Universitat Autònoma de Barcelona

Golpe de Calor
Experiencia en el Hospital del Mar de Barcelona
Estudio clínico-epidemiológico, de mediadores inflamatorios y hemostasia

Antonia Vázquez Sánchez

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Golpe de Calor

Experiencia en el Hospital del Mar de Barcelona

Estudio clínico-epidemiológico, de mediadores inflamatorios y hemostasia

presentada por
Antonia Vázquez Sánchez

para acceder al grado de doctora en la
Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Directores de la tesis:

Dr. Joan Nolla Salas
Servicio Medicina Intensiva. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar
Universitat Pompeu Fabra

Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz
Servicio Medicina Intensiva. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar
Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor de la tesis:

Dr. Jaume Ferrer Sancho
Servicio de Neumología. Hospital Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina
Programa de doctorat en Medicina

Barcelona, 2018

Universitat Autònoma
de Barcelona

Joan Ramon Masclans i Enviz,

Profesor agregado interino del departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

HACE CONSTAR,

Que la Tesis Doctoral **Golpe de Calor. Experiencia en el Hospital del Mar de Barcelona. Estudio clínico-epidemiológico, de mediadores inflamatorios y hemostasia** presentada por la licenciada **Antonia Vázquez Sánchez**, y dirigida por mí, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 31 de Julio de 2018.

Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz,

Director de la tesis

Universitat Pompeu Fabra Barcelona

Joan Nolla Salas,

Profesor asociado del departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra.

HACE CONSTAR,

Que la Tesis Doctoral **Golpe de Calor. Experiencia en el Hospital del Mar de Barcelona. Estudio clínico-epidemiológico, de mediadores inflamatorios y hemostasia** presentada por la licenciada **Antonia Vázquez Sánchez**, y dirigida por mí, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 31 de Julio 2018.

Dr. Joan Nolla Salas

Director de la tesis

Universitat Autònoma
de Barcelona

Jaume Ferrer i Sancho,

Profesor titular del departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

HACE CONSTAR,

Que la Tesis Doctoral **Golpe de Calor. Experiencia en el Hospital del Mar de Barcelona. Estudio clínico-epidemiológico, de mediadores inflamatorios y hemostasia**

presentada por la licenciada **Antonia Vázquez Sánchez**, y tutorizada por mí, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 31 de Julio de 2018.

Dr. Jaume Ferrer Sancho

Tutor de la tesis

A Pepe, Berta y Guillem, mi vida

Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo

Marie Curie, 1867-1934

Quiero dar las gracias, en primer lugar, a los directores de esta tesis. Al Dr. Joan Nolla Salas por su entusiasmo contagioso día tras día durante los más de 30 años compartidos y por ser maestro, compañero y amigo. Al Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz por depositar en mí su confianza, por su insistencia y por las facilidades que me ha brindado. Por supuesto, a los dos, por sus valiosos consejos en todas las fases de la tesis.

A la Dra. Judith Marín Corral, por su inagotable capacidad de trabajo, su imprescindible colaboración en varias fases del estudio y por soportar mis dudas estadístico-existenciales con paciencia infinita. Moltíssimes gràcies Judith, sempre estaré en deuta amb tú.

A la Dra. Mª Pilar Gracia Arnillas, por haber puesto los cimientos de este trabajo y convencerme de que podía salir adelante.

A los compañeros y amigos de la UCI del Hospital del Mar, Dr. Francisco Álvarez, Dra. Yolanda Díaz, Dra. Ana Zapatero, Dra. Irene Dot y Dra. Puri Pérez, por las muestras de apoyo y cariño, por convertir los desayunos en momentos especiales y por regalarme un tiempo valiosísimo.

A todos los médicos residentes de la UCI del Hospital del Mar, que han sido, son y serán siempre el estímulo para que intentemos ser mejores cada día; especialmente a Clara Vilà, por su curiosidad por este tema y su ayuda en el manejo de la base de datos.

Al Dr. José Yélamos y al Dr. Javier Corral por compartir conmigo sus conocimientos.

Al equipo de enfermería por su trabajo diario y por tantísimas horas y anécdotas compartidas.

A los compañeros del Servicio de Urgencias, sin cuya colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

A Marta Gas, por su desinteresada ayuda y por su hombro, siempre disponible….

A los pacientes, únicos actores imprescindibles en esta obra.

A mi familia, por las horas robadas y por quererme como soy. Especialmente a mi madre, de la que aprendí que los problemas son oportunidades, y a Pepe, por ocuparse de todo.

Y a todas aquellas personas que me han enseñado a perseverar y confiar.

Gràcies per tot!

El mundo no será destruido por aquellos que hacen el mal,
sino por aquellos que lo observan y no hacen nada.

Albert Einstein, 1879-1955

ÍNDICE

21 **ABREVIATURAS**

25 **RESUMEN / SUMMARY**

29 **1. INTRODUCCIÓN**

29 1.1 CAMBIO CLIMÁTICO Y EFECTOS SOBRE LA SALUD
32 1.1.1 Efectos del cambio climático
32 1.1.2 Ola de calor y otros conceptos relacionados
34 1.1.3 Olas de calor en el mundo
35 1.1.4 Olas de calor en España
37 1.1.5 Efectos directos del calor sobre la salud

38 1.2 TERMORREGULACIÓN HUMANA

41 1.3 FIEBRE vs HIPERTERMIA

43 1.4 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CALOR. DEFINICIONES

45 1.5 GOLPE DE CALOR
45 1.5.1 Perspectiva histórica
46 1.5.2 Fisiopatología
48 1.5.2.1 Respuesta de fase aguda
49 1.5.2.2 Fracaso de la termorregulación
50 1.5.2.3 Papel de los mediadores inflamatorios
53 1.5.2.4 Papel de la hemostasia
55 1.5.3 Clínica
56 1.5.4 Diagnóstico
57 1.5.5 Tratamiento
59 1.5.6 Pronóstico y factores que influyen en la mortalidad

59 1.6 PLANES DE PREVENCIÓN DE PATOLOGÍA POR CALOR

63 1.7 ÁREA DE INFLUENCIA DEL HOSPITAL DEL MAR

67 **2. HIPÓTESIS**

69 **3. OBJETIVOS**

69 3.1 PRINCIPAL

69 3.2 SECUNDARIOS

71 **4. METODOLOGÍA**

71 4.1 DISEÑO Y CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO

71 4.2 DESCRIPCIÓN DEL HOSPITAL

71 4.3 INDIVIDUOS

72 4.4 RECOGIDA DE DATOS
72 4.4.1 Datos demográficos y temporales
72 4.4.2 Datos clínicos
76 4.4.3 Tasa de incidencia
76 4.4.4 Datos ambientales
77 4.4.5 Datos experimentales
77 4.4.5.1 Mediadores inflamatorios
77 4.4.5.2 Factores de coagulación

78 4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

79 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

81 **5. RESULTADOS**

81 5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS PACIENTES CON GOLPE DE CALOR

93 5.2 GOLPE DE CALOR CLÁSICO. ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
93 5.2.1 Descripción de los pacientes
104 5.2.2 Distribución anual de casos de GCC en relación con la Temperatura ambiente

113 5.3 GOLPE DE CALOR POR EJERCICIO. ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
113 5.3.1 Descripción de los pacientes
116 5.3.2 Distribución temporal de los casos de GCE y relación con la Temperatura ambiente

117 5.4 ESTUDIO COMPARATIVO GCC vs GCE

122 5.5 DESCRICPCIÓN DE LOS CONTROLES

125 5.6 ESTUDIO COMPARATIVO DE CASOS Y CONTROLES

130 5.7 MEDIADORES INFLAMATORIOS

140 5.8 ESTUDIO HEMOSTASIA

145 **6. DISCUSIÓN**

145 6.1 EPIDEMIOLOGÍA
145 6.1.1 Golpe de calor clásico
152 6.1.2 Golpe de calor por ejercicio

154 6.2 ASPECTOS CLÍNICOS

161 6.3 GOLPE DE CALOR vs CONTROLES ENFERMOS CON FIEBRE E HIPERTERMIA

163 6.4 INFLAMACIÓN Y HEMOSTASIA

166 6.5 LIMITACIONES

169 **7. CONCLUSIONES**

171 **8. LÍNEAS DE FUTURO**

173 **9. BIBLIOGRAFÍA**

203 **10. ANEXO**

ABREVIATURAS

A.C.: Antes de Cristo
Ac: Anticuerpo
Act anti-FXa: Actividad anti-Factor X activado
ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular
ADH: Hormona antidiurética
AEMET: Agencia Estatal de Meteorología
APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Status II
AT: Antitrombina
ATP: Adenosin Trifosfato
BAS: Broncoaspirado
Bic: Bicarbonato
Bil T: Bilirrubina total
BZD: Benzodiacepinas y análogos
Ca: Calcio
CE: Controles enfermos
CEF: Controles enfermos con fiebre
CEH: Controles enfermos con hipertermia
CID: Coagulación intravascular diseminada
CPK: Creatinfosfokinasa
DVA: drogas vasoactivas
ECG: Electrocardiograma
ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*
EEUU: Estados Unidos de Norteamérica
FC: Frecuencia cardíaca
Fib: Fibrinógeno
FiO_2: fracción inspiratoria de oxígeno
FIXa: Factor IX activado
FR: Frecuencia respiratoria
FT: Factor tisular
FVIIa: Factor VII activado
FXa: Factor X activado
FXI: Factor XI
FXIa: Factor XI activado
FXIIa: Factor XII activado
GC: Golpe de calor
GCC: Colpe de calor clásico
GCE: Golpe de calor por ejercicio
GCS: Glasgow Coma Scale

GEI: Gases con efecto invernadero
GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica
Hb: Hemoglobina
HC: Hemocultivo
HR: Humedad relativa
HSP: *Heat shock proteins*
IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IL-6: Interleuquina 6
IL-8: Interleuquina 8
IL-10: Interleuquina 10
INE: Instituto Nacional de Estadística
IPCC: Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
JAAM: *Japanese Association of Acute Medicine*
K: Potasio
lpm: latidos por minuto
MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente
MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Na: Sodio
NS: No significativo
Osm: Osmolalidad
PaO_2/FiO_2: cociente entre pO_2 arterial y fracción inspiratoria de oxígeno
PCR: Proteína C reactiva
PCT: Procalcitonina
pe: por ejemplo
PL: Punción lumbar
Plq: Plaquetas
POCS: *Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut*
RCP: *Representative Concentration Pathways*
RIS: Respuesta inflamatoria sistémica
rpm: respiraciones por minuto
Rx tórax: Radiografía de tórax
SCN: *Staphylococcus* coagulasa negativo
Sde: Síndrome
SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo
SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SMC: *Servei Meteorològic de Catalunya*
SMP: Situación meteorológica de peligro
SNC: Sistema nervioso central
SNM: Síndrome neuroléptico maligno
SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*
SpO_2: Saturación periférica de oxígeno
STC: Sensación térmica de calor
STH: Hormona somatotropa
Tª: Temperatura / Temperaturas
TA: Tensión Arterial
TAM: Tensión Arterial Media
TC: Tomografía computerizada
TEP: Tromboembolismo pulmonar
TNFα: Factor de necrosis tumoral alpha
TP: Tiempo de Protrombina
TRR: Técnicas de reemplazo renal
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado
UC: Urinocultivo
UCI: Unidad de cuidados intensivos
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VM: Ventilación mecánica invasiva
VNI: Ventilación no invasiva
VS: Voluntarios sanos
ºC: Grados centígrados

RESUMEN

Golpe de Calor. Experiencia en el Hospital del Mar de Barcelona. Estudio clínico-epidemiológico, de mediadores inflamatorios y hemostasia.

El golpe de calor (GC) es una enfermedad potencialmente letal caracterizada por hipertermia y alteración del sistema nervioso central, frecuentemente acompañada de disfunción multiorgánica, en contexto de temperatura ambiental elevada. Existen 2 tipos de GC: el clásico (GCC), que se da en personas con factores de riesgo, y el GC por ejercicio (GCE), que se da en personas jóvenes y sin factores de riesgo tras ejercicio físico intenso. Con el cambio climático, es previsible que las olas de calor aumenten en frecuencia e intensidad y, con ello también aumenten los casos de GC. En el año 2004, a raíz de la ola de calor que asoló Europa en 2003, se implementó en Cataluña un plan de prevención de efectos de las olas de calor sobre la salud, el cual se ha seguido activando y actualizando cada verano. La hipótesis de esta tesis doctoral ha sido que el GC se puede producir en ausencia de temperatura ambiental extrema, por lo que habría que considerar su diagnóstico independientemente de la activación de alertas meteorológicas. Para demostrar dicha hipótesis se ha diseñado un estudio prospectivo de registro y descripción de los casos de GC atendidos en relación a la temperatura ambiental y a la activación de alertas de situación meteorológica de peligro. Se han recogido datos demográficos, clínicos, de laboratorio y ambientales. También se ha realizado una comparación de los datos clínicos hallados en GCC respecto al GCE. Además, con el objeto de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este proceso, se ha estudiado el comportamiento de mediadores de la inflamación y de factores de coagulación en el GC y se ha comparado éste con dos grupos control de pacientes con fiebre y otras causas de hipertermia y con sujetos sanos.

De los resultados obtenidos se han derivado las siguientes conclusiones: La incidencia de GCC en la zona estudiada ha sido de 0,68 casos x 10^5 habitantes y un tercio de los casos se han presentado fuera de los periodos de alerta por calor. Establecer unos criterios más sensibles para activar alertas de situación meteorológica de peligro, podría mejorar la prevención del GC en las personas vulnerables e incidir positivamente en la salud pública. Asimismo, la organización de eventos deportivos en Barcelona debería tener en consideración la Tª aparente (Tª resultante de la combinación de Tª real y la humedad relativa) y seguir las recomendaciones internacionales. En el presente estudio, la frecuencia de rabdomiolisis y de CID ha sido similar en ambos tipos de golpe de calor (GCC y GCE). Nuestros datos confirman la importancia del enfriamiento precoz en el pronóstico del GC. Los reactantes de fase aguda se han elevado más en GCC que en GCE, pero no son de utilidad para discriminar entre las tres causas de elevación de temperatura corporal estudiadas en esta tesis. La inflamación y la hemostasia están interrelacionadas y parece existir un patrón inflamatorio diferente en situaciones clínicas que cursan con fiebre respecto a las que cursan con hipertermia.

SUMMARY

Heat stroke. Experience at Hospital del Mar in Barcelona. Clinical-epidemiological, inflammatory mediators and hemostasis study

Heat stroke (HS) is a life-threatening disease characterized by hyperthermia and central nervous system alteration, often accompanied by multiorgan dysfunction, in context of high ambient temperature. There are 2 types of HS: The classic, which is given in people with risk factors, and exertional HS, which occurs in young people without risk factors after strenuous physical exercise. With climate change, heat waves are expected to increase in frequency and intensity and thus increase HS cases. In 2004, following the heat wave that devastated Europe in 2003, a plan of prevention of effects of the heat waves on the health was implemented in Catalonia, which has been continued activating and updating each summer. The hypothesis of this doctoral thesis has been that HS can be produced in the absence of extreme air temperature, so we should consider the diagnosis regardless of the activation of meteorological alerts. To demonstrate this hypothesis, a prospective study was designed for the recording and description of the HS cases attended in relation to air temperature and the activation of warnings of dangerous meteorological situation. Demographic, clinical, laboratory and environmental data have been collected. A comparison has also been made of the clinical data found in classic HS with respect to exertional HS. In addition, in order to improve the knowledge of the pathophysiology of this process, we have studied the behavior of inflammatory mediators and coagulation factors in HS and those have been compared with two control groups of patients with fever and other causes of hyperthermia and healthy subjects too.

From the results obtained the following conclusions have been derived: the incidence of classic HS in the studied area has been 0,68 cases x 10^5 inhabitants and a third of the cases have been presented outside the periods of heat alert. Establishing more sensitive criteria for activating danger weather alerts could improve the prevention of HS in vulnerable people and positively influence public health. Also, the organization of sporting events in Barcelona should take into account the apparent temperature and follow the international recommendations. In the present study, the frequency of rhabdomyolysis and DIC has been similar in both types of HS. Our data confirm the importance of early cooling in HS prognosis. Acute phase reactants have risen more in classic HS than in exertional HS, but they are not useful to discriminate between the three causes of body temperature elevation studied in this thesis. Inflammation and hemostasis are interrelated and there seems to be a different inflammatory pattern in clinical situations with fever compared to HS and other causes of hyperthermia.

1. INTRODUCCIÓN

En el ser humano, mamífero homeotermo, la temperatura corporal óptima para que las células realicen sus funciones con normalidad es 37°C con una variación circadiana de alrededor de ±0,5°C; su mantenimiento uno o dos grados por encima o por debajo, lo cual constituye el estrecho margen de seguridad, depende fundamentalmente de tres mecanismos: el sistema nervioso autónomo, la respuesta conductual humana y, en tercer lugar, un clima estable, que mantiene la temperatura de la Tierra, en su mayor parte, en un rango compatible con la vida humana[1].

1.1 CAMBIO CLIMÁTICO Y EFECTOS SOBRE LA SALUD

La evidencia científica sobre el cambio climático global a causa de la actividad humana y sus consecuencias se empezó a acumular en las dos últimas décadas del siglo XX. Así, en 1988 el Programa de las Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y la Organización Meteorológica Mundial establecieron conjuntamente el Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (conocido como IPCC por sus siglas en inglés), cuya función consiste en analizar de forma exhaustiva y transparente, toda la información científica, técnica y socioeconómica relevante para entender los riesgos que supone el cambio climático y las posibilidades de adaptación y de atenuación del mismo.

En 1996 el IPCC publicó su segundo informe de evaluación donde a partir de trabajos de investigación procedentes de más de 150 países se resumieron los resultados científicos más importantes sobre cambio climático y la vulnerabilidad de los sistemas socioeconómicos y naturales. Este informe concluyó que la Tierra se había calentado globalmente unos 0,6°C en los últimos 100 años, lo que conocemos como calentamiento global. También concluyó que a causa del aumento de emisión de gases con efecto invernadero (GEI) debidos a la actividad humana la Tierra sufrirá un calentamiento de entre 1 y 3,5°C hacia el año 2100[2].

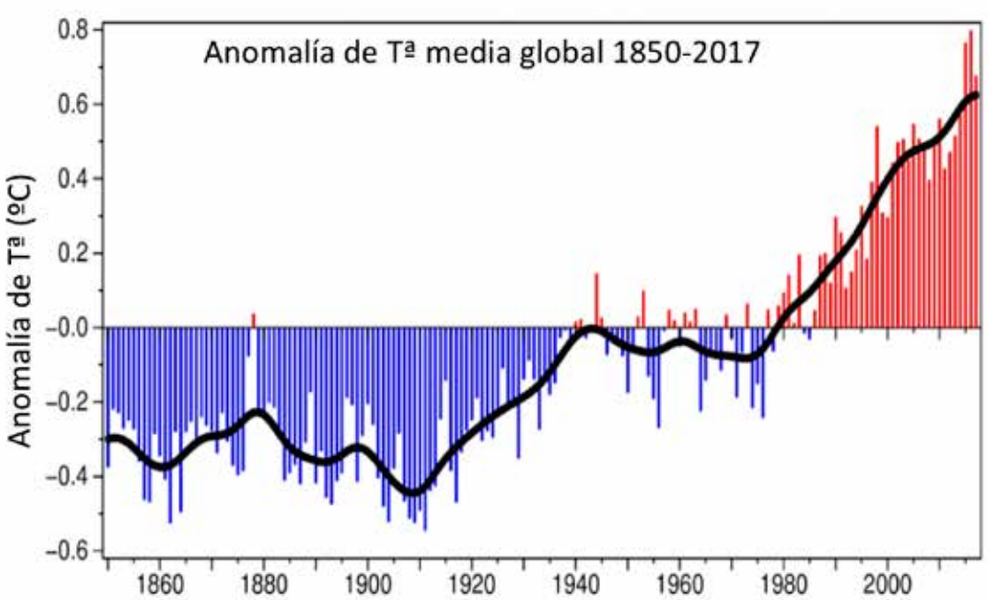
El cuarto Informe del IPCC en 2007 reconoce por primera vez, que el calentamiento global es innegable, que sus consecuencias son ya muy importantes y que muy probablemente este calentamiento sea debido a la actividad humana. Según recoge dicho informe, la temperatura de la Tierra ha aumentado 0,74°C en el periodo 1906-2005 y este incremento no ha sido lineal en los últimos 50 años, si no que ha sido el doble que en la primera mitad del siglo XX[3].

El quinto y último informe hasta el momento, de 2013, en el cual ha participado activamente el *Servei Meteorològic de Catalunya* (SMC), afirma que no existe ninguna duda de que la actividad humana es la principal causante del calentamiento global, que cada una de las tres últimas décadas ha sido sucesivamente más cálida que cual-

quiera anterior desde 1850 y que la Tª de la Tierra ha aumentado 0,85°C entre 1880 y 2012. Asimismo, se han realizado proyecciones futuras basadas en varios escenarios posibles, definidos en 2005 (RCP o *Representative Concentration Pathways*) teniendo en cuenta la población mundial futura y el grado de aplicación de las medidas recomendadas de sostenibilidad, con la resultante concentración de CO_2 en la atmósfera. El más optimista de estos escenarios, que supone el cese de utilización de combustibles fósiles, predice un aumento de Tª entre 0,3 y 1,7°C, mientras que el más pesimista, que supone seguir emitiendo GEI al ritmo actual, predice un aumento de 2,6 a 4,8°C para la última década de este siglo[4].

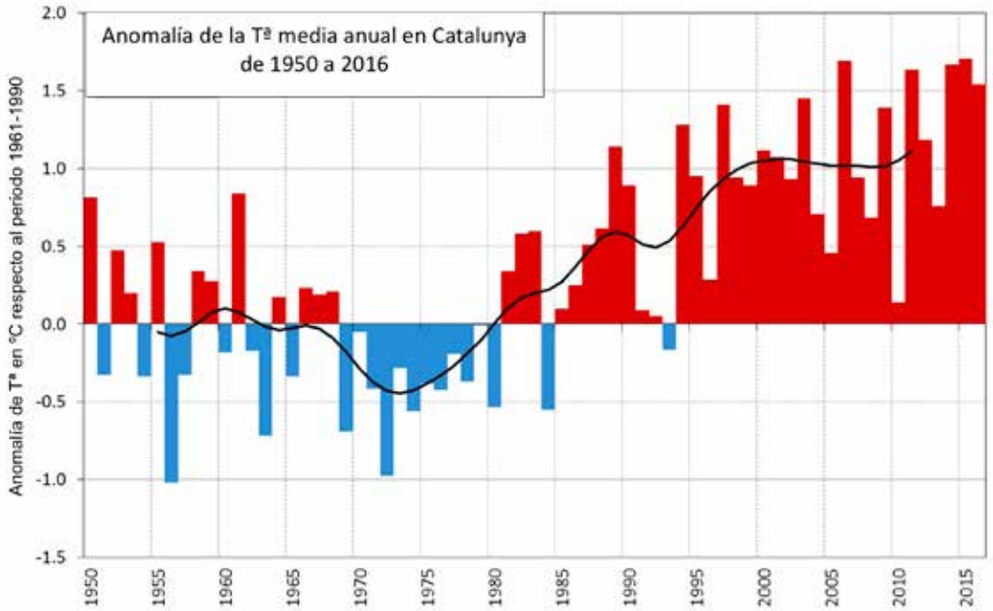
La figura 1 muestra la evolución de la anomalía de Tª global de la Tierra respecto al periodo de referencia 1961-1990 para el periodo 1850-2017, observándose claramente el incremento térmico desde 1980[5].

Figura 1. Evolución de la Tª media global de la Tierra desde 1850 hasta 2017, expresada como anomalía respecto al periodo 1961-1990. Adaptada de http://www.cru.uea.ac.uk/ Con permiso.



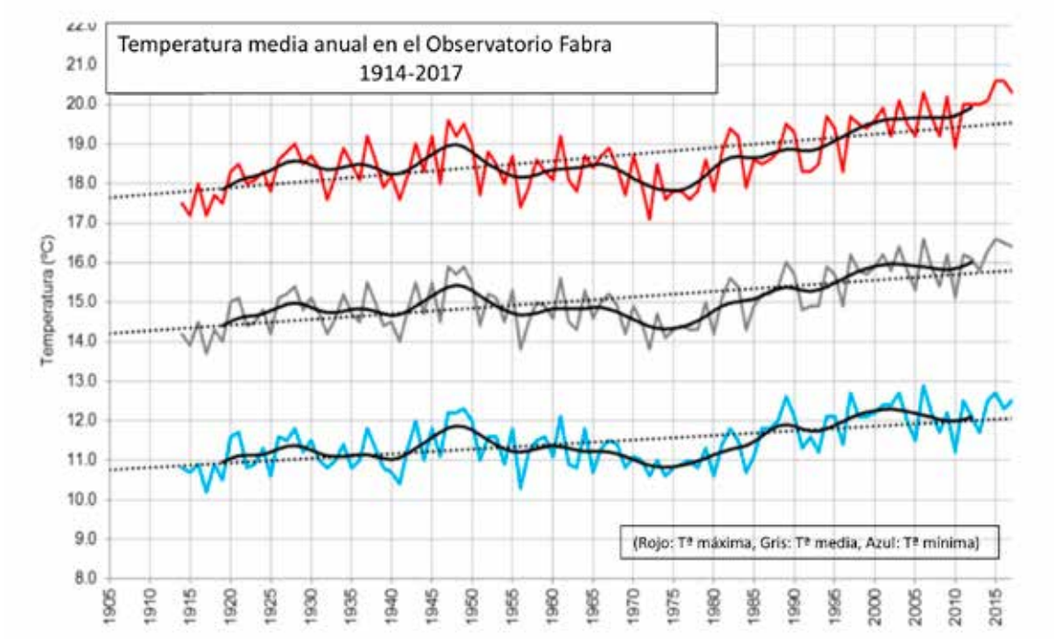
En Cataluña, la Tª anual media ha aumentado a un ritmo de 0,24°C por decenio desde 1950; en la figura 2 se muestra la evolución de la anomalía de Tª de 1950 a 2016, respecto al periodo de referencia 1961-1990[6].

Figura 2. Evolución de la Tª media anual en Cataluña desde 1950, expresada como anomalía respecto al periodo 1961-1990. Adaptado del *Butlletí Anual d'Indicadors Climàtics* 2016 (SMC).



Las zonas con clima mediterráneo son especialmente vulnerables al cambio climático[7]. La Tª media en Barcelona es de 18°C; ha aumentado 1,5°C en el último siglo y el escenario RCP más favorable sitúa el incremento en otros 1,6°C en 2050. El escenario RCP menos favorable prevé un aumento de 60 días al año con Tª máxima > 30°C y un aumento en el número de noches tropicales, es decir, Tª mínima > 20°C, que en la actualidad es de 38 al año que pueden llegar a triplicarse. También las noches tórridas (Tª mínima > 25°C) aumentarán su frecuencia[8]. La figura 3 muestra la evolución de las medias de Tª máxima, media y mínima anual en el Observatorio Fabra de Barcelona desde que inició su actividad en 1914 hasta la actualidad, donde podemos ver como el aumento de Tª es más pronunciado desde 1980, de forma similar a lo que ocurre con la Tª de la Tierra[9].

Figura 3. Evolución de la Tª media anual en el Observatorio Fabra desde 1914 hasta 2017. Adaptado del: *Butlletí Anual d'Indicadors Climàtics* 2017 (SMC)



1.1.1 Efectos del cambio climático

El cambio climático ocasiona 2 tipos de efectos: directos e indirectos.

Los efectos directos son: aumento de periodos de sequía, inundaciones y tormentas y aumento en la frecuencia, intensidad y duración de olas de calor.

Los efectos indirectos son: deterioro de la cantidad y calidad del agua, la contaminación atmosférica, y cambios en la agricultura y en los ecosistemas, con desplazamiento de insectos vectores de enfermedades[10].

Obviamente, todo ello puede tener influencia sobre la salud humana, pero en la presente tesis doctoral nos centraremos en las olas de calor.

1.1.2 Ola de calor y otros conceptos relacionados

Existen varios modos de definir una ola de calor, lo cual puede tener gran impacto en la evaluación de los efectos de la misma sobre la salud[11].

El proyecto EuroHEAT, que estudió el impacto de las olas de calor sobre la mortalidad en 9 ciudades europeas (entre ellas Barcelona) durante el periodo 1990-2004 definió ola de calor como un periodo de 2 o más días en que la Tª aparente máxima excede el percentil 90 de la distribución mensual o bien la Tª mínima excede el percentil 90 y la Tª aparente máxima excede el valor medio mensual[12] (ver Índice de sensación térmica por calor).

Wang et al en Estados Unidos definieron ola de calor como un periodo de 2 o más días con Tª media superior al percentil 97 del territorio estudiado[13].

The Lancet Commission en su informe sobre salud y cambio climático de 2015 definió ola de calor como un periodo de 5 días consecutivos de Tª nocturna mínima 5 o más grados por encima del patrón de Tª mínima observado previamente[10].

En España, según la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) se entiende por ola de calor un período de tres o más días consecutivos de tiempo excesivamente cálido, que puede ser también excesivamente húmedo; pero los umbrales de Tª han cambiado a lo largo del tiempo y varían provincia a provincia. Por otra parte, la AEMET y el SMC utilizan criterios diferentes para establecer el umbral de Tª crítica.

Así, la AEMET considera ola de calor a un episodio de al menos tres días consecutivos en que, como mínimo, el 10% de las estaciones registran Tª máxima por encima del percentil 95 de su serie de temperaturas máximas diarias de los meses de julio y agosto del periodo entre 1971 y 2000. Los tres factores que determinan su intensidad son las temperaturas alcanzadas, su duración y el territorio afectado[14].

En cambio, el SMC considera ola de calor, una temperatura superior al percentil 98 de la temperatura máxima diaria para un observatorio determinado, durante 3 o más días consecutivos. Cuando dos olas de calor se separan por un solo día se considera una única ola[15].

Esta discordancia en el percentil utilizado para la definición da lugar a que mientras para la AEMET la Tª máxima umbral de Barcelona es de 32ºC, para el SMC lo es de 33,1ºC.

Otros conceptos que es necesario conocer, son:

- **Temperatura máxima extrema**: temperatura superior al percentil elegido por cada institución (90, 95 o 98) de la temperatura máxima diaria para un observatorio determinado.

- **Noche tropical**: temperatura mínima igual o superior a 20ºC.

- **Noche tórrida:** temperatura mínima igual o superior a 25ºC.

- **Índice de sensación térmica por calor:** es una medida del efecto combinado de la temperatura ambiente y la humedad relativa del aire, que indica el nivel del calor que se siente cuando la humedad relativa (HR) se suma a la temperatura real. Proporciona una descripción de la manera en que el cuerpo humano percibe la temperatura y ayuda a valorar la mayor dificultad que tiene el organismo para disipar calor mediante la evaporación de sudor sobre la piel, por efecto de la humedad ambiente[16].

La aplicación de la fórmula correspondiente nos da como resultado una **temperatura aparente** o **sensación térmica por calor:**

$$STC = -8{,}78469476 + 1{,}61139411 \cdot T + 2{,}338548839 \cdot HR - 0{,}14611605 \cdot T \cdot HR - 0{,}012308094 \cdot T^2 - 0{,}016424828 \cdot HR^2 + + 0{,}002211732 \cdot T^2 \cdot R + 0{,}00072546 \cdot T \cdot HR^2 - 0{,}000003582 \cdot T^2 \cdot HR^2$$

Donde STC es el Índice de Sensación Térmica por calor, T es la temperatura del aire ambiente en grados centígrados y HR es la humedad relativa del aire en %.

Cuando la HR es superior al 40% y la Tª real superior a 27ºC, la Tª aparente es superior a la real. A modo de ejemplo, con Tª real de 30ºC y HR de 75%, la Tª aparente resultante es de 36ºC. Este nivel de HR no es excepcional en Barcelona[17].

Así pues, es obvio que las diferencias entre los percentiles utilizados pueden ser importantes y que el hecho de utilizar la Tª real o aparente y la máxima, media o mínima, también puede dar lugar a diferencias en la consideración de existencia o no de riesgo para la salud de una determinada población, mientras que el número de días calurosos que se consideren necesarios para la definición parece menos relevante, tal como se ha comprobado en un reciente metaanálisis[18].

1.1.3 Olas de calor en el mundo

Son varias las referencias de olas de calor que han incidido de forma directa sobre una mayor mortalidad en la población, tanto en Europa[19,20] (en Marsella en 1983 con 4000 fallecimientos; en Atenas en 1987 con 2000 fallecimientos; en Bélgica en 1994 con 1226 fallecimientos y en el Reino Unido en 1995 con 619 fallecimientos), como en los EEUU, con más de 7000 fallecimientos atribuidos a olas de calor entre 1979 y 1997[21].

En la primera década del siglo XXI las olas de calor han aumentado en frecuencia, intensidad y duración[22,23] y en Estados Unidos se atribuye a las olas de calor un sobrecoste en salud de 5000 millones de dólares[24].

En Europa, el verano de 2003 superó los datos hasta entonces registrados, con el récord de temperaturas en 500 años, causando más de 70000 fallecimientos relacionados con el calor[25,26]. Esta ola tuvo especial repercusión en Francia[27], donde se vieron desbordados los recursos sanitarios disponibles, con una estimación de unas 15000 defunciones durante la primera quincena de agosto, un tercio de ellas por golpe de calor y más de la mitad antes de llegar al hospital[28-30]. Ello puso de manifiesto la falta de preparación de los sistemas de salud ante este fenómeno[31], siendo el ejemplo más importante del riesgo para la salud relacionado con temperaturas ambientales persistentes y anormalmente elevadas.

Otros países del continente europeo también se vieron afectados; así, en el Reino Unido el incremento de fallecidos fue de 1045, en Portugal de 1316, en los Países Bajos entre 1000 y 1400 y en Italia 4175 defunciones entre las personas mayores de 65 años[32,33].

Posteriormente, la ola de calor más grave tuvo lugar en Rusia durante los meses de julio y agosto de 2010 resultando en 11000 muertes adicionales respecto a los mismos meses de 2009[33].

1.4 Olas de calor en España

En verano de 1876 tuvo lugar una gran ola de calor que afectó a la Península Ibérica y parte de Europa, la más importante del siglo XIX, alcanzando 36,2ºC en Barcelona el día 28 de julio; ya entonces se atribuyeron varias muertes al exceso de calor[34]. Las posteriores olas de calor ocurridas durante el siglo XX superaron las temperaturas registradas entonces.

La gran ola de calor acaecida en Europa durante el verano de 2003 afectó también a la Península Ibérica; el balance estimado por el Ministerio de Sanidad y Consumo sobre el impacto de las elevadas temperaturas ambientales registradas durante julio y agosto de 2003, fue de 59 fallecidos por golpe de calor y 82 por descompensaciones de enfermedades subyacentes, pero datos publicados posteriormente estiman la sobremortalidad del periodo comprendido entre el 1 de junio y el 31 de agosto de 2003 en 3166 defunciones en España (exceso de mortalidad del 8%)[35].

En Cataluña, entre el 3 y el 16 de agosto, la mortalidad superó en un 53% a la de las mismas semanas del año anterior, observándose también un aumento del 7,5% en el

número de ingresos hospitalarios no programados, concentrado en el periodo del 7 al 20 de agosto coincidiendo con el aumento de Tª más elevado y sostenido; concretamente en Barcelona, la mortalidad de las personas mayores de 65 años se incrementó en un 35,7% durante ese periodo[36] y un total de 665 defunciones fueron directamente relacionadas con el aumento sostenido de temperatura, lo que significa un exceso de mortalidad del 16,59%[35].

En el Servicio de Urgencias del Hospital Clínic de Barcelona durante los meses más cálidos del 2003 se estimó un incremento general del 11% en el número de ingresos comparándolos con el 2002[37].

Existen diferencias importantes según autores en los cálculos de exceso de mortalidad relacionada con el calor, debido a diferencias metodológicas, pero los epidemiólogos vincularon de forma directa la incidencia de una mayor mortalidad al calor, y concluyeron que la mortalidad del verano del 2003 fue superior a la de los 13 años precedentes, siendo un 15 % mayor de lo esperado entre los mayores de 65 años y afectando especialmente a personas de > 75 años y mujeres; los factores pronósticos fueron el grado de dependencia, el aislamiento social y la preexistencia de enfermedades crónicas. En la ciudad de Barcelona, el exceso de mortalidad osciló entre 410 y 665 fallecimientos, según el método utilizado para su cálculo; una vez más, fueron factores de riesgo la edad, ser mujer y también un bajo nivel socioeconómico[35,38].

Desde entonces ha habido en España olas de calor casi todos los años y algunos años más de una. Se ha podido constatar, tal como se preveía, un incremento en la intensidad, duración y número de olas de calor durante los meses de verano.

Se considera que los cuatro valores que caracterizan una ola de calor son: su duración, el número de provincias afectadas, la temperatura máxima de la ola (media de las temperaturas máximas de las estaciones para el día más cálido) y la anomalía de la ola (media de la diferencia entre la anomalía máxima de las temperaturas registradas durante la ola con respecto a su temperatura umbral). En la tabla 1 se muestran las olas de calor acontecidas en España entre 2003 y 2016 y sus características[14].

Tabla 1. *Olas de calor en la Península, Baleares, Ceuta y Melilla desde 2003 hasta 2016.*

Año	Inicio-Fin	Duración (días)	Anomalía de la ola (ºC)	Tª máxima de la ola (ºC)	Provincias afectadas
2003	20/06 - 23/06	4	2,2	36,1	17
2003	30/07 - 14/08	16	3,7	37,2	38
2004	27/06 - 29/06	3	1,4	38,4	17
2004	24/07 - 27/07	3	2,7	40,0	10
2005	14/07 - 17/07	4	2,3	36,8	18
2005	05/08 - 08/08	4	2,8	38,9	19
2006	24/07 - 26/07	3	2,0	35,3	9
2006	04/09 - 06/09	3	2,6	36,5	15
2007	28/07 - 31/07	4	1,9	39,4	11
2008	03/08 - 05/08	3	1,5	36,9	17
2009	16/08 - 20/08	5	1,8	35,9	15
2011	25/06 - 27/06	3	1,6	37,8	15
2011	19/08 - 21/08	3	2,3	37,1	19
2012	24/06 - 28/06	5	2,1	38,3	25
2012	08/08 - 11/08	4	3,7	39,5	40
2012	17/08 - 23/08	7	2,8	36,2	30
2013	05/07 - 09/07	5	2,4	37,7	13
2015	27/06 - 22/07	26	3,4	37,6	30
2015	27/07 - 29/07	3	2,3	38,7	10
2016	17/07 - 19/07	3	3,5	37	20
2016	26/07 - 28/07	3	1,3	37	13
2016	22/08 - 25/08	4	1,8	35,9	11
2016	03/09 - 07/09	4	3,3	38,6	23

ºC: Grados centígrados; Tª: Temperatura

Destacan los años 2003 y 2015 por ser en el primer caso el verano en el que se registró la segunda ola de calor más larga con 16 días y miles de víctimas mortales repartidas por gran parte de Europa y el segundo por ser la ola de calor más larga en los años considerados, 26 días, superando en 10 días a la de 2003. Asimismo, resulta destacable el año 2012 por el gran número de provincias afectadas, con 40, y de nuevo 2003, con 38 provincias. Por último, hay que destacar el hecho de que en 2016 hubo 4 episodios de ola de calor, por primera vez en lo que va de siglo.

1.1.5 Efectos directos del calor sobre la salud

Los efectos directos del calor excesivo sobre la salud humana son difíciles de evaluar, sobre todo en relación con el golpe de calor que resulta infradiagnosticado en los Servicios de Urgencias hospitalarios, dado que su diagnóstico es exclusivamente clínico[39,40]. Por consiguiente, los datos sobre la casuística de esta patología son poco

fiables. Sin embargo, la relación entre las temperaturas altas extremas y la morbimortalidad está bien establecida[41] y se considera que el exceso de mortalidad asociado al calor excesivo se halla entre un 12 y un 40% en los países desarrollados. Decenas de estudios han descrito mayor número de consultas a los servicios de urgencias e incrementos de mortalidad y hospitalizaciones asociados al ascenso de la temperatura ambiental[42,43]. Además, la muerte de causa cardiovascular, considerada la más frecuente durante una ola de calor, se produce en muchos casos antes de llegar al hospital[44], aunque un estudio realizado recientemente en Cataluña no halló aumento del número de ingresos de causa cardiovascular durante las olas de calor[45]. El riesgo de fallecer durante una ola de calor se multiplica aproximadamente por 6 en las personas encamadas, y por 3 para aquéllas que no salen de casa a diario o con limitaciones para el autocuidado; también padecer enfermedades psiquiátricas, cardiovasculares o respiratorias aumenta este riesgo[46].

