de 5000 pacientes desde 2008 a 2019</p> <p><b>Número de participantes incluidos para el análisis de cohorte</b> N = 6752 (usuarios de acetaminofén n= 3892, no usuarios n= 2860</p>	<p><b>Exposición medida</b> Uso de acetaminofén durante 7 días tras la instauración del AKI</p>	<p>La mortalidad a los 28 días fue del 24.9% entre los usuarios de acetaminofén y del 34.5% en los no-usuarios (P&lt;0,001)</p> <p>Tanto la curva KM como la prueba log rank mostraron que los usuarios de paracetamol tenían una mayor probabilidad de supervivencia que los no usuarios (P &lt;0,001) El análisis multivariante sugirió que el paracetamol estaba asociado con una disminución de la mortalidad a los 28 días (HR 0,69, IC del 95%: 0,63–0,75, P&lt;0,001)</p> <p>La proporción de recuperación renal fue del 44.2% en los usuarios de paracetamol y el 38,7% en los no usuarios (P &lt;0,001). Los análisis multivariados sugirieron que el paracetamol se asoció con mayor recuperación renal (OR 1.15, 95% CI 1.04–1.28, P=0.007)</p> <p>El resto de las variables secundarias también mostraron diferencias significativas a favor del acetaminofén</p>	<p>El uso de acetaminofén se asocia a una mortalidad menor y a una mejoría de la función renal en pacientes que han sufrido un AKI</p>	<p>Este análisis no explora la asociación entre dosis y frecuencia de administración de acetaminofén y resultados.</p> <p>Puede existir <b>sesgo de efectos no específicos</b>, dado que este análisis no considera el efecto de la administración de otros medicamentos antipiréticos o antibióticos en los resultados</p> <p>Podría existir <b>sesgo de medición</b> puesto que no especifica la cantidad de acetaminofén administrada ni la vía empleada</p> <p>Puede existir <b>sesgo de indicación</b>, dado que los pacientes que fallecieron antes no tuvieron oportunidad de recibir acetaminofén (podría hacer que el fármaco parezca protector cuando en realidad los pacientes más graves simplemente no sobrevivieron lo suficiente para recibirlo). Pero este podría ser combatido por los modelos de análisis multivariable que se ajustaron para las siguientes variables: edad, sexo, raza, peso, SOFA, índice de comorbilidad de Charlson, ventilación mecánica invasiva, terapia de reemplazo renal continua, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, glóbulos blancos, plaquetas, hemoglobina, lactato y creatinina basal</p>	2 ++

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	ANÁLISIS / COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Effect of Acetaminophen on the Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis Asad E. Patanwala, PharmD, MPH, Ohoud Aljuhani, PharmD, Hussain Baksh, PharmD, and Brian L. Erstad, PharmD</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> 2017</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio observacional de cohortes retrospectivo con emparejamiento por puntaje de propensión a recibir acetaminofén.</p> <p><b>Objetivos</b> <b>Primario:</b> desarrollo de FRA (estadio 1 o superior) o aumento del estadio de FRA durante la primera semana de hospitalización (dicotómica) • Basado en las guías KDIGO • Teniendo en cuenta la creatinina sérica Se utilizó un algoritmo automatizado para clasificar a los pacientes en función de los valores basales y diarios de creatinina sérica. Dos investigadores verificaron de manera independiente y manual esta clasificación. El estadio se evaluó en el momento de la admisión (estadio inicial) y luego se evaluó si hubo un aumento (estadio final).</p> <p><b>Secundarios:</b> -Estancia hospitalaria (días) -Mortalidad intrahospitalaria.</p>	<p>430 pacientes fueron considerados, procedentes del ingreso en UCI de dos centros afiliados en EEUU.</p> <p><b>Número de participantes incluidos para el análisis:</b> 238 fueron incluidos. De estos, 122 recibieron acetaminofén y 116 no recibieron acetaminofén.</p> <p>Hubo <b>desbalances entre grupos en cuanto a edad, comorbilidades, SOFA score, foco de infección y medicación utilizada.</b></p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> edad ≥18 años, ingreso en UCI, diagnóstico de Sepsis Severa según International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) con código: 995.92</p> <p><b>Criterios exclusión:</b> AKI estadio 3 (en ese caso, por definición, el uso de paracetamol no podría valorarse, al no existir un estadio más avanzado).</p>	<p><b>Variable de exposición:</b> recibir acetaminofén vs no recibirlo dentro de los primeros 7 días de hospitalización.</p> <p>La dosis media acumulativa de acetaminofén de los 3 primeros días fue de 1225 mg (IQR = 650-1950)</p> <p>Dos investigadores verificaron de manera independiente y manual esta clasificación. El estadio se evaluó en el momento de la admisión (estadio inicial) y luego se evaluó si hubo un aumento (estadio final).</p> <p>Se realizó un <b>análisis de regresión logística multivariada</b> para el resultado primario.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El principal predictor de interés fue la administración de <b>APAP</b>. Además, consideramos la <b>edad</b>, el <b>Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI)</b> y la <b>puntuación SOFA</b> como las variables independientes más importantes a agregar al modelo.</li> <li>Se limitaron el número de covariables para evitar el sobreajuste del modelo.</li> </ul> <p>Se ha supuesto que las proporciones de <b>AKI</b> en los grupos de control y <b>APAP</b> eran del <b>25%</b> y <b>10%</b>, respectivamente (diferencia absoluta de 15%).