Previsiblemente, el calentamiento global intensificará este problema, de forma que los modelos climáticos pronostican aumentos de temperatura relevantes en el área mediterránea experimentando subidas más altas que la media global y un incremento de la frecuencia, intensidad y duración de las olas de calor[47]. Se estima que, en Barcelona, las olas de calor se cuadruplicarán en frecuencia y serán más prolongadas. Un estudio sobre mortalidad atribuible a Tª extrema en todas las capitales de provincia de España durante un periodo de 10 años (2000-2009) determina que en Barcelona se producen 25 defunciones atribuibles relacionadas con el calor por cada día de Tª extrema, muy por encima de la segunda ciudad, que es Madrid con 11, y de la media española que es de 3 defunciones por día de Tª extrema[48]. Además, el envejecimiento de la población incrementará el número de personas vulnerables y las muertes anuales atribuibles al calor pueden multiplicarse por cinco en 2025 y por diez en 2050[49]. Por otra parte, cuando a una ola de calor se suman altos niveles de contaminación atmosférica se ha observado un mayor incremento de mortalidad[50].

Así pues, el cambio climático se considera la amenaza para la salud global más importante del siglo XXI[51], pero a la vez, su abordaje es la gran oportunidad para la salud global de este siglo[10].

1.2 TERMORREGULACIÓN HUMANA

Llamamos termorregulación a la respuesta fisiológica a los estímulos térmicos externos e internos. Para mantener la temperatura corporal en el rango fisiológico es imprescindible que el calor sea disipado a la misma velocidad en que es producido o absorbido.

El calor corporal es producido por el metabolismo celular y puede también ser obtenido del ambiente. En reposo, la mayor parte de producción de calor proviene de la actividad metabólica del hígado, mientras con el ejercicio o los escalofríos, la principal fuente de calor es el músculo. En ambiente neutro, el metabolismo humano produce más calor del necesario[52].

La eliminación de calor se produce por cuatro mecanismos:

- Radiación, por emisión de calor hacia otros cuerpos, sin contacto directo con ellos.
- Convección, por transferencia de calor por movimiento de líquido o gas a través de la piel, (aumento de flujo sanguíneo hacia la piel).
- Conducción, por contacto con superficies más frías.
- Evaporación, que se produce a través del sudor y, en menor medida, el tracto respiratorio.

Habitualmente, los 2 primeros son los más importantes, representando el 75% de la pérdida de calor; la evaporación, que en reposo representa el 25% de la pérdida de calor, adquiere importancia cuando aumenta la actividad física y cuando la temperatura ambiente aumenta, pudiendo llegar a ser el mecanismo predominante; el aumento de la humedad relativa del aire dificulta la evaporación y puede llegar a impedirla cuando es superior al 75%[53,54]. La conducción tiene siempre un papel menor.

En condiciones normales, la temperatura corporal está fundamentalmente bajo el control del hipotálamo anterior preóptico, que regula la pérdida y ganancia de calor, mediante el proceso de termorregulación, que consta de 3 fases:

1. Sensado térmico aferente: las fibras C amielínicas transmiten los estímulos térmicos desde la piel hasta la médula espinal (vías aferentes termoceptivas). Las fibras nerviosas responsables de la sensibilidad térmica ascienden de modo principal por el tracto espinotalámico lateral hasta el núcleo supraóptico y el hipotálamo anterior. También hay sensores centrales en vísceras abdominales, torácicas, médula espinal y encéfalo. Los receptores pueden ser físicos y químicos; los físicos son sensibles a variaciones de temperatura local mientras que los químicos son sensibles a ciertas moléculas que podemos clasificar en pirógenos y criógenos, y a su vez pueden ser endógenas o exógenas.

2 Procesamiento por el centro de integración: constituido por la ya mencionada región preóptica, una zona del hipotálamo posterior, el sistema límbico y la sustancia reticular. Integra todas las aferencias térmicas, tanto nerviosas como de la sangre que irriga el *organum vasculosum* de la lámina terminal, una red de capilares de gran calibre situada en torno a los centros reguladores hipotalámicos y que carece de barrera hematoencefálica.

El revestimiento endotelial de estos vasos parece elaborar metabolitos del ácido araquidónico, en especial prostaglandina E2, cuando está expuesto a pirógenos circulantes. Las prostaglandinas atraviesan la barrera hematoencefálica, difunden hacia el núcleo preóptico y el hipotálamo anterior y regulan el termostato a un nivel más alto.

3 Respuesta eferente a través del sistema simpático (vías eferentes termoefectoras), que pondrá en marcha mecanismos de termogénesis o de termolisis.

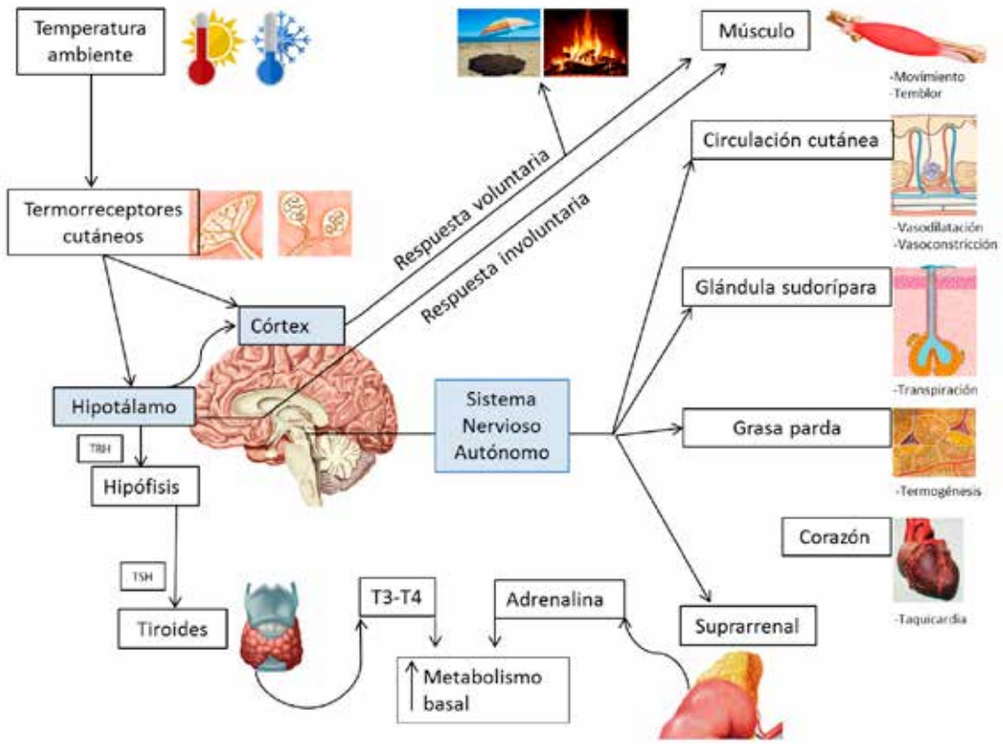
La termogénesis se producirá mediante aumento de la tasa metabólica, aumentando secreción de tiroxina y cortisol, liberación de catecolaminas, contracción involuntaria del músculo esquelético (tiritona) y aumento de lipolisis.

La termolisis consiste en vasodilatación cutánea, formación de sudor e inhibición del tono muscular. Los cambios del tono vasomotor controlados por vía simpática producen vasodilatación cutánea y derivación de sangre lejos del hígado y de la circulación esplácnica. La vasodilatación cutánea aumenta el volumen minuto y facilita la transferencia de calor desde las vísceras y el músculo hasta la piel, órgano clave en la disipación de calor en relación a la temperatura, humedad y velocidad del aire ambiente.

La respuesta conductual humana forma parte de esta vía eferente y es fundamental para compensar los cambios de temperatura; así, por ejemplo, buscamos refugio y nos abrigamos ante disminución de temperatura y, al contrario, ante aumentos de temperatura nos movemos a ambientes más frescos, nos quitamos ropa, etc., y limitamos la actividad física[55]. Esto tiene especial relevancia durante la práctica de ejercicio en ambiente caluroso, donde la reducción voluntaria del esfuerzo para atenuar el aumento de la Tª corporal es una conducta termorreguladora básica[56].

La figura 4 representa este proceso de forma esquemática.

Figura 4. Representación esquemática de la termorregulación humana



Otro aspecto importante es la aclimatación, que consiste en la capacidad del organismo para mejorar la respuesta y tolerancia al estrés térmico a lo largo del tiempo, poniendo en marcha cambios fisiológicos en respuesta a variaciones sostenidas de la temperatura. La aclimatación ante un incremento sostenido de la temperatura es lenta y requiere de 1 a 2 semanas; consiste en aumento de la producción de sudor, disminución de la concentración de sodio en el sudor, aumento de secreción de ADH, STH y aldosterona y, a nivel cardiovascular, aumento del volumen plasmático y el volumen sistólico y disminución de la frecuencia cardíaca[53,57].

1.3 FIEBRE versus HIPERTERMIA

La fiebre y la hipertermia pueden ser definidas como una elevación de la temperatura corporal por encima de su valor normal de 37°C y de su variación circadiana. En la fiebre, se produce un incremento del termostato hipotalámico, generalmente debido a pirógenos, mientras que en la hipertermia el termostato se mantiene estable, fracasando los mecanismos de disipación de calor.

En la fiebre, una vez se eleva el termostato, los mecanismos de termorregulación funcionan con normalidad para conseguir ganancia de calor, redirigiendo el flujo sanguíneo de la piel al área esplácnica, lo que produce sensación de frío, aumentando la producción de calor muscular con temblor o escalofríos y, entre otros fenómenos, cambiando la respuesta conductual abrigándose más. Estos fenómenos se mantienen hasta que la temperatura de la sangre que irriga el hipotálamo iguala la temperatura del termostato; alcanzado ese punto, el equilibrio de la termorregulación se mantiene de forma fisiológica hasta que la temperatura de termostato baje ya sea por disminución de concentración de pirógenos o por cualquier otra causa; se iniciará entonces un proceso de pérdida de calor: sudoración, vasodilatación cutánea, etc.

Al contrario, en la hipertermia se produce un aumento incontrolado de la temperatura corporal que supera la capacidad de eliminar calor, sin que cambie el punto de ajuste del termostato. En el origen de la hipertermia no participan moléculas pirógenas, sino que los mecanismos principales son la exposición a calor exógeno y la producción de calor endógeno[58,59].

Así pues, podríamos decir que "Si la fiebre es un mecanismo de supervivencia, la hipertermia lo es de daño y muerte"[60]. En la tabla 2 podemos ver las diferencias fundamentales entre fiebre e hipertermia.

Tabla 2. *Características diferenciales entre fiebre e hipertermia*

	FIEBRE	HIPERTERMIA
Punto de ajuste del termostato hipotalámico	Elevado	Normal
Mecanismos de control de Tª	Conservados	Alterados
Causa	Exposición a pirógenos	La producción de calor excede la capacidad de disipación

Tª: Temperatura

La hipertermia, por lo general, se refiere a un grupo de enfermedades caracterizadas por una producción excesiva de calor, reducción en la disipación y pérdida de la termorregulación. Por el contrario, la fiebre se debería a un proceso inflamatorio donde la elevación de la temperatura corporal se origina por pirógenos endógenos (interleuquinas, TNF) o exógenos (microorganismos y sus toxinas).

La hipertermia puede ser inducida por exposición al calor ambiental, trastornos metabólicos, medicamentos y lesiones del SNC. En la tabla 3 podemos ver las causas más frecuentes de fiebre e hipertermia.

Tabla 3. *Causas más frecuentes de fiebre e hipertermia*

FIEBRE	HIPERTERMIA
Infección	Exposición ambiental / Golpe de calor
Traumatismo	Hipertermia maligna
Reacción a fármacos	Síndrome neuroléptico maligno
Reacción transfusional	Síndrome serotoninérgico
Conectivopatías	Tirotoxicosis / Feocromocitoma
Neoplasias	Catatonia *laetalis*
Enfermedades metabólicas hereditarias	Lesión Sistema Nervioso Central

1.4 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CALOR. DEFINICIONES

El denominador común en los trastornos por calor es la exposición a temperaturas ambientales elevadas, que dificultan la disipación de calor por radiación y convección; además, la elevación de la humedad relativa del aire dificulta la disipación por evaporación. En estas circunstancias, cualquier trastorno subyacente que disminuya la capacidad de disipación de calor puede hacer que los mecanismos de enfriamiento se vean superados, conduciendo al daño de los tejidos por calor[61].

Existen varios síndromes relacionados que podríamos agrupar como patología por calor que, en relación a la alteración de la termorregulación y atendiendo a la gravedad, se clasifican en síndromes menores y síndromes mayores[39].

Síndromes menores de exposición al calor:

- **Edemas por calor:** por vasodilatación periférica y dificultad de retorno venoso.
- **Tetania por calor:** secundaria a hiperventilación.
- **Estrés por calor:** sensación de disconfort asociada generalmente a esfuerzo físico con exposición a calor ambiental.
- **Calambres por calor:** contracturas musculares espasmódicas, involuntarias y dolorosas, sin otros signos de enfermedad, relacionadas con ejercicio físico en ambiente caluroso.
- **Síncope por calor:** pérdida transitoria de conciencia, generalmente al finalizar un ejercicio intenso, producida por disminución del retorno venoso. La temperatura corporal puede ser normal o muy poco elevada y tras la recuperación de conciencia no hay síntomas neurológicos. Cuando no va asociado a ejercicio, suele ocurrir por falta de aclimatación a temperaturas elevadas.
- **Agotamiento por calor:** enfermedad leve a moderada secundaria a depleción de agua y sal, caracterizado por cefalea, ansiedad, astenia, vómitos, sudoración, taquicardia, taquipnea e hipotensión ortostática. La temperatura corporal puede ser normal o ligeramente aumentada pero nunca > 40 ºC y los síntomas neurológicos son leves.

Todas estas formas menores pueden evolucionar a golpe de calor.

Síndromes mayores de exposición al calor:

- **Golpe de calor:** Temperatura corporal central por encima de 40ºC, o evidencia de enfriamiento previo a la medición de Tª, asociado a alteración del sistema nervioso central (SNC) en forma de estupor o coma (también alteración de conducta, confusión o delirio) en el contexto de un calentamiento ambiental donde el calor no puede disiparse.

Existen 2 tipos de golpe de calor:

- **Golpe de calor clásico:** que afecta a individuos con enfermedades crónicas subyacentes con alteración de la termorregulación en un entorno caluroso. Estas enfermedades crónicas son diversas e incluyen patología cardiovascular, trastornos psiquiátricos o neurológicos, obesidad, anhidrosis, edades extremas y uso de fármacos (pe anticolinérgicos, diuréticos) o drogas (pe anfetaminas, cocaína). También se conoce como golpe de calor pasivo.
- **Golpe de calor por ejercicio:** que ocurre en personas jóvenes, sanas, que practican un ejercicio extenuante durante periodos prolongados de tiempo con una temperatura ambiental y grado de humedad elevados. Llamado también golpe de calor activo.

1.5 GOLPE DE CALOR

1.5.1 Perspectiva histórica

Ya en tiempos del emperador romano Augusto, se describió una enfermedad que afectó a las tropas romanas enviadas a la conquista de la península de Arabia en el año 25 A.C., diferente a las demás enfermedades conocidas, que afectaba fundamentalmente a la cabeza, que mataba a la mayoría de los afectados, de la que no se disponía de tratamiento y que se atribuyó al sol, el desierto y el agua; esta "nueva" enfermedad acabó con 2/3 de la tropa sin haber participado en batalla alguna[62].

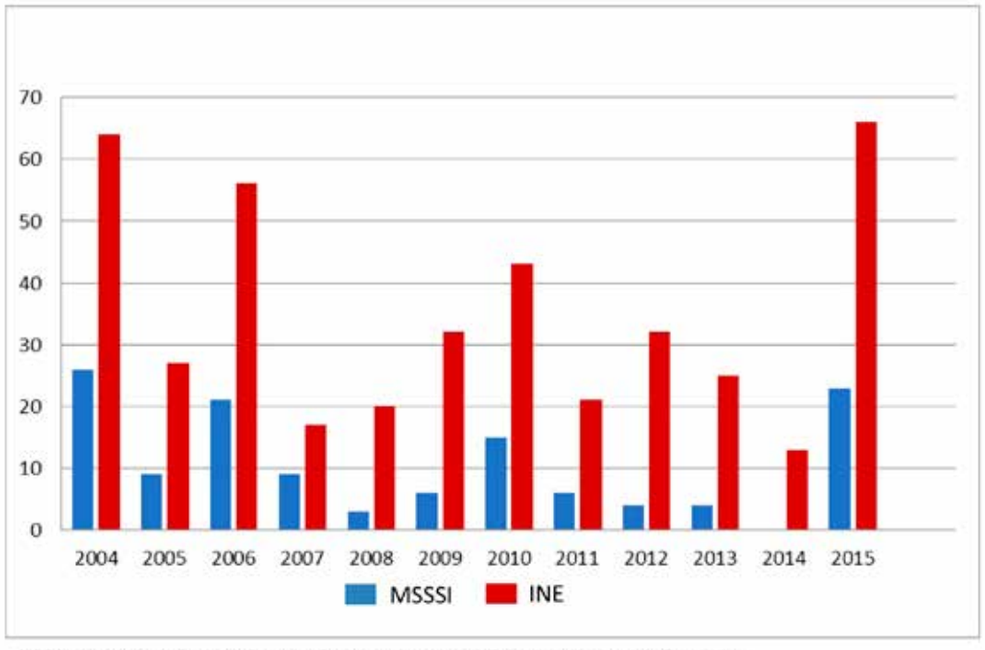
Pero la primera referencia al golpe de calor en la literatura médica indexada data de 1887, cuando GD Hunter publicó en The Bristish Medical Journal su experiencia durante el verano de 1886, cuando atendió a 48 hombres con golpe de calor, de los que 25 fallecieron, además de un gran número de casos de fiebre autolimitada tras exposición al sol, mientras ejercía como médico de las tropas inglesas situadas en Assouan durante la guerra del ejército anglo-egipcio contra Sudán. En él proponía que las cabañas que alojasen a los soldados deberían construirse de modo que permitieran la circulación de aire y con doble techo como medida aislante y consideraba necesario disponer de gran cantidad de hielo, como un requisito imprescindible para el manejo de estos pacientes[63].

Ya en el siglo XX, hallamos series amplias en relación a sendas olas de calor acaecidas en EEUU, como la de 1916 en Chicago, con 158 casos[64] y la de Cincinnati en 1936 con 44 casos[65] y 100 casos en San Louis observados en 3 años[66] y posteriormente, en 1980 de nuevo en San Louis, en cuyo hospital se diagnosticaron 81 casos de golpe de calor[67], y en 1995 en Chicago, donde en una semana de julio atendieron a 58 pacientes[68] con diagnóstico de golpe de calor y se estimó que 437 personas fallecieron en relación a la misma[69]. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones de esa época provienen de Arabia Saudí, donde tienen una gran experiencia debido al gran número de musulmanes que realizan la peregrinación a La Meca, que alcanza los 2 millones de personas anuales concentradas en poco más de una semana[70-74].

Durante la última década del siglo XX, hay en España 4 publicaciones con series de casos, todos ellos de la comunidad de Andalucía, con 78 casos en Sevilla, 21 en Córdoba, 4 en Almería y 7 en Granada[75-78] y una quinta publicación con 15 casos de GCE a lo largo de 8 años, atendidos en un hospital militar[79].

La incidencia exacta de GC en España durante lo que va de siglo XXI es desconocida, y ejemplo de ello es la diferencia en el número de fallecimientos atribuibles a GC según los datos provengan del Ministerio de Sanidad (MSSSI) o del Instituto Nacional de Estadística (INE)[80], como podemos ver en la figura 5.

Figura 5. Defunciones atribuibles a GC en España entre 2004 y 2015 según datos del MSSSI (casos notificados) y datos del INE (certificados de defunción)



MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; INE: Instituto Nacional de Estadística

1.5.2 Fisiopatología

Aunque se conocen los factores predisponentes para sufrir un GC (Tabla 4), el por qué en algunos sujetos la exposición al calor evoluciona a GC y en otros no, es desconocido. Numerosas patologías dificultan la disipación de calor o la adaptación cardiovascular al mismo, así como múltiples medicamentos que disminuyen la capacidad de sudar o con efecto anticolinérgico se hallan implicados en los casos de GC (Tabla 5), pero ello no explica suficientemente el por qué no todos los individuos responden igual frente al calor extremo.

Tabla 4. *Población de riesgo ante una ola de calor*

Ancianos (> 75 años)
Personas frágiles con discapacidad o limitación de movilidad
Personas en situación social desfavorable (pobreza, vivir solo)
Personas que realizan actividad física intensa
Personas que permanecen o realizan actividad física al aire libre
Recién nacidos
Personas con comorbilidades • Cardiovascular • Diabetes • Respiratoria • Renal • Neurológica: Parkinson, Demencia • Psiquiátrica • Obesidad
Personas que toman medicación con efecto sobre SNC
Uso de drogas psicoactivas o alcohol

Tabla 5. *Fármacos y tóxicos que aumentan el riesgo de Golpe de Calor*

Antipsicóticos
Anticolinérgicos
Antiepilépticos (Topiramato y Zonisamida)
Serotoninérgicos
Diuréticos
Betabloqueantes
Hipotensores
Antihistamínicos
Anfetaminas
Alcohol
Cocaína

1.5.2.1 Respuesta de fase aguda

Como se ha descrito anteriormente, la adaptación cardiovascular para conseguir la regulación de la temperatura consiste en un aumento del gasto cardíaco que va principalmente dirigido a la piel para conseguir intercambio de calor en la superficie corporal; ello conlleva disminución de la perfusión en el área esplácnica, la cual, unida a la citotoxicidad por calor, activa una cascada de reacciones intracelulares de protección y reparación celular conocida como respuesta de fase aguda.

Se entiende como respuesta de fase aguda a la reacción que involucra células endoteliales, leucocitos y células epiteliales que protegen contra la lesión tisular y promueven la reparación celular. El proceso se inicia con la producción de *heat shock proteins* (HSP) o proteínas involucradas en la adaptación al calor, familia de chaperonas que regulan la reacción tisular frente a estresores potencialmente letales tales como calor, isquemia, hipoxia, estrés oxidativo y otros. Las HSP intracelulares tienen un efecto protector, el cual se ejerce por varios mecanismos: a) evitando la desintegración de las proteínas desnaturalizadas y asistiendo a la recuperación de su configuración nativa; b) atenuando la pérdida de la integridad de la barrera epitelial evitando la fuga de endotoxinas a través de la pared intestinal; c) atenuando la hipotensión arterial para disminuir isquemia cerebral y el daño neuronal consiguiente; y d) interfiriendo en el estrés oxidativo, bloqueando la vía apoptótica de señalización celular. Por el contrario, las HSP extracelulares o unidas a la membrana parecen inducir liberación de citoquinas y apoptosis[81-83].

Varios investigadores han estudiado la relación entre HSP y respuesta al calor, habiendo hallado niveles elevados de HSP (concretamente HSP70) en estado de aclimatación al calor y en voluntarios sanos sometidos a temperatura corporal > 39°C, así como en pacientes con GC, respecto a pacientes sépticos y a un grupo control[84]; el aumento de expresión de HSP27 y HSP70 disminuye el daño hepático en el GC experimental[85] y se ha observado que la inducción de HSP70 protege frente a la trombosis[86]. Los sujetos sanos sometidos a calor ambiental presentan elevación de HSP70, mientras que los pacientes con GC no lo hacen, habiendo hallado en éstos autoanticuerpos antiHSP70[87]. También la sobreexpresión de HSP72 ha mostrado efecto protector en modelos experimentales de GC, sus niveles se elevan de forma proporcional a la intensidad del estrés por calor ambiental[88-90] y sus niveles plasmáticos aumentan durante el ejercicio en el ser humano[91].

Así, se cree que la existencia de polimorfismos genéticos relacionados con los genes que controlan la actividad de citoquinas, proteínas de coagulación y HSP explicaría la variabilidad en la respuesta a la exposición al calor[40,92]. Especialmente, en el GC por ejercicio, investigaciones recientes demuestran similitudes genéticas y en los test de contractura muscular *in vitro*, entre estos pacientes y aquéllos que tienen susceptibilidad para hipertermia maligna, en la que se han hallado mutaciones en el gen RYR1 (receptor de ryanodino) presente en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético y principal mediador de la liberación celular de calcio; también se ha observado esta mutación en algunos pacientes afectos de GCE[93-95].

1.5.2.2 Fracaso de la termorregulación

El estrés por calor implica pérdida de fluidos por la sudoración que puede llevar a deshidratación; si no hay reposición de fluidos desencadenará bajo gasto por hipovolemia. También hay paso de líquido del espacio intravascular al intersticial. Esta reducción en el volumen sanguíneo total sumada al aumento de flujo sanguíneo cutáneo potencia el colapso cardiovascular, perdiendo la capacidad de transferir calor a la superficie corporal, lo que lleva a un mayor aumento de la temperatura corporal, acelerando el proceso y la progresión a golpe de calor. Se ha sugerido que la termorregulación se puede mantener mientras el flujo sanguíneo cutáneo sea < 30% del gasto cardíaco. Durante la hipertermia la sangre pasa de la circulación mesentérica a la piel o al músculo (ejercicio) llevando a un aumento de permeabilidad intestinal. La hipoperfusión esplácnica favorece el metabolismo anareobio, mala metabolización del ácido láctico en el hígado y acidosis sistémica.

El daño de la membrana celular permite el paso de endotoxinas al torrente sanguíneo pudiendo producir un síndrome de shock mediado por endotoxinas. En situación de estrés por calor, la disminución del flujo portal junto con la alteración de la función hepatocelular reduce significativamente la capacidad de eliminar endotoxinas. La endotoxemia resultante induce un incremento en la producción y liberación de citoquinas que conlleva liberación de factores vasoactivos endoteliales, como óxido nítrico y endotelinas. Se ha implicado la traslocación bacteriana y de endotoxinas en el desarrollo de disfunción multiorgánica secundario a hipertermia[96,97].

Además, el estrés por calor aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con extravasación de sustancias que causan edema vasogénico; la liberación de pirógenos endógenos también obstaculiza las funciones de termorregulación. Chen et al hallaron, en el hipotálamo de ratones sometidos a GC, elevación de marcadores de daño e isquemia celular, enzimas prooxidantes, citoquinas proinflamatorias, y apoptosis, necrosis y autofagia, proponiendo que el daño hipotalámico sería el origen del cuadro del GC a través del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal[98].

En el ser humano, la muerte celular se produce con Tª alrededor de 41ºC; la energía térmica requerida para ello es similar a la necesaria para la desnaturalización de las proteínas, lo que sugiere que la muerte celular inducida por hipertermia sería se-

cundaria a su efecto sobre la estructura de las proteínas; dado que existe disfunción orgánica con Tª inferior a 41ºC, es probable que grados menos intensos de hipertermia produzcan alteraciones de la estructura y función celular con un grado variable de reversibilidad[83,99].

El deterioro de la energía celular total induce una cascada metabólica que lleva a daño celular irreversible. Estos hallazgos llevan a la hipótesis de que la depleción de energía celular contribuye a la fisiopatología del GC; así, la acidosis láctica resultante estimula la bomba de Na^+-K^+ ATP-dependiente, la cual produce más calor y en combinación con la función respiratoria mitocondrial deprimida reduce los niveles de energía celular. La depleción de ATP conlleva acúmulo de Ca^{++} intracelular, lo que junto al acúmulo de ácido láctico forma un círculo vicioso que acaba con hipoxia celular y necrosis.

El flujo de K^+ a través de la membrana celular está mediado por varios mecanismos temperatura-dependientes y durante la hipertermia hay una pérdida neta de K^+ intracelular y su correspondiente aumento de K^+ extracelular e intravascular; también se produce un aumento neto de Ca^{++} intracelular por activación de varios sistemas de transporte. Varios de los cambios iónicos intracelulares que ocurren en la hipertermia están mediados por inhibición del mecanismo de intercambio de Na^+-H^+, cambios en la conductancia de la membrana y con la activación de la bomba de Na^+-K^+-ATP-asa.

En resumen, el estrés por calor llevado más allá de la fase "compensable" disminuye de forma importante la presión venosa central y ello aumenta aún más la temperatura central. El fallo circulatorio que acompaña el fracaso de la termorregulación es agravado por endotoxemia, la cual estimula el incremento en la producción de citoquinas inflamatorias que a su vez inducen hipotensión, más colapso circulatorio y nuevo aumento en la temperatura central.

La combinación de fallo circulatorio que lleva a disfunción multiorgánica y disfunción de sistema nervioso central (SNC) es característica del GC, siendo la hipertermia y la disfunción de SNC requisitos imprescindibles para el diagnóstico. La hipertermia severa es el *trigger* para el GC, pero la muerte se produce por fracaso multiorgánico, que, a su vez, se produce por el daño térmico directo sobre los tejidos y la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) que éste genera[55,100].

1.5.2.3 Papel de los mediadores inflamatorios

La inflamación es la respuesta al daño tisular provocado ya sea por agentes físicos o por patógenos, caracterizada por un incremento en el flujo sanguíneo hacia la zona afectada, aumento de permeabilidad capilar con salida de grandes moléculas fuera del lecho vascular y migración de leucocitos hacia los tejidos circundantes[101].

La inflamación aguda se inicia de forma rápida (de segundos a minutos) y dura relativamente poco (de minutos a días). Las alteraciones que se producen en las fases iniciales del proceso inflamatorio vienen vehiculadas por la aparición de citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión y otras proteínas. Aunque la fuente principal de estas moléculas son los linfocitos y los macrófagos, en la actualidad se sabe que todas las células nucleadas de nuestro organismo son capaces de sintetizarlas[102].

Las citoquinas son péptidos intracelulares producidos por múltiples tipos de células que modulan las funciones de otros tipos celulares; son sustancias solubles de acción corta, pleotrópicas, es decir, una citoquina puede ser producida en diversos tipos de célula y actuar sobre varios tipos de célula. Ejercen una importante influencia en la respuesta inmune e inflamatoria. Clásicamente, se clasifican en proinflamatorias y antiinflamatorias, pero esta clasificación parece poco útil ya que su efecto final está influenciado por la compleja interacción existente entre ellas y por el equilibrio con sus respectivos receptores solubles[103].

Las principales citoquinas que intervienen en la inflamación aguda son el TNFα y la IL-1 actuando sobre el endotelio y los leucocitos induciendo la respuesta sistémica de fase aguda e induciendo la liberación de IL-6. Ésta actuaría modulando la respuesta inflamatoria, de tal modo que algunos autores la consideran predominantemente antiinflamatoria[104,105], y otros proinflamatoria[106-108], mientras que la IL-10 se considera de forma unánime antiinflamatoria[103-106]. La IL-8 es una quimioquina, es decir, una citoquina con acción quimiotáctica, que actúa reclutando leucocitos polimorfonucleares y monocitos hacia los tejidos con inflamación aguda y el endotelio lesionado[105].

Diferentes estudios se han centrado en el papel de las citoquinas en la fisiopatología del GC, a pesar de lo cual, éste no está aún clarificado, siendo muy difícil interpretar los datos publicados en la literatura debido a resultados dispares y a la diversidad de modelos experimentales utilizados.

La respuesta cardiovascular a la exposición al calor provoca hipoperfusión visceral y la endotoxemia resultante estimula la producción de citoquinas, que están implicadas en la RIS y la disfunción multiorgánica, pero los mecanismos moleculares implicados en este proceso aún son poco conocidos[103].

En un modelo de GC experimental con babuinos se halló elevación de IL-8 y varias citoquinas antiinflamatorias (IL-10, IL-1ra, sTNFr I and II), mientras que los niveles de TNFα, IL-1b y IL-4 fueron indetectables[109].

Otros autores han hallado niveles plasmáticos elevados de IL-1α, IL-1 β, antagonista del receptor de IL-1, IL-6, receptor soluble de IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFNγ, TNFα y receptor soluble del TNF al inicio del GC.

El hallazgo más constante es la elevación de IL-6 (100% de los casos de GCC) que además se correlaciona con la severidad[73,109], pero también se ha observado que ratones *knockout* con bloqueo de IL-6 tienen más mortalidad por GC que los controles, lo que sugiere que esta citoquina ejerce un papel modulador de la respuesta inflamatoria, siendo necesaria pero deletérea en la respuesta exacerbada[110]. Asimismo, ratones tratados con IL-6 antes de la exposición al calor tardan más en elevar la Tª, desarrollan menos daño orgánico y elevan menos otras citoquinas[111]. Aunque poco estudiado, parece que el receptor soluble de IL-6 podría actuar como agonista o antagonista de esta citoquina dependiendo del radio de concentración entre ambas proteínas[112].

Más difícil es sacar conclusiones sobre el papel del TNFα, pues algunos autores reportan que se halla elevado y se correlaciona con la gravedad[100], mientras que otros lo encuentran indetectable[74]. Por otra parte, en un modelo de experimentación animal se ha reportado tendencia a mayor mortalidad respecto a los controles en ratones *knockout* para el receptor soluble de TNFα, adjudicándole en consecuencia un efecto protector al TNFα[113].

La IL-10 ejerce su acción antiinflamatoria, por una parte, inhibiendo la producción de IL-6 y TNFα y, por otra, inhibiendo el reclutamiento de leucocitos causante del aumento de permeabilidad vascular inducido por otras citoquinas y por la endotoxemia[114].

También en el GCE, los pacientes muestran elevación de citoquinas pro y antiinflamatorias en el momento del ingreso, respecto a un grupo control, mientras que en la fase de recuperación no se hallan diferencias significativas. Interesantemente, tras ejercicio aeróbico intenso también se ha objetivado elevación de citoquinas pro y antiinflamatorias; ello parece más producto de la hipertermia subclínica que se origina en esta situación que al ejercicio en sí, pero se ha demostrado secreción de IL-6 en el músculo esquelético, la cual es superior en ambiente caluroso, lo cual también ocurre con la producción de IL-1α, IL-6 y TNFα en las células mononucleares.

Con los datos de que se dispone en la actualidad se podría decir que la acción de las citoquinas es esencial para la supervivencia del GC, pero que los niveles muy elevados contribuyen a la mortalidad[103].

Por último, también se ha reportado elevación de citoquinas, entre ellas IL-6 y TNFα, en otros síndromes que cursan con hipertermia severa, como síndrome neuroléptico maligno e hipertermia maligna, proponiéndose que el estrés por calor "per se" es el *trigger* para la respuesta de fase aguda[115-117], pero los mecanismos fisiopatológicos del GC son muy complejos y más bien parecen el resultado de la interacción entre citoquinas, HSP y endotoxinas[103].

1.5.2.4 Papel de la Hemostasia

En condiciones normales, las células endoteliales controlan el tono y la permeabilidad vascular y mantienen el equilibrio entre sustancias pro y anticoagulantes. Los factores de coagulación son serin-proteasas que normalmente circulan en el plasma en su forma inactiva. Clásicamente, la "cascada" de la coagulación se activa por 2 vías, la extrínseca y la intrínseca; pero actualmente sabemos que el evento primario para iniciar la coagulación es la liberación de factor tisular (FT), por el endotelio lesionado. El FT es un receptor de superficie de la membrana celular expresado por los monocitos y las células del endotelio vascular y el aumento de expresión del mismo provoca el inicio de la cascada de la coagulación.

De forma resumida, el FT forma un complejo con el factor VIIa, actuando sobre el factor X, y éste en su forma activa (FXa) y en presencia de factor V, trasforma la protrombina en trombina; ésta última actúa sobre el fribrinógeno transformándolo en fibrina. La cantidad de trombina generada de esta forma es limitada, pero ella misma activa la vía anteriormente llamada intrínseca o de contacto y, junto con el factor XII activado (FXIIa), activan el factor XI (FXI) que actúa a modo de amplificador de la coagulación y que, en condiciones fisiológicas, no parece tener un rol relevante.

La coagulación sin mecanismos reguladores llevaría a trombosis, inflamación vascular y daño tisular. Los inhibidores fisiológicos de la coagulación son el inhibidor de la vía del FT y el inhibidor de la C1 esterasa, pero la finalización de la coagulación se regula principalmente por la acción de la Antritrombina (AT), una serpina (del acrónimo inglés SERPIN "*serin protease inhibitors*"). La AT es el anticoagulante endógeno más potente y neutraliza la trombina, el FIXa, el FXa, el FXIa y el FXIIa formando con ellos complejos irreversibles. In vitro, se ha observado que el calentamiento del plasma a 40°C induce cambios conformacionales en la AT, disminuyendo su capacidad inhibitoria[118].

Las alteraciones de la coagulación y las hemorragias son muy frecuentes en el GC y los exámenes postmortem hallan depósito de coágulos de fibrina y hemorragias difusas[70], hallazgos similares a la CID.

Algunos investigadores[71,119] atribuyen el daño celular y la disfunción orgánica del GC a una activación excesiva de la coagulación, la cual se produciría por daño térmico directo sobre el endotelio vascular[103,109,120]; el endotelio lesionado sería el *trigger* para la liberación de citoquinas y éstas, a su vez, aumentarían el daño endotelial por atracción de células inflamatorias. Esto lleva a trombosis microvascular que se caracteriza por depósitos de fibrina y agregación plaquetar que ocluye capilares y arteriolas, en definitiva, iniciando el proceso de CID.

In vitro, la exposición al calor activa la agregación plaquetar induciendo hiperagregación irreversible[121] y la hipertermia terapéutica en pacientes oncológicos se asocia a alteraciones de la coagulación. La normalización de la Tª corporal inhibe la fibrinolisis pero la activación de la coagulación continúa, de forma parecida a lo que ocurre en la sepsis[120].

La respuesta inflamatoria a la endotoxemia aumenta la expresión del FT, que actúa como *trigger* para la coagulación[122,123], habiéndose hallado niveles elevados de FT en GC en un modelo de experimentación animal[124] y también en clínica, siendo los niveles de FT más elevados que en un grupo de pacientes sépticos[84]. Además, se ha observado que la inhibición del complejo FT/FVIIa, primer paso de la cascada de la coagulación, evita casi por completo la activación de la coagulación en el modelo experimental de GC, aunque no evita el descenso de AT, y no mejora la disfunción orgánica[124]. Si estos resultados se pueden extrapolar al ser humano aún está por dilucidar[125].

Los mecanismos por los que se inicia la expresión del FT en el GC aún no están claros. Varias citoquinas estimulan la expresión de este factor mientras que otras la inhiben. Se ha propuesto la IL-6 como inductora de esta expresión[126] y también se ha hallado relación entre los niveles de IL-8 y FT en pacientes con GCC[84].

El estudio de la hemostasia en una serie de 132 pacientes afectos de GC durante la peregrinación a La Meca, frente a un grupo control de sujetos sometidos a la misma Tª ambiente y actividad física, halló que todos los casos presentaban prolongación de TP, TTPa y trombina, reducción de niveles plasmáticos de AT, trombocitopenia y aumento de productos de degradación de la fibrina, sin cambios significativos en los niveles de fibrinógeno, ni FX. La disminución de AT fue el parámetro que más se asoció a GC, siendo útil para predecir su presentación, poniendo en evidencia su papel fisiológico en el proceso de activación de la coagulación[71].

Por otra parte, los niveles de AT son significativamente menores en los pacientes que fallecen por GC que en los que sobreviven[127], y se ha observado en un modelo murino que el tratamiento con AT disminuye los niveles de citoquinas circulantes[128].

Hernández-Espinosa et al estudiaron la actividad anti-FXa y los cambios conformacionales de la AT plasmática en ratones sometidos a GC, hallando déficit de AT circulante con aumento de su forma latente, déficit de actividad anti-FXa, y agregados intracelulares de AT y α-1-antitripsina en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, poniendo de relieve la sensibilidad estructural de la AT y otras serpinas hemostáticas a la hipertermia[129].

El estudio de lesión microvascular, trombosis e inflamación en un modelo experimental de GC puso de manifiesto congestión vascular, hemorragia difusa y trombosis, migración transmural de leucocitos y rotura de la barrera endotelial; es decir cambios funcionales y también estructurales. El análisis ultraestructural objetivó FT, leucocitos y plaquetas adheridos al endotelio, lo que sugiere relación entre el endotelio, la inflamación y la coagulación[130].

La activación de la coagulación con depósito de fibrina secundaria a la inflamación parece una parte esencial de la defensa del huésped contra la hipertermia, pero la RIS exacerbada puede llevar a activación excesiva de la coagulación con trombosis microvascular, contribuyendo a la disfunción orgánica. Los leucocitos y las células endoteliales son dianas potenciales de mediadores inflamatorios, y su activación juega un rol central en la amplificación de la inflamación y la coagulación[84].

Así pues, la evolución a golpe de calor y su progresión a disfunción multiorgánica es una compleja interrelación entre las consecuencias fisiológicas de la hipertermia, la citotoxicidad del calor, una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y el fracaso del sistema de coagulación, también por una activación excesiva. La coagulación y la inflamación se activan simultáneamente, progresan en paralelo y se relacionan con el pronóstico[103,109].

1.5.3 Clínica

Como hemos visto en la definición en el apartado 1.4, los pacientes presentan de forma invariable alteración del sistema nervioso central (SNC) y temperatura corporal central por encima de 40ºC (si no ha habido enfriamiento previo) en el contexto de temperatura ambiental elevada o ejercicio intenso.