</p>	<p><b>Resultados ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS</b> <b>Previo al PSM:</b> -Disminución de <b>mortalidad intrahospitalaria</b> en el grupo de acetaminofén (18%) respecto no acetaminofén (36,2%)</p> <p><b>RESULTADOS NO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS:</b> <b>Previo al PSM:</b> -No diferencias en el desarrollo de AKI o empeoramiento de la misma ([OR] = 1.2; 95% CI = 0.6-2.4; P = 0.639). -No diferencias en los días libres de ventilación mecánica -No diferencias en la estancia en UCI -No diferencias en la estancia hospitalaria</p> <p><b>Tras el PSM:</b> - No diferencias en el desarrollo de AKI o exacerbación de la misma (OR = 1.64; 95% CI = 0.62-4.32; P = 0.315). - <b>No diferencias de mortalidad intrahospitalaria</b> (OR = 0.58; 95% CI = 0.24-1.41; P = 0.229).</p>	<p>No hay diferencias estadísticamente significativas de relevancia.</p>	<p><b>Sesgo de selección:</b> presente desbalance entre ambos grupos.</p> <p><b>Sesgo de información:</b> presente (medida retrospectiva), sin embargo, emplean historias médicas electrónicas que recogen los datos necesarios.</p> <p><b>Sesgo de confusión:</b> sí, los grupos no son comparables para variables importantes como la edad, aunque se realiza un PSM, no se discuten las limitaciones relacionadas con confusores residuales.</p> <p><b>Sesgo de indicación:</b> los pacientes que recibieron paracetamol podrían haber sido sistemáticamente diferentes (más estables o menos graves) que los que no lo recibieron</p> <p><b>Sesgo por efectos no específicos:</b> es posible que los beneficios observados no se deban al paracetamol en sí, sino a otros factores asociados con su administración (mejor manejo general de estos pacientes).</p>	2-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	ANÁLISIS / COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Acetaminophen and Clinical Outcomes in Sepsis: A Retrospective Propensity Score. Analysis of the Ibuprofen in Sepsis Study Sarah N. Obeidalla, MED, Gordon R. Bernard, MD, Lorraine B. Ware, MD, V. Eric, Kerchberger, MD MS</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> 2025</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio observacional retrospectivo con emparejamiento por puntaje de propensión de recibir acetaminofén durante los 2 primeros días mediante un modelo de regresión logístico multivariante que incluía las siguientes variables: <b>sexo</b>, <b>edad</b> presencia de shock en el momento de la inclusión, <b>administración de placebo o ibuprofeno</b> (estudio inicial), <b>estado febril al inicio</b>, <b>necesidad de ventilación mecánica</b>, <b>APACHE II score al inicio</b>.</p> <p>El caliper width se estableció en 0,1 DS. Los pacientes que no cumplieron con el umbral fueron excluidos del análisis.</p> <p>Se parearon razón 1:1 en expuestos a acetaminofén y no expuestos a acetaminofén y no expuestos</p> <p>Se realizó una comparación de medias estándar y se aplicó el método de Kolmogorov-Smirnov para todas las covariables antes y después del emparejamiento por puntaje de propensión (evaluar el equilibrio de medias y de distribuciones, respectivamente)</p> <p><b>Objetivos</b> -<b>Primario:</b> mortalidad a los 30 días -<b>Secundarios:</b> días libres de ventilación mecánica y desarrollo de insuficiencia renal</p>	<p><b>Procedencia de los datos</b> 455 pacientes ingresados en UCI de 7 centros diferentes de Estados Unidos y Canadá con una infección conocida o sospechada. Se excluyeron 3 por falta de datos, 8 por muerte &lt; 24h del inicio del estudio y 37 por recibir la dosis pasadas las 48h.</p> <p><b>Número de participantes incluidos para el análisis:</b> 276. 138 expuestos y 138 no expuestos.