El inicio puede ser brusco, pero en el golpe de calor clásico frecuentemente es insidioso, con un periodo prodrómico de uno o días. A la exploración física podemos objetivar signos de vasodilatación cutánea, taquicardia, taquipnea, estertores por edema pulmonar no cardiogénico, con fenómenos hemorrágicos por CID; la alteración del sensorio puede ser leve en forma de sde confusional o, más a menudo, muy grave con coma profundo y convulsiones asociadas. Son frecuentes las alteraciones del ritmo cardíaco.

Las pruebas de laboratorio muestran muy frecuentemente citolisis hepática y alteraciones de la hemostasia, aunque esto último suele aparecer al cabo de unas horas, por lo que no ayuda al diagnóstico precoz. Un elevado porcentaje presenta insuficiencia renal, acidosis láctica, alcalosis respiratoria, rabdomiolisis, leucocitosis y elevación de procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR).

Las concentraciones de estos dos reactantes de fase aguda aumentan en presencia de respuesta inflamatoria, sobre todo, pero no únicamente, frente a infección bacteriana; ambos son muy sensibles pero la PCR es muy poco específica y la PCT, aunque con elevada especificidad, se halla también elevada en otras situaciones que cursan con respuesta inflamatoria sistémica, tales como pacientes politraumáticos o grandes quemados. El papel de estos dos biomarcadores en el GC está poco estudiado y no claramente elucidado[73,131-134].

Las complicaciones más graves del GC son las derivadas de la disfunción orgánica incluyendo encefalopatía severa, insuficiencia renal aguda, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), lesión miocárdica, lesión hepatocelular, isquemia intestinal, lesión pancreática y complicaciones hemorrágicas, especialmente CID(39).

1.5.4 Diagnóstico

El diagnóstico de golpe de calor es exclusivamente clínico, siendo suficiente la presencia de los tres criterios clínicos definitorios de GC (exposición a Tª ambiente elevada, hipertermia y alteración de conciencia) por lo que es preciso un alto índice de sospecha y estar informado de las alertas de los servicios de información meteorológica. Pero, aunque la definición clásica de Bouchama[39] es la más ampliamente aceptada, el mismo autor propone otra definición: "el GC es una forma de hipertermia asociada a una respuesta inflamatoria sistémica que produce disfunción multiorgánica con predominio de encefalopatía". Como puede objetivarse, dicha definición no incluye la Tª corporal debido a la importante variabilidad interindividual observada en los pacientes. Recientemente, la *Japanese Association of Acute Medicine* (JAAM) ha definido el GC como la presencia de al menos uno de los siguientes: GCS ≤ 14, Creatinina o Bilirrubina total ≥ 1,2 mg/dl, o CID score ≥ 4, en contexto de exposición a elevada Tª ambiente, independientemente de la Tª corporal[135]. La JAAM tomó esta decisión en base a varios casos con evolución fatal a pesar de Tª corporal inferior a 40ºC. En el mismo sentido, las Fuerzas Armadas Francesas utilizan Tª superior a 39ºC en su definición de GCE por considerarlo más sensible[136].

No es infrecuente hallar una infección concomitante (alrededor del 50%) lo que dificulta más el diagnóstico.

Los casos de golpe de calor se pueden presentar de forma esporádica, o en forma de brotes epidémicos (agrupados) en un corto período de tiempo en relación con elevadas temperaturas ambientales[27,65,67,68,75], lo cual facilita el diagnóstico. Las personas frágiles (ancianos, o personas con algún grado de invalidez para desplazarse, con poco acceso a hidratación por su condición neurológica o que toman medicación anticolinérgica) se muestran especialmente vulnerables a los aumentos de la temperatura ambiental que pueden repercutir en su capacidad para disipar el calor.

1.5.5 Tratamiento

No existe, en la actualidad, un tratamiento específico para el GC. La clave para una resucitación exitosa es el diagnóstico precoz y el enfriamiento rápido y éste es, hasta el momento, el único tratamiento conocido.

Un alto índice de sospecha y un enfriamiento rápido con cualquier método disponible pueden salvar la vida; el objetivo es eliminar el exceso de calor corporal lo más rápido posible para interrumpir la cascada iniciada por el fracaso de la termorregulación y preservar la función celular antes de que el daño sea irreversible, ya que la severidad del daño tisular es proporcional al grado y duración de la hipertermia[27,39,68,137]. A pesar de ello, hasta un tercio de los pacientes siguen progresando hacia fracaso multiorgánico tras el enfriamiento[72].

Respecto al método de enfriamiento, en el GCE se recomienda iniciarlo *in situ* y disminuir la Tª como mínimo 0,15ºC por minuto. La inmersión en agua helada (a 2ºC) que consigue una velocidad de enfriamiento de hasta 0,35ºC por minuto es un método seguro en este grupo de pacientes[138] mientras que no lo parece en el GCC, que afecta a personas ancianas y con comorbilidades[139].

En los pacientes con GCC la convección más evaporación, que consiste que consiste en hacer circular aire cerca del paciente mediante un ventilador para favorecer la convección, mientras éste se mantiene mojado, lo que favorece la evaporación, es el método más ampliamente utilizado. Un modelo teórico publicado recientemente apoya la efectividad de este método[140]. La fluidoterapia con suero frío puede ayudar a acelerar el enfriamiento pero no es eficaz si se utiliza de forma aislada[139].

Es muy importante monitorizar la Tª corporal central ya que la Tª cutánea mostrará hipotermia durante el enfriamiento. Aunque no hay suficiente evidencia sobre cuál debe ser la Tª objetivo, parece que una Tª central inferior a 38,9ºC es segura[141,142] y en general, se recomienda suspender las medidas de enfriamiento cuando se alcance Tª central de 38,5ºC, manteniendo la monitorización por posible nuevo aumento posterior de Tª[143].

En los últimos años se han publicado casos aislados tratados con éxito con dispositivos de control de temperatura desarrollados a raíz de la indicación de hipotermia en los pacientes recuperados de un paro cardíaco[144] y se ha publicado un estudio prospectivo sobre enfriamiento con un dispositivo intravascular con resultados prometedores, aunque se requieren estudios randomizados y con una muestra mayor[145].

Disponer de aire acondicionado en los servicios de Urgencias y/o UCI donde se atendían los pacientes con GC durante la ola de calor de París en 2003 fue un factor predictor de supervivencia[27], por lo que no debemos olvidar utilizar cualquier medida que esté a nuestro alcance lo más precozmente posible.

Los antiinflamatorios no esteroideos no han demostrado beneficio y, además, podrían aumentar la permeabilidad intestinal[146-148], los corticosteroides tampoco se han mostrado útiles[149] y el paracetamol podría contribuir a la disfunción hepática[150]. El dantroleno, tratamiento específico de la hipertermia maligna, tampoco se ha mostrado eficaz en el GC[72,151].

Es fundamental una adecuada reposición hidroelectrolítica mientras que el resto de las medidas de soporte dependerán de la sintomatología; así, podría ser necesaria la protección de vía aérea mediante intubación orotraqueal si el nivel de conciencia lo requiere, tratamiento de las convulsiones, arritmias, shock, etc.

En las células diana, las citoquinas se unen a receptores específicos de alta afinidad, cuyo bloqueo tiene implicaciones terapéuticas conocidas y ampliamente utilizadas en clínica, tanto en enfermedades inflamatorias como en cáncer (inmunoterapia). El primero utilizado en clínica fue el infliximab, anticuerpo (Ac) monoclonal antiTNF indicado desde hace años en la artritis reumatoide; en la actualidad hay muchos más comercializados, el abanico de indicaciones se ha ampliado y se investiga continuamente sobre nuevas indicaciones. Las investigaciones sobre Ac monoclonales como terapia de la sepsis, prometedoras en animal de experimentación, no han sido exitosas en clínica, probablemente por la imposibilidad de administración muy precoz, cuando los niveles de citoquinas están más elevados[152]; ésta es una posible vía de investigación en la búsqueda de un tratamiento específico para el GC.

Un grupo de nuestro hospital ha propuesto que la inhibición farmacológica de la enzima Poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) produce un efecto protector en un modelo experimental de GC en el ratón, mediado posiblemente por un incremento en la expresión de HSP29 y HSP70[153].

Se investigó la utilidad de la proteína C activada recombinante humana con buen resultado en un modelo murino[154] pero los efectos no se mantuvieron en otro estudio con primates[155].

Mejorar el conocimiento sobre la fisiopatología del GC y la susceptibilidad individual al mismo, podría ayudar a conseguir un tratamiento específico para esta patología potencialmente letal.

1.5.6 Pronóstico y factores que influyen en la mortalidad

La mortalidad del GC es elevada, oscilando entre el 21 y el 65% en el GCC[27,68,156], siendo muy inferior en el GCE en que se sitúa entre el 0 y 6%[79,136,157]. Los supervivientes frecuentemente padecen secuelas neurológicas con deterioro cognitivo y/o funcional entre un 33 y un 100%[103].

Son numerosas las publicaciones de series de casos de GC que estudian la relación de datos clínicos y/o analíticos con la mortalidad, en busca de factores pronósticos, habiendo hallado significación con la edad, el grado de hipertermia, la puntuación en la escala de gravedad, el nivel de conciencia, la presencia de convulsiones, la creatinina, el nivel de citolisis hepática, de rabdomiolisis o de acidosis láctica, la anuria, el shock o el alargamiento del T° de Protrombina, la presencia de CID y la necesidad de drogas vasoactivas[27,103,135].

Probablemente, ello sólo refleja que es el grado de disfunción orgánica lo que influye en el pronóstico, mientras que el hallazgo de que el menor tiempo de enfriamiento se relaciona con la supervivencia[27], pondría de manifiesto la importancia de limitar la duración de la noxa para evitar el daño celular irreversible.

Algunos autores han reportado también mayor mortalidad asociada a la existencia de patología cardiovascular o neurológica previa y al uso de algunos medicamentos[21,67,69].

1.6 PLANES DE PREVENCIÓN DE PATOLOGÍA POR CALOR

El efecto de la elevación de la temperatura sobre el organismo representa un grave problema de salud pública[158] y las olas de calor son uno de los principales riesgos para la salud derivados del cambio climático[19,159]. A raíz de la ola de calor sufrida en verano de 2003, para el verano de 2004, prácticamente todas las ciudades europeas tenían su propio plan de prevención[160]. El Ministerio de Sanidad y Consumo de España desarrolló el “Plan de Acciones Preventivas Contra los Efectos de las Temperaturas Excesivas sobre la Salud”, con el acuerdo con las Comunidades Autónomas de desarrollar cada una su plan específico.

Entre las acciones planteadas se incluía el desarrollo de un Sistema de Vigilancia de la Mortalidad diaria a partir de datos procedentes de los registros civiles informatizados. El objetivo de este sistema, desarrollado por el Centro Nacional de Epidemiología, es la detección, notificación y seguimiento de excesos de mortalidad por encima de lo esperado. Este plan permitió la identificación de una segunda ola de calor durante el mes de julio de 2006. Durante este período de tiempo se detectó en nuestro país un incremento de la mortalidad global respecto a la esperada, y aunque el sistema de

monitorización de la mortalidad diaria no dispone de diagnósticos de defunción, dicho incremento en la mortalidad coincidió en el tiempo y, por consiguiente, se atribuyó al aumento de las temperaturas ambientales mínimas y medias, de acuerdo con la información facilitada por la Agencia Estatal de Meteorología, afectando principalmente a mayores de 74 años y a residentes en las zonas climáticas con temperaturas habitualmente menos elevadas, lo que concuerda con los hallazgos de Keatinge et al de que la mortalidad relacionada con el calor no es mayor en zonas más calurosas y que el umbral de Tª que se relaciona con mortalidad es inferior en zonas frías que en zonas cálidas[20].

La evaluación realizada en Francia sobre esta ola de calor de 2006 concluyó que las medidas implementadas habían sido efectivas[161].

Pero los planes de prevención se pusieron en marcha de forma urgente y tienen debilidades fundamentalmente causadas por la falta de evidencia científica existente en ese momento sobre los mecanismos que intervienen en el binomio ola de calor y salud. Así, se ha visto que el incremento de mortalidad durante una ola de calor es mejor indicador que los ingresos hospitalarios, ya que muchas personas fallecen en casa[162]. Los planes de prevención se han de activar al menos 2 días antes del inicio de la ola[163] y mantenerse al menos hasta 4 días después, debido a que sus efectos pueden mantenerse en el tiempo, y los ciudadanos y los servicios sociales deben involucrarse en el soporte a los grupos de riesgo[164]. Los grupos de riesgo deben ser claramente identificados[46] y la divulgación por radio o televisión es poco eficaz debido a que la población de más riesgo es anciana o sufre de aislamiento social[19].

Uno de los hallazgos más relevantes ha sido que la temperatura umbral para activar el plan de prevención no sólo es diferente para cada localización, sino que también varía a lo largo del tiempo, ya que los cambios sociodemográficos y económicos de la población modifican la relación entre temperatura y mortalidad[165]. La tendencia al aumento de temperatura influye en la dinámica de este proceso y su efecto puede ser cada vez más intenso[166].

Todo esto implica que los planes implementados en 2004 precisan de actualización en base a la evidencia científica acumulada en estos años, inexistente cuando se diseñaron[160].

El año 2004 el *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya* puso también en marcha un plan de actuación para prevenir los efectos de las olas de calor sobre la salud (POCS) en el que participan también *Catsalut*, *el Departament de Treball*, *Afers Socials i Famílies*, *el Departament d'Interior*, *el Servei Meteorològic de Catalunya*, *el Pla integral d'urgències de Catalunya*, *el Servei d'Emergències Mèdiques*, *l'Institut Català de la Salut*, *l'Agència de Salut Pública de Barcelona*, *l'Associació Catalana de Municipis i Comarques*, *Federació de Municipis de Catalunya*, *el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya*, *l'Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya*, *el Consorci de Salut i Social de Catalunya*, *la Unió Catalana d'Hospitals*, *el Consorci de Serveis Socials de Barcelona y la Creu Roja*[167].

Desde entonces, el Plan se ha seguido activando cada verano con sucesivas actualizaciones, emitiendo un informa anual.

Los objetivos del POCS y las acciones que se llevan a cabo actualmente[168], de forma resumida, son:

1 Predecir con la máxima antelación que permitan los medios técnicos las posibles situaciones meteorológicas de riesgo. Para ello llevan a cabo las siguientes acciones:

- Registro de datos de Tª máxima, mínima y humedad relativa observadas y la predicción a 48 horas, valoran las previsiones de situación meteorológica de peligro (SMP) referida a Tª máxima extrema y su probabilidad de ocurrir, dando lugar a 6 niveles de alerta y las actuaciones que correspondan, aplicándose por comarcas.

- Monitorización de defunciones diarias de 10 municipios de Cataluña (Barcelona entre ellos); también se hace un seguimiento diario en cuatro hospitales centinela (el Hospital del Mar entre ellos) de las urgencias atendidas y de las defunciones hospitalarias, se registran las muertes judiciales y las causadas por golpe de calor y se comparan con los datos del año anterior.

- Coordinación con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).

2 Minimizar los efectos negativos de las olas de calor sobre la salud de la población de Cataluña, especialmente las personas más vulnerables (Tabla 3). Las acciones para cumplir este objetivo son:

- Difusión de recomendaciones a la población general desde la página web de la *Agència de Salut Pública.*

- Difusión de un cartel de recomendaciones para uso en centros sanitarios, farmacias, etc.

- Realización de un video con consejos básicos que se facilita también a centros sanitarios y farmacias.

- Videocápsula para divulgación en lugares públicos como metro o aeropuerto.
- Información a través de *CatSalut Respon*.
- Difusión de las recomendaciones a centros sociosanitarios de tercera edad y de discapacitados.
- Recomendaciones para disminuir el riesgo en el ambiente laboral a través del *Departament d'Empresa i Ocupació*.
- Recomendaciones para el personal sanitario.
- Actualización del censo de personas frágiles.

3 Coordinar las medidas y recursos existentes en Cataluña para hacer frente a la posible ola de calor.

La *Agència de Salut Pública* y el *CatSalut* coordinan a todos los organismos que participan en el POCS.

Todo ello se lleva a cabo en 3 fases:

Fase 0: se inicia el 1 de mayo, consiste fundamentalmente en reuniones de coordinación, adaptación del plan y difusión a centros sanitarios y sociosanitarios, y actualización del censo de personas de riesgo. Desde 2010 existe una Guía para la actuación municipal durante olas de calor. A partir del 1 de junio se inicia la difusión de recomendaciones a la población general y el registro de temperaturas, defunciones, actividad de urgencias hospitalarias, etc.

Fase 1: del 15 de junio al 31 de agosto; divulgación de temperaturas y defunciones, divulgación de recomendaciones, instauración de medidas por parte de los servicios sanitarios para reducir el riesgo en las personas más vulnerables; consejos a la población que lo solicite en farmacias y a través de *CatSalut Respon*, coordinación con servicios sanitarios y sociales en caso de detección de personas vulnerables, seguimiento de personas frágiles, actuaciones en playas y vía pública.

Fase 2: Se activa sólo en caso de alerta de SMP; se intensifican las medidas anteriores y se avisa a los servicios asistenciales. La alerta es de nivel 1 cuando hay previsión de Tª máxima extrema aislada o de nivel 2 cuando hay previsión de ola de calor. Si la alerta es de nivel 2 se activan planes específicos en centros sanitarios y sociosanitarios, se realiza intervención activa en los centros de asistencia primaria con las personas de más riesgo, atención a las personas más frágiles desde los servicios sociales, redistribución de las mismas en los centros residenciales a zonas climatizadas, seguimiento telefónico a personas vulnerables, aviso a medios de comunicación y activación de recursos de emergencia (protección civil y otros)[168].

Además de este plan de prevención de efectos del calor sobre la salud, es necesario un plan a largo plazo para frenar el cambio climático, que en las ciudades se produce fundamentalmente por el transporte (42%), el consumo doméstico (20%), el comercio (18%), el tratamiento de residuos (10%) y la industria (8%).

Barcelona es una de las pocas grandes ciudades con clima mediterráneo que ha desarrollado un plan de adaptación al cambio climático[159], en el que se ha planteado reducir en un 40% la emisión de GEI entre 2005 y 2030 y aumentar la extensión de zonas verdes en 1 m^2 por habitante; para ello se han empezado a implementar modelos de transporte sostenible y de generación de energía limpia, así como de reducción de consumo energético y en 2013, se había aumentado la superficie de zona verde un 6,7% respecto a 1997. La vegetación amortigua los efectos del cambio climático disminuyendo la Tª ambiente, así como la concentración de algunos contaminantes[169].

Sin embargo, la evaluación rigurosa de todas las acciones llevadas a cabo es todavía una asignatura pendiente[159,170].

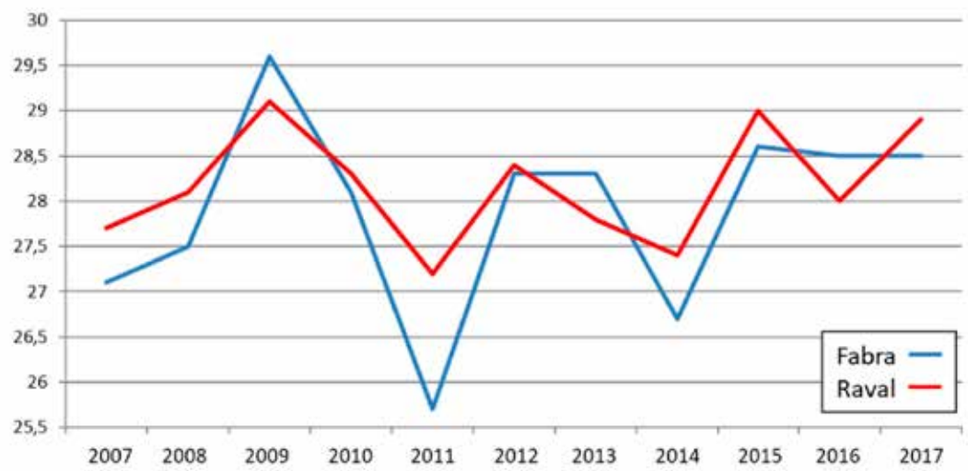
1.7 ÁREA DE INFLUENCIA DEL HOSPITAL DEL MAR

El Hospital del Mar atiende a una población aproximada de 310000 habitantes, que corresponde a los distritos de *Sant Martí* y *Ciutat Vella* de Barcelona y el barrio de La Mina de Sant Adrià del Besós. La densidad de población y el índice de envejecimiento de estos distritos es superior a la media de la ciudad y el nivel educativo medio es inferior[171] y varios barrios de dichos distritos disponen de una renta familiar per cápita inferior o muy inferior a la media de la ciudad[172].

La mayoría de las publicaciones sobre calor y salud utilizan medidas de temperatura ambiente obtenidas a partir de una sola estación meteorológica situada en la estación de estudio. Sin embargo, la temperatura exterior varía en diferentes puntos de una ciudad. Además, en diferentes ambientes la temperatura es distinta de la del exterior y puede variar en función del aislamiento del edificio o de la existencia de aire acondicionado. Algunos estudios han demostrado que en territorios donde la prevalencia de aire acondicionado es más elevada, la incidencia de golpe de calor es más baja[13], así como en los barrios en que más hogares disponen de aire acondicionado los efectos de las olas de calor son menores[173].

Mención especial merece el barrio de El Raval, el cual tiene una densidad de población muy por encima de la media de Barcelona[171], está formado por edificios muy antiguos, calles estrechas y práctica ausencia de zonas verdes, considerándose una isla de calor urbana, y su observatorio meteorológico, en funcionamiento desde el año 2007, es el que registra temperaturas medias anuales más altas de Cataluña[174]. A modo de ejemplo, en la figura 6 se muestran las Tª máximas medias durante los meses de verano de los Observatorios Fabra y Raval desde 2007 hasta 2017 (datos facilitados por el *Servei Meterològic de Catalunya*).

Figura 6. Tª máxima media de los meses de verano, Observatorios Fabra y Raval del periodo 2007-2017



En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Mar que fue inaugurada en el año 1970 no se había identificado ningún caso de golpe de calor hasta 2003. Durante el período de tiempo comprendido entre el 13 y el 19 de agosto de 2003 se identificaron un total de 5 casos que cumplían criterios diagnósticos de golpe de calor. Todos estos casos fueron orientados inicialmente como sepsis o coma de etiología no aclarada, y sólo tras su revisión posterior, fueron diagnosticados de golpe de calor. Este hecho fue el origen del interés por esta patología de nuestro grupo y el que motivó el diseño del presente trabajo.

2. HIPÓTESIS

Justificación

El GC es una patología grave que requiere inicio de tratamiento urgente; para ello es necesario un diagnóstico precoz basado en un alto índice de sospecha clínica, que a menudo se apoya en las alertas meteorológicas. La descripción clínico-epidemiológica de los casos atendidos en un hospital de la ciudad durante varios años puede ayudar a reconocer a los pacientes y las situaciones de riesgo y a facilitar el diagnóstico. Así mismo, profundizar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que influyen en el GC puede mejorar el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes.

Hipótesis

El GC se puede producir en ausencia de temperatura ambiental extrema, por lo que habría que considerar su diagnóstico independientemente de la activación de alertas meteorológicas.

3. OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

Describir la incidencia del GC en un área de la ciudad de Barcelona en relación con la temperatura ambiental y a la activación de alertas de situación meteorológica de peligro.

3.2 SECUNDARIOS

1. Describir los casos de GC atendidos y comparar los hallazgos clínicos del GCC con el GCE.

2. Estudiar el comportamiento de mediadores inflamatorios y alteraciones de la coagulación en ambos tipos de GC.

3. Comparar el comportamiento de mediadores inflamatorios y alteraciones de la coagulación en el GC con otras patologías que cursan con hipertermia y fiebre.

4. METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO Y CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO

El presente estudio desde su creación ha sufrido algunas modificaciones en cuanto al diseño. Inicialmente y a raíz de algunos casos tratados en nuestra Unidad en el año 2003 se realizó una recogida retrospectiva de los mismos y se diseñó un estudio longitudinal, prospectivo y observacional en el que no se pudieron introducir pacientes hasta el año 2006 por no haberse atendido ningún paciente con GC durante los años 2004 y 2005. Posteriormente, en el año 2009 surgió la posibilidad de recoger muestras biológicas reconvirtiéndose el estudio en, además, intervencionista. Así pues, todo el estudio se llevó a cabo en los Servicios de Urgencias y Medicina Intensiva del Hospital del Mar desde agosto de 2003 hasta septiembre de 2017.

4.2 DESCRIPCIÓN DEL HOSPITAL

El Hospital del Mar, como ya se ha dicho, se encuentra en la ciudad de Barcelona (coordenadas 41°23′01″N 2°11′39″E). Es un hospital universitario que atiende pacientes agudos y dispone de 430 camas. La UCI dispone de 14 camas y es una unidad polivalente que atiende a pacientes adultos con todo tipo de patología excepto coronarios y quemados.

4.3 INDIVIDUOS

Durante el periodo mencionado se incluyeron de forma sucesiva todos los pacientes detectados con los siguientes criterios de inclusión:

- **CASOS:** Pacientes ingresados en Urgencias o UCI con diagnóstico de golpe de calor clásico o por ejercicio; los criterios diagnósticos fueron los utilizados en el apartado 1.4. Se generó así el grupo “Golpe de calor” (GC) y 2 subgrupos: “Golpe de calor clásico” (GCC) y “Golpe de calor por ejercicio” (GCE).

- **CONTROLES ENFERMOS:** (CE) Pacientes ingresados en Urgencias o UCI que presentaron fiebre o hipertermia más alteración de SNC por cualquier causa distinta del golpe de calor. Se generó así el grupo control y 2 subgrupos: “Controles enfermos con fiebre” (CEF) y “Controles enfermos con hipertermia” (CEH).

- **VOLUNTARIOS SANOS:** Se incluyó un grupo control de individuos voluntarios sanos únicamente para la determinación de mediadores inflamatorios y de factores de hemostasia, para su posterior comparación con casos y controles.

Los casos se recogieron entre los años 2003 y 2017 ambos inclusive, los correspondientes al año 2003 lo fueron retrospectivamente, mientras que el resto lo fueron de forma prospectiva. Los controles enfermos se incluyeron entre los años 2009 y 2016, todos ellos de forma prospectiva. Los voluntarios sanos se reclutaron en 2016.

Para la detección y diagnóstico de los casos, dado que el diagnóstico de la patología estudiada es exclusivamente clínico, se procedió a colocar carteles recordatorios en el Servicio de Urgencias con los criterios diagnósticos en el periodo comprendido entre el 15 de junio y el 31 de agosto de todos los años en que duró el estudio. En caso de fiebre o hipertermia con afectación de SNC, el médico de Urgencias debía avisar a Medicina Intensiva, de modo que el diagnóstico de GC o, en su caso, de otra patología, se realizaba con el acuerdo de 2 médicos; además, todos los casos eran comentados en la sesión clínica diaria del Servicio de Medicina Intensiva.

4.4 RECOGIDA DE DATOS

4.4.1 Datos demográficos y temporales

Se identificó cada paciente con el nº de historia clínica y el nº de orden de inclusión en el estudio. Se registraron la edad, el sexo, la procedencia: domicilio, sociosanitario, lugar de trabajo, vía pública (incluye playa), hospital. En los casos procedentes de domicilio se recogió la dirección para estudio epidemiológico.

En los casos de GCE se recogió el evento deportivo, si procedía, para estudio epidemiológico.

Fecha y hora de llegada al hospital y de ingreso en UCI, si procedía; fecha de inicio de la fiebre o hipertermia, fecha de inclusión en el estudio, fecha de alta de UCI (si procedía) y del hospital.

4.4.2 Datos clínicos

Constantes vitales en el momento del ingreso:

Temperatura corporal central (°C). En los casos en que sólo se disponía de Tª axilar al ingreso, se sumaron 0,6°C[175,176].Tensión arterial media. Frecuencia cardíaca. Nivel de conciencia mediante *Glasgow coma scale* (GCS)[177]. Frecuencia respiratoria (sólo los pacientes que no estaban intubados en el momento de la inclusión). SpO_2 y FiO_2.

Se registraron los datos recogidos por el servicio de atención extrahospitalaria y/ o al ingreso en Urgencias y/o al ingreso en UCI.

Comorbilidades:

Se registró la existencia o no de patología previa: Cardiovascular, neurológica, psiquiátrica, respiratoria, neoplasia, cirrosis hepática, inmunodepresión, diabetes mellitus y obesidad mórbida.

Limitación funcional:

Dependencia para las actividades básicas de la vida diaria por interrogatorio familiar. Otras limitaciones, descripción.

Consumo habitual de drogas:

Cocaína, opiáceos, cannabis, alcohol etílico, otras.

Tratamiento previo con fármacos de riesgo reconocido para desarrollar GC:

Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) u otros hipotensores, betabloqueantes, diuréticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antiparkinsonianos, topiramato, otros anticomiciales, benzodiacepinas y análogos, otros fármacos: antirretrovirales, opiáceos.

Orientación diagnóstica inicial: sólo en los casos

Diagnóstico principal

Forma de presentación:

- Síncope por calor
- Agotamiento por calor
- Golpe de calor propiamente dicho
- No procede (controles)

Clínica inicial (atendiendo a las manifestaciones neurológicas)

- Leve: cefalea, náuseas, mareo

- Moderada: obnubilación, estupor, delirio
- Grave: convulsiones, Glasgow Coma Scale (GCS) <10 puntos.
- Paro cardíaco

Nivel de gravedad Se calculó y registró el APACHE II[178].

Datos evolutivos de disfunción orgánica

Se calculó y registró mediante el SOFA al ingreso y cada 24 horas hasta las 72 horas si el paciente seguía en Urgencias o en UCI, y también al alta de estas unidades si ésta se producía con posterioridad[179].

Evolución

Superviviente o fallecido, durante la estancia en UCI y al alta del hospital. Causa del fallecimiento. Se registró si existió o no limitación de técnicas de soporte vital[180] y el motivo de la decisión.

Complicaciones

Se registró la existencia o no de las siguientes complicaciones: Coagulación intravascular diseminada (CID), según los criterios de la *International Society of Thrombosis and Haemostasia*[181]. Shock, según los criterios de la conferencia de consenso de la *European Society of Intensive Care Medicine*[182]. Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) según los criterios de Berlin 2012[183]. Complicaciones infecciosas: Bacteriemia, neumonía o infección urinaria. Otras complicaciones no infecciosas: Descripción.

Secuelas

Se registró la existencia o no en el momento del alta hospitalaria. Descripción.

Exploraciones realizadas

- Radiografía de torax: Cuando se consideró clínicamente indicada. Realizada o no. Normal o Patológica: consolidación, infiltrados difusos, otras.
- TAC craneal: Cuando se consideró clínicamente indicado. Realizado o no. Normal o Patológico: descripción de las alteraciones.
- Electrocardiograma: Cuando se consideró clínicamente indicado. Realizado o no. Normal o Patológico: descripción. A efectos del estudio se consideró normal la presencia de Taquicardia sinusal.
- Punción lumbar: Cuando se consideró clínicamente indicada. Realizada o no. Normal o Patológica: descripción.

Datos analíticos

Se recogieron los datos analíticos de las 0, 12, 24, 48 y 72 horas, siempre que el paciente aún se encontrara ingresado en UCI o Urgencias: Función hepática: GOT, GPT, Bilirrubina total. Función renal: Urea, Creatinina, Na y K. Glucemia. Equilibrio ácidobase: pH y Bicarbonato. Lactato. Osmolalidad plasmática: sólo a las 0 horas. CPK. Hemograma. Proteína C Reactiva y Procalcitonina. Hemostasia: Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina parcial activado y Fibrinógeno. Dímero D sólo cuando se consideró clínicamente indicado. Cociente PaO_2/FiO_2: solamente en pacientes que precisaron soporte ventilatorio. Tóxicos: Al ingreso. Realizado o no. Positivo o negativo. Etanol en sangre; cocaína, anfetaminas, opiáceos, cannabis, antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas en orina.

Microbiología

Hemocultivos: día 0, 1, 2 y 3. Realizados o no. Positivo (germen) o Negativo. Otros cultivos: cuando se consideraron clínicamente indicados. Registro y descripción de los resultados positivos.

Infección concomitante

Únicamente en los casos. Se consideró afirmativo si existía un foco clínico de infección y/o algún cultivo positivo de foco clínico significativo durante las primeras 24 horas de ingreso.

Tratamiento

Medidas físicas de enfriamiento: Sí o No. Medidas internas y/o externas. Antitérmicos u otros fármacos administrados con intención de disminuir la Tª corporal. Inicio de enfriamiento: tiempo transcurrido desde la llegada al hospital y el inicio de medidas físicas. Tiempo de enfriamiento: tiempo transcurrido desde la llegada al hospital hasta conseguir una Tª central ≤ 38,5ºC. Fracaso de enfriamiento: cuando el tiempo transcurrido desde la llegada al hospital hasta conseguir una Tª central ≤ 38,5ºC fue igual o superior a 8 horas.

Ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva, drogas vasoactivas, técnicas de depuración extrarrenal.

Antibióticos: Sí o no. Adecuado, si se demostró infección concomitante y el antibiótico administrado cubría adecuadamente al germen aislado. Inadecuado, si se demostró infección concomitante y el antibiótico administrado no cubría adecuadamente al germen aislado. Improcedente, cuando no se demostró infección concomitante.

4.4.3 Tasa de incidencia

Se calculó la tasa de incidencia anual de GCC por 100.000 habitantes, teniendo en cuenta, primero todos los casos atendidos y después sólo los residentes en la zona de influencia del Hospital del Mar (numerador), para ello se consideró una población estable de 310.000 habitantes (denominador), que corresponde a los habitantes de los distritos de Sant Martí y Ciutat Vella y al barrio de La Mina de Sant Adrià del Besós.

4.4.4 Datos ambientales

Temperatura periodo estival

A efectos prácticos, en esta tesis se ha utilizado la definición del SMC, con los datos registrados en el Observatorio Fabra, aunque en la actualidad hay otros observatorios en la ciudad. Se eligió el Observatorio Fabra porque, a pesar de hallarse situado en la Serra de Collserola a 412 metros sobre el nivel del mar, es un buen indicador del clima del municipio y sus registros son los que se utilizan para definir ola de calor en Barcelona, por ser continuo y sin ningún cambio de ubicación desde 1913. Su percentil 98 es 33,1ºC (1913-2017).

Se recogieron las temperaturas diarias máxima y mínima del periodo estival (15 de junio a 31 de agosto) registradas en dicho observatorio desde el año 2003 hasta el 2017 ambos inclusive.

Temperatura máxima extrema

Se registraron los días con temperatura superior al percentil 98.

Ola de calor

Se recogió la existencia o no de ola de calor según la definición del SMC en relación a los casos detectados de GC.

Tª máxima y mínima

Se registró la Tª ambiental máxima y mínima durante los días previos al ingreso de los casos registrados fuera de una ola de calor.

Temperatura ambiental máxima

Se recogió la Temperatura ambiental máxima registrada en las fechas en que se han incluido pacientes con GCE.

Humedad relativa (HR)

Dado que no se ha podido obtener información sobre HR diaria, se ha registrado la HR media mensual (2008-2016) y máxima media mensual (2010-2016) de los meses en que se incluyeron casos.

Todos los datos ambientales registrados se obtuvieron a partir de datos disponibles en la web del SMC (http://static-m.meteo.cat) y/o de la AEMET (https://datosclima.es/Aemethistórico).

4.4.5 Datos experimentales

4.4.5.1 Mediadores inflamatorios

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les extrajeron 8ml de sangre en tubos EDTA a su ingreso en el Servicio de Urgencias o UCI, a las 12 horas y a las 24 horas de ingreso y en una única determinación en voluntarios sanos. Los tubos se centrifugaron a 3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos congelándose el sobrenadante a -80ºC hasta el día de la experimentación. En dichas muestras plasmáticas se midieron los niveles de interleuquina 6, 8 y 10 y factor de necrosis tumoral alpha (IL-6, IL-8, IL-10 y TNFα) mediante ELISA (del inglés, *enzyme-linked immunosorbent assay*) utilizando kits comerciales disponibles (RayBiotech, Norcross, GA, USA). Los análisis se realizaron en el Instituto Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España, en el seno del *Grup de Recerca en Patologia Crítica* (GREPAC).

4.4.5.2 Factores de coagulación

La determinación de la actividad inhibitoria antifactor Xa (antitrombina) se determinó mediante un ensayo cromogénico en plasma citratado previamente descrito(184). Brevemente, el plasma citratado se incubó con FXa bovino en presencia de heparina de bajo peso molecular (Hemos IL, Werfen, Barcelona, Spain), después se añadió un

sustrato cromogénico de FXa (S2765 *Instrumentation Laboratory, Milan, Italy*). Se registró la absorción a 405 nm durante 10 minutos en un lector de placas (Synergy® HT –BioTek®-). Los valores se expresan en % respecto a un valor de referencia (pool de plasma generado con 100 sujetos sanos).

El análisis de las diferentes conformaciones de la antitrombina en plasma se realizó mediante Western Blot tras separación de la antitrombina plasmática en diferentes condiciones electroforéticas (polímeros, forma latente o rota). También se ha realizado western blot para detección de FXIIa, como primer elemento de la vía de contacto de la coagulación.

Los test se han llevado a cabo en el laboratorio del Centro Regional de Hemodonación de la Universidad de Murcia, de amplia experiencia investigadora en este campo[118,129].

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral el end-point utilizado fue la alteración en los niveles de interleuquina-6. Según datos previos presentes en la literatura acerca de la alteración de los niveles de citoquinas en el golpe de calor, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisaban 28 sujetos en el primer grupo y 28 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 376 unidades (pg/ml), asumiendo que la desviación estándar común era de 486 pg/ml y habiéndose estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%.

Análisis de los datos

La normalidad de las variables se ha analizado mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff. En el análisis descriptivo clínico-epidemiológico las variables continuas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico si su distribución no es normal. Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes. Se han empleado los tests de Chi-cuadrado y Fisher para analizar las diferencias entre las variables categóricas y el test de t-Student y su equivalente no paramétrico U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. El test de One-way ANOVA junto con el test de Tukey que ajusta para múltiples comparaciones se ha utilizado para comparar variables entre múltiples grupos. Las correlaciones de Pearson o Spearman se han utilizado para expresar la relación entre variables continuas. También se ha utilizado el test de Mann-Kendall para detectar tendencias monótonas (ascendentes o descendentes). El valor predictivo de las variables continuas para mortalidad se calculó mediante la realización de curvas de características operativas del receptor (ROC, del inglés Receiver Operator Characteristic Curve) calculándose también el área bajo la curva (AUC, del inglés area under the curve). Se ha aceptado como significativa toda $p<0.05$. El análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS v18.0 (Chicago, III).

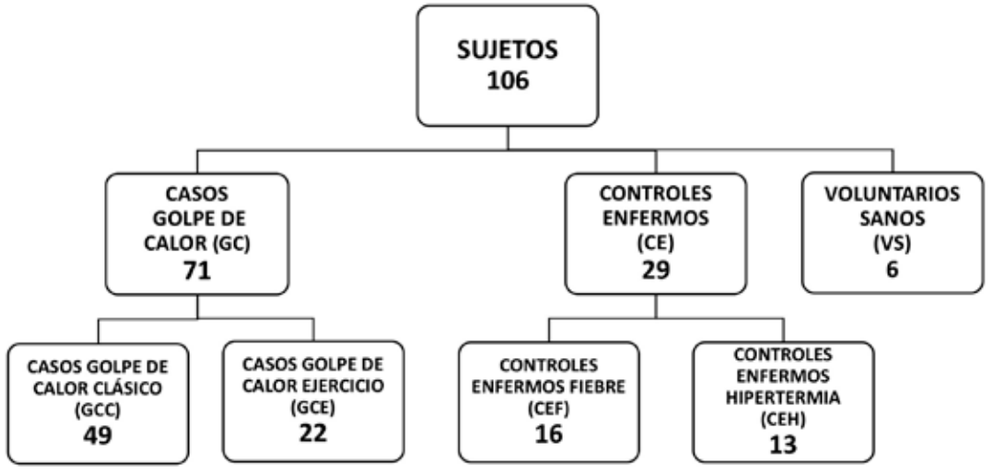
4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Durante el estudio se han seguido las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y se ha seguido la normativa legal sobre confidencialidad de los datos [Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD)]. El presente proyecto obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del PSMAR (Número de CEIC: 2011/4439/I) y se obtuvo el consentimiento informado firmado de todos los pacientes incluidos.

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (15 años) se han incluido un total de 106 individuos, distribuidos de la siguiente manera: 71 casos de golpe de calor, 29 controles enfermos y 6 voluntarios sanos. Entre los casos de GC, 49 corresponden a GCC y 22 a GCE. Los controles enfermos corresponden a 16 pacientes con fiebre (CEF) y 13 con pacientes con hipertermia (CEH). (Figura 7). En todos los controles CEF la causa de la fiebre fue infecciosa.

Figura 7. Esquema de los sujetos incluidos en el estudio



5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS PACIENTES CON GOLPE DE CALOR

Las características generales de los 71 pacientes diagnosticados de GC se muestran en la tabla 6. La edad media fue de 50 años, el 71% eran varones, la Tª corporal fue de 40,3ºC, el GCS de 10 ± 4. El 76% presentaba taquicardia, entre los que no llegaron al hospital intubados un 57% presentaba taquipnea y un 38% hipotensión. La gravedad medida por APACHE II fue de 19 ± 11 y el 45% precisó ingreso en UCI. La disfunción orgánica medida por la escala SOFA mostró una mediana de 6 puntos el día del ingreso y la mortalidad hospitalaria fue del 17%.

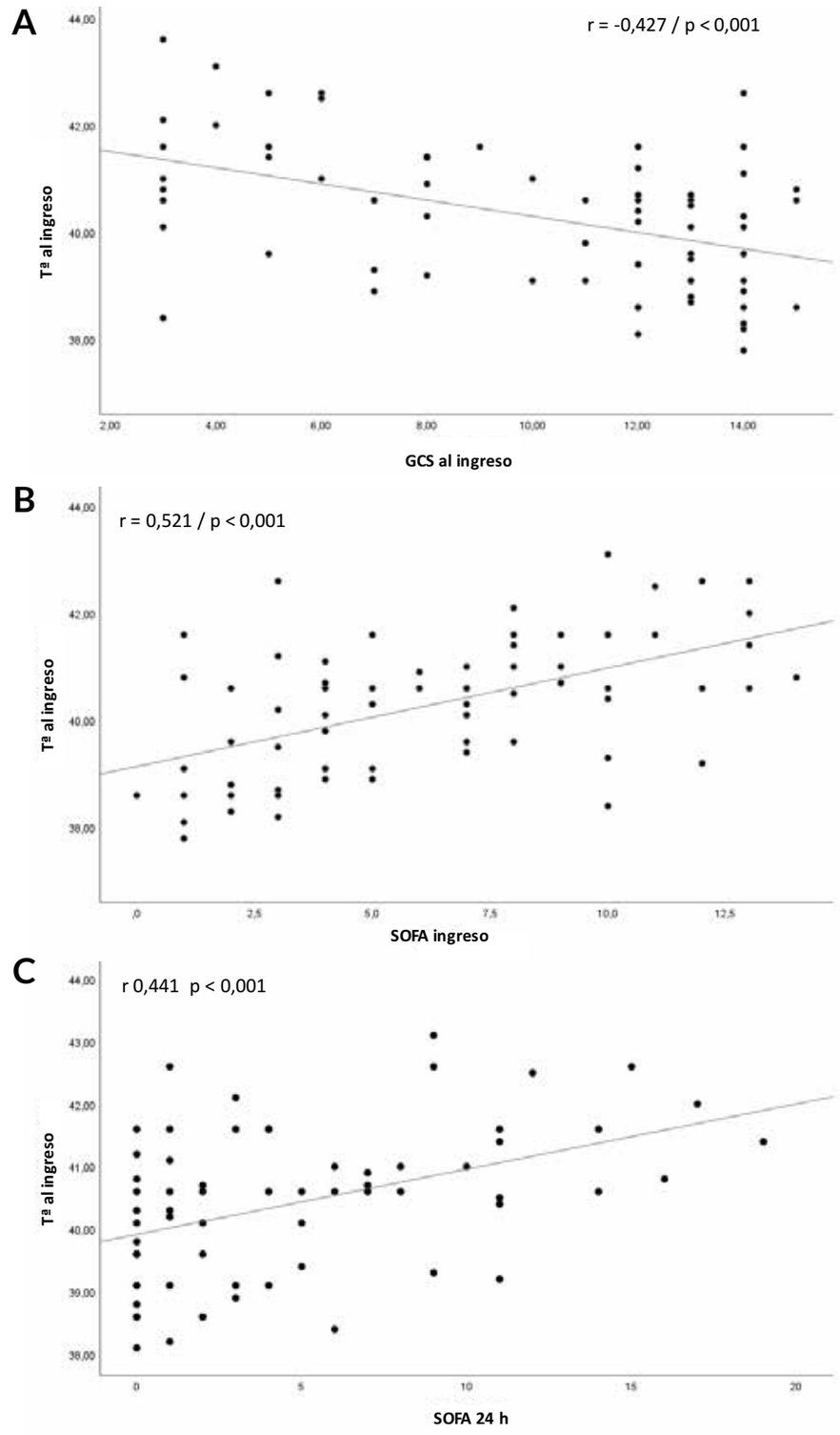
La Tª corporal se correlacionó con el nivel de conciencia y con la disfunción orgánica al ingreso y a las 24 horas (Figuras 8 a, b y c).

Tabla 6. *Características generales de los pacientes con Golpe de Calor*

		GC n = 71
Edad, años		50,14 (22,1)
Sexo Varón		46 (70,8)
APACHE II	n=70	19 (11)
Ingreso UCI		32 (45,1)
Tª máx, ºC		40,33 (1,32)
TAM, mmHg		77 (21)
FC,lpm		119 (33)
GCS		10 (4)
FR, rpm	n=62	24 (7)
SpO_2, %	n=70	94,6 (7)
FiO_2	n=70	0,38 (0,28)
Necesidad DVA	n=70	18 (25,7)
Necesidad VM	n=70	24 (34,3)
SOFA ing	n=70	6 (3-9,25)
SOFA 24 h	n=63	3 (1-9)
SOFA 48 h	n=41	2 (1-5)
SOFA 72 h	n=27	1 (0-6)
SOFA Alta	n=16	0 (0,5-1,75)
Estancia UCI, días	n=32	3 (2,25-6)
Estancia Hospital, días	n=70	3 (1-9,5)
Mortalidad UCI	n=32	4 (12,5)
Mortalidad Hospital		12 (16,9)

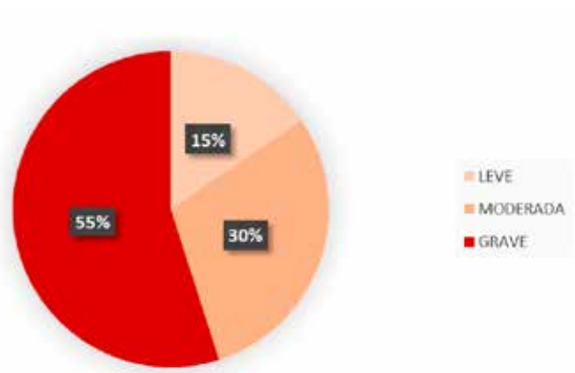
Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, ºC: Grados centígrados; TAM: Tensión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardiaca; lpm: Latidos por minuto; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; DVA: Drogas vasoactivas; VM: Ventilación mecánica; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Figura 8 a, b y c. Correlaciones significativas de Tª corporal con GCS, SOFA ingreso y SOFA 24 h.



Atendiendo a la clínica neurológica inicial, 11 pacientes debutaron como forma leve (cefalea, mareo o confusión) 21 moderada (agitación, obnubilación o alucinaciones y 39 de forma grave (convulsiones o coma) (Figura 9). Ocho pacientes presentaron convulsiones, todos ellos precisaron ingreso en UCI y VM, lo cual fue significativamente diferente respecto a los que no tuvieron convulsiones (p<0,01 y p<0,001), sin hallar relación con la mortalidad.

Figura 9. Clasificación de los casos GC según clínica neurológica inicial



Los pacientes que ingresaron en UCI, los que precisaron VM y los que fallecieron presentaban al ingreso mayor Tª y menor GCS que los que no cumplían estas características, sin diferencias significativas en las demás constantes vitales; también el APACHE II y el SOFA al ingreso, a las 24 y a las 48 horas fueron significativamente más altos (Tabla 7).

Tabla 7. *Diferencias en constantes vitales, scores de gravedad y disfunción orgánica según ingreso UCI, VM y mortalidad*

	INGRESO UCI		VM		EXITUS	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Tª (ºC)	40,8 (1,2)	39,9 (1,3) **	41,1 (1,1)	39,9 (1,3) ***	41,2 (1,3)	40,2 (1,3) *
GCS	7,3 (3,6)	11,9 (3,3) ***	5,7 (2,5)	11,9 (3) ***	7 (3)	10,4 (4) **
APACHE II	25 (9)	14 (8) ***	27 (9)	15 (9) ***	29 (7)	17 (10) ***
SOFA ing	9,5 (7-11,7)	4 (2-6) ***	10 (8-12)	4 (2-6) ***	10 (7-13)	5 (3-8) **
SOFA 24h	7 (4-11)	1 (0-2,7) ***	8 (4-12)	2 (0-5) ***	11 (8-15)	2 (0-6) ***
SOFA 48h	3,5 (2-8,2)	1 (0,5-1,5) **	5 (2-10)	1 (0-2) ***	9,5 (2-15)	2 (1-4,5)

Valores expresados en media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75).

* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: Ventilación mecánica; Tª: Temperatura corporal; ºC: Grados centígrados; GCS: Glasgow coma scale; APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Las alteraciones de la bioquímica sanguínea más destacables fueron: el 75% presentó citólisis hepática, con elevación de bilirrubina en un 30%, el 90% alteración de la función renal, con hipernatremia en el 12% e hiponatremia en el 27%, hiperpotasemia en el 15% e hipopotasemia en el 10%, rabdomiolisis en el 88%, alteración del equilibrio ácido-base en el 57%, lactato elevado en el 78%. La PCR y la PCT se elevaron en las primeras 24 horas hasta en el 72 y 96% de los pacientes respectivamente.

La función renal, ionograma, equilibrio ácido-base y lactato mostraron su mayor alteración en el momento del ingreso (tabla 8), mientras que la función hepática y otros parámetros se alteraron más tardíamente; en las figuras 10a a 10f se muestra la evolución temporal de dichos parámetros y el porcentaje de pacientes con resultado patológico.

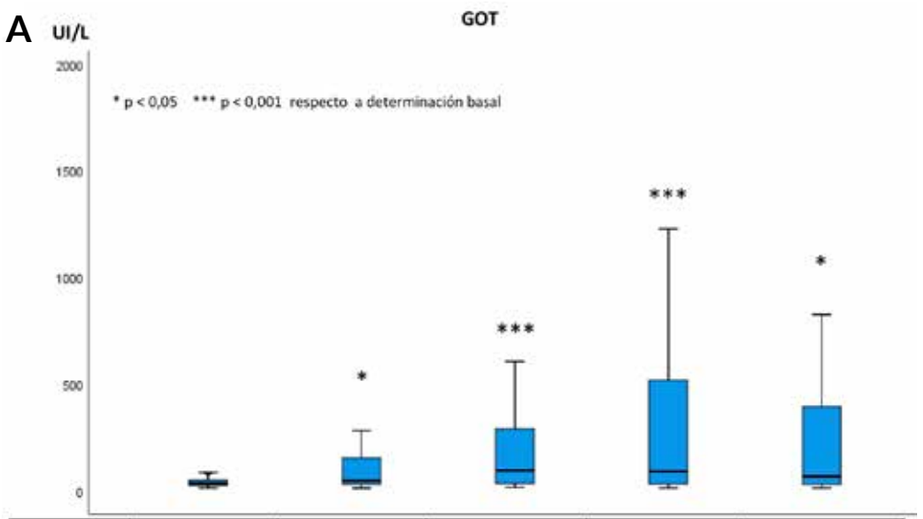
Tabla 8. *Alteraciones en la bioquímica más destacables al ingreso*

Parámetro	Valor	Mín-Máx	% alterado	
Urea (mg/dl)	42(36-51)	17-180	26%	
Creatinina (mg/dl)	1,4(1,14-1,69)	0,43-2,9	90%	
Na (mmol/L)	139(134-144)	120-150	27% (↓)	12% (↑)
K (mmol/L)	4,5(3,7-4,9)	2,9-5,9	10% (↓)	15% (↑)
pH	7,38(7,30-7,44)	7,14-7,55	41% (↓)	16% (↑)
Lactato (mmol/L)	3,2(2,3-6,5)	0,7-14,1	78%	
GOT (UI/L)	34(25-50)	13-546	52%	
GPT (UI/L)	21(18-29)	5-461	20%	
Bil T (mg/dl)	0,68(0,47-1,22)	0,22-4,32	25%	
CPK (UI/L)	244(178-446)	17-8362	80%	
PCR (mg/dl)	0,3(0,1-1,8)	0,09-42,1	41%	
PCT (ng/ml)	0,19(0,04-5,18)	0,02-76	71%	

Valores expresados en mediana (rango intercuartil 25-75). Mín: Mínimo; Máx: Máximo; Na: Sodio; K: Potasio; GOT: Transaminasa glutámicooxalacética; GPT: Transaminasa glutámicopirúvica; Bil T: Bilirrubina total; CPK: Creatinfosfoquinasa; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina.

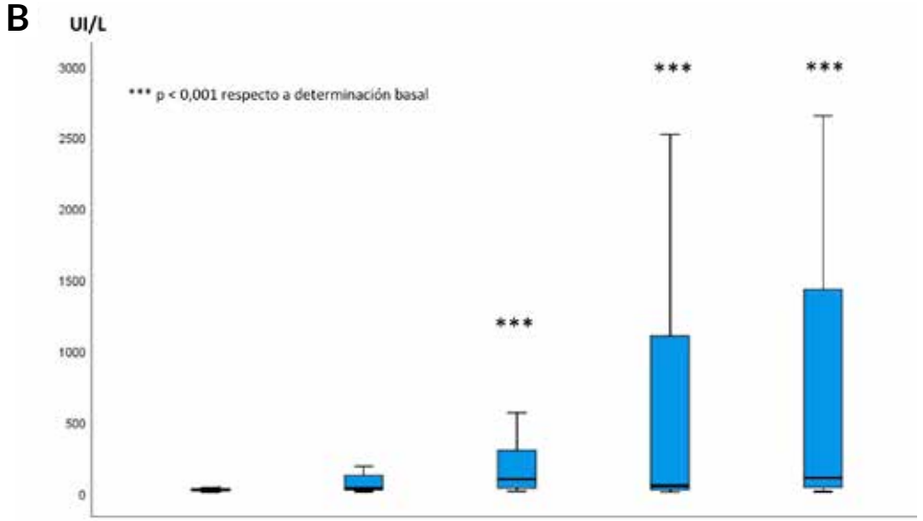
Figura 10 a,b,c,d,e y f. Evolución de función hepática, CPK, PCR y PCT

A



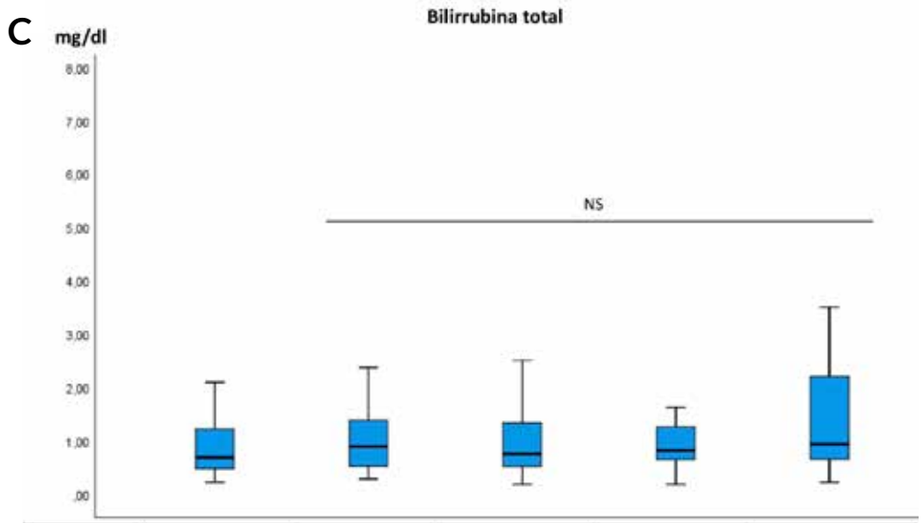
Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	52,3	68,2	75,5	73	63

B



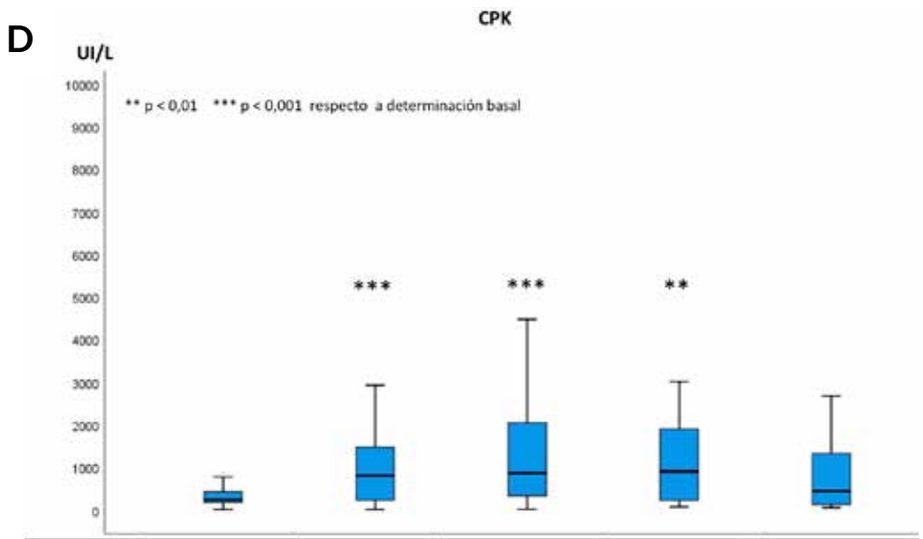
Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	20	53,3	75	65,2	81,8

C



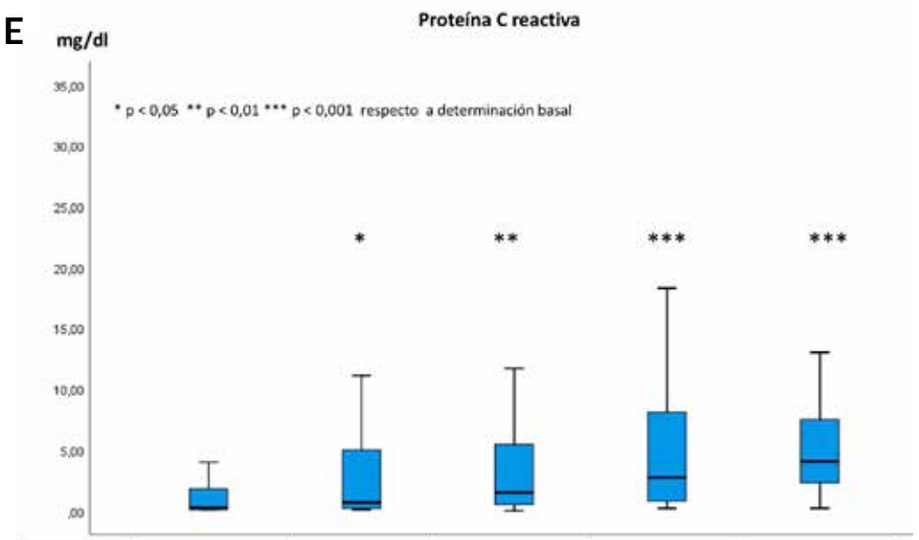
Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	25	28,6	30,2	25	34,6

D



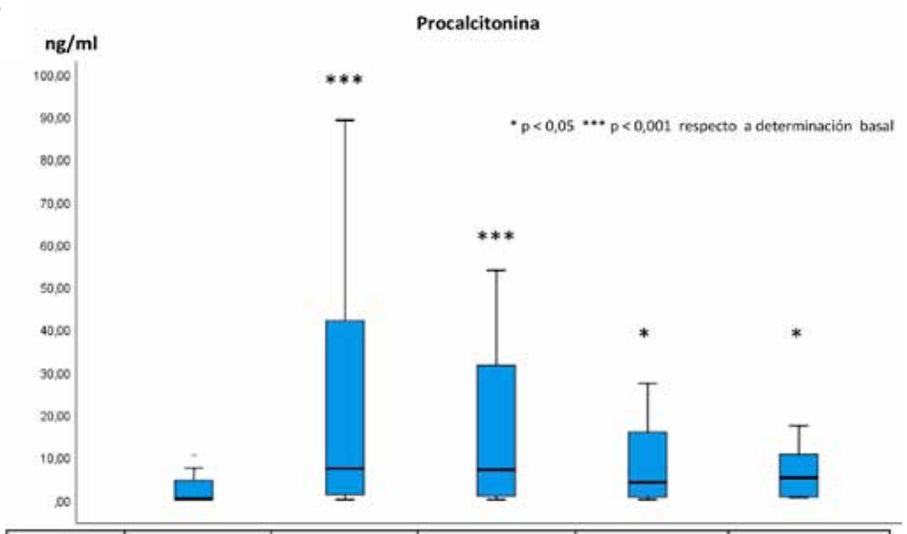
Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	80,3	87	88,6	75,8	69,6

E



Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	40,7	53,7	72,2	86,7	81,3

F



Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	71,7	87,1	96,2	92,6	100

Los niveles de PCT en las primeras 24 horas fueron significativamente superiores en los pacientes que precisaron ingreso en UCI y VM, así como en aquellos pacientes que presentaban alguna infección concomitante y en los que fallecieron (Tabla 9). No hubo diferencias en los niveles de PCR respecto a estas variables. Además, el valor de PCT a las 12 horas se correlacionó con la Tª máxima (r = 0,554; p < 0,005), con la demora en el inicio de las medidas de enfriamiento (r = 0,657; p < 0,005), con el SOFA al ingreso (r = 0,623; p < 0,001) y con el SOFA a las 24 horas (r = 0,515; p < 0,01), mientras que la PCR únicamente se correlacionó, de forma menos marcada, con la Tª máxima (r = 0,444; p < 0,01).

Tabla 9. *Niveles de procalcitonina según ingreso UCI, VM, presencia de infección concomitante y mortalidad*

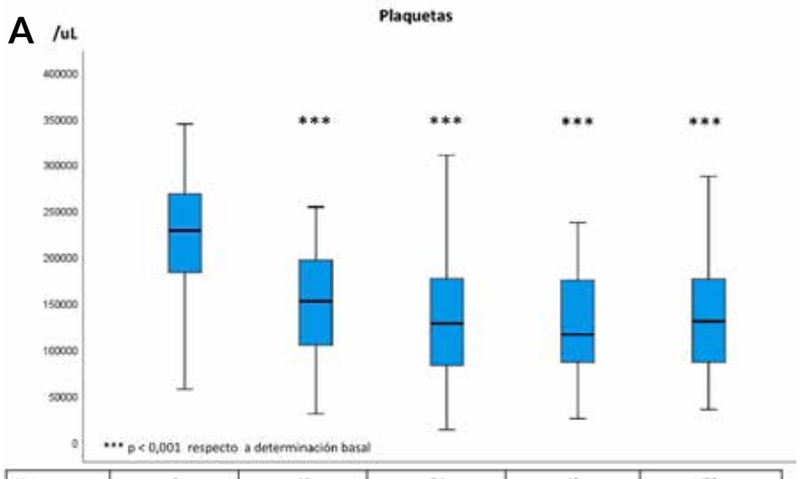
	SÍ	NO
Ingreso UCI	13,66 (3,48-44,14)	0,92 (0,04-7,36) *
Ventilación Mecánica	16 (4,36-47,08)	1,56 (0,05-17,18) *
Infección concomitante	27,16 (1,73-61,23)	3,08 (0,07-16,51) *
Exitus	231(43,17-)	6,53 (0,87-35,87) **

Valores expresados en mediana (rango intercuartil 25-75) * p<0,05 ** p<0,01. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: Ventilación mecánica

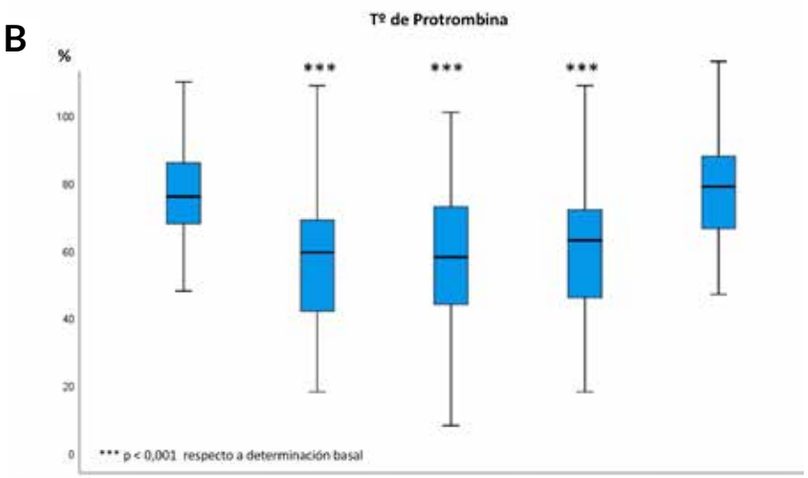
El hemograma mostró leucocitosis con neutrofilia en el 54%, hemoglobina elevada en el 33% y anemia en un 24%. La trombocitopenia, que sólo estaba presente en el 14% de los pacientes en el momento del ingreso, afectó hasta el 67% de los que seguían ingresados 48 horas después.

El estudio básico de coagulación detectó descenso del Tº de Protrombina hasta en el 88% de los casos a las 12 horas de ingreso, pero con TTPa alargado y descenso de Fibrinógeno en pocos casos (12,8% y 6% respectivamente). Once pacientes (15,7%) cumplieron criterios analíticos de CID. Las figuras 11a y 11b muestran la curva evolutiva de plaquetas y Tº de Protrombina y el porcentaje de pacientes con resultado patológico.

Figura 11 a y b. Evolución de Plaquetas y Tº de Protrombina



Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	14,3	50	57,7	67,4	53,3



Hora	0	12	24	48	72
n	70	65	63	41	27
% alterado	58	88,5	86	80,5	53,1

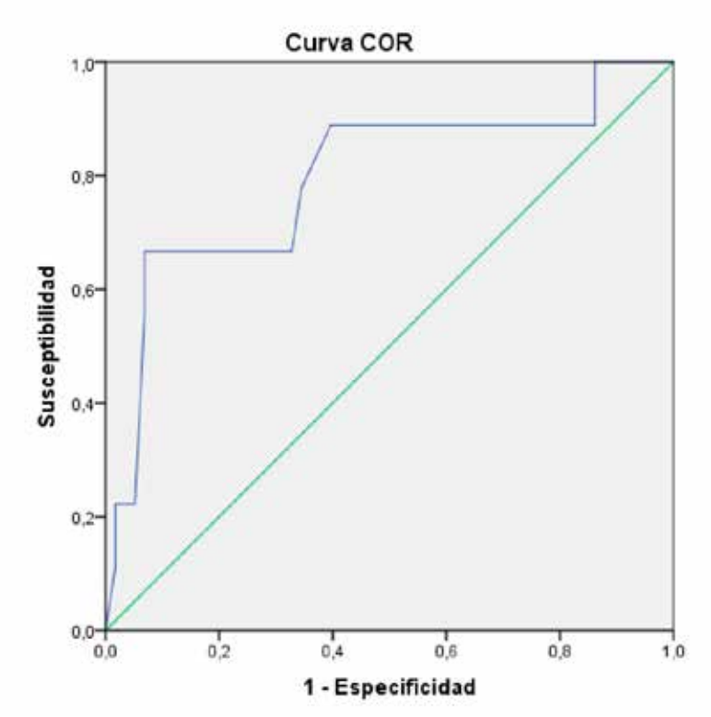
Respecto al tratamiento, todos los pacientes fueron monitorizados y recibieron fluidoterapia según su situación clínica. Un 34% requirió ventilación mecánica y un 25% drogas vasoactivas; ningún paciente recibió técnicas de reemplazo renal. Además, 49 pacientes (69%) recibieron fármacos antitérmicos y 45 (63,4%) antibióticos. No hubo relación entre el uso de antitérmicos y las alteraciones de la función hepática ni de hemostasia.

Se llevaron a cabo medidas físicas de enfriamiento en 56 pacientes (78,8%); en 32 casos (45%) las medidas fueron externas e internas, en 13 sólo externas y en 11 sólo internas. Las medidas externas consistieron en mantener al paciente continuamente mojado junto a un ventilador y/o aplicación de bolsas de hielo en cuello, ingles y axilas. Las medidas internas en administración de suero fisiológico frío y/o lavado gástrico y/o lavado vesical. De los 15 pacientes que no recibieron medidas de enfriamiento, en 9 (60%) la orientación diagnóstica inicial fue distinta al GC, otro se trata del paciente que ingresó en paro cardíaco, 3 casos fueron GCE en que la Tª corporal a su llegada al hospital ya era ≤ 38,5ºC, y en los otros 2 casos no se pudo conocer la causa.

La demora en el inicio de las medidas de enfriamiento fue superior en los pacientes que fallecieron: 197(122-495) vs 25(4-74) minutos ($p<0,05$) y el tiempo de enfriamiento fue superior en los pacientes con orientación diagnóstica inicial distinta al GC: 4(1:22-9:03) horas vs 1:10(0:40-2:45) horas ($p<0,05$) y muy superior en los que fallecieron: 12(2:37-15:30) horas vs 1:30(0:40-3:45) horas ($p<0,01$) y, además, se correlacionó con la disfunción orgánica a las 24 horas (r 0,577; $p < 0,001$).

La figura 12 muestra la curva COR que confirma un buen poder de discriminación de la variable tiempo de enfriamiento para mortalidad (AUC 0,795, $p < 0,01$), determinándose las 2:20 horas como punto de corte, con una sensibilidad de 89% y una especificidad de 60%.

Figura 12. Curva COR, Tiempo de enfriamiento y mortalidad



Veinte pacientes (28,6%) presentaron una o más complicaciones, 11 CID, 12 cursaron con shock, 2 con SDRA, 8 infección nosocomial y 4 complicaciones no infecciosas. Ocho (72,7%) de los pacientes con criterios de CID presentaron alguna otra complicación y sólo 9 (15,2%) de los que no los cumplían (p<0,001); ningún paciente presentó fallo hepático fulminante. Asimismo, la mortalidad fue superior entre los pacientes con CID respecto a los que no la presentaron (45% vs 11%; p<0,05). Los 2 pacientes que desarrollaron SDRA también presentaron shock y tuvieron una puntuación de 4 en el score de CID (CID ≥ 5 puntos); ambos sobrevivieron. Los 8 pacientes que presentaron alguna infección nosocomial habían recibido antitérmicos, representando el 16,3% de los que los recibieron, mientras que ningún paciente sin antitérmicos presentó infección nosocomial (p < 0,05).

5.2. GC CLÁSICO. ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

5.2.1. Descripción de los pacientes

La edad media de este grupo fue de 57 años, con predominio de varones (63%); el 79% presentaban taquicardia, el 66% taquipnea y el 35% hipotensión. El APACHE II medio fue de 23 ± 10 puntos, lo que denota gravedad importante y el SOFA inicial expresado en mediana fue de 7,5 puntos, es decir, considerable disfunción multiorgánica.

Un paciente, varón de 35 años, hallado inconsciente en la vía pública y traído al hospital por el SEM, sufrió un paro cardíaco durante el traslado y falleció en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas; las constantes vitales objetivadas por el SEM fueron: Tª 43ºC, GCS 3 puntos, TAM 60 mmHg, FC 131 lpm, FR 16 rpm, SpO2 89%. Tenía antecedentes psiquiátricos, se hallaba en tratamiento con antipsicóticos atípicos y el screening de tóxicos fue negativo.

La tabla 10 muestra las características generales de este grupo, excluyendo el caso previamente mencionado cuando procede.

Tabla 10. *Características de los pacientes con Golpe de calor clásico*

		GCC n = 49
Edad, años		57,47 (22,37)
SEXO Varón		31 (63,3)
APACHE II	n=48	23 (10)
Ingreso UCI	n=48	28 (58,3)
Tª máx, ºC		40,77 (1,14)
TAM, mmHg		79,06 (23,69)
FC, lpm		117,31 (31,52)
GCS		8,98 (4,18)
FR, rpm	n=40	25,53 (7,27)
SpO_2, %	n=48	93,1 (7,9)
FiO_2	n=48	0,45 (0,32)
SOFA ing	n=48	7,5(4-10)
SOFA 24 h	n=47	5 (1-9)
SOFA 48 h	n=29	2 (1-5,5)
SOFA 72 h	n=25	1 (0-7)
SOFA Alta	n=15	1 (0-2)
Estancia UCI, días	n=28	3,5 (2,25-9)
Estancia Hospital, días	n=48	6 (2-12)
Mortalidad UCI	n=28	4 (14,3)
Mortalidad Hospital	n=48	12 (24,5)

Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, ºC: Grados centígrados; TAM: Tensión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardiaca; lpm: Latidos por minuto; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Todos los casos de GCC debutaron como golpe de calor propiamente dicho. Respecto a la clínica neurológica inicial, 7 pacientes (14,6%) fueron formas leves, 13 (27,3%) moderadas y 28 (58,3) formas graves. No consideramos el paro cardíaco del paciente comentado anteriormente como forma de debut, ya que recibió asistencia sanitaria antes de su llegada al hospital.

Más de la mitad de los casos procedían de su domicilio o de centros sociosanitarios (Tabla 11), mientras que el resto lo hacía de la vía pública o el lugar de trabajo.

Tabla 11. *Procedencia de los casos de Golpe de Calor Clásico*

PROCEDENCIA	n = 49
Domicilio	26 (53,06)
Sociosanitario	7 (14,28)
Vía pública	10 (20,4)
Lugar de trabajo	6 (12,24)

Valores expresados en número (porcentaje)

Entre los pacientes procedentes de domicilio, uno procedía de un alojamiento turístico del que desconocemos las condiciones, todos los demás, excepto uno, residían en la zona de influencia del Hospital del Mar, en su mayoría en barrios con renta per cápita inferior o muy inferior a la media de la ciudad, como queda reflejado en la figura 13[172,185].

Figura 13. Mapa de Barcelona, situación de los domicilios de los casos de GCC atendidos en Hospital del Mar y renta per cápita por barrios.

Renta familiar disponible per cápita (RFDC) de los barrios de donde procedían los casos de GCC, en relación a la media de Barcelona (100):

-Raval (n=5)	65,9	-Provençals del Poblenou (n=2)	91,7
-Gòtic (n=3)	98,5	-Diagonal Mar (n=1)	168,8
-Dreta del Eixample (n=1)	165,3	-El Besòs iel Maresme (n=3)	58,9
-Parc i la Llacuna del Poble Nou (n=2)	88,6	-La Verneda i la Pau (n=3)	57,2
-Poble Nou (n=2)	95,4	-La Mina (n=3)	18,7

Ninguno de los centros sociosanitarios disponía de aire acondicionado en los dormitorios, aunque varios sí disponían de él en las zonas comunes.

Entre los casos procedentes de la vía pública, 5 habían consumido drogas, 2 eran indigentes, uno se había dormido en la playa, uno se hallaba en un transporte público volviendo de la playa y el restante es el paciente que llegó en paro cardíaco al hospital, el cual fue hallado inconsciente al sol.

Los 6 casos procedentes del lugar de trabajo, aunque en sentido estricto podrían tratarse de GC mixto, se consideran dentro de este grupo, ya que en todos los casos la actividad que realizaban era la habitual para ellos y no se consideró extenuante; 3 se hallaban expuestos al sol y los otros 3 a ambiente caluroso (1 en una cocina, otro realizaba la guardia nocturna en la sala de máquinas de un barco mercante y el restante se hallaba en un taller ocupacional con maquinaria y sin climatización).

El 79,6% de los pacientes presentaban factores de riesgo por comorbilidades previas. Las más frecuentes fueron las patologías cardiovascular y psiquiátrica presentes en el 45 y 43% de los casos respectivamente, seguido de patología neurológica en un 33% (Tabla 12); todos los pacientes diabéticos tenían alguna otra comorbilidad.

Veinte pacientes (41,6%) tenían una clara limitación funcional, ya fuera por deterioro cognitivo (12) o por problemas de movilidad; así, por ejemplo, hubo 1 paciente con fractura de fémur, 2 pacientes con amputación de extremidades inferiores y 3 con paraparesia o paraplejia.

Tabla 12. *Comorbilidades de los pacientes con Golpe de calor clásico*

	n = 49
Alguna comorbilidad	**39 (79,6)**
Cardiovascular	22 (44,9)
Psiquiátrica	21 (42,9)
Neurológica	16 (32,7)
Diabetes	11 (22,4)
Respiratoria	6 (12,2)
Inmunodepresión	4 (8,2)
Cirrosis	3 (6,1)
Obesidad mórbida	3 (6,1)
Neoplasia	2 (4,1)

Valores expresados en número (porcentaje)

Treinta y tres pacientes (67,3%) se hallaban en tratamiento con fármacos reconocidos como predisponentes, 28 de ellos con más de uno, y un 26,5% tenía antecedentes de consumo de alcohol u otras drogas de abuso (Tabla 13). Diez pacientes (20,4%) dieron positivo para una o más drogas en el screening de tóxicos, algunos de ellos tomaban además fármacos predisponentes, de modo que en 41 de los 49 casos (83,6%) hubo fármacos y/o tóxicos implicados (tabla 14). Las benzodiacepinas y análogos (BZD) han sido el grupo de fármacos más frecuentemente utilizado, aunque en 10 de los 11 casos se asociaban a otros tratamientos de riesgo; como fármaco individual el más frecuente fue el Topiramato que tomaban 6 pacientes (12,2%). Además, dos pacientes se hallaban en tratamiento antirretroviral, uno de ellos con tóxicos positivos.

Tabla 13. *Hábitos tóxicos y tratamiento médico de los pacientes con Golpe de calor clásico*

	n = 49
Algún hábito tóxico	**13 (26,5)**
Cocaína	7 (14,3)
Opiáceos	5 (10,2)
Etanol	5 (10,2)
Cannabis	4 (8,2)
Algún fármaco de riesgo	**33 (67,3)**
Benzodiacepinas y análogos	11 (22,4)
Antipsicóticos atípicos	10 (20,4)
ISRS	10 (20,4)
IECAs u otros hipotensores	9 (18,4)
Diuréticos	9 (18,4)
Antiparkinsonianos	8 (16,3)
Antipsicóticos típicos	6 (12,2)
Topiramato	6 (12,2)
Otros anticomiciales	4 (8,2)
Betabloqueantes	4 (8,2)
Tramadol	2 (4,1)
Litio	2 (4,1)
Antirretrovirales	2 (4,1)
Antidepresivos tricíclicos	1 (2)

Valores expresados en número (porcentaje); ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IECAs: inhibidores de la enzima corvertidora de angiotensina

Tabla 14. *Fármacos y drogas implicados en los casos de Golpe de calor clásico*

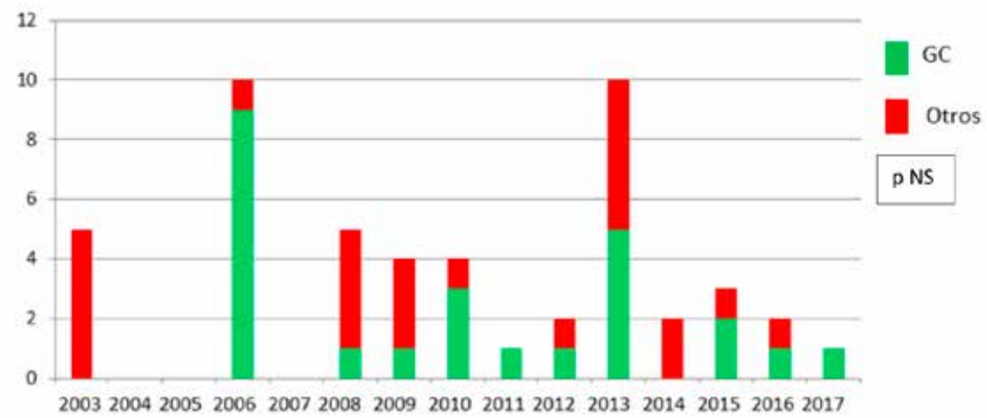
	Edad	Tratamiento habitual	Screening drogas
1	88	Hipotensor+Diurético+Levodopa+Escitalopram+BZD	
2	78	Hipotensor+Diurético+Gabapentina+Tramadol+BZD	
3	31	Quetiapina+Lormetazepam+Escitalopram+BZD	Cocaína+Opiáceos+Cannabis
4	69	Diurético+Risperidona+Topiramato	
5	77	Hipotensor+Diurético+Tricíclico+Pregabalina	
6	80	Betabloqueante+ISRS+Clometiazol	
7	83	Quetiapina+Risperidona+Trazodona	
8	72	Hipotensor+ISRS+BZD	
9	76	Hipotensor+Diurético	
10	52	Quetiapina+Biperideno+Topiramato	
11	82	Diurético+Venlafaxina	
12	88	Betabloqueante+Diurético+Haloperidol+Memantina	
13	34	Mirtazapina+Clomipramina+Gabapentina	
14	35	Aripripazol+Clotiapina	
15	91	Hipotensor+Clomipramina	
16	78	Hipotensor+ISRS+Zolpidem+Pramipexol	
17	68	Diurético	
18	49	Diacepam+Clonazepam+Clotiapina	
19	58	Hipotensor	
20	24	Topiramato	
21	32	Clomipramina+Biperideno+Trifluoperacina +Aripripazol+Topiramato	
22	77	Levo-Carbidopa+Amantadina+Ziprasidona +Mianserina+Entacapona	
23	83	Levodopa-Carbidopa+Escitalopram+BZD	
24	62	Betabloqueante	
25	28	Loxapine+Tropatepine+Litio+BZD	Cocaína+Opiáceos
26	26	Betabloqueante+Quetiapina+Clotiapina+Topiramato	
27	49	Aripripazol+Venlafaxina+Clozapina+Topiramato+BZD	
28	59	Aripripazol+Lamotrigina+Litio+Oxcarbamazepina +Quetiapina	
29	78	Hipotensor+Benzodiacepina	
30	82	Diurético+Citalopram+Levodopa-Carbidopa	
31	63	Hipotensores	
32	78	Hipotensor+BZD	
33	82	Diurético+Antiparkinsoniano+ISRS	
34	30		Cocaína
35	43		Cocaína+Cannabis
36	22		Cocaína+Cannabis
37	29		Cocaína
38	25		Cocaína+Anfetaminas+Cannabis
39	42		Cocaína+Cannabis
40	47		Cannabis
41	50		Cocaína

BZD: Benzodiacepinas; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En resumen, sólo 4 (8%) de los 49 casos de GCC no presentaban factores de riesgo ya fuera por comorbilidades, fármacos o tóxicos; 3 de ellos se hallaban expuestos al sol (1 en la playa, 1 trabajando, 1 “turista” viviendo en la vía pública) y el restante se trataba de un turista inglés recién llegado a Barcelona. Cabe destacar que, de los 6 casos por exposición laboral, 4 tenían antecedentes psiquiátricos (2 de ellos también sufrían retraso mental leve) y se hallaban en tratamiento con varios fármacos simultáneamente, 3 de ellos con Topiramato entre otros.