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> <b>temperatura corporal</b> de al menos 38.3°C o menos de 35.5°C; <b>frecuencia cardíaca</b> ≥90 lpm; <b>frecuencia respiratoria</b> ≥20 rpm; <b>frecuencia ventilatoria</b> ≥10 litros por minuto si el paciente recibía ventilación mecánica; evidencia de <b>disfunción grave</b> cardiovascular, renal, pulmonar o del sistema nervioso central.</p> <p><b>Criterios exclusión:</b> no cumplir los criterios de inclusión durante las primeras 24h de ingreso a UCI y no haber sido administrado mínimo 1 dosis del fármaco asignado.</p>	<p><b>Variable de exposición:</b> recibir acetaminofén en las primeras 48h de la inclusión en el estudio ISS. La media de dosis fue de 2 dosis durante las primeras 48h.</p> <p>Se realizó un análisis con emparejamiento por puntaje de propensión.</p> <p><b>Análisis de sensibilidad: el efecto observado en la disminución de la mortalidad a los 30 días y el aumento de los días libres de ventilación (VFDs)</b> fue <b>específicamente asociado con la exposición al acetaminofén</b>, ya que se hizo un análisis estratificado por el grupo de tratamiento con ibuprofeno, pero no se indica que el ibuprofeno tenga un impacto en estos resultados.</p>	<p><b>Resultados ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS</b> -Menor <b>riesgo de mortalidad</b> a los 30 días aquellos expuestos al paracetamol (HR=0.58, 95% CI: 0.40-0.84, p=0.004), la HR marginal (que no tiene en cuenta las características individuales de cada paciente) también fue significativa (HR=0.63, 95% CI: 0.48-0.81, p&lt;0.001)</p> <p>-<b>Mayor número de días vivos y libres de ventilación mecánica</b> en expuestos al paracetamol (OR=2.09 por tener 19-28 VFDs vs 0 VFDs or 1-18 VFDs, 95% CI: 1.12-3.95, p=0.02) El análisis del riesgo marginal mostró: - <b>22% menor probabilidad</b> de estar en el grupo de 0 días libres de ventilación (VFD) (RR=0.78, 95% IC: 0.63-0.96, p=0.02). - 22% mayor probabilidad de estar en el grupo de 1-18 días libres de ventilación (VFD) (RR=1.22, 95% IC: 1.00-1.48, p=0.05). - <b>62% mayor probabilidad</b> de estar en el <b>grupo de 19-28 días libres de ventilación (VFD)</b> (RR=1.62, 95% IC: 1.08-2.43, p=0.02). <b>Este efecto fue consistente en todos los subgrupos de las covariables clínicas.</b></p> <p><b>RESULTADOS NO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS:</b> -No diferencias en el desarrollo de AKI (OR=1.5, 95% CI: 0.66-3.4, p=0.35)</p>	<p>La exposición a acetaminofén demostró un efecto protector en diversos aspectos, observándose una disminución del riesgo de mortalidad a los 3º días, mayor número de días vivos y libres de ventilación mecánica, sin embargo, no tuvo impacto en el desarrollo de insuficiencia renal.</p>	<p><b>Sesgo de selección:</b> sí, la randomización inicial fue para Ibuprofeno vs Placebo.</p> <p><b>Sesgo de información:</b> medidos de forma retrospectiva.</p> <p><b>Sesgo de confusión,</b> existe riesgo por el tipo de randomización, sin embargo, se discutieron las limitaciones relacionadas con confusores residuales.</p> <p><b>Sesgo de indicación:</b> los pacientes que recibieron paracetamol podrían haber sido sistemáticamente diferentes (más estables o menos graves) que los que no lo recibieron</p> <p><b>Sesgo por efectos no específicos:</b> es posible que los beneficios observados no se deban al paracetamol en sí, sino a otros factores asociados con su administración.</p>	2+

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDA EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Association between Cell-free Hemoglobin, Acetaminophen, and Mortality in Patients with Sepsis: an Observational Study. David R Janz, MD, Julie A Bastarache, MD, Josh F Peterson, MD, MPH, Gillian Sills, BS, Nancy Wickersham, BS, Addison K May, MD, L Jackson Roberts II, MD, and Lorraine B Ware, MD</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> marzo de 2013</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio observacional de casos y controles.</p> <p><b>Objetivos Principal:</b> <b>mortalidad hospitalaria en función de la CFH.</b></p> <p><b>Secundarios:</b> <b>-Mortalidad hospitalaria en el contexto de CFH y la exposición variable al acetaminofén</b> <b>-Concentración plasmática de F2-isoprostanos en el contexto de CFH y la exposición variable al acetaminofén</b></p> <p><b>Métodos estadísticos:</b> la mayoría de datos se expresaron como valores medianos con rango intercuartílico para las variables continuas y como frecuencias para las variables categóricas.</p>	<p><b>Procedencia de los datos:</b> Estudio VALID, 400 pacientes admitidos en la UCI de Vanderbilt. Aprobado por la Vanderbilt Institutional Review Board. 9 excluidos del análisis primario por hemólisis de la muestra.</p> <p><b>Número de participantes incluidos para el análisis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objetivo principal:</b> 391 pacientes</li> <li>• <b>Objetivos secundarios:</b> 292 pacientes</li> <li>• <b>Objetivo secundario de concentración F2- isoprostanos (caso-control anidado):</b> 20</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> <math>\geq 18</math> años, ingreso durante mínimo 2 días en la UCI, plasma disponible desde la inclusión (no hemolizado), datos disponibles sobre la administración de medicación en general, y de dosis y tiempo de acetaminofén administradas durante las 96h del estudio VALID.</p> <p>Para el grupo de análisis de F2-isoprostanos, un subgrupo de pacientes fue incluido si presentaban: Hb libre circulante de 10-70 mg/dL en la inclusión, habían recibido el cuartil más alto de dosis acumulativa de acetaminofén o no acetaminofén en las 48h después del inicio; tenían una muestra de plasma disponible a las 48h después del inicio.</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio observacional de casos y controles.</p> <p><b>Dosis</b> media acumulada de acetaminofén: 325mg (IQR 0-1500mg) durante las primeras 96h.</p> <p><b>Los factores de riesgo conocidos</b> tanto para los malos resultados como para la hemoglobina libre de células elevada, así como las variables significativas de los análisis univariados que podrían influir en los niveles de hemoglobina libre de células, se incluyeron en los <b>modelos de regresión logística multivariable utilizados para analizar los riesgos de mortalidad hospitalaria.</b></p>	<p><u>Resultados ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS</u> <b>Mortalidad hospitalaria en función de la concentración de Hb libre y exposición a acetaminofén:</b> <b>-No supervivientes tuvieron una concentración de Hb libre mayor (mediana 20 mg/dl, IQR 10–40) a los supervivientes (10 mg/dl, IQR 10–30, p = 0.002).</b> -En un análisis no ajustado las concentraciones más altas de hemoglobina libre se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (p = 0.004). <b>-Después de ajustar (por edad, puntaje APACHE II, necesidad de hemodiálisis y enfermedad hepática crónica): aumento significativo en el riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con mayores concentraciones de Hb libre (OR 1.078 por cada aumento de 10 mg/dl en la concentración plasmática de hemoglobina libre de células, IC del 95% 1.012–1.149, p = 0.02)</b> <b>-Los supervivientes tenían más probabilidades de haber recibido alguna cantidad de acetaminofén (p = 0,008) y de haber estado expuestos a dosis acumulativas más altas (mediana de 650 mg, RIC 0–1950) en comparación con los no sobrevivientes (mediana de 0 mg, RIC 0–650, p = 0,002).</b> <b>-Después de ajustar (por edad, presencia de enfermedad hepática crónica, puntaje APACHE II y concentración de hemoglobina libre de células) recibir cualquier dosis de acetaminofén mostró una asociación protectora con la mortalidad hospitalaria (OR 0,481, IC del 95% 0,252–0,916, p = 0,026)</b></p> <p><b>Concentración plasmática de F2-isoprostanos en el contexto de Hb libre y la exposición variable al acetaminofén:</b> - Pacientes que habían recibido acetaminofén en las 48 horas previas a la segunda extracción de sangre presentaron concentraciones significativamente más bajas de F2-isoprostanos (18.5 pg/ml, RIC 9–22.2) en comparación con aquellos que no recibieron acetaminofén (42 pg/ml, RIC 29.7–86, p = 0.009) <b>-Dosis acumulativa de acetaminofén recibida se correlacionó inversamente con las concentraciones de F2-isoprostanos medidas 48 horas después de la inscripción (rs = -0.669, p = 0.001).