En casi la mitad de los pacientes (48,9%) la sospecha diagnóstica inicial fue diferente al GC, especialmente en el año 2003, cuando en ningún caso se sospechó este diagnóstico al ingreso. Este hecho se mantuvo a lo largo de los años del estudio (Figura 14). El diagnóstico de sospecha inicial más frecuente fue la infección, que se dio en 14 casos (28,5%), seguido de hipertermia relacionada con drogas en 7 casos (14,2%). No hubo relación entre un diagnóstico inicial erróneo y la mortalidad.

Figura 14. Sospecha diagnóstica inicial en los casos de GCC según fecha de ingreso



Exploraciones complementarias

A 39 pacientes (79,6%) se les realizó determinación de etanol en sangre y otros tóxicos en orina, con resultado positivo en 11 (28,2%) de éstos, siendo el más frecuente la cocaína en 9 casos (23%), en 3 casos sola y en el resto combinada con opiáceos y/o cannabis y/o anfetaminas. El etanol fue negativo en todos los casos.

Se realizó TC craneal a 36 (73,5%) pacientes hallando patología aguda solamente en un caso, consistente en borramiento de surcos cerebrales sugestivo de edema cerebral.

Se realizó punción lumbar a 30 (61,2%) pacientes y ésta fue patológica en 5 casos, en 4 casos el hallazgo fue hiperproteinorraquia leve y uno mostraba pleocitosis (15 células) con resto de parámetros normales, el cultivo y el estudio de virus en LCR fueron negativos.

La Rx de torax inicial fue patológica en 3 casos (realizada en 47), los 3 mostraban infiltrados difusos.

El ECG al ingreso, realizado en 39 casos (79,6%), fue patológico en 9 (23% de los realizados), teniendo en cuenta que se ha considerado normal la presencia de taquicardia sinusal. Los hallazgos patológicos fueron ACxFA en 4 casos, Flutter auricular en 1, taquicardia ventricular en 1 y depresión del ST en 1; en los 2 restantes los hallazgos eran conocidos previamente.

Tratamiento

Veintitrés pacientes precisaron VM (47,9%), 16 drogas vasoactivas (33,3%) y ninguno técnicas de depuración extrarrenal.

Como método de enfriamiento se utilizaron medidas físicas externas y/o internas, aunque en 12 (25%) no se utilizó ninguna de ellas. En el 81,3% de los casos se utilizaron también antitérmicos. Hubo fracaso de enfriamiento, definido como un tiempo superior a 8 horas en conseguir Tª central ≤ 38,5ºC, en 13 casos, éstos tuvieron mayor SOFA a las 24 horas que aquéllos en los que no fracasó [11(4,5-15,5) vs 4(0-7); p<0,005] mientras que el SOFA al ingreso fue similar en ambos grupos [8(6-13) vs 7(3,25-9,25); p NS]. Además, en los pacientes en los que fracasó el enfriamiento el SOFA a las 24 horas fue peor que el del ingreso, aunque no significativo, [11(4,5-15,5) vs 8(6-13); p NS] mientras que en los que no fracasó, mejoró significativamente [4(0-7) vs 7(3,25-9,25); p < 0,05]. Este grupo de pacientes también presentó mayor mortalidad (46,15% vs 14,28%; p<0,05).

Sólo un paciente recibió Dantroleno; se trata de un paciente que se orientó inicialmente como SNM y dicha medicación fue interrumpida precozmente al cambiar la orientación diagnóstica.

Cuarentaiún pacientes (85,4%) recibieron antibióticos al ingreso; en 28 (68,3%) se consideró la indicación de antibiótico improcedente al no demostrarse infección concomitante.

Infecciones concomitantes

A 42 pacientes (85,7%) se le practicaron hemocultivos (HC) al ingreso, con resultado positivo en 7 casos; los gérmenes aislados se muestran en la tabla 15. De éstos, sólo 2 tenían cultivo positivo para el mismo germen en otro foco [uno *MRSA* en broncoaspirado (BAS) y el otro *E coli* en urocultivo (UC)], mientras que las demás fueron bacteriemias primarias.

Tabla 15. *Resultados hemocultivos positivos al ingreso en pacientes con Golpe de calor clásico*

	n = 7
Escherichia coli	2
Klebsiella pneumoniae	1
Streptococcus viridans	1
Staphylococcus aureus meticilin-resistente	1
Staphylococcus coagulasa negativo	1
Streptococcus pyogenes	1

Además, 6 pacientes presentaron algún otro cultivo positivo al ingreso, en 5 casos el UC y en 1 el BAS. Los 2 casos con cultivo de BAS positivo tenían Rx tórax normal.

Así, en nuestra población con GCC la incidencia de infección concomitante fue de 27%. No hallamos relación entre su presencia y la orientación diagnóstica inicial. En estos pacientes la elevación de PCT y PCR en las primeras 24 horas fue superior a la de los pacientes sin infección concomitante, pero sin alcanzar significación estadística [PCT 47,08 (0,86-63,69) vs 11,33 (0,09-36,95); p NS] [PCR 3,7 (0,3-16,3) vs 1,75 (0,27-5,35); p NS]. La presencia de infección concomitante no se relacionó con la mortalidad.

En 3 pacientes con HC positivo el antibiótico indicado inicialmente no cubría al germen hallado (1 MRSA, 1 SCN, 1 E coli BLEE), y el paciente con HC positivo para *K pneumoniae* no recibió antibiótico hasta conocerse este resultado; sin embargo, los 4 evolucionaron favorablemente.

Complicaciones y secuelas

Un total de 17 pacientes (35,4%) presentaron alguna complicación, 9 cumplieron criterios de CID biológica, de los que 5 presentaron algún tipo de sangrado; 10 shock, 2 SDRA; 7 presentaron una o más infecciones nosocomiales, de ellos, 2 presentaron además alguna otra complicación no infecciosa (1 pancreatitis e ictus y 1 megacolon

tóxico en el contexto de colitis pseudomembranosa) y 2 pacientes sufrieron tromboembolismo pulmonar (TEP) tras el alta de UCI.

Entre los supervivientes 7 pacientes (18,9%) presentaban secuelas en el momento del alta hospitalaria; 2 empeoramiento de deterioro cognitivo previamente existente y 5 deterioro funcional probablemente secundario a miopatía. De estos cinco, al cabo de 3 meses, 2 habían recuperado su estado funcional previo, uno seguía precisando ayuda para las actividades básicas de la vida diaria, otro había fallecido en un centro sociosanitario y del restante no se consiguió información.

Mortalidad

Fallecieron un total de 12 pacientes (24%), cuyas circunstancias fueron:

- Fallecidos en UCI: Cuatro pacientes fallecieron durante el ingreso en UCI; 2 pacientes jóvenes (1 varón, 1 mujer) con infección VIH fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso en situación de shock refractario y CID con sangrado cutáneo o de mucosas; el tercero era un paciente indigente y con cirrosis hepática Child-Pugh C, con criterios de CID y hemorragia en varios focos con disfunción multiorgánica progresiva, que se consideró no tributario de ventilación mecánica ni técnicas de reemplazo renal; el cuarto era un paciente anciano que también cursó con CID y hemorragia, en este caso digestiva alta, y falleció tras 30 días de estancia en UCI persistiendo encefalopatía severa (GCS 5).

- Fallecidos post-alta de UCI: Dos pacientes.

  Una paciente de 69 años presentó muerte súbita a las 24 horas de ser dada de alta de UCI, siendo las maniobras de resucitación infructuosas; se sospechó TEP, que se confirmó en la necropsia.

  Un paciente de 58 años, ingresado inicialmente en UCI, falleció tras 203 días de ingreso hospitalario, habiendo sido diagnosticado de síndrome carcinoide sin hallarse la localización del tumor, tras presentar múltiples complicaciones (pancreatitis aguda, accidente vascular cerebral y varios episodios de sepsis) con varios ingresos en UCI durante este periodo, siendo la causa final de muerte una sepsis por *Candida albicans*.

- Fallecidos sin ingreso en UCI: Seis pacientes.

  Cinco pacientes eran mujeres ancianas, entre 82 y 91 años, con deterioro cognitivo previo y diversas comorbilidades, las cuales, tras las medidas terapéuticas iniciales, evolucionaron a progresión de la disfunción multiorgánica, decidiéndose limitación de técnicas de soporte vital y falleciendo en los Servicios de Urgencias o Geriatría.

  Por último, el paciente restante se trata del que llegó al hospital en paro cardiaco.

En el análisis univariado encontramos diferencias entre supervivientes y fallecidos en los siguientes factores: APACHE II, SOFA ingreso y SOFA 24 h, los niveles de PCT las 12 horas, Tº Protrombina, fibrinógeno y plaquetas a las 12 horas y sucesivas, así como el tiempo de enfriamiento y el fracaso de enfriamiento. Cuando analizamos el SOFA por cada disfunción orgánica, sólo hubo diferencias entre supervivientes y fallecidos en las puntuaciones de las 24 horas (Tabla 16) y si comparamos la evolución del SOFA y cada uno de sus componentes durante las primeras 24 horas hallamos que el SOFA y sus componentes renal, cardíaco y neurológico mejoran en los supervivientes, mientras que el SOFA se mantiene igual y sólo el componente hemostasia empeora en los fallecidos (Tabla 17).

Respecto a la existencia de comorbilidades previas, solamente la cardiovascular se asoció a mayor mortalidad. La presencia de complicaciones también fue significativamente superior en los fallecidos, pero cuando las analizamos por separado únicamente la CID mostró significación (55,5% vs 15,4%; $p< 0,05$).

Tabla 16. *Disfunción orgánica en supervivientes y fallecidos días 0 y 1*

	Día 0		Día 1	
	Supervivientes n=37	Fallecidos n=11	Supervivientes n=36	Fallecidos n=11
SOFA	7 (4-9)	10 (7-13) *	3,5 (0-6,75)	11 (8-15) ***
Renal	1 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-0)	2 (1-3) ***
Cardíaco	1 (0-1)	2 (1-4)	0 (0-1,75)	3 (1-3) *
Respiratorio	2 (0-3)	2 (1-3)	0,5 (0-3)	2 (2-3)
Neurológico	2 (1-4)	3 (2-4)	0 (0-1,75)	3 (1-4) **
Hemostasia	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	2 (1-3) **
Hepático	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)

Valores expresados en mediana (rango intercuartil) SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

Tabla 17. *Evolución en disfunción orgánica del día 0 al día 1 en supervivientes y fallecidos*

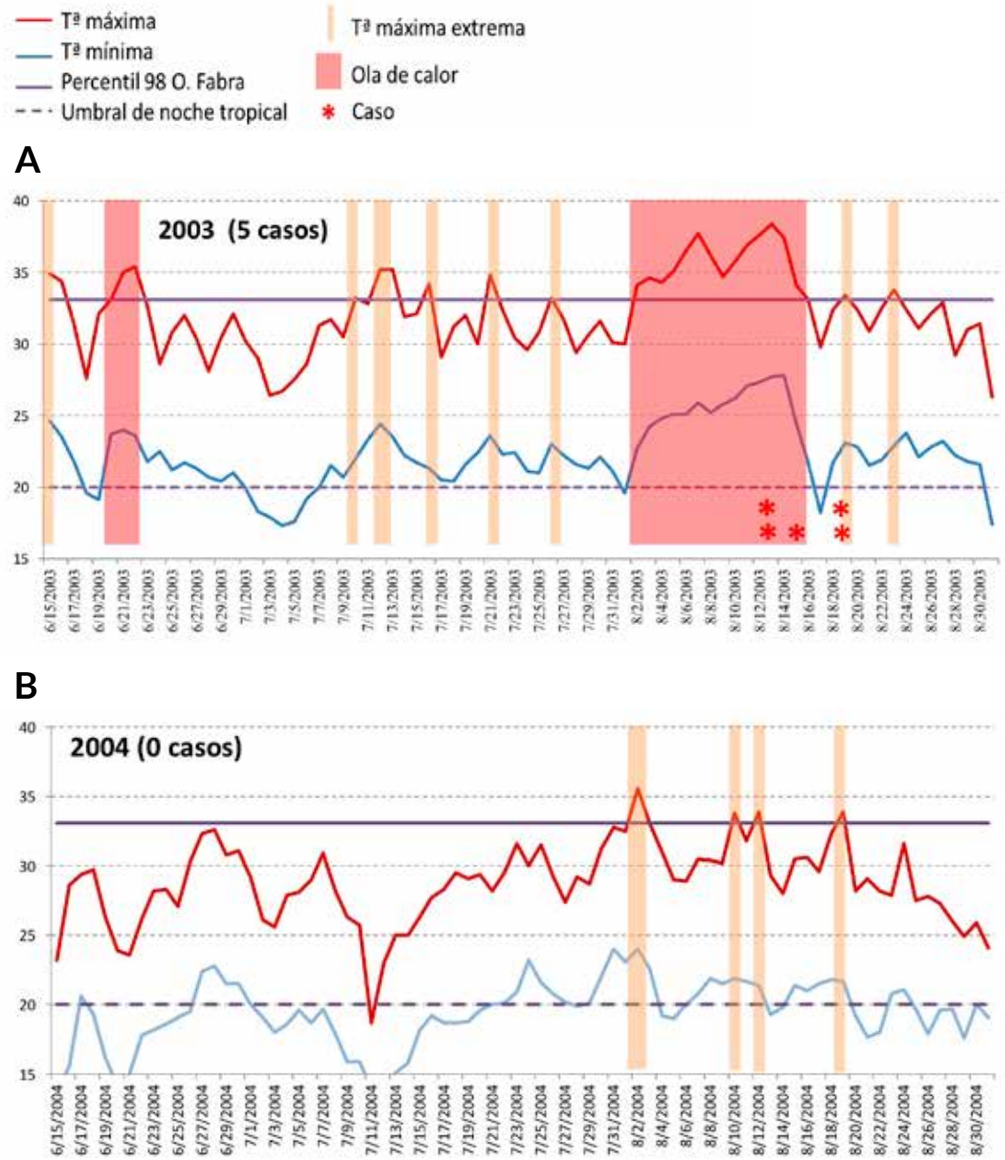
	Supervivientes		Fallecidos	
	Día 0 n=37	Día 1 n=36	Día 0 n=11	Día 1 n=11
SOFA	7 (4-9)	3,5 (0-6,75) **	10 (7-13)	11 (8-15)
Renal	1 (0-1)	0 (0-0) ***	1 (0-2)	2 (1-3)
Cardíaco	1 (0-1)	0 (0-1,75) *	2 (1-4)	3 (1-3)
Respiratorio	2 (0-3)	0,5 (0-3)	2 (1-3)	2 (2-3)
Neurológico	2 (1-4)	0 (0-1,75) ***	3 (2-4)	3 (1-4)
Hemostasia	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	2 (1-3) *
Hepático	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)

Valores expresados en mediana (rango intercuartil) SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

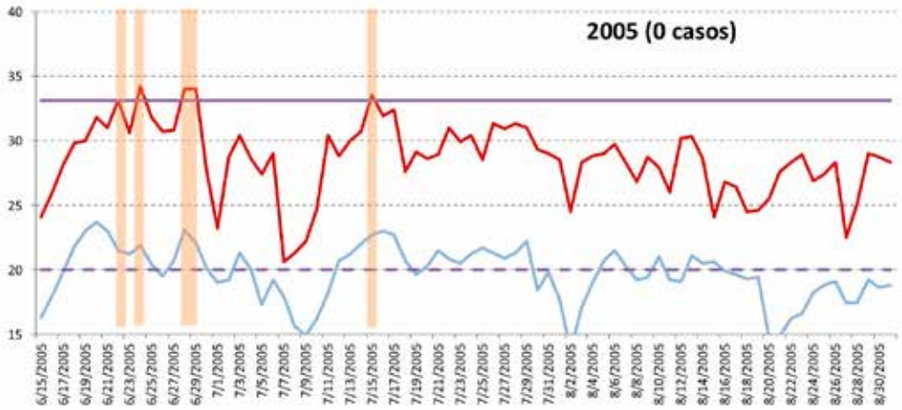
5.2.2. Distribución anual de casos de GCC en relación con la Temperatura ambiente

Las figuras 15a a 15o muestran la distribución de casos de GCC, las temperaturas máximas y mínimas de los periodos estivales, las olas de calor, la Tª máxima extrema para el Observatorio Fabra y la Tª umbral de noche tropical.

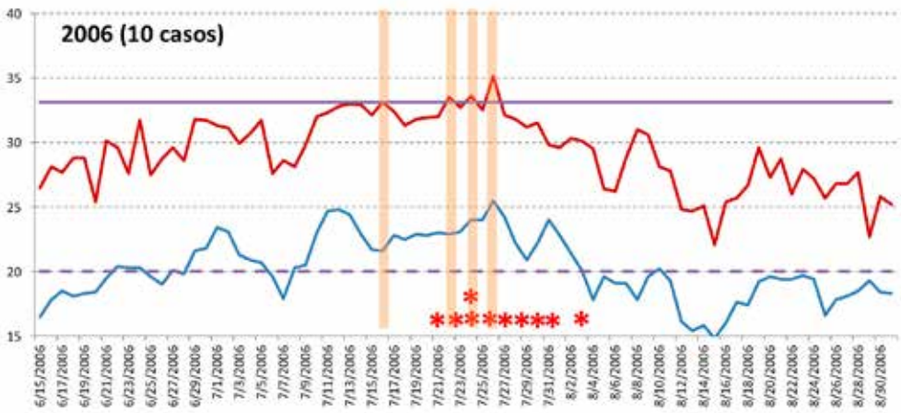
Figura 15a a 15o. Distribución anual de los casos de GCC en relación a la Tª ambiente



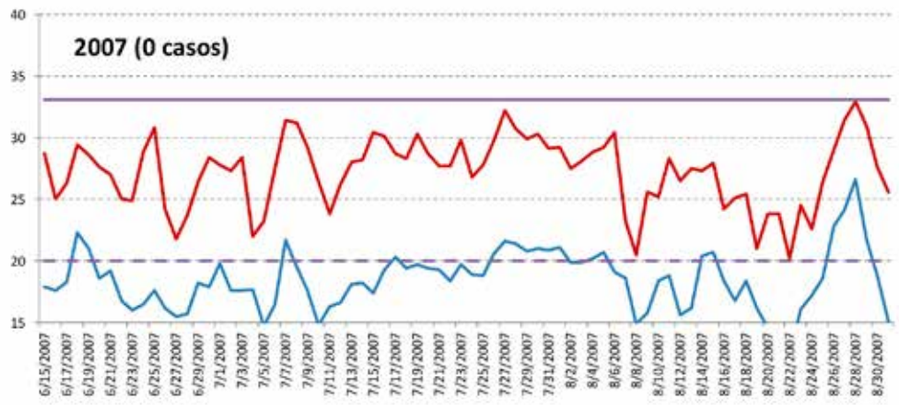
C


2005 (0 casos)

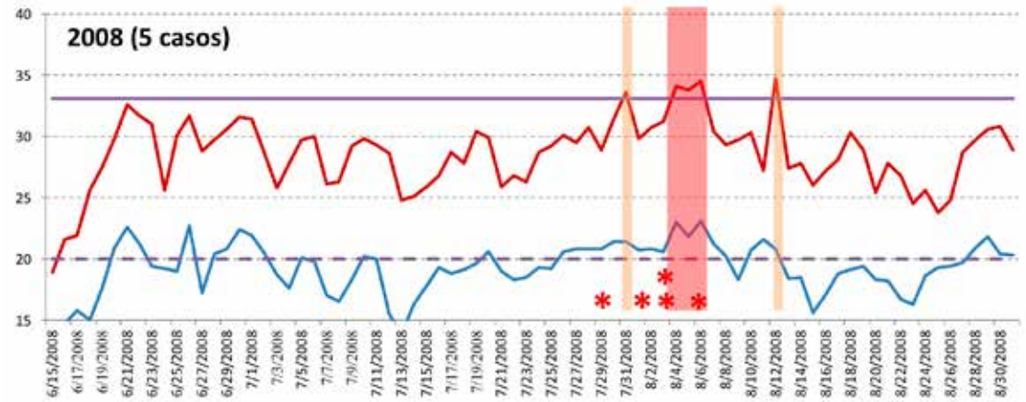
D


2006 (10 casos)

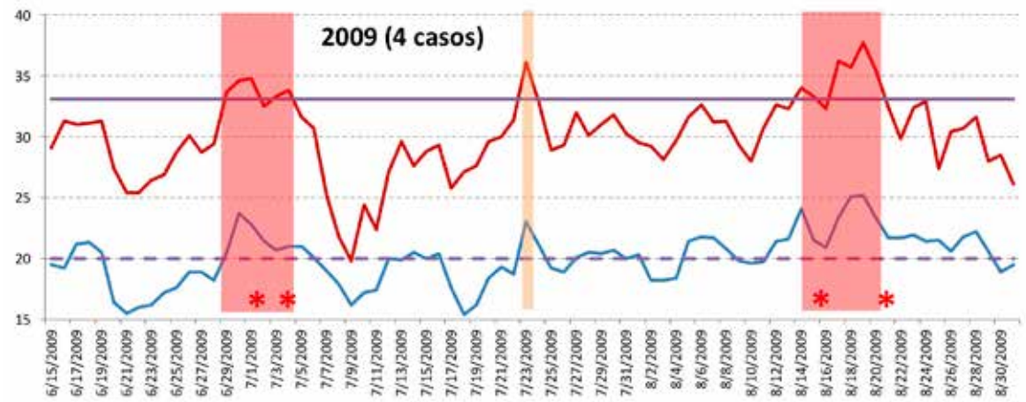
E


2007 (0 casos)

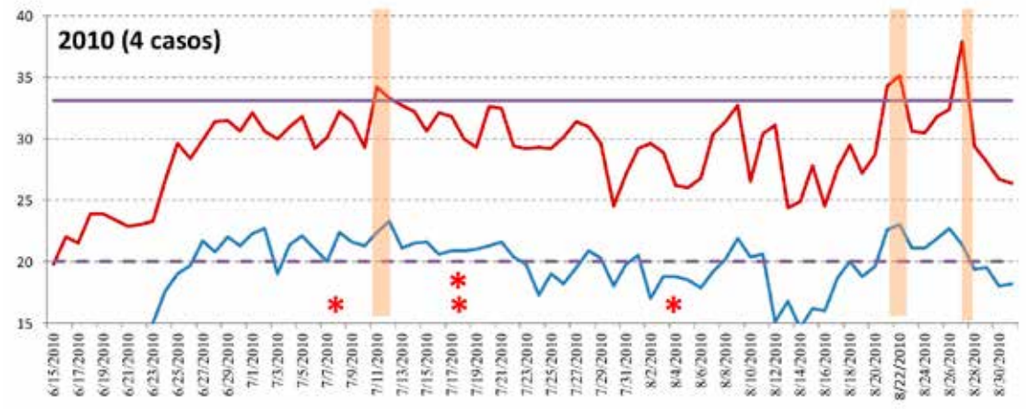
F


2008 (5 casos)

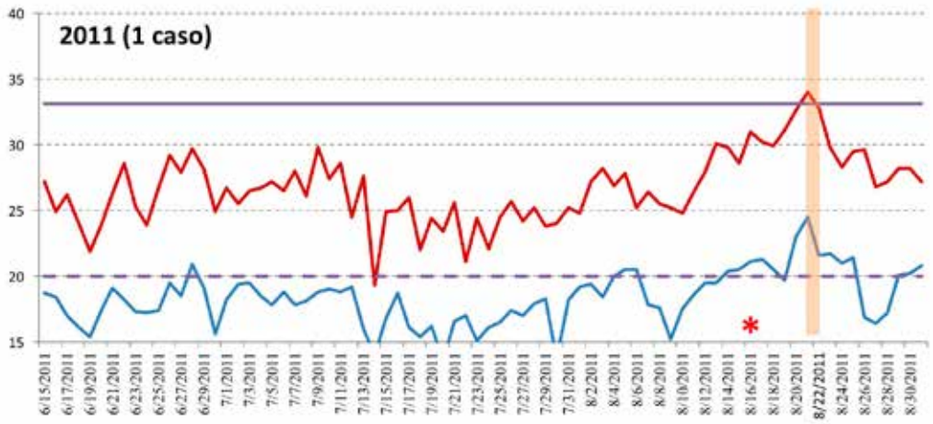
G


2009 (4 casos)

H


2010 (4 casos)

I


2011 (1 caso)

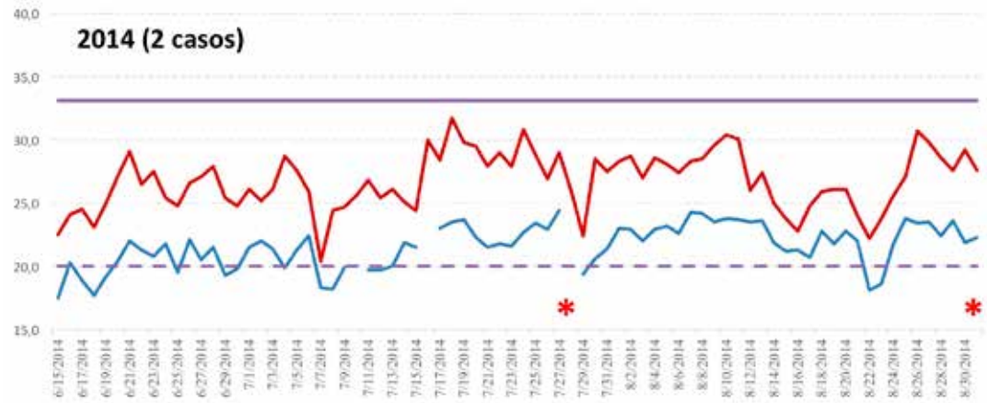
J

2012 (2 casos)

K

2013 (10 casos)

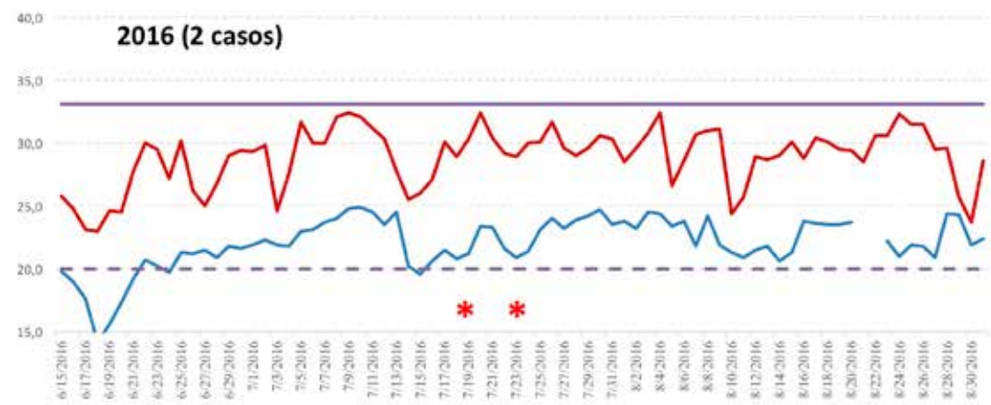
L


2014 (2 casos)

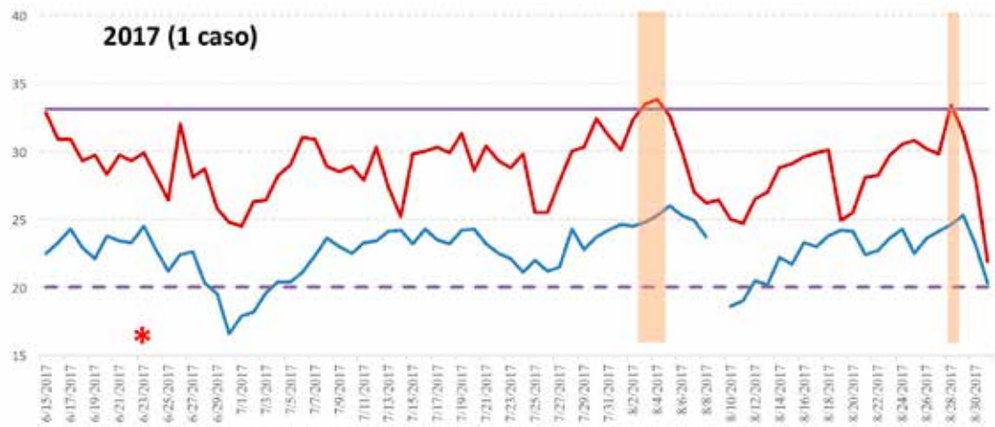
M

2015 (3 casos)

N


2016 (2 casos)

O



En 2003 hubo 5 casos, todos ellos relacionados con la ola de calor.

En 2004 se implementó el POCS por primera vez; en ese momento y hasta 2006 incluido, se consideró situación meteorológica de peligro (SMP) en Cataluña la previsión de Tª máxima > 35ºC para el litoral y > 40ºC para el interior. En base a este criterio, en 2004 no hubo avisos de SMP, aunque un día se alcanzaron 35,6ºC en Barcelona, y en 2005 hubo un aviso de SMP para toda Cataluña entre el 15 y el 17 de julio, aunque en Barcelona no se llegó a dicha Tª. (El sombreado en el gráfico se refiere a días en que la Tª máxima ha superado el umbral actual, es decir, 33,1ºC). Estos 2 años no se diagnosticó ningún caso de GCC en nuestro centro.

En verano de 2006 hubo aviso de SMP del 20 al 22 de julio; se registró Tª superior al percentil 98 en 4 días de un periodo de 10, comprendidos entre el 16 y el 26 de julio, es decir días muy calurosos agrupados, aunque sin cumplir criterios de ola de calor; en nuestro centro se diagnosticaron 10 casos de GCC entre el 21 de julio y el 3 de agosto; uno de ellos 8 días después del último con Tª máxima extrema. La Tª máxima media en los 14 días previos a la hospitalización de los pacientes fue de 33,6±0.8ºC) y la Tª mínima media fue de 22,5±0.7ºC. El aumento de las temperaturas mínimas medias en comparación con registros históricos fue en Barcelona de 4,9ºC, el mayor de todo el estado español[186].

En 2007 se modificó el criterio para definir SMP, pasando a ser la Tª percentil 98 la considerada Tª máxima extrema. No se produjo ningún aviso para la zona litoral, no hubo Tª extremas ni se diagnosticó ningún caso.

En 2008 se produjo activación de la fase 2 del POCS del 5 al 7 de agosto para toda Cataluña. En Barcelona, hubo una ola de calor corta del 4 al 6 de agosto y 2 días aislados con registro de Tª máxima extrema; en nuestro centro se diagnosticaron 5 casos de GCC, uno de ellos sin relación con los días de riesgo.

En 2009 se activó la fase 2 del POCS del 1 al 4 de julio y del 17 al 20 de agosto, pero la Tª real en Barcelona superó el percentil 98 del 29 de junio al 4 de julio y del 14 al 20 de agosto. Se diagnosticaron 4 casos de GCC, todos ellos durante las olas.

En 2010 se inició el sistema de activación por comarcas; se activó la fase 2 del POCS en varias ocasiones: 7 a 9 de julio, 14 de julio, 22-23 de agosto y 26-27 de agosto. La Tª máxima registrada en Barcelona superó el percentil 98 el 11-12 de julio, el 21-22 y el 27 de agosto. Ingresaron 4 casos de GCC, ninguno de ellos relacionado con los días más cálidos. A partir de este año pudimos disponer de información sobre la media mensual de HR máxima diaria, esta información se muestra en la tabla 17, llamando la atención que ha sido siempre superior al 75%.

En verano de 2011 se produjeron varias alertas de SMP, pero ninguna afectó a Barcelona y su comarca; sólo 1 día rebasó el percentil 98 en la ciudad e ingresó un solo caso sin relación con ese día.

En 2012 se produjeron varios avisos, 2 de ellos afectaron a Barcelona; el primero, del 9 al 12 de agosto, aunque finalmente no se alcanzó Tª máxima extrema, sí que ingresó un caso de GCC durante esos días; el segundo aviso para el periodo entre el 17 y el 23 de agosto, aunque finalmente la Tª máxima superó el percentil 98 del 19 al 23 de agosto. Hubo un segundo caso de GCC, sin relación con los días más cálidos.

En verano de 2013 se produjeron varios avisos de Tª máxima extrema para diversas comarcas entre las que no se hallaba el Barcelonés; ese verano se produjo en la ciudad una ola de calor del 31 de julio al 2 de agosto y hubo varios días de Tª máxima extrema; ingresaron 10 casos de GCC, 4 de ellos alejados de los días más calurosos.

En 2014 sólo se produjo una alerta de SMP que afectara a Barcelona para el día 26 de agosto, aunque finalmente no se alcanzó la Tª percentil 98. Se diagnosticaron 2 casos de GCC.

El verano 2015 fue especialmente cálido y se activó la fase 2 del POCS desde el 26 de junio hasta el 8 de julio y desde 19 hasta el 22 de julio; en la ciudad la ola de calor duró del 4 al 6 de julio e ingresaron 3 casos, 2 en relación a la ola y el tercero 8 días después de finalizada.

En 2016 se activó la fase 2 del POCS en 2 ocasiones: 19-21 de julio y 3-5 de septiembre, aunque la Tª máxima en Barcelona no alcanzó el percentil 98 en ninguna ocasión; se diagnosticaron 2 casos de GCC, el 19 y el 23 de julio.

Aunque el informe de actuaciones del POCS 2017 no se ha emitido hasta el momento, la Tª registrada en Barcelona durante el verano de 2017 superó el percentil 98 en 3 días: el 3-4 y el 28 de agosto, diagnosticándose 1 solo caso de GCC sin relación con esas fechas.

Así pues, 18 (36,7%) de los pacientes afectos de GCC se han presentado en días no considerados de riesgo según los criterios utilizados actualmente en Cataluña; de éstos, 6 casos se han producido con Tª ambiental máxima inferior a 30ºC y 12 con Tª entre 30 y 33,1ºC, mientras que todos excepto uno (97,9%) se han producido con Tª media ≥ 25ºC y Tª mínima superior al umbral de noche tropical (20ºC) desde varios días antes.

Hemos hecho un cálculo aproximado de cuál sería la Tª aparente en los días en que no se ha superado el umbral de Tª máxima extrema, pero sí se han producido casos. Para ello hemos asumido la media mensual de HR máxima como verdadera para el día estudiado. El resultado se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. *Temperatura aparente de los días en que ha habido casos de GCC con Tª máxima real inferior al umbral de Tª extrema, asumiendo la HR máxima media*

	Junio			Julio			Agosto		
Año	HR (%)	Tª máx real (ºC)	Tª aparente (ºC)	HR (%)	Tª máx real (ºC)	Tª aparente (ºC)	HR (%)	Tª máx real (ºC)	Tª aparente (%)
2010				82	30-32,2	38-44	85	26,2	30
2011							85	31	43
2012	76	30,3	36				78	31,8	41
2013				78	30-30,7	36-38	78	29-32,8	34-44
2014				81	26	30	88	27,6	31
2015				89	30,7-32,3	43-48			
2016				86	28,9-30,3	36-39			
2017	82	29,9	36						

HR: Humedad relativa; Tª: Temperatura; máx: máxima; ºC: grados centígrados

La tabla 19 muestra la tasa de incidencia anual por 100.000 habitantes, considerando primero todos los pacientes atendidos y, en segundo lugar, sólo aquéllos procedentes de su residencia habitual siempre que ésta se hallara dentro de la zona de influencia del hospital, ya fuera domicilio (24), centro sociosanitario (7) o vía pública (1).

Tabla 19. *Tasa de incidencia de GCC x 100.000 habitantes/año*

Año	Nº de casos Total	Tasa incidencia Total	Nº de casos Residentes	Tasa incidencia Residentes
2003	5	1,61	3	0,96
2004	0	0	0	0
2005	0	0	0	0
2006	10	3,22	7	2,25
2007	0	0	0	0
2008	5	1,61	2	0,64
2009	4	1,29	4	1,29
2010	4	1,29	3	0,96
2011	1	0,32	0	0
2012	2	0,64	1	0,32
2013	10	3,22	8	2,58
2014	2	0,64	2	0,64
2015	3	0,96	2	0,64
2016	2	0,64	0	0
2017	1	0,32	0	0
Media	3,26	1,049	2,13	0,68

5.3. GOLPE DE CALOR por EJERCICIO. ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

5.3.1. Descripción de los pacientes

La tabla 20 muestra las características generales de este grupo, constituído por 22 casos, en el que hubo predominio de varones, con edad media de 34 años; el 77% presentaba taquicardia, el 32% taquipnea y el 41% hipotensión. El APACHE II medio fue de 10 ± 5 puntos y el SOFA inicial expresado en mediana fue de 3 puntos. Sólo 4 pacientes (18%) requirieron ingreso en UCI, 3 drogas vasoactivas y 2 ventilación mecánica; ningún paciente falleció y 8 (36%) fueron dados de alta desde el Servicio de Urgencias en menos de 24 horas.

Tabla 20. *Características de los pacientes con Golpe de calor por ejercicio*

		n = 22
EDAD, años		33,82 (8,87)
SEXO Varón		20 (90,9)
APACHE II		10 (5)
Ingreso UCI		4 (18,2)
Tª máx, °C		39,31 (1,14)
TAM, mmHg		72,85 (12,73)
FC, lpm		122,95 (35,75)
GCS		13,18 (2,21)
FR, rpm		18,3 (5,05)
SpO_2, %		97,68 (2,7)
FiO_2		0,23 (0,06)
SOFA ing	n=22	3 (2-5)
SOFA 24h	n=16	1 (1-2)
SOFA 48h	n=12	1 (1-3)
SOFA 72h	n=2	5 (4--)
SOFA Alta	n=1	0
Estancia UCI, días	n=4	3 (2,25-5,25)
Estancia Hospital, días		1,5 (0-3)
Mortalidad UCI	n=4	0 (0)
Mortalidad Hospital		0 (0)

Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, °C: Grados centígrados; TAM: Tensión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardiaca; lpm: Latidos por minuto; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; DVA: Drogas vasoactivas; VM: Ventilación mecánica; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Veinte pacientes (91%) se hallaban participando en competiciones atléticas, uno jugando a fútbol en la playa y el restante presentó hipertermia y agitación psicomotriz grave al llegar a su domicilio tras ejercicio físico intenso en un gimnasio. Éste fue el único caso de GCE en que la orientación diagnóstica inicial fue errónea, orientándose como probable encefalitis.

La forma de presentación fue un síncope en 6 casos (27%) y golpe de calor propiamente dicho en los restantes. Todos los casos que debutaron con síncope presentaban alteración del sensorio a su llegada a Urgencias por lo que se consideran GCE.

Respecto a la severidad de la clínica neurológica, en 4 (18,2%) fue leve, en 8 (36,4%) moderada y en 10 (45,5%) grave.

Ningún paciente tenía patología asociada ni se hallaba bajo tratamiento farmacológico y en el interrogatorio dirigido sobre consumo de tóxicos sólo uno reconocía ingesta enólica moderada. Se realizó screening de tóxicos en 16 casos (72,7%) con resultado negativo en todos ellos.

Respecto a exploraciones complementarias se realizó Rx tórax a 21 pacientes, resultando normal en todos los casos, ECG a 14 pacientes (63,6%) hallando anomalías en solo un caso consistente en taquicardia paroxística supraventricular, el cual requirió cardioversión eléctrica, TC craneal a 6 hallando uno patológico con una pequeña imagen hipodensa parenquimatosa parietal izquierda por lo que se amplió el estudio con RNM que fue normal, y PL en 3 casos con resultado normal.

Respecto al tratamiento, 2 pacientes requirieron VM y 3 DVA. Se realizaron medidas físicas de enfriamiento en 19 pacientes (86%), en los 3 restantes la Tª corporal a su llegada a Urgencias ya era ≤ 38,5°C.

Tres pacientes presentaron complicaciones, 2 cumplieron criterios de CID biológica sin hemorragia asociada y ambos cursaron con shock, el tercero presentó infección urinaria nosocomial sin respuesta sistémica.