</b></p> <p><u>RESULTADOS NO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS:</u> al analizar solo el subconjunto de pacientes <b>sin Hb libre detectable</b> en plasma (n = 34), <b>el efecto protector asociado entre el acetaminofén y la mortalidad ya no fue evidente (OR 1,328, IC del 95% 0,103–17,164, p = 0,852).</b></p>	<p>Es un estudio que no permite determinar causalidad, pero los resultados sugieren que la Hb libre podría ser un mediador importante del estrés oxidativo en la sepsis y que el acetaminofén podría mitigar este daño.</p>	<p><b>Sesgo de selección:</b> sí, hay diferencias estadísticamente significativas entre el APACHE II de ambos grupos y la prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas. Muestra pequeña en el subanálisis de concentración de F2- isoprostanos.</p> <p><b>Sesgo de información:</b> es un estudio retrospectivo de casos y controles.</p> <p><b>Sesgo de confusión:</b> se explicitan ciertos factores posiblemente <b>confusores</b> como la ausencia de datos sobre el motivo de administración del acetaminofén y su vía de administración.</p> <p><b>Sesgo de indicación y por efectos no específicos</b></p>	2-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS Y SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA
<p><b>Cita</b> Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study Satoshi Suzuki et al.</p> <p><b>Fecha de publicación:</b> 2015</p>	<p><b>Diseño</b> Estudio observacional retrospectivo multicéntrico</p> <p><b>Objetivos primarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mortalidad en hospital</li> <li>● Mortalidad en UCI</li> </ul> <p>Examinar la asociación entre la administración de Paracetamol en UCI y mortalidad en enfermos críticos</p> <p><b>Métodos estadísticos:</b> Regresión de Cox, emparejamiento por ajuste de propensión, administración de paracetamol tomada en cuenta como variable dependiente de tiempo y análisis de sensibilidad</p>	<p><b>Procedencia de los datos</b> MIMIC-IV (Medical Information Mart for Intensive Care). El período de recopilación de datos abarca desde 2008 hasta 2015</p> <p><b>Número de participantes incluidos para el análisis</b> N= 15,818 pacientes con 691,348 mediciones de temperatura en 4 UCIs</p>	<p><b>Exposición medida</b> Pacientes que al menos recibieron 1g de paracetamol vs pacientes que no lo recibieron</p>	<p>Menor mortalidad hospitalaria en pacientes que recibieron paracetamol (10% vs. 20%, P &lt;0.001)</p> <p>El análisis de regresión logística multivariable mostró que la administración de paracetamol se asoció con una reducción significativa e independiente de la mortalidad hospitalaria (OR ajustado = 0.60 [IC 95%: 0.53-0.68], P &lt;0.001)</p> <p>El análisis de riesgos proporcionales de Cox mostró que los pacientes que recibieron paracetamol tuvieron un tiempo significativamente más largo hasta la muerte (HR ajustado = 0.51 [IC 95%: 0.46-0.56], P &lt;0.001)</p>	<p>La administración de paracetamol en pacientes críticamente enfermos se asocia con menor mortalidad hospitalaria. Esta relación se mantiene en análisis multivariados ajustados</p> <p>La asociación entre paracetamol y mayor supervivencia se mantiene incluso después de excluir a los pacientes quirúrgicos (en quienes el fármaco se usa principalmente como analgésico)</p>	<p>No se puede determinar si el paracetamol se administró como antipirético, analgésico o ambos. Para atenuar el impacto de esta limitación, se realiza un análisis de subgrupos para identificar los pacientes tenían más probabilidades de recibir paracetamol como antipirético o analgésico por separado</p> <p>La fuerza de la asociación se atenúa tanto en pacientes con fiebre en general como, particularmente cuando se administró paracetamol y se trató como una variable dependiente del tiempo en los siguientes casos: pacientes con temperatura &gt;38,3°C, pacientes médicos con fiebre y diagnóstico de ingreso relacionado con infección y en pacientes en los terciles inferiores de la puntuación APACHE II</p> <p>Posible <b>sesgo de indicación</b> puesto que los pacientes que recibieron paracetamol podrían haber sido sistemáticamente diferentes (más estables o menos graves) que los que no lo recibieron</p> <p>Posible <b>sesgo por efectos no específicos</b>: es posible que los beneficios observados no se deban al paracetamol en sí, sino a otros factores asociados con su administración (mejor manejo general de estos pacientes).</p> <p>No se observa sesgo de tiempo-dependencia/ supervivencia ya que se excluyeron las muertes tempranas (&lt;20).</p>	2+

#### 4. Tabla de objetivos comunes entre estudios

En la siguiente página se muestra una tabla que ilustra los objetivos comunes entre diferentes estudios, empleada para realizar la agrupación de datos durante el metaanálisis:

	WARE	JANZ ECA	SUN	LI	PATANWALA	OBEIDALLA	JANZ OBS	SUZUKI
Días de supervivencia libres de soporte orgánico (ventilación mecánica, HD, vasopresores) hasta el día 28	X							
<b>Mortalidad por todas las causas a los 28 días/30 días</b>	X		X	X		X		
<b>Mortalidad hospitalaria a los 28 días/30 días</b>	X	X	X					
<b>Mortalidad hospitalaria (pacientes que fallecieron antes del alta)</b>				X	X			X
<b>Mortalidad en UCI (pacientes que fallecieron antes del alta de UCI)</b>				X				X
Días libres de ventilación mecánica hasta los 28 días	X	X			X	X		
Días libres de terapia vasopresora hasta los 28 días	X							
Días libres de terapia de remplazo renal <i>de novo</i> hasta los 28 días	X							
Días libres de UCI hasta los 28 días	X							
Días libres de hospitalización hasta los 28 días	X							
Duración estancia en UCI	X		X		X			
Duración de la estancia hospitalaria			X		X			
Inicio de ventilación asistida hasta el día 28	X							
Inicio de terapia de remplazo renal hasta el día 28	X							
Cambio en la puntuación SOFA desde la aleatorización hasta el día 7 del estudio	X							
<b>Mortalidad hospitalaria a 90 días</b>	X							
Desarrollo de SDRA en los primeros 7 días	X							
Cambio en la creatinina sérica desde la aleatorización hasta el alta/muerte/inicio diálisis/día 28	X							
Eventos adversos renales mayores (MAKE28): incluye necesidad terapia renal	X							
<b>Mortalidad por todas las causas a 90 días</b>	X			X				
<b>Mortalidad por todas las causas al año</b>				X				
Niveles en plasma de F2 -IsoPs al 3r día (tras la última dosis de acetaminofén)		X						
Niveles de plasma de F2 -IsoPs al 2º día		X						
Mejoría de la función renal medida como valores de creatinina al 3r (tras la última dosis) y 4º día		X						
Temperatura corporal durante el día 3		X						
FC y TAm durante el periodo de estudio		X						
Porcentaje (%) de pacientes vivos y libres de fallo orgánico al tercer día		X						
Recuperación renal: entendida como disminución de la crea 1.5 puntos respecto a la basal, recuperación del ritmo diurético (0,5ml/kg/h) o alta de la UCI				X				
Desarrollo de FRA (estadio 1 o superior) o aumento del estadio de FRA durante la primera semana de hospitalización (dicotómica: exacerbación o AKI vs no) según creatinina					X			
Mortalidad hospitalaria en función de la concentración de Hb libre (concentración Hb supervivientes vs no supervivientes)							X	
Mortalidad hospitalaria en el contexto de Hb libre y la exposición variable al acetaminofén (probabilidades de haber recibido acetaminofén y haber estado expuesto a dosis acumulativas más altas en comparación con los no supervivientes)							X	
Concentración plasmática de F2-isoprostanos en el contexto de Hb libre y la exposición variable al acetaminofén en las 48 horas previas a la extracción de sangre utilizada para medir los F2-isoprostanos							X	



# PRISMA 2009 Checklist

## 6. PRISMA

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	0
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	II
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	1 - 4
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	4
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	31
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	5 - 6
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	5 - 7
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	32
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	11



## PRISMA 2009 Checklist

Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	5
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	4
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	7 – 8, 35 - 42
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	9
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	9, 20-21

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página#
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	23
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	20 - 24
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	11
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	12 – 21; 35 - 42
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	35 - 42
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	20 - 24



## PRISMA 2009 Checklist

Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	20 - 24
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	23
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	20 - 24
<b>DISCUSIÓN</b>			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	30 - 31
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	28 - 29
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	25 - 28
<b>FINANCIACIÓN</b>			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	31

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. Charkviani M, Truong HH, Nikravangolsefid N, et al. Temporal Relationship and Clinical Outcomes of Acute Kidney Injury Following Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit care Explor*. 2024;6(2):e1054. doi:10.1097/CCE.0000000000001054
3. Kim H II, Park S. Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. *Tuberc Respir Dis*. 2019;82(1):6-14. doi:10.4046/trd.2018.0041
4. Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del *shock séptico*. *Med Intensiva*. 2022;46:1-13. doi:10.1016/j.medin.2022.03.017
5. Ware LB, Files DC, Fowler A, et al. Acetaminophen for Prevention and Treatment of Organ Dysfunction in Critically Ill Patients with Sepsis: The ASTER Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2024;332(5):390-400. doi:10.1001/jama.2024.8772
6. Muniz-Santos R, Lucieri-Costa G, Almeida MAP d., et al. Lipid oxidation dysregulation: an emerging player in the pathophysiology of sepsis. *Front Immunol*. 2023;14(August):1-15. doi:10.3389/fimmu.2023.1224335
7. Janz DR, Bastarache JA, Peterson JF, et al. Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis: An observational study. *Crit Care Med*. 2013;41(3):784-790. doi:10.1097/CCM.0b013e3182741a54
8. Nolan J, Lianto A, Wijaya A, Purnamasidhi C. Antithrombin (AT) and Recombinant Human Thrombomodulin (rhTM) Combination as New Therapeutic Breakthrough in Managing Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC). *Int J Med Rev Case Reports*. 2019;(0):1. doi:10.5455/ijmrcr.antithrombin-and-recombinant-human-thrombomodulin
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Sign 50 - A guideline developer's handbook. Published online 2025:69. <http://www.sign.ac.uk>
10. van Rhee H, Suurmond R, Hak T. User Manual for Meta-Essentials: Workbooks for Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. 2018;(February). doi:10.2139/ssrn.3241355
11. Grant J, Hunter A. Measuring inconsistency in knowledgebases. *J Intell Inf Syst*. 2006;27(2):159-184. doi:10.1007/s10844-006-2974-4
12. McGrath S, Zhao XF, Steele R, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2020;29(9):2520-2537. doi:10.1177/0962280219889080
13. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, et al. Randomized, placebo-controlled trial of

- acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: The acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis trial. *Crit Care Med*. 2015;43(3):534-541. doi:10.1097/CCM.0000000000000718
14. Sun S, Liu H, Liang Q, Yang Y, Cao X, Zheng B. Association between acetaminophen administration and clinical outcomes in patients with sepsis admitted to the ICU: a retrospective cohort study. *Front Med*. 2024;11(January). doi:10.3389/fmed.2024.1346855
  15. Li LZ, Zhang LM, Ye Y, et al. Association of acetaminophen use with mortality and renal recovery in patients with sepsis-associated acute kidney injury. *BMC Anesthesiol*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12871-024-02756-7
  16. Patanwala AE, Aljuhani O, Bakhsh H, Erstad BL. Effect of Acetaminophen on the Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(1):48-53. doi:10.1177/1060028017728298
  17. Sarah N. Obeidalla, MEd, Gordon R. Bernard, MD, Lorraine B. Ware, MD VE, Kerchberger MM. Acetaminophen and Clinical Outcomes in Sepsis: A Retrospective Propensity Score Analysis of the Ibuprofen in Sepsis Study. *CHEST Crit Care*. Published online 2024:28. doi:https://doi.org/10.1016/j.chstcc.2024.100118.
  18. Suzuki S, Eastwood GM, Bailey M, et al. Paracetamol therapy and outcome of critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. *Crit Care*. 2015;19(1):1-10. doi:10.1186/s13054-015-0865-1
  19. Peters MJ, Woolfall K, Khan I, et al. Permissive versus restrictive temperature thresholds in critically ill children with fever and infection: a multicentre randomized clinical pilot trial. *Crit Care*. 2019;23(1):69. doi:10.1186/s13054-019-2354-4
  20. Young PJ, Bailey MJ, Bass F, et al. Randomised evaluation of active control of temperature versus ordinary temperature management (REACTOR) trial. *Intensive Care Med*. 2019;45(10):1382-1391. doi:10.1007/s00134-019-05729-4
  21. Sakkat A, Alquraini M, Aljazeera J, Farooqi MAM, Alshamsi F, Alhazzani W. Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2021;61:89-95. doi:10.1016/j.jcrc.2020.10.016
  22. Young PJ, Bellomo R, Bernard GR, et al. Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2019;45(4):468-476. doi:10.1007/s00134-019-05553-w
  23. Kerchberger VE, Ware LB. The Role of Circulating Cell-Free Hemoglobin in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2020;40(2):148-159. doi:10.1016/j.semnephrol.2020.01.006
  24. Scorcella C, Domizi R, Amoroso S, et al. Pharmacogenetics in critical care: association between CYP3A5 rs776746 A/G genotype and acetaminophen response in sepsis and septic shock. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):55.

doi:10.1186/s12871-023-02018-y

25. Nannan Panday RS, Schinkel M, Nutbeam T, Alam N, Nanayakkara PWB. The effects of a single dose of paracetamol in a critical phase of sepsis: a sub-analysis of the PHANTASi trial. *Eur J Intern Med.* 2019;70:e7-e9. doi:10.1016/j.ejim.2019.08.026
26. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2215-2224. doi:10.1056/NEJMoa1508375
27. Kula R, Káňová M, Varady J, et al. Control of fever in septic patients: the results of a randomised controlled trial. *Research Square.* March 22, 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-314144/v1