Cuatro pacientes recibieron antibióticos al ingreso, considerándose procedente sólo en un caso, el cual requirió VM y el cultivo de la muestra de broncoaspirado tomada postintubación fue positivo para *Streptococcus pneumoniae*, aunque en ningún momento hubo hallazgos clínicos ni radiológicos sugestivos de infección respiratoria.

5.3.2. Distribución temporal de los casos de GCE y relación con la Tª ambiente

La distribución temporal de los 22 casos de GCE se muestra en la tabla 21, que muestra asimismo las temperaturas máximas y mínimas de la fecha de admisión y el evento deportivo que tuvo lugar si procede. Se ha calculado la sensación térmica de calor asumiendo para ese día la HR media mensual o la HR máxima media mensual, ya que no se han podido obtener datos diarios.

Tabla 21. *Distribución de los casos de GCE, actividad física, Tª máxima y mínima en la ciudad de Barcelona el día de admisión y sensación térmica aproximada en base a la media de humedad relativa mensual*

FECHA	n	ACTIVIDAD/EVENTO	TM (ºC)	Tm (ºC)	HRm (%)	HRMm (%)	STC (ºC)
1/10/2006	1	CARRERA 11 Km (Cursa Festa Major Barceloneta)	28,0	18,6			
23/07/2009	1	FUTBOL PLAYA	36,1	23	64		40
18/04/2010	1	CARRERA 10 Km (Cursa Bombers)	17	13			NA
20/08/2010	1	GIMNASIO	28,7	19,6	58		30
10/04/2011	9	CARRERA 10 Km (Cursa Bombers)	24,7	15,1	63	83	26-29
16/10/2011	1	TRIATHLON	23,2	15,0	61	78	24-26
7/10/2012	1	TRIATHLON	26	20	72	87	28-31
21/04/2013	1	CARRERA 10 Km (Cursa Bombers)	18	12			NA
6/10/2013	1	TRIATHLON	23,2	18,7	70	87	25-27
16/02/2014	1	MEDIA MARATHON	15,9	12			NA
13/04/2014	2	CARRERA 10 Km (Cursa Bombers)	20,7	14,7	61	85	22-24
12/07/2015	1	CARRERA 10 Km (Cursa Vila Olímpica)	27,2	23,9	66	89	28-32
10/07/2016	1	CARRERA 10 Km (Cursa Vila Olímpica)	28,6	24,9	60	86	30-34

TM: Temperatura máxima, Tm: Temperatura mínima, HRm: Humedad relativa media mensual, HRMm: Media de humedad relativa máxima mensual, STC: Sensación térmica de calor, ºC: Grados centígrados. Datos disponibles en (https://datosclima.es/Aemethistórico y https://static-m.meteo.cat)

Destaca la existencia de 3 casos que se produjeron en días con Tª ambiental máxima < 20ºC, la ocurrencia de 9 casos en un mismo día y evento deportivo y que la mayoría se han producido durante la participación en carreras que podríamos llamar populares.

5.4. ESTUDIO COMPARATIVO GCC vs GCE

Entre los pacientes con GCC hubo más mujeres, fueron mayores y más graves que los pacientes con GCE; la Tª corporal fue más elevada y el nivel de conciencia más alterado, sin que halláramos diferencias en la TA ni la FC al ingreso; el porcentaje de pacientes con taquicardia y/o hipotensión al ingreso también fue similar, mientras que la taquipnea fue más frecuente entre los pacientes con GCC (66% vs 32%, p<0,05). Estos y otros datos clínicos se muestran en la tabla 22. Atendiendo a la clínica neurológica inicial, aunque hubo más formas graves en el GCC (59,2 vs 45,5%), pero la diferencia no fue significativa. Las complicaciones también fueron más frecuentes y más graves en el GCC (35,4% vs 13,6%) aunque esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística. A las 72 horas seguían ingresados en UCI o Urgencias 25 pacientes con GCC y sólo 2 (9%) con GCE (p < 0,001).

Tabla 22. *Principales diferencias entre pacientes con Golpe de calor clásico y por ejercicio*

	GCC n = 49	GCE n = 22	p
EDAD, años	57,47 (22,37)	33,82 (8,87)	<0,001
SEXO Varón	31 (63,3)	20 (90,9)	<0,05
APACHE II	23 (10)	10 (5)	<0,001
Ingreso UCI	28 (57,1)	4 (18,2)	<0,01
Tª máx, ºC	40,77 (1,14)	39,31 (1,14)	<0,001
GCS	8,98 (4,18)	13,18 (2,21)	<0,001
FR, rpm	25,53 (7,27) n=40	18,3 (5,05)	<0,01
SpO_2, %	93,1 (7,9)	97,68 (2,7)	<0,01
FiO_2	0,45 (0,32)	0,23 (0,06)	<0,001
SOFA ing	7,5(4-10) n=48	3 (2-5) n=22	<0,001
SOFA 24h	5 (1-9) n=47	1 (1-2) n=16	<0,05
Estancia Hospital, días	6 (2-12)	1,5 (0-3)	<0,001
Mortalidad Hospital, días	12 (24,5)	0 (0)	<0,01
Procedencia	Domicilio 53%	Vía públia 95%	<0,001
Forma de Presentación	GC 49 (100)	GC 16 (72,7)	<0,01
OD Inicial GC	25 (51,1)	21 (95,4%)	<0,001
Infección Concomitante	13 (27)	1 (4,5)	<0,05

Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, ºC: Grados centígrados; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso; OD: orientación diagnostica; GC: golpe de calor; GCC: Golpe de calor clásico; GCE:Golpe de calor por ejercicio

Asimismo, en la Tabla 23 se muestran las diferencias en los factores de riesgo entre ambos grupos.

Tabla 23. *Factores de riesgo de los pacientes con Golpe de calor clásico y por ejercicio*

	GCC n=49	GCE n=22	p
Cualquier Comorbilidad	39(79,6)	0 (0)	<0,001
Cardiovascular	22 (44,9)	0 (0)	<0,001
Neurológica	16 (32,7)	0 (0)	<0,01
Psiquiátrica	21 (42,9)	0 (0)	<0,001
Hábitos tóxicos	13 (26,5)	1 (4,5)	<0,05
Farmacos de riesgo	33 (67,3)	0 (0)	<0,001
Tóxicos positivos al ingreso	11 (28,2)	0 (0)	<0,05

Valores expresados en número (porcentaje). GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio

En la tabla 24 se muestra el porcentaje de pacientes con resultados analíticos alterados en cada grupo y en la tabla 25 se reflejan las diferencias analíticas clínicamente relevantes, llamando la atención que la función hepática y renal se hallaron alteradas en el mismo porcentaje de pacientes, aunque con mayor intensidad en el GCE, con mayor osmolalidad, natremia y kaliemia, así como más acidosis y lactacidemia, mientras que no hubo diferencias significativas en los niveles de CPK ni en el porcentaje de pacientes con algún grado de rabdomiolisis.

Respecto a la hemostasia cabe destacar que no hubo diferencias en la cifra de plaquetas ni en el TTPa, que el TP sólo fue diferente en la determinación basal y que las diferencias estadísticamente significativas en el fibrinógeno, que se mantuvieron durante las 72 horas de seguimiento, se consideran clínicamente irrelevantes pues sólo 6 pacientes tuvieron en algún momento cifras por debajo del límite normal (5 GCC, 1 GCE). Sí nos parece relevante, que en la determinación basal el TP se hallaba alterado en el 68% de los pacientes GCC y en el 36% de los pacientes GCE (p<0,05) y existía trombocitopenia en el 21% de los pacientes con GCC y en ninguno con GCE (p<0,05), mientras que en determinaciones sucesivas aumenta el porcentaje de pacientes GCE con TP y plaquetas alterados llegando a ser superior que en el GCC, de forma estadísticamente significativa en el caso de las plaquetas. Así, en la determinación de las 24 horas el 100% de los pacientes con GCE que seguían ingresados, tuvieron hipoprotrombinemia frente al 81% de los pacientes con GCC (p NS) y el 83% trombocitopenia frente al 50% de los GCC (p < 0,05). La incidencia de CID en el GCC fue de 18,75% frente al 9,1% en el GCE, sin alcanzar significación estadística.

Tabla 24. *Porcentaje de pacientes con alteración en datos analíticos al ingreso*

	GCC n = 48	GCE n = 22	p
GOT	52	52	NS
GPT	23	12	NS
Bil T	26	23	NS
Urea	29	29	NS
Creatinina	87	95	NS
Na	39 (↓)	27 (↑)	<0,001
K	14 (↓)	29 (↑)	<0,01
CPK	74	90	NS
pH	32 (↓) / 21 (↑)	61 (↓)	<0,05
Lactato	71	90	NS
Glucosa	75 (↑)	22 (↓) / 27 (↑)	<0,05
PCR	58	9	<0,001
PCT	77	65	NS
Osmolalidad	20	56	<0,05
Leucocitos	62	36	<0,05
Hemoglobina (↑)	19	68	<0,05
Plaquetas	21	0	NS
Tº Protrombina	68	36	<0,05

GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; GOT: Transaminasa glutámicooxalacética; GPT: Transaminasa glutámicopirúvica; Bil T: Bilirrubina total; Na: Sodio; K: Potasio; CPK: Creatinfosfoquinasa; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; NS: no significativo

Tabla 25. *Diferencias analíticas clínicamente relevantes entre pacientes con Golpe de calor clásico y por ejercicio*

	GCC	GCE	p
GOT 24h, UI/L	67(27,5-238,5)	285 (92,2-745)	<0,05
GOT 48h, UI/L	73 (30-287)	844,5 (317-1347,7)	<0,05
GPT 24h, UI/L	55,5 (26,25-109)	337,5 (252-860)	<0,01
GPT 48h, UI/L	34 (17-54)	1104 (786,7-2003,2)	<0,05
Creatinina ing, mg/dl	1,3 (0,99-1,59)	1,58 (1,34-1,77)	<0,05
Lactato ing, mmol/L	2,8 (2,1-3,4)	6,6 (3,8-11)	<0,001
Glucosa ing, mg/dl	166(110,25-242,5)	96 (75-120)	<0,001
Leucos 24h, x10^3/uL	11,49 (7,34-14,76)	9,16 (6,77-10,61)	<0,05
Hb ing, g/dl	13,5 (11,7-14,6)	15,5 (14,8-16,1)	<0,001
Na ing, mmo/L	136 (131-140)	145 (144-147)	<0,001
K ing, mmol/L	4,1 (3,6-4,7)	4,8 (4,5-5,2)	<0,01
CPK 24h, UI/L	564 (332,25-2292,5)	1314 (603-1941,75)	NS
PCR ing, mg/dl	0,7 (0,27-3,3)	0,1 (0,1-0,25)	<0,001
PCT ing, ng/ml	3,73 (0,11-15,18)	0,08 (0,04-0,19)	<0,01
Osm ing, mOsm/KgH_2O	288 (285-296,7)	303 (295-310)	<0,01
pH ing	7,41 (7,30-7,45)	7,33 (7,3-7,39)	<0,05
Bic ing, mmol/L	22(19-25)	20 (18-22)	<0,05
TP ing (%)	72 (62-83)	83 (74,5-89,5)	<0,05
Fib ing, mg/dl	404 (293-516)	284 (242-321)	<0,01

Valores expresados en mediana (rango inercuartil 25-75). GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; GOT: Transaminasa glutámicooxalacética; GPT: Transaminasa glutámicopirúvica; ing:ingreso; Leucos: leucocitos; Hb: Hemoglobina; Na: Sodio; K: Potasio; CPK: Creatinfosfoquinasa; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; Osm: osmolalidad; Bic: Bicarbonato; TP: Tiempo de protrombina; Fib: Fibrinógeno.

Los pacientes con GCC presentaron PCR y PCT más elevadas; ésta última se alteró en un porcentaje similar de pacientes, mientras que la PCR se alteró en más pacientes con GCC, aunque en ambos grupos el porcentaje fue aumentando en determinaciones sucesivas llegando a ser del 100% en GCC y del 60% en GCE a las 48 horas (p<0,01)

La PCT a las 12 horas se correlacionó con la Tª corporal (r = 0,577; p < 0,01), la demora en el inicio de enfriamiento (r = 0,751; p < 0,01), con el SOFA al ingreso (r = 0,706; p < 0,01), y el SOFA a las 24 horas (r = 0,586; p < 0,01) en el GCC, pero no en el GCE.

Los pacientes con GCC fueron sometidos a más exploraciones complementarias, especialmente TC craneal, PL y hemocultivos, como se puede ver en la tabla 26, sin diferencias significativas en la incidencia de resultados patológicos.

Tabla 26. *Exploraciones complementarias realizadas en ambos grupos de GC*

	GCC n=48	GCE n=22	p
TAC CRANEAL	36 (73,5)	6 (28,6)	<0,01
PUNCIÓN LUMBAR	30 (61,2)	3 (13,6)	<0,001
HEMOCULTIVO	41(85,4)	4 (22,2)	<0,001

Valores expresados en número (porcentaje). GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; TAC: Tomografía axial computarizada

Respecto al tratamiento, los pacientes GCC precisaron más ventilación mecánica y más drogas vasoactivas, aunque esto último no alcanzó significación estadística; asimismo, también recibieron antitérmicos y antibióticos en un porcentaje más elevado (tabla 27). Ambos grupos recibieron medidas de enfriamiento similares, pero la demora en el inicio de las mismas y el tiempo de enfriamiento fue superior en el GCC.

Tabla 27. *Tratamiento recibido por los pacientes con Golpe de calor clásico y por ejercicio*

	GCC n=48	GCE n=22	p
VM	22 (44,9)	2 (9,1)	<0,01
DVA	16 (32,7)	3 (13,6)	0,08
Antitérmicos	40 (81,6)	9 (40,9)	<0,01
Antibióticos	41 (83,7)	4 (18,2)	<0,001
Demora Inicio Enfriamiento (minutos)	67 (6,25-251,75)	12 (0-35)	<0,05
Tiempo Enfriamiento (horas)	3 (1:40-9:07)	0:40 (0:10-0:58)	<0,001

Valores expresados en número (porcentaje) y mediana (rango intercuartil 25-75).
VM: ventilación mecánica; DVA: Drogas vasoactivas

Tanto las exploraciones complementarias realizadas como los antitérmicos y antibióticos administrados en mayor medida en el GCC es el reflejo de una mala orientación diagnóstica inicial o de ausencia de certeza diagnóstica, lo cual no ocurre tan frecuentemente en el GCE dado el antecedente de esfuerzo físico en todos los casos; veinticuatro pacientes con GCC (48,9%) tuvieron una orientación diagnóstica inicial errónea y sólo uno (4,5%) con GCE (p <0,01).

5.5. DESCRIPCION DE LOS CONTROLES

Las características generales de los CE se muestran en la tabla 28.

Tabla 28. *Características de los controles enfermos*

		CE n = 29
Edad, años,		51,38 (20,89)
Sexo Varón		18(62,1)
APACHE II		21 (10)
Ingreso UCI		25(86,2)
Tª máx, ºC,		40,07(0,93)
TAM, mmHg		80(16)
FC,lpm		115(31)
GCS		9(4,7)
FR, rpm,	n=17	29(7)
SpO_2,%		95,2(6,6)
FiO_2		0,46(0,25)
Necesidad DVA		16(55,2)
Necesidad VM		20(69)
Necesidad VNI		4(13,8)
Necesidad TCRR		3(10,3)
SOFA ing		9(6,5-12,5)
SOFA 24h		7(4-10)
SOFA 48h	n=24	5,5(3-9)
SOFA 72h	n=19	3(2-8)
SOFA Alta	n=18	1(0-3,25)
Estancia UCI, días	n=25	6(5-19)
Estancia Hospital, días		18(5,5-41)
Mortalidad UCI	n=25	7(29,2)
Mortalidad Hospital		10(34,5)

Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, ºC: Grados centígrados; TAM: Tensión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardiaca; lpm: Latidos por minuto; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; DVA: Drogas vasoactivas; VM: Ventilación mecánica; VNI: Ventilación no invasiva; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Los controles enfermos forman 2 grupos: controles enfermos con fiebre (CEF; n = 16) y controles enfermos con hipertermia (CEH; n = 13). Los diagnósticos de ambos grupos se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. *Diagnósticos de los pacientes controles enfermos*

CONTROLES ENFERMOS FIEBRE	n	CONTROLES ENFERMOS HIPERTERMIA	n
Sepsis/Shock séptico	5	Encefalopatía postanóxica	4
Neumonía	4	Hemorragia cerebral	2
Meningitis	3	Síndrome neuroléptico maligno	3
Gripe	3	Intoxicación por neurolépticos	1
Casiahogamiento + Neumonía aspirativa	1	Síndrome serotoninérgico	1
		Encefalopatía Hashimoto	1
		Intoxicación MDMA	1
TOTAL	16	TOTAL	13

MDMA: metilendioximetanfetamina

Los 2 subgrupos CEF y CEH eran similares, hallando sólo diferencias significativas en el GCS, que fue inferior en los pacientes CEH, así como la necesidad de ventilación mecánica, que precisaron 12 de los 13 pacientes de este subgrupo, debido al nivel de conciencia; la mortalidad también fue superior en los pacientes CEH, pero no alcanzó significación estadística (Tabla 30). Los 6 pacientes que fallecieron en este subgrupo fueron los 4 casos de encefalopatía anóxica y los 2 de hemorragia cerebral.

Tabla 30. *Comparación entre ambos subgrupos de controles enfermos*

	CEF n=16	CEH n=13	p
Edad, años,	56 (24)	45,6 (15)	NS
Sexo Varón	9 (56,3%)	9 (69,2)	NS
APACHE II	19,13 (10,94)	24 (9)	NS
Ingreso UCI	12 (75)	13 (100)	NS
Tª máx, ºC,	39,8 (0,78)	40,3 (1,07)	NS
TAM, mmHg	78 (17)	84 (16)	NS
FC,lpm,	105 (23)	129 (36)	NS
GCS	11 (4)	6 (3)	<0,01
FR, rpm	29 (7) n=13	27 (8) n=4	NS
SpO_2, %	94 (8)	97 (4)	NS
FiO_2	0,42 (0,26)	0,51 (0,24)	NS
Necesidad DVA	7 (43,8)	9 (69,2)	NS
Necesidad VM	8 (50)	12 (92,3)	<0,05
Necesidad VNI	4 (25)	0 (0)	NS
Necesidad TCRR	0 (0)	3 (23,1)	NS
SOFA ing	7 (3,25-9)	9 (7-13,5)	NS
SOFA 24h	7 (3-8,75)	8 (6-14,5)	NS
SOFA 48h	3 (2,75-9) n=14	7 (2,5-10,75) n=10	NS
SOFA 72h	2 (1,25-7,25) n=12	4 (2-8) n=7	NS
SOFA Alta	1(1-3) n=11	0 (0-4) n=7	NS
Estancia UCI, días	15 (5-29,5)	6 (5-9)	NS
Estancia Hospital, días	20,5 (8,75-48,5)	13 (5-30)	NS
Mortalidad UCI	2 (12,5) n=12	5 (38,5)	NS
Mortalidad Hospital	4 (25)	6 (46,2)	NS

Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: Controles enfermos con hipertermia; APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, ºC: Grados centígrados; TAM: Tensión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardiaca; lpm: Latidos por minuto; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; DVA: Drogas vasoactivas; VM: Ventilación mecánica; VNI: Ventilación no invasiva; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Se han incluido 6 controles voluntarios sanos (VS) únicamente como grupo control en el estudio de mediadores inflamatorios y de la coagulación. La edad media de este grupo fue 57,33 ± 4,76 años y un tercio eran varones, sin diferencias significativas respecto a los casos ni los CE.

5.6. ESTUDIO COMPARATIVO DE CASOS Y CONTROLES

Los grupos eran similares en cuanto a edad, sexo y APACHE II, así como en la Tª corporal, el GCS y demás constantes vitales al ingreso, aunque los CE precisaron más ingreso en UCI (la mayoría se reclutaron al ingresar en UCI) más DVA y técnicas de soporte vital, más disfunción orgánica al ingreso, 24 y 48 horas, así como estancia en UCI y hospitalaria más prolongada, la mortalidad también fue superior sin alcanzar significación estadística (p = 0,051) (Tabla 31).

Tabla 31. *Comparación entre pacientes con Golpe de calor y Controles enfermos*

	GC n = 71	CE n = 29	p
Edad, años	50,14(22,1)	51,38 (20,89)	NS
Sexo Varón	51(71,8)	18(62,1)	NS
APACHE II	19(11) n=70	21 (10)	NS
Ingreso UCI	32(45,1)	25(86,2)	<0,001
Tª máx, ºC	40,33(1,32)	40,07(0,93)	NS
TAM, mmHg	77(21)	80(16)	NS
FC,lpm	119(33)	115(31)	NS
GCS	10(4)	9(4,7)	NS
FR, rpm	24(7) n=62	29(7) n=17	<0,05
SpO_2, %	94,6(7) n=70	95,2(6,6)	NS
FiO_2	0,38(0,28) n=70	0,46(0,25)	NS
Necesidad DVA	19(26,8) n=70	16(55,2)	<0,01
Necesidad VM	24(33,8) n=70	20(69)	<0,01
Necesidad VNI	0	4(13,8)	<0,01
Necesidad TCRR	0	3(10,3)	<0,05
SOFA ing	6(3-9,25) n=70	9(6,5-12,5)	<0,05
SOFA 24h	3(1-9) n=63	7(4-10)	<0,01
SOFA 48h	2(1-5) n=41	5,5(3-9) n=24	<0,05
SOFA 72h	1(0-6) n=27	3(2-8) n=19	NS
SOFA Alta	0(0,5-1,75) n=16	1(0-3,25) n=18	NS
Estancia UCI, días	3(2,25-6) n=32	6(5-19) n=25	<0,01
Estancia Hospital, días	3(1-9,5)	18(5,5-41)	<0,001
Mortalidad UCI	4(12,5) n=32	7(28) n=25	NS
Mortalidad Hospital	12(16,9)	10(34,5)	NS

Valores expresados en número (porcentaje), media (desviación standard) o mediana (rango intercuartil 25-75). GC: Golpe de calor; CE: Controles enfermos; APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Tª máx: Temperatura corporal máxima, ºC: Grados centígrados; TAM: Tensión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardiaca; Lpm: latidos por minuto; GCS: Glasgow coma scale; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; SpO_2: Saturación periférica de oxígeno; FiO_2: Fracción inspiratoria de oxígeno; DVA: drogas vasoactivas; VM: ventilación mecánica; VNI: Ventilación no invasiva; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso.

Los pacientes CE tenían más comorbilidad respiratoria (31% vs 8,5%, p < 0,01) sin diferencias en las demás comorbilidades analizadas. Tampoco hubo diferencias en los antecedentes de hábitos tóxicos, en el tratamiento previo con fármacos de riesgo ni en la positividad en el screening de tóxicos al ingreso, aunque éste solo se realizó en el 31% de los pacientes CE.

Es importante destacar que el tiempo de evolución de la fiebre o hipertermia en el momento de la inclusión fue superior en el grupo CE que en el GC [1(0-2) vs 0(0-0) días; p < 0,01] y que en el GCE éste fue significativamente inferior al de los otros 3 subgrupos, sin que hubiera diferencias entre estos tres. (Tabla 32).

Tabla 32. *Tiempo de evolución de la fiebre o hipertermia en los 4 subgrupos*

Tiempo evolución (días)			
GCC	GCE	CEF	**CEH**
0 (0-1) *	0 (0-0)	0 (0-2) **	0 (0-3,5) *

Valores expresados en mediana (rango intercuartil 25-75); * p < 0,05 ** p < 0,01 respecto a GCE. GCC: golpe de calor clásico; GCE: golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: controles enfermos con hipertermia

La Tª corporal se correlacionó con la disfunción orgánica en los 4 subgrupos de pacientes. (Tabla 33).

Tabla 33. *Correlación entre Tª corporal máxima y SOFA en los 4 subgrupos*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
SOFA ing	0,483 / <0,01	0,612 / <0,01	0,647 / <0,01	0,689 / <0,01
SOFA 24h	0,434 / <0,01	NS	0,598 / <0,05	0,676 / <0,05

Tª: Temperatura; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment;* ing: ingreso; GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos fiebre; CEH: Controles enfermos hipertermia

En la tabla 34 se muestran las diferencias clínicamente relevantes en los datos de laboratorio. No hubo diferencias en la función renal, el recuento leucocitario ni en rabdomiolisis. La función hepática y la hemostasia presentaron más alteración en el GC que en los CE. Las diferencias en la PCR se mantuvieron durante las 72 horas analizadas, mientras que no hubo diferencia en los niveles de PCT.

Tabla 34. *Diferencias analíticas más relevantes entre Golpe de calor y Controles enfermos*

	GC	CE	p
GOT 24h, UI/L	95(31,5-316,5)	42(22-78)	<0,05
GPT 24h, UI/L	96(32,25-312,75)	31(17-49)	<0,05
Bil T 72h, mg/dl	,93(,64-2,35)	,41(,32-,67)	<0,01
PCR ing, mg/dl	,3(,1-1,8)	9,8(1,01-18,35)	<0,001
PCR 24h, mg/dl	1,5(,4-5,5)	11,1(4,62-25,77)	<0,001
Lactato ing, mmol/L	3,2(2,3-6,5)	2,1(1,65-3,22)	<0,01
Bic ing, mmol/L	22(19-24)	23,5(20,25-28)	<0,05
Bic 12h, mmol/L	22(20-24)	25(21,5-28,5)	<0,01
Hb ing, g/dl	14,3(11,97-15,5)	12,45(9,95-13,97)	<0,01
Plq 12h, x10^3/uL	148(92-195,25)	196(130-328,5)	<0,05
Plq 24h, x10^3/uL	126,5(82-177,75)	192(122,5-302)	<0,01
Plq 48h, x10^3/uL	116(83-175)	206(118-270)	<0,01
TP ing, %	76(67-86)	70(55-80)	<0,05
TP 24h, %	56,5(42-73)	71(55,5-81,5)	<0,05
TP 48h, %	63(46-74)	73(64-95)	<0,05
Fib ing, mg/dl	317(267,25-424,5)	404(360-549)	<0,01
Fib 12h, mg/dl	272,5(200,75-404,75)	505(322-627)	<0,01
TTPa ing, segundos	26,6(22,9-29,4)	31,2(27,8-35,3)	<0,001

Valores expresados en mediana (rango intercuartil 25-75). GC: Golpe de calor; CE: Controles enfermos; GOT: Transaminasa glutámicooxalacética; GPT: Transaminasa glutámicopirúvica; Bil T: Bilirrubina total; PCR: Proteína C reactiva; ing: ingreso; Bic: Bicarbonato; Hb: Hemoglobina; Plq: Plaquetas; TP: Tiempo de protrombina; Fib: Fibrinógeno; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

Sin embargo, cuando separamos los CE en CEF y CEH y los comparamos con los pacientes GC hallamos que la disfunción hepática y la rabdomiólisis son mayores en los GC y los CEH que en los CEF. La Creatinina y el Lactato se hallaron más elevados en el GC que en CEF, sin diferencias respecto a CEH. La PCR se elevó más en los CEF que en los GC y los CEH, mientras que la PCT se halló elevada al ingreso por igual en los 3 grupos, con ascenso posterior más pronunciado en GC y CEF que en los CEH, sin diferencias en el recuento leucocitario en los 3 grupos. Por último, cabe destacar que la trombocitopenia fue similar en GC y CEF con diferencias significativas respecto a CEH en todas las determinaciones realizadas. (Tabla 35).

Tabla 35. *Diferencias y similitudes analíticas más relevantes entre GC, CEF y CEH*

	GC	CEF	CEH
GOT ing, UI/L	34(25,5-50) ##	27 (23-44)	59 (39-118,25) ¶
GOT 24h, UI/L	95(31,5-316,5) *	29 (20,5-50,5)	50 (26-100)
GPT ing, UI/L	21(17,75-28,75) ##	21 (17,75-36,75)	55,5 (28,75-4952) ¶
GPT 24h, UI/L	96(32,25-312,75) *	28 (11-38)	43 (19-49)
GPT 48h, UI/L	51(23-1229) *	19 (9,5-144,5)	3267 (41--) ¶
Bil T 72h, mg/dl	,93(,64-2,35) *	0,4 (0,33-0,63)	0,42 (0,24-0,69)
Creatinina ing, mg/dl	1,4(1,14-1,69) *	1,03 (0,51-1,87)	1,03(,66-2,11)
CPK ing, UI/L	244(178-446) *, ##	105 (42,5-278,5)	1242 (370-2069) ¶¶¶
CPK 12h, UI/L	816(231-1493) *	211 (81-393)	1411 (391-2952) ¶¶
CPK 24h, UI/L	871,5(339-2071) **	204 (100-302)	825 (343-4523) ¶¶
CPK 48h, UI/L	911(198,-1970) **	95 (26-329)	704 (208-4542) ¶¶
PCR ing, mg/dl	,3(,1-1,8) ***	16,8 (6,9-30,1)	2,3 (0,32-16,55) ¶
PCR 12h, mg/dl	,7(,2-5) ***	8,07 (3,12-14,59)	4,3 (0,97-13,02) ¶¶
PCR 24h, mg/dl	1,5(,4-5,5) ***	24,2 (15,8-33)	4,7 (1,95-9,65) ¶¶¶
PCT ing, ng/ml	,19(,04-5,19)	2,47 (0,87-11,88)	0,53 (0,08-54,93)
PCT 24h, ng/ml	7(,79-34,42) #	7,68 (1,32-18,45)	2,49(1,02-7,84) ¶
pH ing	7,38(7,30-7,44) *, #	7,44 (7,37-7,47)	7,31 (7,27-7,4) ¶¶
Lactato ing, mmol/L	3,2(2,3-6,5) **	2,05 (1,65-3,08)	2,35 (1,5-3,6)
Hb ing, g/dl	14,3(11,97-15,5) **	11,9 (9,4-13,5)	13 (12-15)
Plq ing, x10^3/uL	228(183-269) *, ##	168 (127-233)	297 (245-327) ¶¶
Plq 12h, x10^3/uL	148(92-195) ##	135 (120-235)	288 (201-393) ¶
Plq 24h, x10^3/uL	126(82-178) ###	133 (114-233)	268 (197-408) ¶
Plq 48h, x10^3/uL	116(83-175) ##	128 (107-224)	270 (215-402) ¶
TP ing, %	76(67-86) *	69 (55-74)	80 (61-86) ¶
TP 48h, %	63(46-74) *	73 (64-95)	74 (67,5-94)
Fib ing, mg/dl	317(267,25-424,5) *	468 (376-634)	404 (360-503)
Fib 24h, mg/dl	310(211-423) ***	537 (475-619)	462 (292-560)
TTPa ing, segundos	26,6(22,9-29,4) ***	31,8 (29,5-35,6)	28,3 (25-34,9)

Valores expresados en mediana (rango intercuartil 25-75) * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 entre GC y CEF; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,001 entre GC y CEH; ¶ p < 0,05, ¶¶ p < 0,01, ¶¶¶ p < 0,001 entre CEF y CEH. GC: Golpe de calor; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: Controles enfermos con hipertermia; GOT: Transaminasa glutámicooxalacética; ing: ingreso; GPT: Transaminasa glutámicopirúvica; Bil T: Bilirrubina total; CPK: Creatinfosfoquinasa; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; Hb: Hemoglobina; Plq: Plaquetas; TP: Tiempo de protrombina; Fib: Fibrinógeno; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

Hemos calculado las diferencias en el porcentaje de pacientes que presentaban alteraciones analíticas al ingreso que pudieran ser útiles en el diagnóstico diferencial y dado que el GCE no suele presentar duda diagnóstica, se han incluido para este fin sólo los pacientes con GCC. El resultado se muestra en la tabla 36. Así, en la determinación basal, el recuento leucocitario y la PCT se halla elevados de forma similar tanto en cuanto a magnitud como en porcentaje de pacientes, mientras que la PCR se elevó en más pacientes CEF y con mayor intensidad que en GCC y CEH.

Tabla 36. *Porcentaje de pacientes con alteración en datos analíticos al ingreso, GCC, CEF y CEH*

	GCC	CEF	CEH
GOT	52 #	37	77 ¶
GPT	23 #	25	54
Creatinina	87 *	56	69
CPK	74 **	25	85 ¶¶
PCR	58 ***	100	61 ¶¶
PCT	77	88	69
Lactato	71 *	31	54
Leucocitos	62	56	77
Plaquetas	21	37	0 ¶
Tº Protrombina	68	87	46 ¶

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 entre GCC y CEF; # p < 0,05 entre GCC y CEH; ¶ p < 0,05, ¶¶ p < 0,01entre CEF y CEH. GCC: golpe de calor clásico; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: controles enfermos con hipertermia; GOT: Transaminasa glutámicooxalacética; GPT: Transaminasa glutámicopirúvica; CPK: Creatinfosfoquinasa; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina.

Los niveles de PCT a las 12 horas se correlacionaron con la Tª corporal y con la gravedad y/o la disfunción orgánica en todos los grupos excepto GCE (Tabla 37), mientras que la PCR no se correlacionó con estos parámetros en ningún grupo.

Tabla 37. *Correlación entre niveles de PCT 12 h y Tª corporal, SOFA y APACHE II en los 4 subgrupos de pacientes*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
Tª máx	0,577 / <0,01	NS	0,766 / <0,05	0,731 / <0,05
SOFA ing	0,706 / <0,01	NS	NS	NS
SOFA 24h	0,586 / <0,01	NS	NS	0,881 / <0,01
APACHE II	0,447 / <0,05	NS	0,946 / <0,001	NS

PCT: Procalcitonina; GCC: golpe de calor clásico; GCE: golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: controles enfermos con hipertermia; Tª máx: Temperatura máxima; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ing: ingreso; APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*. NS: no significativo

5.7 MEDIADORES INFLAMATORIOS

Se obtuvieron muestras para estudio de mediadores inflamatorios de 56 pacientes. La distribución se muestra en la tabla 38.

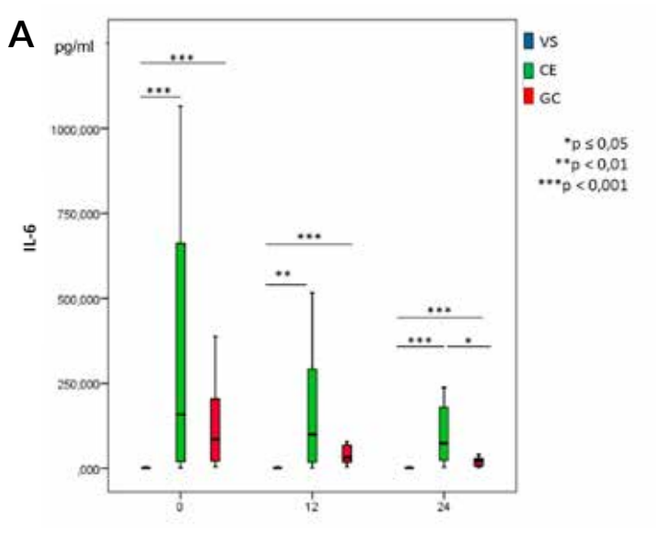
Tabla 38. *Número de muestras obtenidas por grupos y horas*

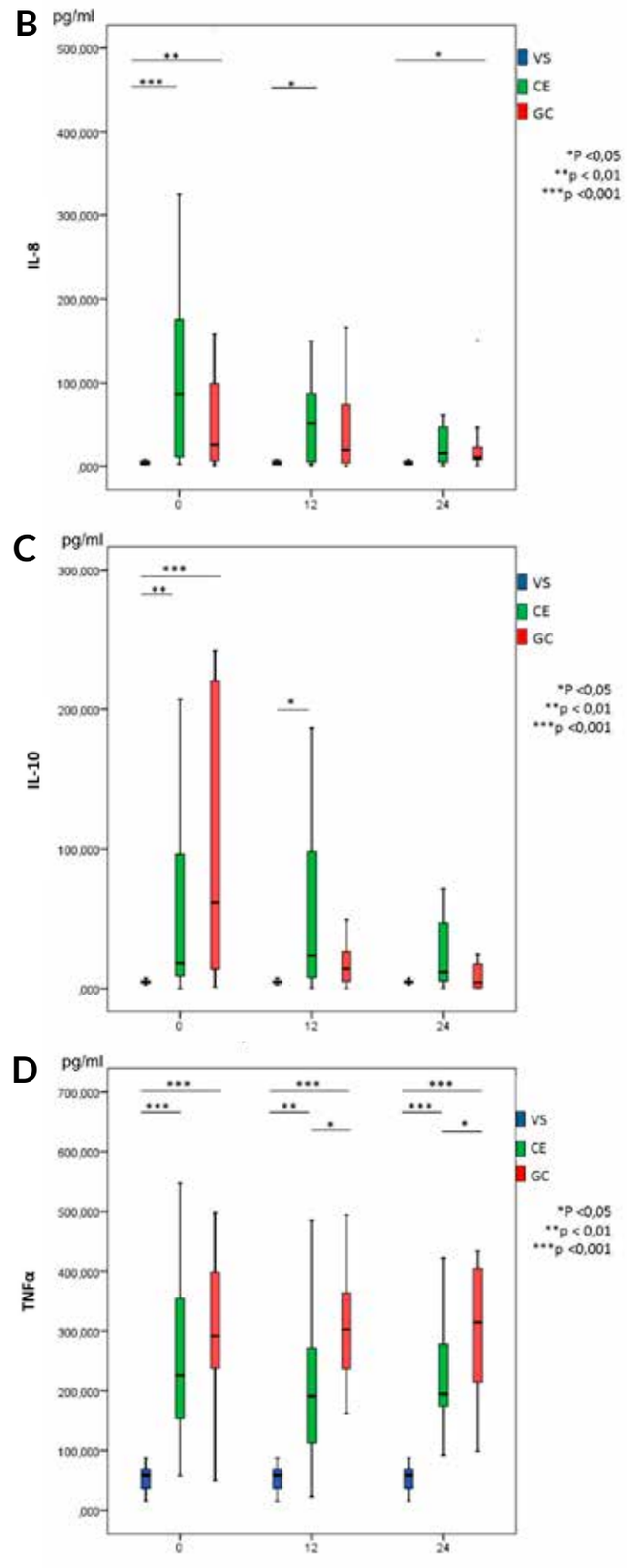
		0 horas	12 horas	24 horas
GC n=27	GCC	19	16	14
	GCE	8	7	7
CE n=29	CEF	16	7	7
	CEH	13	9	6
Total		56	39	34

GC: Golpe de calor; CE: Controles enfermos; GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: controles enfermos con hipertermia.

Todos los mediadores inflamatorios estudiados resultaron elevados en los pacientes GC y en los CE respecto a los VS. La cinética de los mediadores consistió en descenso progresivo para IL-6, IL-8 e IL-10 mientras que el TNFα se mantuvo estable a las 0, 12 y 24 horas en ambos grupos; la diferencia en los niveles de mediadores respecto a los VS se mantuvo hasta las 24 en ambos grupos para IL-6 y TNFα, mientras que la IL-8 a las 24 horas sólo sigue elevada en GC y la IL-10 a las 24 horas no muestra diferencias en ningún grupo. Entre GC y CE sólo hallamos diferencias en el TNFα, que resultó más elevado en el GC a las 12 y 24 horas. (Figuras 16a a 16d).

Figura 16a a 16d. *Mediadores inflamatorios a 0, 12 y 24 horas en VS vs CE vs GC*

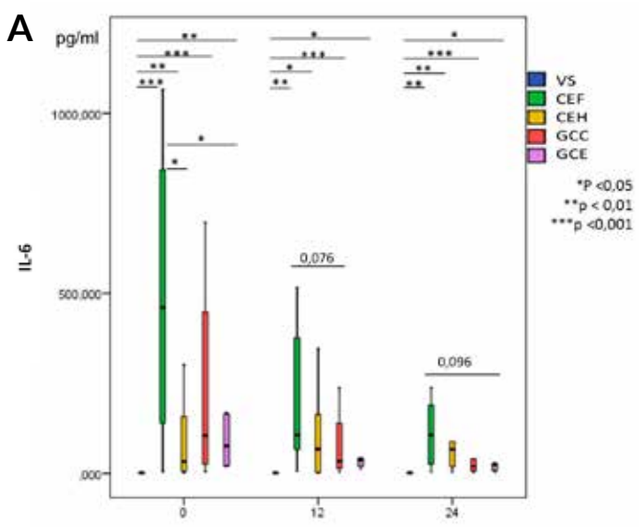


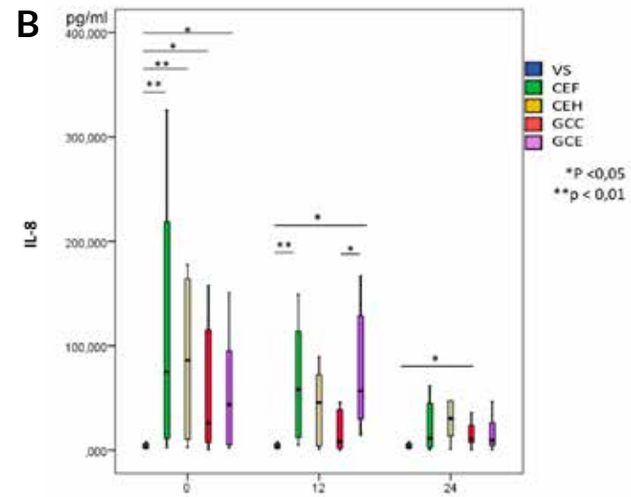


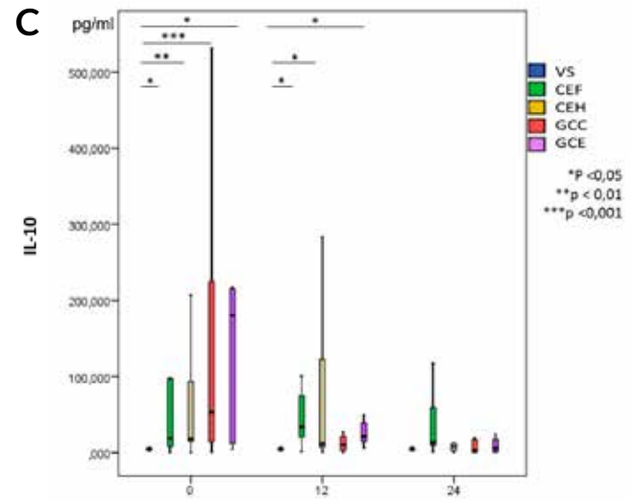
Al analizar los subgrupos observamos que, en la determinación basal, los MI también fueron más elevados en los 4 subgrupos estudiados respecto a los VS, manteniéndose dicha diferencia a las 24 horas para IL-6 y TNFα en todos los subgrupos, mientras que la IL-8 24 horas sólo fue significativa en GCC y la IL-10 a las 24 horas fue similar a la de los VS en los 4 subgrupos.

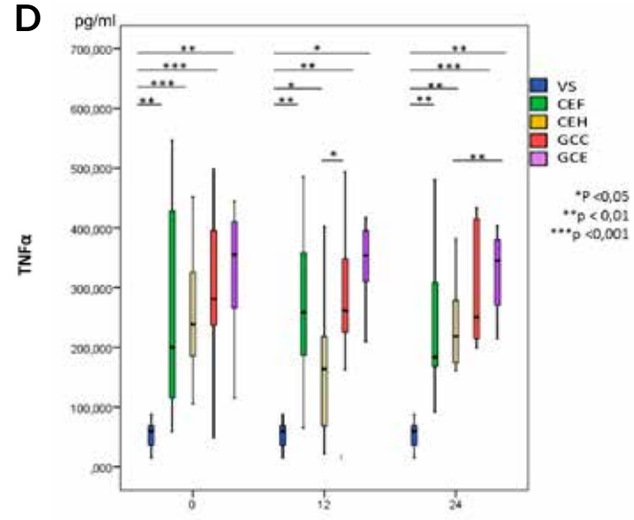
En la comparación entre subgrupos hallamos que la IL-6 a las 0 horas está más elevada en pacientes CEF que en CEH, así como GCE y GCC, aunque en este último no alcanzó la significación estadística. La IL-8 sólo mostró diferencias en el GCC respecto al GCE a las 12 horas, siendo más elevada en el segundo. La IL-10 fue similar en los 4 subgrupos a las 0, 12 y 24 horas, mientras que el TNFα a las 12 horas fue inferior en los pacientes CEH respecto al GCC y GCE. (Figuras 17a a 17d).

Figura 17a a 17d. *Mediadores inflamatorios a 0,12 y 24 horas VS vs CEF vs CEH vs GCC vs GCE*



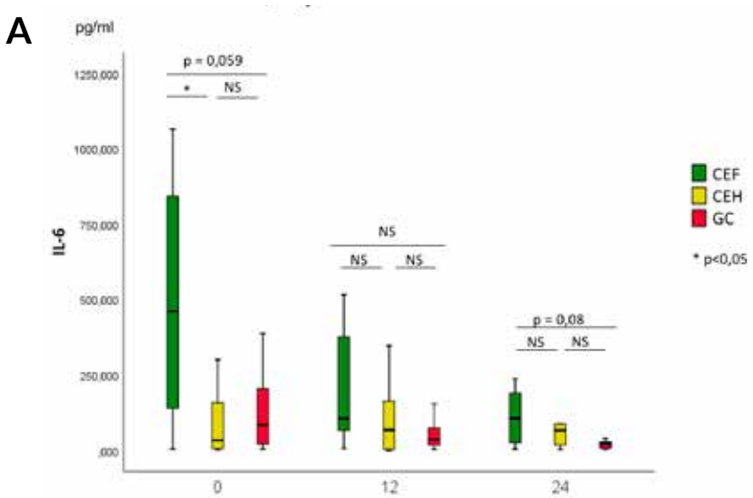


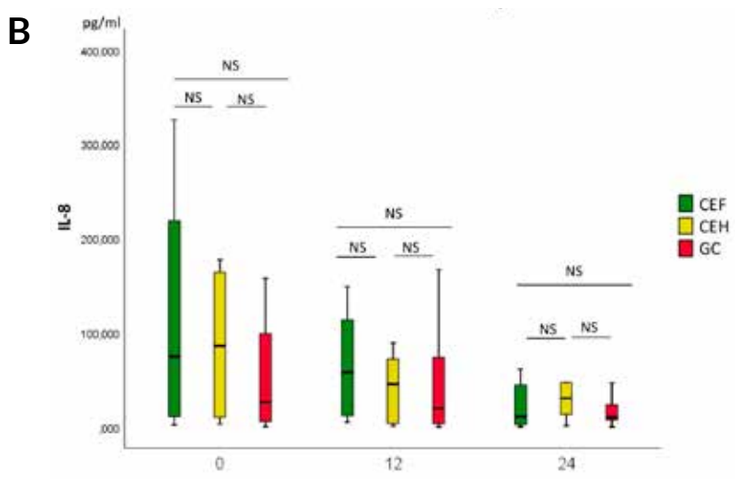


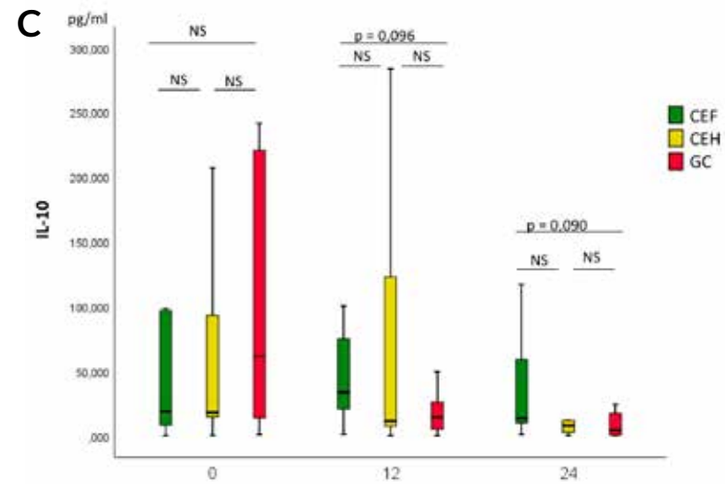


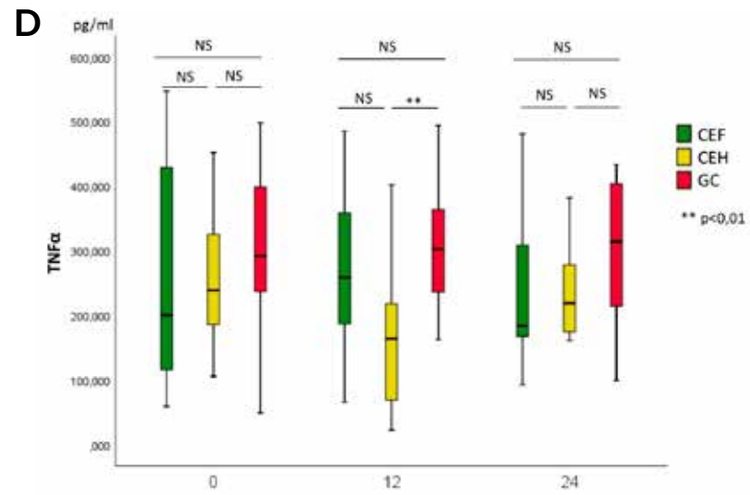
La comparación entre GC, CEH y CEF pone de manifiesto mayor elevación de IL-6 en CEF respecto a CEH y tendencia a ser superior que en el GC. La IL-10 también tiende a estar más elevada en CEF que en GC, mientras que el TNFα ha sido superior en GC que en CEH en la determinación de las 12 horas y la IL-8 ha sido similar en los 3 grupos en todas las determinaciones (Figura 18a a 18d).

Figura 18a a 18d. *Mediadores inflamatorios a 0,12 y 24 horas CEF vs CEH vs GC*



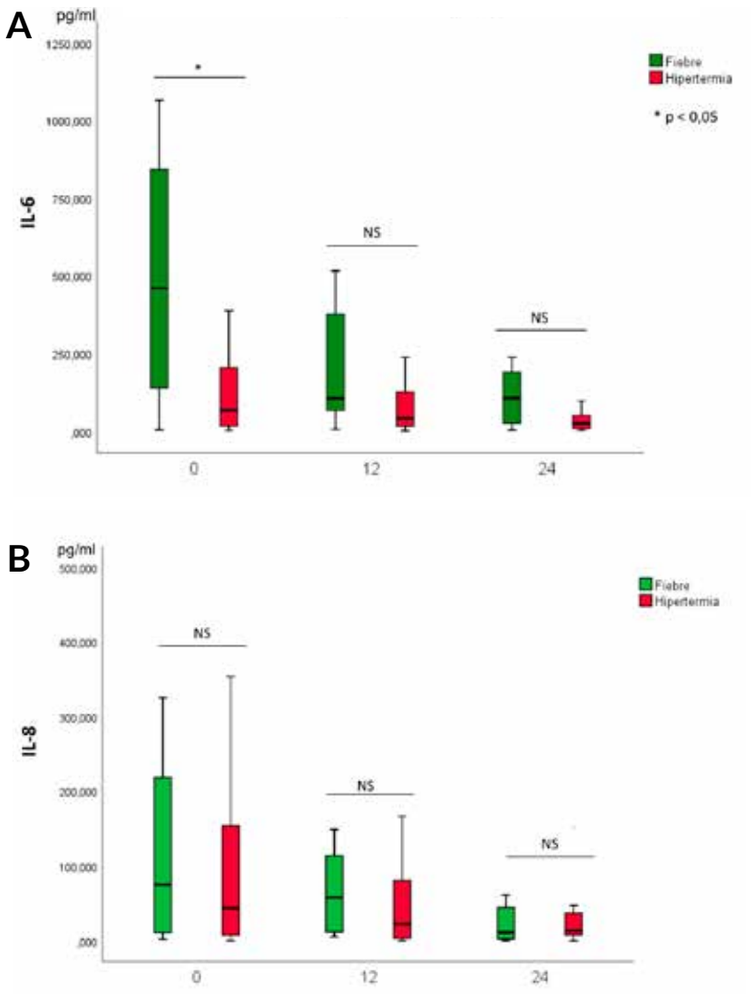


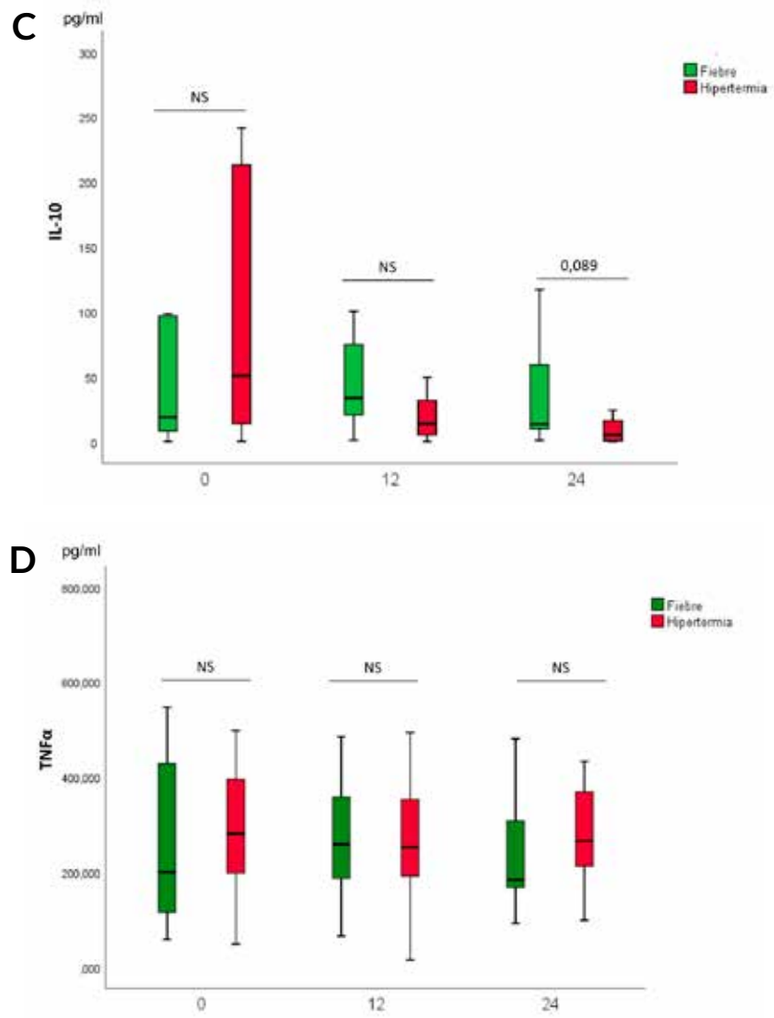




Por último, hemos querido comparar los pacientes con fiebre frente a los pacientes con hipertermia; es decir, un grupo formado por los pacientes con fiebre de origen infeccioso y otro grupo formado por todos los demás: golpe de calor e hipertermia de otras causas, hallando diferencias estadísticamente significativas únicamente en la determinación inicial de IL-6, que se encuentra más elevada en la fiebre, mientras que la IL-10, aunque no resultó significativo, se halló más elevada en la hipertermia en la determinación basal y en la fiebre a las 24 horas (tendencia). (Figura 19a a 19d).

Figura 19a a 19d. *Mediadores inflamatorios a 0,12 y 24 horas Fiebre vs Hipertermia*





La Tª corporal se ha correlacionado con los niveles de IL-6 sólo en los pacientes CEF, mientras que en los GCC y CEH se ha correlacionado con IL-8 e IL-10 (Tabla 39).

Tabla 39. *Correlación entre temperatura corporal y mediadores inflamatorios*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
IL-6	NS	NS	0,553 / < 0,005	NS
IL-8	0,507 / < 0,05	NS	NS	0,615 / < 0,05
IL-10	0,590 / < 0,01	NS	NS	0,632 / < 0,05

GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: controles enfermos con hipertermia; IL-6: Interleuquina 6; IL-8: Interleuquina 8; IL-10: Interleuquina 10; NS: no significativo

Hemos hallado correlación significativa entre algunas mediciones de mediadores inflamatorios y PCT y PCR (Tabla 40). Llama la atención la importante correlación de la IL-6 con ambos biomarcadores en el caso de CEF y que esta correlación es inversa en CEH e inexistente en GCC, así como que la mayoría de las correlaciones con la PCR sean inversas.

Tabla 40. *Correlaciones significativas entre mediadores inflamatorios, PCT y PCR*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
IL-6 / PCT	NS	NS	0,900 / < 0,01	NS
IL-8 / PCT	0,550 / < 0,05	NS	NS	NS
IL-10 / PCT	0,706 / < 0,01	NS	NS	NS
TNFα / PCT	NS	NS	NS	NS
IL-6 / PCR	NS	NS	0,857 / < 0,05	-0,775 / < 0,05
IL-8 / PCR	-0,780 / < 0,01	NS	0,857 / < 0,05	NS
IL-10 / PCR	NS	NS	NS	NS
TNFα / PCR	-0,566 / < 0,05	NS	-0,929 / < 0,01	-0,764 / < 0,01

GCC: golpe de calor clásico; GCE: golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos fiebre; CEH: controles enfermos hipertermia; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; IL-6: Interleuquina 6; IL-8: Interleuquina 8; IL-10: Interleuquina 10; TNFα: Factor de necrosis tumoral alpha; NS: no significativo

En los pacientes CEF la IL-6 y la IL-10 se han correlacionado con el APACHE II, sin hacerlo en los otros grupos, mientras que la IL-8 e IL-10 se han correlacionado con el SOFA en GCC y CEH. El TNFα no ha mostrado correlación con ninguno de estos parámetros. (Tabla 41). En ninguno de los grupos hemos hallado relación entre los niveles de mediadores inflamatorios y necesidad de ingreso en UCI o de ventilación mecánica, ni con la mortalidad.

Tabla 41. *Correlaciones significativas entre mediadores inflamatorios, gravedad y disfunción orgánica*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
IL-6 APACHE II	NS	NS	0,617 / < 0,05	NS
IL-8 APACHE II	0,519 / <0,05	NS	NS	NS
IL-8 SOFA ing	0,66 / < 0,01	NS	NS	0,851 / < 0,005
IL-8 SOFA 24h	0,624 / < 0,05	NS	NS	0,8 / < 0,05
IL-10 APACHE II	NS	NS	0,608 / < 0,05	NS
IL-10 SOFA ing	NS	NS	NS	0,904 / < 0,001
IL-10 SOFA 24h	0,5 / < 0,05	NS	NS	0,766 / < 0,005

GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: controles enfermos con hipertermia; IL-6: Interleuquina 6; IL-8: Interleuquina 8; IL-10: Interleuquina 10; APACHE II: *Acute Physiologic And Chronic Health Status II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment;* ing: ingreso; NS: no significativo

En la tabla 42 se muestran los resultados del estudio de correlación entre los niveles de mediadores inflamatorios y las alteraciones de la hemostasia.

Tabla 42. *Correlaciones entre niveles basales de mediadores inflamatorios y hemostasia basal y a las 12 horas*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
IL-6 / TP 12 h	-0,587 / <0,05	NS	NS	NS
IL-6 / Plq ing	NS	NS	-0,873 / <0,001	NS
IL-6 / Plq 12 h	NS	NS	NS	-0,733 / <0,05
IL-6 / Fib 12 h	NS	NS	NS	-0,783 / <0,05
IL-8 / TP ing	NS	NS	-0,564 / <0,05	NS
IL-8 / TP 12 h	-0,776 / <0,001	NS	NS	NS
IL-8 / Plq ing	NS	NS	-0,604 / <0,05	NS
IL-8 / Plq 12 h	-0,550 / <0,05	NS	NS	NS
IL-10 / TP ing	NS	NS	NS	-0,726 / <0,01
IL-10 / TP 12 h	-0,645 / < 0,01	NS	NS	-0,802 / <0,01
IL-10 / Plq 12 h	NS	NS	NS	-0,683 / <0,05
IL-10 / Fib ing	NS	NS	NS	NS
TNFα / TP ing	NS	0,814 / <0,05	NS	NS
TNFα / TP 12 h	NS	NS	0,683 / < 0,05	NS
TNFα / Fib ing	-0,761 / <0,01	NS	NS	NS

GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: Controles enfermos con hipertermia; IL-6: Interleuquina 6; IL-8: Interleuquina 8; IL-10: Interleuquina 10; TNFα: Factor de necrosis tumoral alpha; TP: Tiempo de protrombina; ing: ingreso; Plq: Plaquetas; Fib: Fibrinógeno; NS: No significativo

En último lugar, hemos analizado la existencia de correlación entre las citoquinas estudiadas, hallando importante correlación positiva entre varias de ellas únicamente en el GCE, mientras que la IL-6 se ha correlacionado de forma inversa con el TNFα en GCC y CEF (Tabla 43).

Tabla 43. *Correlación entre los mediadores inflamatorios estudiados*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
IL-6 / IL-8	NS	0,857 / <0,01	NS	NS
IL-6 / IL-10	NS	0,905 / <0,01	NS	NS
IL-6 / TNFα	-0,706 / < 0,05	NS	-0,789 / <0,01	NS
IL-8 / IL-10	NS	0,905 / <0,01	NS	0,577 / < 0,05

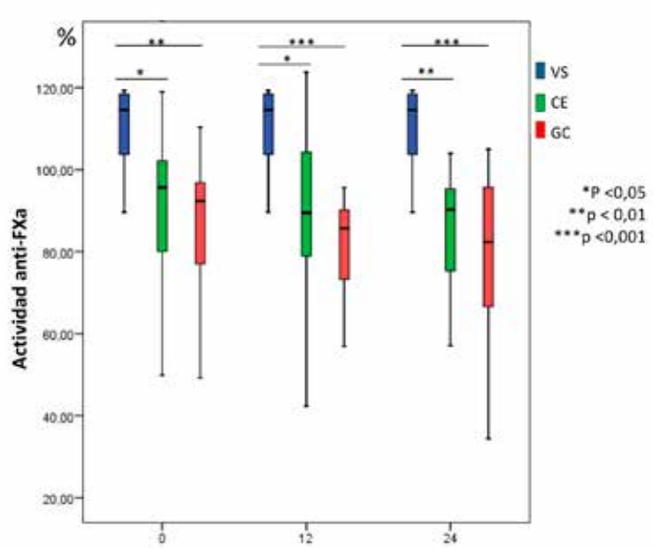
GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: Controles enfermos con hipertermia; IL-6: Interleuquina 6; IL-8: Interleuquina 8; IL-10: Interleuquina 10; TNFα: Factor de necrosis tumoral alpha

5.8 ESTUDIO HEMOSTASIA

El número de muestras para estudio de estos parámetros fue el mismo que para los mediadores inflamatorios (tabla 38).

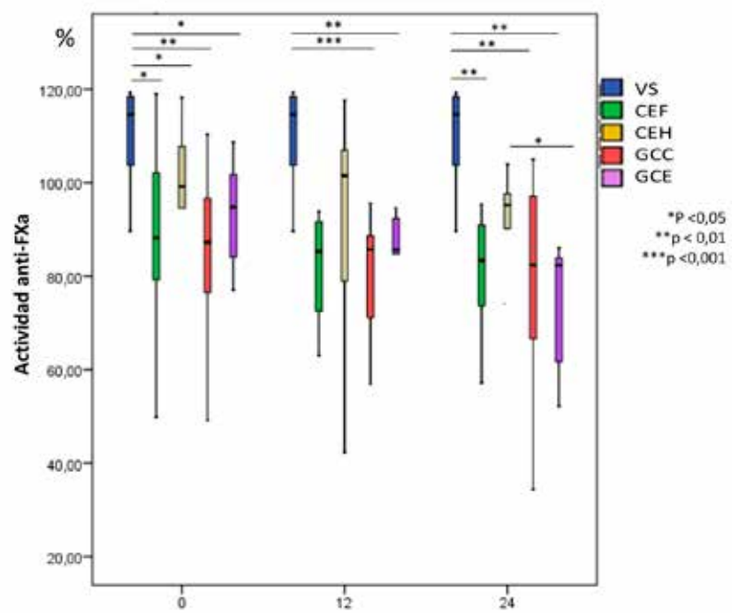
La actividad anti-FXa estuvo disminuida en los pacientes GC y en los CE respecto a los VS, pero no hubo diferencias entre GC y CE en ninguna de las 3 determinaciones. (Figura 20).

Figura 20. *Actividad anti-FXa a 0, 12 y 24 horas, VS vs CE vs GC*



También se halló disminuida respecto a VS en los 4 subgrupos en la determinación basal y se mantuvo disminuída en determinaciones sucesivas, pero a las 12 horas sólo alcanzó significación estadística en GCC y GCE y de nuevo en todos excepto CEH a las 24 horas. Cuando analizamos las diferencias en la actividad anti-FXa entre los 4 subgrupos únicamente las hallamos entre GCE y CEH a las 24 horas, estando más disminuida en GCE. (Figura 21).

Figura 21. *Actividad anti-FXa a 0, 12 y 24 horas, VS vs CEF vs CEH vs GCC vs GCE*



La actividad anti-FXa disminuyó menos en el CEH respecto a GC y a CEF, pero sin alcanzar significación estadística (Figura 22). Tampoco hubo diferencias en este parámetro al comparar a los pacientes con fiebre con los pacientes con hipertermia (Figura 23).

Figura 22. *Actividad anti-FXa a 0, 12 y 24 horas CEF vs CEH vs GC*

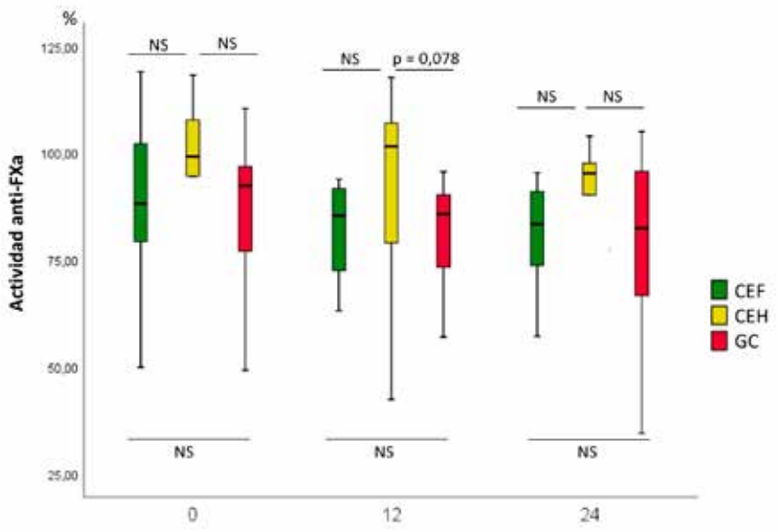
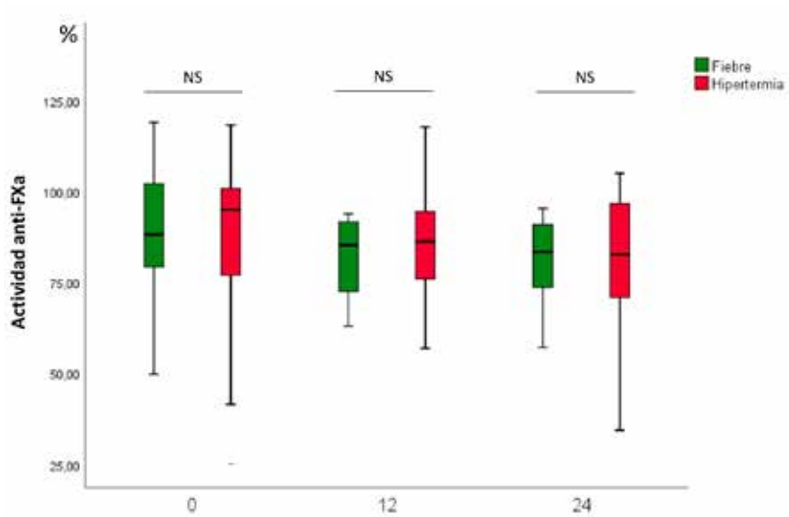


Figura 23. *Actividad anti-FXa a 0, 12 y 24 horas Fiebre vs Hipertermia*



La tabla 44 muestra las correlaciones significativas halladas entre actividad anti-FXa y los datos de hemostasia estudiados en el laboratorio clínico (TP, Plaquetas y Fibrinógeno).

Tabla 44. *Correlaciones entre actividad anti-FXa y otros datos de hemostasia*

	GCC (r/p)	GCE (r/p)	CEF (r/p)	CEH (r/p)
Tº Protrombina	0,929 / <0,001	0,955 / <0,01	0,772 / <0,01	0,975 / < 0,01
Plaquetas	0,547 / <0,05	NS	NS	NS
Fibrinógeno	0,764 / <0,01	0,738 / <0,05	NS	NS

GCC: Golpe de calor clásico; GCE: Golpe de calor por ejercicio; CEF: Controles enfermos con fiebre; CEH: Controles enfermos con hipertermia; anti-FXa: anti-Factor X activado; NS: No significativo

Se detectaron complejos trombina-antitrombina en 3 casos GC (2 GCC, 1 GCE) y en 1 CEF y no se detectó FXIIa en ninguna determinación en GC, CE ni VS.

Por último, no hemos hallado correlación entre la actividad anti-FXa y los niveles basales de mediadores inflamatorios en ningún grupo de pacientes.

6. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral incluye el estudio epidemiológico más amplio y prolongado en el tiempo que se ha llevado a cabo en nuestro entorno hasta el momento, recogiendo todos los casos diagnosticados de GC en nuestro centro, clásico y por ejercicio, a lo largo de 15 años. Aunque son numerosas las publicaciones que tratan el problema de salud pública y la sobremortalidad relacionados con el calor en nuestro país[48,158,173,187-190], las que tratan específicamente sobre golpe de calor datan de los últimos años del siglo XX y recogen la experiencia de los casos atendidos en diversas olas de calor acaecidas en Andalucía[75-78], o bien, más recientemente, son casos clínicos reportados por alguna peculiaridad[191-195]. Además, dado que la recogida de pacientes de los últimos 8 años incluyó muestras de plasma seriadas, se trata también de una de las series más largas que existen en la literatura en cuanto a la descripción de diferentes marcadores inflamatorios y de la coagulación en dicha entidad. Así, aunque los estudios experimentales son numerosos, las series amplias que estudian estos parámetros en clínica, provienen en su mayoría de Arabia Saudí y datan también de finales del siglo XX[71,73,74,134,196,197].

Por todo ello, el presente trabajo aporta información muy relevante y novedosa en varios aspectos. En primer lugar, reporta la tasa de incidencia de GCC en nuestro medio, dato que hasta ahora era desconocido. En segundo lugar, analiza la casuística del GC en relación con la Tª ambiental y las alertas de situación meteorológica de peligro y, en consecuencia, con los planes de prevención de efectos de las olas de calor sobre la salud, siendo la primera vez que se aportan datos al respecto. Además, incluye y compara datos clínicos y analíticos de pacientes con GCC y GCE, sin que exista hasta la fecha ninguna serie similar, ya que las publicaciones existentes que comparan ambos tipos de GC son artículos de revisión. Por último, analiza mediadores inflamatorios y factores de hemostasia en pacientes con GC, pacientes con hipertermia de otras causas (CEH), pacientes con fiebre (CEF) y voluntarios sanos (VS), sin existir tampoco en la literatura indexada ninguna publicación que incluya y compare estos datos entre GC y otras enfermedades que cursan con hipertermia.

6.1 EPIDEMIOLOGÍA

6.1.1 Golpe de calor clásico

Incidencia

La tasa de incidencia media calculada para los residentes en la zona de referencia en los 15 años estudiados ha sido de 0,68 x 10^5 habitantes/año. Este dato se ha calculado en base al censo municipal que se ha mantenido bastante estable a lo largo de los 15 años del estudio. Si consideramos esta cifra como tasa de inicidencia esperada es muy

llamativo el número de casos observados en 2006 y 2013, años en que se cuadriplicó esta cifra, con la presentación de varios casos sin Tª máxima extrema.

Sin embargo, nos parece razonable considerar el total de casos de GCC atendidos en nuestro hospital, incluyendo así los casos por exposición laboral y los sujetos procedentes de la vía pública. De este modo, la tasa de incidencia resultante es de 1,049 x 10^5 habitantes/año.

No disponemos de datos que nos permitan comparar esta tasa de incidencia con otros hospitales de la ciudad, con otras ciudades españolas ni europeas ni, en particular, con otras grandes ciudades con clima mediterráneo. Es, por consiguiente, la primera vez que se establece una tasa de incidencia para esta patología en nuestro entorno.

La incidencia reportada repetidamente en la literatura hace referencia a datos publicados hace tres décadas. Jones et al reportaron una incidencia en EEUU de entre 17,6 y 26,5 casos x 10^5 habitantes calculada en base a los casos atendidos en dos ciudades de Missouri durante una ola de calor en 1980[67]. La incidencia que se reporta para Arabia Saudí, estimada entre 22 y 250 casos x 10^5 habitantes, se publicó por primera vez en 1987[198] y se refería a casos atendidos en el periodo de peregrinación a La Meca, lo que hace que, por razones obvias, la comparación no tenga sentido y, por otra parte, en este cálculo se incluyen todos los casos atendidos, siendo evidente que la mayoría no son residentes en la zona estudiada. Más recientemente, se ha reportado en EEUU una incidencia más parecida a la nuestra, de 1,34 casos x 10^5 habitantes/año[199], utilizando bases de datos de los servicios de Urgencias de todo el país, lo cual parece más aproximado a la realidad. Al extrapolar nuestros resultados a la población de Barcelona ciudad[200] surge la posibilidad de que se hayan dado entre 41 y 52 casos anuales en la ciudad en los años de mayor incidencia, o de que se produzcan de promedio entre 10 y 17 casos al año. Pero probablemente dicha extrapolación no es fiable por varios motivos. En primer lugar, porque el Hospital del Mar atiende una de las zonas de referencia más pobres de la ciudad y, como se ha comentado en la introducción, existe una importante influencia de factores socioeconómicos y demográficos sobre el desarrollo del GC. En segundo lugar, porque el Observatorio de El Raval registra cada año desde su puesta en marcha en 2007 la Tª media más alta de Cataluña y, de hecho, como quedó reflejado en la introducción, en 8 de estos 11 años ha registrado en verano una Tª máxima media superior a la del Observatorio Fabra, que fue nuestra referencia.

Así pues, pese a que en otras áreas de la ciudad el riesgo de padecer un GC podría ser menor, con seguridad, existen muchos más casos que los que se reportan. Así, por ejemplo, el año 2013 se diagnosticaron en nuestro hospital 10 casos de GC, mientras que según el informe POCS de ese año[201], no se notificó ningún caso en Cataluña. Otro ejemplo de ello es la diferencia en la cifra de defunciones atribuidas a GC entre los datos del MSSSI, que se basa sólo en los fallecimientos notificados a las diversas agencias de salud pública, y los del INE, basado en los diagnósticos de los certificados de defunción, triplicando el resultado[80].

Factores de riesgo

El 92% de nuestros pacientes con GCC tenían algún factor de riesgo, ya fuera por comorbilidades, limitación funcional, consumo de fármacos y/o tóxicos.

Entre las comorbilidades, la más frecuente fue la cardiovascular (44,9%) dato que coincide con los reportados en otras series[65,68,75,202]. El segundo lugar lo ocupa la patología psiquiátrica con un 42,9%, similar a alguna serie[202] pero llamativamente superior al de otras más antiguas que reportan un 4%[68,75]; también hubo una frecuencia similar de diabetes, pero creemos importante mencionar que, en nuestra serie, todos los pacientes diabéticos tenían por lo menos otro factor de riesgo, predominantemente cardiovascular, que probablemente es más determinante en la dificultad de adaptación del organismo al estrés por calor. También es importante destacar que el antecedente de consumo de alcohol, que llegó a estar presente en el 44% de los casos reportados por Ferris et al[65], sólo se dio en el 10% de nuestros pacientes, de forma similar a lo reportado en otra serie española[75].

Fármacos y drogas

Es bien conocido que existen una serie de fármacos y drogas que aumentan la probabilidad de padecer un GCC(203). Así, el riesgo se multiplica por 6 con la toma de anticolinérgicos, por 4,6 con la de antipsicóticos y por 2,4 en el caso de los ansiolíticos[204]. En nuestra serie de casos de GCC el 67,3% de los pacientes se hallaban en tratamiento con fármacos de riesgo y el 85% de ellos con más de uno, datos similares a los reportados en otras series[27,205].

En nuestro trabajo, los fármacos más frecuentemente implicados pertenecían al grupo de las BZD, pero en 10 de los 11 casos, éstas se tomaban en combinación con otros medicamentos de riesgo. Las BZD podrían influir negativamente sobre la respuesta conductual ante el calor, además de poder disminuir el gasto cardíaco. Sin embargo no tendrían efecto directo sobre los mecanismos de termorregulación, aunque sí existe evidencia de cierto efecto anticolinérgico in vitro[206].

Mención especial merece el Topiramato que fue el más frecuentemente implicado como fármaco individual en esta serie (6 casos). El Topiramato es un fármaco antiepiléptico, también indicado en la prevención de la migraña y en el temblor esencial; entre sus efectos secundarios, según consta en ficha técnica, se halla la hipohidrosis o anhi-

drosis, que parece ser secundaria a inhibición de la anhidrasa carbónica a nivel de las glándulas sudoríparas, y también la aparición de hipertermia, especialmente en niños pequeños. Nuestro grupo publicó en 2007 tres casos de GC asociado a este fármaco con evolución favorable[207]; en la revisión de la literatura hemos hallado tan solo otros 5 casos reportados, uno de ellos fatal[208], 2 con graves secuelas neurológicas[209,210] y los 2 restantes con recuperación ad integrum[195,211].

La elevada incidencia de polimedicación en esta serie pone en evidencia la necesidad de hacer un esfuerzo por conciliar las prescripciones farmacológicas, así como de extremar la vigilancia y seguimiento de los pacientes tratados en las épocas de riesgo.

La asociación de GCC con el uso de drogas de abuso ha sido considerable en esta serie (20,4%), siendo la cocaína, sola o asociada, la droga más frecuentemente implicada, mientras que el etanol, considerado clásicamente un factor de riesgo de GCC, fue negativo en todos los casos.

La cocaína es una droga simpaticomimética que actúa evitando la recaptación presináptica de noradrenalina[212] y, como tal, puede aumentar la Tª corporal por disminución del flujo sanguíneo cutáneo, lo que dificulta la disipación de calor, y puede aumentar la producción de calor por elevada actividad muscular; este hecho adquiere especial relevancia en presencia de elevada Tª ambiental[213]. En una serie de 8 casos de GCC, el 50% dio positivo para cocaína[214] y en otra con 74 casos, que estudia el pronóstico del GC en función del uso de drogas y fármacos sin hallar relación significativa, se identificó en el 9,5%[215]; en la presente serie la asociación con cocaína ha sido del 18% y tampoco hallamos relación con el pronóstico.

Casos por exposición laboral

Seis de los pacientes de esta serie presentaron GCC por exposición laboral. La mitad de ellos se hallaban expuestos al sol y tuvieron lugar en días con Tª ambiental máxima inferior a la Tª máxima extrema (33,1 ºC). Roelofs et al, de forma similar, en un trabajo que analizó los fallecimientos de trabajadores relacionados con el calor en EEUU durante un periodo de 3 años halló que el 72% de ellos ocurrieron en días en que no había alertas por calor[216]. Los accidentes de trabajo aumentan con los aumentos de Tª, pero disminuyen drásticamente con Tª extrema, posiblemente por el efecto de las campañas de prevención[217,218].

Además, 4 de nuestros 6 pacientes tenían antecedentes psiquiátricos (2 de ellos con retraso mental asociado), se hallaban en tratamiento con fármacos de riesgo, estaban polimedicados y 3 de ellos tomaban además topiramato. Tustin et al en un estudio sobre factores de riesgo de patología por calor en el trabajo, halló una incidencia de tratamiento con medicamentos que aumentan el riesgo de padecer GC de un 37 %, y en dicha serie aproximadamente la mitad de los pacientes estaban polimedicados[219]. Ya en 1982, Kilbourne et al hallaron relación entre la incapacidad para reducir la actividad física de forma voluntaria y la mortalidad por GC[220]. Por lo tanto, este subgrupo se caracteriza por tener 2 tipos de factores predisponentes, por un lado, el componente de esfuerzo físico que condiciona elevada producción de calor y, por otro, el farmacológico, que dificulta la disipación del mismo.

Así pues, por una parte, la prevención en el trabajo no puede esperar a que se produzcan Tª extremas, sino que hay que considerar las condiciones específicas de cada puesto de trabajo, asegurando que se cumple la normativa sobre prevención de riesgos laborales[221]. Por otra parte, la población más susceptible de padecer un GC por exposición laboral es, a su vez, la menos sensible a las campañas de prevención, por lo que el mensaje en este sentido debe ir dirigido a las personas responsables de la seguridad laboral.

Nivel socioeconómico

Las personas más vulnerables a los efectos del cambio climático son las de nivel socioeconómico bajo y en una misma ciudad se observan diferencias en los efectos de las olas de calor sobre la salud atribuibles en parte a diferencias socioeconómicas[38]; en Barcelona, se ha observado que en algunos barrios el riesgo de morir durante una ola de calor se duplica respecto a otros y éstos son los que tienen viviendas más antiguas, más trabajadores poco cualificados y menos zonas verdes[222]. En el presente trabajo se ha constatado este hecho de manera indirecta, mediante la renta familiar disponible per cápita de los barrios donde habitaban los pacientes y como hemos visto en la figura 13, más de la mitad de los pacientes procedentes de su domicilio vivían en barrios con renta considerada baja o muy baja. Xu et al publicaron en 2013 un mapa de vulnerabilidad de Barcelona, refiriéndose al riesgo de morir ante una ola de calor, hallándose parte de las zonas de más riesgo dentro de la zona de influencia del hospital del Mar, junto a otras zonas con renta per cápita muy baja, tales como Zona Franca, Torre Baró o Vallbona, entre otras[222].

Distribución de casos según temperatura y activación de la fase 2 del *Pla d'Actuació per Prevenir els Efectes de les Onades de Calor sobre la Salut* (POCS)

Pensamos que es de especial importancia destacar que el 36,7% de los casos de GCC reportados en este estudio se han producido fuera de los días considerados de riesgo por el SMC y, por tanto, sin que se hubieran activado alertas de SMP ni la fase 2 del POCS. Dos tercios de ellos se produjeron con Tª ambiental entre 30 y 33,1ºC y un tercio con Tª inferior a 30ºC. Sin embargo, todos, excepto uno, tuvieron lugar tras

varios días con Tª mínima superior a 20ºC. Si atendemos a los 2 años en que se han registrado más casos (2006 y 2013 con 10 casos cada uno) se objetivan pocos días con Tª máxima extrema, pero muchos con Tª superior a 30ºC. Además, cabe destacar que en ambos años hubo, respectivamente, nada menos que 25 y 55 noches seguidas con Tª mínima superior a 20ºC (noches tropicales).

Además, hay que tener en cuenta que la media de HR máxima se mantuvo por encima del 75% todos los meses en que hubo casos, y aunque no hemos podido disponer de la información de HR diaria, podemos asumir que la Tª aparente o STC fue siempre superior a la Tª real.

A este respecto, creemos necesario poner énfasis en las diferencias de criterio para considerar Tª extrema y ola de calor. Una revisión publicada en 2016 sobre la influencia de las diferentes definiciones de ola de calor en el exceso de mortalidad halló que utilizar la definición de dos o más días con Tª media igual o superior al percentil 95 aumenta el riesgo un 4% y al percentil 99 un 7%, mientras que el criterio de 5 o más días con Tª media igual o superior al percentil 97 lo aumenta en 16%[18]. Nótese que hablamos de Tª media, utilizada también en EEUU[13], mientras que en nuestro país se utiliza la Tª máxima. Además, la diferencia en la definición entre AEMET y SMC (percentil 95 o 98 respectivamente) da lugar a una diferencia superior a 1ºC en la consideración de Tª máxima extrema para la ciudad de Barcelona.

El informe sobre salud y cambio climático de The Lancet Commission tiene en consideración la Tª mínima[10] y otros autores han reportado la influencia de ésta en el exceso de mortalidad asociado a las olas de calor. Así, Laaidi et al, en un estudio realizado en París y su área metropolitana, hallaron que por cada 0,4ºC de aumento en la Tª mínima se duplicaba el riesgo de morir, mientras que no hallaron relación con la Tª máxima[223].

En el mismo sentido, se ha reportado mayor influencia de la Tª mínima sobre el exceso de mortalidad por calor en el área metropolitana de Barcelona[224] y también en ciudades australianas con clima mediterráneo[225,226], mientras que en otras es mejor indicador la Tª media o la máxima[227], con lo que los autores concluyen que cada ciudad o región debe analizar estos datos antes de decidir su método para establecer el umbral de alerta.

Nosotros consideramos que es importante tener en cuenta la Tª mínima porque los días de verano en Barcelona y su área metropolitana son muy húmedos debido al elevado transporte de vapor de agua procedente del mar Mediterráneo y ello influye en la mortalidad, porque la elevada HR provoca que la Tª no descienda durante la noche. La elevada Tª nocturna no permite el enfriamiento corporal necesario tras el acúmulo de calor diurno. Esta relación entre Tª mínima y mortalidad, a su vez produce que el aumento de mortalidad se evidencie tras varios días de calor nocturno, mientras que la asociación entre Tª máxima y mortalidad es más inmediata[224,226]. El proyecto EuroHEAT, que incluía Barcelona entre las ciudades estudiadas, tuvo en cuenta la Tª mínima y la Tª máxima aparente en lugar de la real, concluyendo que el impacto del calor en la mortalidad es mayor en las ciudades mediterráneas[36].

Sáez et al reportaron en 1995 que la Tª máxima por encima de la cual se producía aumento de mortalidad en Barcelona era de 29ºC[228] y en 2010 este umbral se estableció en 30,5ºC[187]. A pesar de que con el calentamiento global la Tª ha seguido aumentando y existe un proceso de aclimatación, es probable que considerar el percentil 98 para definir Tª máxima extrema no sea suficientemente sensible para establecer el umbral del riesgo para la salud producido por el calor en nuestra ciudad. Utilizando el percentil 95 y valorando todas las defunciones acaecidas en Cataluña desde 1983 hasta 2006, se estableció que la mortalidad aumenta un 19% durante una ola de calor[189].

Varios autores han estudiado la Tª de mortalidad mínima, considerada la Tª óptima; para ello se utiliza la Tª media porque es la que mejor refleja la exposición durante las 24 horas del día y recoge cual es la Tª en que acontecen menos defunciones; esta Tª varía en cada ciudad o región estudiada y se ha observado que las Tª utilizadas como umbral de riesgo están muy por encima de la Tª óptima[229]. En 2010 se estableció para Barcelona la Tª de mortalidad mínima en 20ºC y se observó que cada grado de aumento influía en la mortalidad más que en otras ciudades españolas[188]. Posteriormente, en 2015 esta Tª óptima se situó en 21ºC, observando que a partir de 26ºC la mortalidad aumenta de forma exponencial[230]. Nuestros resultados van en el mismo sentido ya que todos los casos recogidos, excepto uno, se han producido con Tª media igual o superior a 25ºC.

Cataluña implementó el POCS en el año 2004. Este plan se actualiza año tras año y es innegable la ingente tarea que realizan los servicios sanitarios y sociales, así como los ayuntamientos cuando se produce una alerta de SMP por parte del SMC[168,201,231-238], pero hasta el momento no se disponen de datos fehacientes sobre la efectividad de éstos[159,239]. En Italia, se ha reportado una disminución de mortalidad entre el 13% y el 37% entre la población mayor de 65 años en días calurosos desde la implementación de los planes locales de prevención[240], pero un estudio realizado en Madrid no halló diferencias en la mortalidad relacionada con el calor entre antes y después de la puesta en marcha de éstos[241]. En nuestro hospital, los años 2006 y 2013 se diagnosticaron 10 casos de GC, el doble que en 2003, cuando no existía el POCS y, si excluimos los casos de 2003, hemos asistido a 26 casos de GCC en días con alertas activadas, a lo largo de 14 años.

En resumen, un porcentaje importante de casos de GCC se han producido fuera de las olas de calor, cuando sólo está activada la fase 1 del POCS que implica seguimiento de las personas de riesgo, lo cual, en base a nuestros resultados, no parece suficiente. Utilizar el percentil 98 de Tª máxima para definir Tª extrema y ola de calor en Barcelona es, probablemente, un criterio muy estricto y poco sensible, dejando sin protección a la población más vulnerable durante buena parte de los días calurosos. Un criterio menos estricto mejora la precisión en la estimación del riesgo de efectos de las olas de calor sobre la salud[13,242] y, en base a los datos mostrados en este trabajo, creemos que considerar la Tª mínima o media y la Tª aparente máxima para establecer el umbral de riesgo, podría mejorar la efectividad de los planes de prevención.

Además, han tenido lugar unos 2 casos por temporada estival en días con la fase 2 activada, y teniendo en cuenta que nuestro hospital atiende aproximadamente a la quinta parte de la población de Barcelona, la cifra podría multiplicarse por cinco.

Así pues, el golpe de calor es la forma más grave de patología asociada a elevada temperatura ambiental y constituye un problema de salud pública no resuelto.

6.1.2 Golpe de calor por ejercicio

El GCE merece una consideración aparte, ya que afecta a pacientes jóvenes, sin factores de riesgo conocidos, que desarrollan el GC en relación a una práctica deportiva. Los casos incluidos en este trabajo presentan características clínicas muy similares a las de otras series publicadas en la literatura[136,243]. Sin embargo, consideramos que hay varios aspectos dignos de comentario desde el punto de vista epidemiológico.

En primer lugar, llama la atención que la mayoría de los casos tuvieron lugar fuera de la temporada estival y durante la participación en eventos deportivos que podemos calificar de populares; concretamente, más de la mitad de los casos se produjeron durante la *Cursa de Bombers*, carrera de 10 km que se celebra anualmente en Barcelona durante el mes de abril. En 2011 asistimos a 9 casos, los cuales ingresaron en urgencias en el plazo de poco más de una hora. Aunque no lo hemos podido calcular con exactitud, la STC de ese día pudo ser de 29°C. Todos los pacientes presentaron los síntomas en el mismo tramo de la carrera, coincidieron en destacar el calor que sintieron y la escasez de avituallamiento existente. De hecho, pudimos comprobar que sólo hubo dos puntos de avituallamiento, uno aproximadamente a mitad y otro al final de la carrera, cuando lo habitual en ese mismo evento, es de tres[244]. Ello enfatiza el rol esencial de la hidratación en la prevención del GCE pues es sabido que un 1% de reducción de peso corporal por pérdida de fluidos produce un aumento de 0,25°C en la Tª corporal[245]. De hecho, en el presente estudio, los pacientes con GCE presentaron analíticamente mayores datos de hemoconcentración que los pacientes con GCC.

En segundo lugar, los casos ocurridos con elevada Tª ambiente, plantean la necesidad de considerar las condiciones meteorológicas de la ciudad, teniendo en cuenta la HR, antes de organizar eventos de este tipo, ya que el riesgo aumenta de forma progresiva a partir de STC de 28°C[245]. De hecho, el *American College of Sports Medicine* recomienda restringir la actividad física a lugares con aire acondicionado[246] y el *International Institute for Race Medicine* la cancelación de carreras cuando la STC sea igual o superior a 28°C[247]. El ejercicio con HR igual o superior al 70% produce un aumento significativo de la Tª corporal respecto al realizado con HR inferior, debido a la disminución de la capacidad de disipar calor por evaporación[54]. Sloan et al estudiaron 32 casos de GCE ocurridos durante la media maratón de Indianápolis a lo largo de 8 años, todos ellos tuvieron lugar con Tª ambiente menor de 22°C, pero el 66% con HR igual o superior al 80%[248]. Honjo et al han calculado el índice de sensación térmica previsto para la ciudad de Tokio durante los próximos Juegos Olímpicos 2020 y recomiendan que la maratón se programe de forma que termine antes de las 9 de la mañana[249].

Por todo lo anterior, consideramos de extrema importancia optimizar la organización de este tipo de acontecimientos deportivos abiertos a la población general en los que, por su aparente sencillez, participa gran número de personas insuficientemente entrenadas.

Por último, se dieron 3 casos con Tª ambiental inferior a 20°C, uno de ellos durante una media maratón en el mes de febrero con Tª ambiental máxima de 15,9°C. Existen otros casos reportados de GCE sin calor ambiental, uno de ellos con Tª ambiental de 9,4°C[250], otro con 2 casos en gemelos homocigotos durante una misma carrera con Tª ambiental máxima de 15,2°C y HR de 44%[251], 3 casos con Tª ambiente de 14°C y otros 3 con 9°C[252] y en una revisión de 182 casos en el ámbito militar, el 19% de ellos se dieron con Tª inferior a 15°C[136]. Ello pone de relieve la probable existencia de factores genéticos predisponentes; varios autores han hallado mutaciones genéticas en pacientes que han sufrido GCE similares a las halladas en pacientes con susceptibilidad para hipertermia maligna, planteando la necesidad de estudiar a estos sujetos antes de volver a competir o entrenar[94,253].

No nos ha sido posible calcular la tasa de incidencia de GCE en nuestro medio ya que no hemos podido conocer el número de participantes en los numerosos eventos deportivos que se organizan en nuestra ciudad. En EEUU se calculó, en base a los casos atendidos durante la media maratón de Indianápolis a lo largo de 8 años, una incidencia de 1,36 casos x 10000 participantes[248] y, en 2006, utilizando las bases de datos de diagnósticos de urgencias de todo el país, una incidencia de 2,5 casos x 10^5 habitantes, incluyendo todas las causas de GCE, produciéndose gran número de ellos al margen de actos organizados y doblando la incidencia calculada en 1997[254].

El GCE es la tercera causa de muerte en atletas[255] y por cada evento adverso cardíaco ocurrido en una prueba atlética se producen 10 GCE[256], lo cual indica que los servicios sanitarios que atienden eventos deportivos deben estar familiarizados con esta patología, sospecharla, medir la Tª corporal central y, por supuesto, disponer de medidas de enfriamiento *in situ*.

6.2 ASPECTOS CLÍNICOS

El reto diagnóstico del Golpe de calor clásico

Como se ha comentado en el apartado de introducción, el diagnóstico del GC es exclusivamente clínico y para mayor dificultad no existe, hasta el momento, una definición universalmente aceptada.

Para la realización del presente trabajo se ha utilizado la definición de Bouchama[39] que es la más ampliamente utilizada. En este sentido, desde hace años en nuestro centro se realizan campañas durante las etapas estivales mediante carteles y recordatorios a los profesionales del Servicio de Urgencias sobre el GC, en base a los criterios establecidos en su definición. A pesar de ello, casi la mitad de los casos de GCC recogidos en nuestra serie tuvieron inicialmente una orientación diagnóstica diferente. Esta tendencia al "error diagnóstico" inicial, que también han reportado otros autores[205], ha tenido diferencias interanuales, pero la tendencia se ha mantenido estable a lo largo del periodo de estudio, hecho que probablemente se ve influido por la elevada rotación de personal médico en los servicios de Urgencias hospitalarios y la baja sospecha clínica acerca de esta patología, sobretodo en ausencia de alertas meteorológicas. Ello nos lleva a considerar intensificar las medidas de difusión mediante sesiones clínicas al inicio de cada verano, para recordar la necesidad de incluir el GC en el diagnóstico diferencial de los pacientes con elevación de temperatura corporal asociada a alteración del nivel de conciencia.

En nuestra serie, no todos los pacientes tuvieron hipertermia superior a 40ºC. En este sentido debemos recordar que fue necesario el acuerdo de un mínimo de 2 médicos para el diagnóstico de GC y que otros autores cuestionan el criterio de la Tª corporal superior a 40ºC. Así, Hausfater et al, en su trabajo sobre factores pronósticos que reunió 1456 casos de GCC atendidos en Francia en 2003, incluyeron a pacientes con Tª ≥ 38,5ºC opinando que el criterio de la Tª no puede ser mantenido por más tiempo[257]. En el mismo sentido la JAAM ha excluido la Tª corporal de los criterios diagnósticos de GC[135].

Por otra parte, la Tª corporal registrada puede no reflejar la Tª máxima alcanzada por diversos motivos: en primer lugar, porque los primeros intervinientes habrán tenido una respuesta conductual adecuada, es decir, habrán implementado medidas que habrán disminuido, como mínimo, la Tª ambiental y, probablemente, la corporal. En segundo lugar, el transporte en ambulancia durante 30 minutos a Tª de 24ºC disminuye la Tª corporal entre 0,6 y 0,8ºC[140] y, dada la disponibilidad generalizada de aire acondicionado en las ambulancias y el inicio de fluidoterapia previo a la llegada al hospital en la mayoría de los casos, se consideró que la ausencia de Tª > 40ºC no excluía el diagnóstico. Por último, en algunos de nuestros casos la Tª inicial medida era axilar y se le han sumado 0,6ºC porque, en condiciones normales, esta cifra es la mediana de diferencia entre Tª central y axilar[176], pero es sabido que, en situaciones de hiperpirexia, esta diferencia puede llegar a ser de 2ºC[58].

Similitudes y diferencias entre ambos tipos de Golpe de calor (GCC y GCE)

Como ya hemos mencionado, no existen hasta el momento en la literatura series de casos que comparen pacientes con GCC y GCE, siendo las publicaciones que refieren las diferencias entre ambos tipos de GC, artículos de revisión o teóricos[39,40,135,246,258-260].

Cuando analizamos el total de casos de GC atendidos en nuestro centro durante la etapa analizada, destaca la elevada proporción de formas graves respecto a las series más amplias de la literatura en uno y otro tipo de GC[136,257]. Sin embargo, de forma similar a éstas, la Tª corporal se asoció a la alteración del nivel de conciencia y a la disfunción orgánica, aunque en nuestro caso esta relación desaparece al analizar por separado ambos tipos de GC, probablemente en relación al tamaño de la muestra. También ha sido reportado previamente que las alteraciones de la función hepática y de la hemostasia se hacen más patentes al cabo de unas horas de la admisión[75], del mismo modo que ocurrió en el presente trabajo.

Tal como se ha descrito clásicamente, en este estudio los pacientes con GCC respecto a los pacientes con GCE presentaron mayor edad y más factores de riesgo, ingresaron más graves y la mortalidad fue superior, mientras que las alteraciones en la función de órganos difirieron de otras publicaciones. Así, la función hepática y renal se alteró en el mismo porcentaje de pacientes de uno y otro grupo, aunque de forma más severa en el GCE. A pesar de ello, estos pacientes tuvieron una estancia hospitalaria significativamente menor que los pacientes con GCC y todos sobrevivieron. Todo ello podría explicarse por ser más jóvenes, tener menos gravedad y disfunción orgánica global y por la ausencia de patología subyacente. Pese a todo, probablemente el factor que más influye en la diferencia de evolución entre ambos tipos de GC sea el tiempo de exposición a la hipertermia, significativamente inferior en GCE, tanto previo a la admisión como por el tiempo de enfriamiento. En este sentido, también en el GCE se ha reportado asociación entre el retraso diagnóstico y el consiguiente retraso en el enfriamiento, con el fracaso multiorgánico y la estancia hospitalaria[243], así como con la mortalidad[261].

La rabdomiolisis, que clásicamente se considera más típica del GCE, no sólo estuvo presente con la misma frecuencia en el GCC, sino que también fue similar en su severidad. En este sentido, Dematte et al en su serie de 58 casos atendidos durante la ola de calor de Chicago 1995 ya hicieron énfasis sobre este hecho[68].

Otros hallazgos respecto a diferencias entre GCC y GCE sí han sido similares a los referidos en artículos de revisión[143,260]. Así, la acidosis fue más frecuente en el GCE y la lactacidemia más severa. También las alteraciones iónicas (hipernatremia, hiperkaliemia), de datos que indican hemoconcentración (osmolalidad) y las cifras bajas de glucemia. Del mismo modo, la hiperglucemia y la hiponatremia fueron más frecuentes en el GCC.

La leucocitosis fue más frecuente en el GCC. La PCR al ingreso estuvo elevada en más casos y con más severidad en el GCC, mientras que la PCT se alteró en un porcentaje similar de casos, pero de forma más severa en el GCC. Existen pocos datos en la literatura sobre la incidencia de estas alteraciones en ambos grupos[73,133,262].

Especial mención merecen las alteraciones de la coagulación. Mientras que la literatura refiere más severidad y más incidencia de CID en el GCE, la incidencia en nuestra serie fue superior, aunque no de forma significativa, en el GCC. Además, los 5 casos que cursaron con hemorragias pertenecían a este grupo. El 21% de los pacientes con GCC presentaban al ingreso trombocitopenia frente a 0% de los pacientes con GCE. Del mismo modo, el 68% presentaban hipoprotrombinemia frente al 36% de los GCE. Cabe destacar que en determinaciones sucesivas las alteraciones de ambos parámetros se igualaron en frecuencia y severidad. Ello probablemente es consecuencia de que los parámetros de hemostasia que se miden en clínica rutinariamente y que se alteran en el GC reflejan coagulopatía de consumo y ésta se produce tras horas de evolución. El tiempo de evolución del proceso cuando se inicia la atención en los casos de GCC es de varias horas o incluso más de un día, mientras que en el GCE la instauración del cuadro clínico es muy rápida y el tiempo entre su debut y la atención médica muy breve.

Infección concomitante

La infección asociada al GCC, que hemos llamado infección concomitante, fue del 27%. Esta cifra es inferior a la reportada en otras series; así, en los casos ingresados durante la ola de calor de Chicago en 1995, el 57% de los pacientes presentaron infección[68], o el 45% en una de las series publicadas a raíz de la ola de calor de París 2003[262] o del 62% en Italia en 2015[205]. Esta elevada asociación probablemente sea una de las causas del frecuente error diagnóstico inicial[205].

Por el contrario, sólo objetivamos infección concomitante en el 4,5% de los casos de GCE, muy inferior al 16% reportado por Tong et al[133], siendo ésta, en cualquier caso, inferior a la reportada para GCC.

Concretamente, en el presente trabajo, los 7 pacientes con hemocultivos positivos eran GCC. Ello probablemente esté en relación con los mecanismos fisiopatológicos que diferencian uno y otro tipo de GC; así, la desviación del gasto cardíaco desde el área esplácnica a la circulación cutánea, que tiene lugar en un intento de compensación del estrés por calor, provocando hipoperfusión visceral y con ello traslocación bacteriana y/o endotoxemia tendría un papel más preponderante en el GCC que en el GCE, donde es la elevada producción de calor endógeno la que predomina. Sin embargo, Armstrong et al han propuesto recientemente que cambios en la dieta de los atletas que modifiquen su microbiota intestinal pueden optimizar la función de la barrera epitelial intestinal y reducir la morbimortalidad del GCE[263].

Una vez más, creemos que el tiempo de duración de la noxa antes del inicio de la atención médica puede influir de forma importante en la incidencia de infección asociada.

Por otra parte, es sabido que la existencia de una infección es un factor predisponente para el desarrollo del GC y que su asociación puede empeorar el pronóstico, hecho que no se produjo en nuestros pacientes.

Ahora bien, es difícil interpretar el valor de los cultivos positivos en estos casos desde el momento en que 4 de los 7 pacientes de nuestra serie que tenían hemocultivos positivos, no recibieron antibiótico adecuado como mínimo durante 24 horas y, sin embargo, evolucionaron favorablemente, reflejando que, probablemente, se trataban de bacteriemias transitorias y/o con baja carga bacteriana en el contexto de permeabilidad intestinal aumentada.

En el presente trabajo, un elevado porcentaje de pacientes con GCC recibieron antibióticos inicialmente (85%). Conociendo la elevada asociación de infecciones, la frecuente y, a menudo razonable, duda diagnóstica inicial y la repercusión en el pronóstico de no administrar antibióticos precozmente en la sepsis[264], parece lógico considerar su administración al menos hasta haber descartado por completo la infección asociada. Sin embargo, otras series no aportan datos sobre utilización de antibióticos, incluso cuando reportan infección asociada en más del 50% de sus casos.

En modelos de experimentación animal el pretratamiento con antibióticos disminuye la endotoxemia y mejora la supervivencia del GC[96,103,265], pero hasta el momento no hay evidencia suficiente para su recomendación en la clínica habitual[135,266].

Tratamiento

El enfriamiento rápido con cualquier método disponible es, hasta el momento actual, el único tratamiento eficaz conocido para el GC, sin que exista, hasta ahora, evidencia de la superioridad de un método respecto a otros[135]. Así, a lo largo de este estudio de años de inclusión, se registraron las medidas físicas utilizadas (externas, internas o ambas) que pudieron variar en base a los medios disponibles en cada momento. Ello se podría considerar una limitación, pero no fue un objetivo del estudio valorar la eficacia de diversos métodos de enfriamiento. La quinta parte de nuestros pacientes no recibió medidas de enfriamiento, aunque todos fueron atendidos en zonas con aire acondicionado, lo cual se consideró una medida de enfriamiento para los casos atendidos en Francia durante la ola de calor de 2003[257].

También se registró la demora en el inicio de las medidas de enfriamiento desde la llegada al hospital, observándose una demora significativamente superior en los pacientes que fallecieron, así como en el GCC respecto al GCE. Estos hallazgos podrían estar relacionados con la mayor evidencia diagnóstica en el GCE, pero también con que la gravedad de los pacientes con GCC haga priorizar medidas de soporte vital como la intubación orotraqueal, la colocación de accesos venosos, etc., postergando la única medida específica que se ha demostrado beneficiosa en este grupo de pacientes.

Además, se registró el tiempo de enfriamiento o tiempo transcurrido desde la llegada al hospital hasta conseguir Tª inferior a 38,5ºC. A este respecto, aunque la recomendación más extendida es suspender el enfriamiento activo cuando se alcanza Tª central de 38,5ºC, las publicaciones que relacionan el tiempo de enfriamiento con el pronóstico tienen diferentes objetivos de Tª, y además, en su mayoría, son series de casos, no existiendo ensayos clínicos randomizados[138,139,143,267,268].

En cualquier caso, nuestros resultados constatan que el tiempo de enfriamiento también fue superior en los pacientes fallecidos. Respecto a esto se pudo establecer un punto de corte de 2:20 horas con buena predictibilidad para mortalidad presentando los supervivientes de nuestra serie una mediana de tiempo de enfriamiento por debajo de dicho dintel (1:30 horas), algo inferior a series previas[202]. Otros autores consideran la primera hora fundamental para conseguir buen pronóstico[143,150] y existe consenso en que las víctimas de GCE deben estar por debajo de 40ºC en menos de 30 minutos y/o de 39ºC en la primera hora[138]. La mediana de tiempo en conseguir Tª inferior a 38,5ºC en nuestros pacientes con GCE fue de 40 minutos, pero en el GCC alcanzó los 180, tiempo clara y necesariamente mejorable.

Asimismo, hemos hallado correlación entre la disfunción orgánica a las 24 horas y el tiempo de enfriamiento, así como que los pacientes en los que éste fracasó, a las 24 horas tenían un SOFA peor que al ingreso (no significativo) mientras que en los demás el SOFA había mejorado significativamente. En la misma línea, Pease et al que reportaron una mediana de tiempo de enfriamiento de 5:30 horas y una mortalidad del 63% observaron que sus pacientes presentaban mayor SOFA a las 24 horas que al ingreso[202].

Ninguno de nuestros pacientes fue tratado con dispositivos de manejo de temperatura. El uso de estos métodos más sofisticados, ya sean externos o con dispositivos intravasculares, se ha mostrado eficaz[144,145], pero no existen estudios randomizados que demuestren su superioridad frente a los métodos generalmente utilizados. Además, tienen el inconveniente de no estar disponibles en todos los hospitales y del retraso que comporta su puesta en marcha, mientras que su principal ventaja sería la de mantener la Tª corporal controlada evitando tanto la hipotermia como el rebote de la hipertermia.

El 69% de nuestros pacientes con GC recibieron antitérmicos. Hausfater et al en su análisis de 1456 pacientes, reportaron una cifra similar (64%)[257], mientras que en alguna serie se ha reportado su uso hasta en el 95% de los casos[156]. El uso de antitérmicos no está justificado en el GC, ya que no han demostrado utilidad y por su mecanismo de acción, en principio, no son efectivos en esta patología[139]. Además, el paracetamol podría empeorar la disfunción hepática presente en la mayoría de los pacientes afectos de GC. A este respecto, los pacientes de este estudio que recibieron antitérmicos no tuvieron más alteración de la función hepática ni de la hemostasia que aquéllos que no los recibieron. Sí que hemos hallado mayor incidencia de infección nosocomial en los pacientes que recibieron antitérmicos. Ello podría estar en relación con el aumento de la permeabilidad intestinal que pueden producir los antiinflamatorios no esteroideos, observado en condiciones experimentales[147,148], pero, más probablemente, se explique porque la mayoría de los pacientes que no los recibieron eran GCE, los cuales tuvieron una estancia hospitalaria corta, significativamente inferior a la de los pacientes con GCC.

Por otra parte, dada la implicación de citoquinas pirógenas en la evolución del estrés por calor a GC, los antitérmicos sí podrían tener un efecto beneficioso y consideramos que esta es una línea de investigación a desarrollar.

Mortalidad

La mortalidad del GCC es elevada, aunque muy variable según las series publicadas. Así, varias series publicadas a raíz de la ola de calor en Francia durante el verano de 2003 reportan mortalidad en torno al 60% con pacientes similares a los incluidos en el presente estudio en cuanto a gravedad; concretamente Pease et al reportaron una mortalidad en UCI del 63%, teniendo sus pacientes la misma puntuación SOFA al in-

greso que los de nuestra serie[27,156,202]. Las series publicadas en nuestro país datan de la última década del siglo XX y reportan una mortalidad entre el 30 y el 43%[75-78]. Varias series de casos procedentes de Arabia Saudí reportan cifras de mortalidad inferiores al 15%[72,196,269].

La mortalidad objetivada en el presente estudio fue baja, del 17%, si se consideran todos los pacientes, y del 24% si se consideran sólo los pacientes con GCC, dado que no falleció ningún paciente con GCE. Dicha cifra podría considerarse muy baja, ya que más de la mitad de los pacientes precisaron ingreso en UCI y atendiendo al nivel de gravedad (APACHE II), la mortalidad esperada sería del 46%. Además, en esta cifra se ha incluido a los pacientes en que el fallecimiento no fue atribuible directamente al GC.

Respecto a estas relevantes diferencias en mortalidad, es importante considerar varias cuestiones. En primer lugar, la mortalidad superior al 60% en las UCI francesas en 2003, sin duda está relacionada, tal como refirieron los propios autores, con la falta de experiencia en esta patología y los prolongados tiempos de enfriamiento, además de la inexistencia de aire acondicionado en la mayoría de los hospitales franceses en ese momento. Así, es posible que la baja mortalidad de nuestra serie esté influenciada por el hecho de disponer nuestro hospital de aire acondicionado tanto en Urgencias como en UCI desde el inicio del estudio. En segundo lugar, respecto a la mortalidad reportada por varios autores saudís, hay que tener en cuenta que estas publicaciones trataban de casos acontecidos durante la peregrinación a La Meca, donde hay una gran experiencia acumulada debido a la multitud de casos que se atienden anualmente durante dicho periodo[70-74,197]. Estos casos son calificados por los autores como GCC, pero es indudable que hay un importante componente de ejercicio físico a tener en cuenta, y que cuando menos, se deberían clasificar de GC mixto, que Leon consideró la tercera forma de GC[103].

Como ya se ha mencionado, ninguno de nuestros pacientes con GCE falleció. Aunque una serie que data de 1967 reportó una mortalidad del 22%[270], posteriormente se reportó una mortalidad del 5% en una serie publicada en 2004[261] que desciende a 0-1% más recientemente[136,248]. La única serie española de GCE que hemos hallado proviene del ámbito militar y data de 1991 reportando una mortalidad de 6,67%[79].

Respecto a los factores asociados a mortalidad nuestros resultados son similares a los de otras series de GCC, aunque difieren de algunas en que en nuestros pacientes no se halló relación con la edad ni el sexo; la asociación hallada con la Tª corporal máxima y el GCS mínimo al analizar los casos en su conjunto, desapareció cuando analizamos sólo los casos con GCC.

De acuerdo con publicaciones previas, en nuestra serie, los pacientes que cumplían criterios de CID presentaron una mortalidad mayor respecto a los que no los cumplían. Hifumi et al, en una publicación reciente que recogió datos de 705 pacientes con GC, en base al registro nacional de Japón durante varios años, reportaron una incidencia de CID similar a la nuestra y que la presencia de CID multiplicaba el riesgo de morir por 2,16[127]. Por otra parte, es conocido que la aparición de CID ensombrece el pronóstico de múltiples patologías.

Un hecho muy relevante en el presente estudio es la asociación entre los niveles de PCT elevados y la mortalidad. Existen 3 publicaciones que tratan este tema, en la más antigua de ellas los pacientes con más elevación de PCT tuvieron mayor supervivencia[131], en la segunda se asoció a la gravedad, pero no a mortalidad[132] y en la última si se asoció a disfunción orgánica y mortalidad[133]. Apoyando nuestros resultados, Sager et al reportaron en 2017, que los niveles de PCT superiores a 0,5 ng/ml multiplican por 7 el riesgo de morir, independientemente del tipo de patología, en un estudio que incluyó casi 7000 pacientes y en el que menos del 15% de ellos tenía una infección[271].

También es llamativo que la puntuación de los componentes del SOFA no fue diferente al ingreso entre supervivientes y fallecidos, y sí lo fue a las 24 horas. Este dato podría reflejar la realidad de que todos los pacientes al ingreso presentaron disfunción orgánica de diversa severidad y los pacientes que fallecieron fueron aquéllos que no mejoraron en las primeras 24 horas. Así, el SOFA y sus componentes renal, cardíaco y neurológico a las 24 horas fueron significativamente inferiores a los del ingreso en los supervivientes, mientras que sólo el componente de hemostasia fue significativamente mayor en los fallecidos.

6.3 GOLPE DE CALOR vs CONTROLES ENFERMOS CON FIEBRE E HIPERTERMIA

Los pacientes CEF y CEH fueron similares en edad, sexo y gravedad al ingreso, entre ellos y respecto a los pacientes con GC. La Tª corporal se correlacionó con la disfunción orgánica en todos los subgrupos de pacientes, lo que podría estar acorde con la teoría de que es la hipertermia *per sé* la noxa que produce el daño endotelial, poniendo en marcha los mecanismos que llevan a disfunción multiorgánica.

Los hallazgos de la comparación ente estos tres grupos que merecen comentario son algunas diferencias a nivel analítico. En primer lugar, los pacientes GC y CEH presentaron más citolisis hepática y rabdomiolisis en comparación con los CEF. En segundo lugar, los parámetros inflamatorios PCR y PCT también difirieron entre los grupos y a lo largo del tiempo. Tanto a nivel basal como evolutivamente, los pacientes CEF presentaron mayor elevación de PCR, mientras que no hubo diferencias a nivel basal en las concentraciones de PCT entre los 3 grupos. Las determinaciones posteriores

de PCT mostraron similar elevación de ésta en los pacientes GC y CEF significativamente superior a la de los pacientes CEH. Tampoco hubo diferencias en el recuento leucocitario. Por último, se objetivaron diferencias en las alteraciones de la hemostasia, presentando los GC y CEF trombocitopenia y no presentándola los CEH. Además, las alteraciones en el T° Protrombina fueron más marcadas al ingreso en los CEF, mientras que evolutivamente lo fueron en GC.

Como se ha comentado previamente, no hay en la literatura ninguna serie que compare estos tres tipos de pacientes, y dadas las implicaciones pronósticas de un correcto diagnóstico inicial, consideramos que estos hallazgos son de interés para la práctica clínica diaria, pues es habitual que se utilice la leucocitosis y la elevación de reactantes de fase aguda para orientar como infeccioso el origen de una fiebre o hipertermia sin causa clara, cuando, según los resultados de este trabajo, no serían de utilidad.

Especial comentario merecen los resultados respecto a PCR y PCT. La PCR se considera sensible pero poco específica, mientras que la PCT se considera muy sensible y específica como marcador de infección bacteriana, aunque un metaanálisis reciente que compara ambos biomarcadores reporta mayor sensibilidad de la PCT pero similar especificidad entre ambas para distinguir entre infección vírica o bacteriana[272]. En el presente trabajo la PCR se insinúa más útil que la PCT como herramienta para diferenciar el origen infeccioso o no de la fiebre. Así, el 100% de los pacientes con infección tenían PCR elevada en el momento de la inclusión, frente al 58% de los pacientes con GCC y el 61% de los pacientes con otras causas de hipertermia, mientras que la PCT se halló elevada en la primera determinación en similar porcentaje de pacientes de los tres grupos. Dahan et al hallaron resultados similares a los reportados en la presente tesis al comparar los niveles de PCR entre pacientes con GC y pacientes con meningoencefalitis[273].

La PCR se sintetiza en el hígado, parece ser que ante el estímulo producido por la IL-6[103,274]. Bouchama et al, ya en 1993, reportaron una incidencia de elevación de PCR en el 72% de los casos de GC[73], y sus niveles siguieron aumentando después del enfriamiento[134] como ocurrió en nuestros pacientes.

De forma similar, la PCT, puede ser liberada por múltiples tejidos en respuesta a una agresión por el estímulo de TNFα, IL-6 e IL-8, y también por la endotoxemia resultante de la hipoperfusión visceral[271,275]. Aunque es generalmente considerada sinónimo de infección, sus niveles se elevan en otras muchas situaciones que cursan con SIRS[276]. También se ha reportado elevación de PCT en el síndrome neuroléptico maligno[277], así como en la enfermedad cerebrovascular y en ésta, además, se ha hallado asociación con el pronóstico[278-280].

En nuestros pacientes con GCC la PCT se asoció con más gravedad, disfunción orgánica y mortalidad, mientras que en los pacientes CEF se asoció con la gravedad, pero no con la disfunción orgánica ni la mortalidad. También en el estudio de Sager et al, mencionado anteriormente, la elevación de PCT fue mejor predictor de mortalidad en los pacientes con patología metabólica y cardiovascular que en aquéllos con patología infecciosa[271].

Sólo la cuarta parte de los pacientes con infección presentaban elevación de los niveles de CPK al ingreso y, además éstos fueron inferiores a los de los pacientes con GC y los CEH, dato que podría ser útil en el diagnóstico diferencial, mientras que las diferencias significativas en la función hepática y la hemostasia se produjeron en determinaciones sucesivas, por lo que no serían de utilidad a este respecto.

El diagnóstico diferencial precoz entre estas entidades es de vital importancia ya que no se puede retrasar la administración de antibióticos en caso de sepsis o las medidas de enfriamiento en el GC y otras formas de hipertermia.

De todos modos, una Tª corporal superior a 40°C raramente es causada por una infección y ante un paciente que la presenta se debe pensar en otras patologías, fundamentalmente aquéllas que cursan con hipertermia[58].

Así, por supuesto tras una adecuada historia clínica y exploración física, en el contexto adecuado, los datos analíticos que hemos referido pueden orientarnos hacia uno u otro diagnóstico. Ello sin olvidar que el inicio del enfriamiento en el GC debe ser precoz, sin la demora que conllevaría esperar resultados analíticos.

6.4 INFLAMACIÓN Y HEMOSTASIA

Tal y como se ha mencionado previamente, la presente tesis muestra por primera vez datos acerca del comportamiento inicial y hasta las 24 horas de evolución de varios biomarcadores en diferentes entidades que cursan con aumento de temperatura. Todos los pacientes (casos y controles) incluidos en el presente trabajo presentaron elevación de todos los mediadores inflamatorios analizados (IL-6, IL-8, IL-10 y TNFα) respecto a un grupo control de voluntarios sanos. Dichos hallazgos han sido ampliamente reportados en la literatura tanto en el GC como en pacientes sépticos[73,74,84,104,107,113,134], pero con escasa evidencia en pacientes con otras formas de hipertermia[115,116,281]. Entre los mediadores estudiados en el presente trabajo, sólo la IL-6 se reporta constantemente elevada en la literatura, mientras que la IL-8 y la IL-10 lo hacen en porcentajes variables y el TNFα muestra resultados dispares[103]. La principal dificultad en la interpretación de este hecho estriba en la imposibilidad de reproducir en clínica las situaciones que se dan en el laboratorio de experimentación, fundamentalmente por las diferencias

en el tiempo de exposición a la hipertermia previo a la extracción de las muestras, pero también por los diversos grados de severidad de los pacientes incluidos en los estudios[103].

Además, todos los biomarcadores analizados, excepto el TNFα, presentaron un descenso en las mediciones sucesivas realizadas en el tiempo, probablemente en relación al inicio del tratamiento y a la disminución de Tª. El descenso en los niveles plasmáticos de dichos biomarcadores tras el enfriamiento también ha sido reportado en los pacientes con GC y en pacientes con sepsis en los que se controla la Tª. En este sentido, Gao et al observaron un descenso de IL-6 y TNFα en pacientes infectados tras el descenso de Tª, mientras que los niveles de citoquinas se mantuvieron estables en los pacientes que continuaron con fiebre[282]. El no haber encontrado diferencias significativas en los niveles de TNFα en el tiempo podría deberse a la importante variabilidad a la que está sujeta la determinación de sus niveles, aunque puede influir también el hecho de que fue el mediador menos elevado respecto a los sujetos voluntarios sanos.

Los niveles basales de IL-6 fueron superiores en los pacientes CEF respecto a los de los CEH y los GC, aunque en este último grupo no alcanzó significación estadística. Huisse et al, en el único trabajo que compara pacientes sépticos con pacientes GC también hallaron mayor elevación de esta citoquina en los pacientes sépticos, así como de TNFα, mientras que éste se mantuvo similar a los controles sanos en el GC[84]. Sin embargo, en dicho trabajo, a diferencia del nuestro, se reportaron niveles superiores de IL-8 en los pacientes con GC. En el trabajo de Huisse et al, no se midió la IL-10, que en nuestro estudio sí mostró tendencia a ser superior en el GC. Al comparar los pacientes con hipertermia (GC y CEH) y fiebre (CEF), de nuevo la IL-6 fue superior en la fiebre y la IL-10, aunque no de manera significativa, en la hipertermia. Estos hallazgos parecen explicables por el hecho de que la IL-6, se libera entre otras causas, en respuesta a la endotoxemia y ésta es, muy probablemente, más intensa en la sepsis que en las otras patologías estudiadas, mientras que la liberación de IL-10 forma parte de la respuesta antiinflamatoria, que, en base a estos resultados, parece estar más exacerbada en caso de hipertermia.

Resulta sorprendente que la correlación positiva entre las diversas citoquinas estudiadas sólo haya resultado significativa en el GCE. Huisse et al hallaron correlación entre los niveles de IL-6 e IL-8 en los pacientes con GCC pero no en los pacientes sépticos[84]. Probablemente el modelo de respuesta inflamatoria del GCE sea el mejor representado en el presente estudio, ya que, aunque no se recogió el tiempo exacto, existió muy poco intervalo de tiempo entre la aparición de síntomas y la extracción de las muestras, mientras que en el GCC la evolución de los síntomas fue más prolongada, siendo superior a 24 horas en la cuarta parte de los pacientes y coexistiendo, además, factores que pueden interferir en la respuesta inflamatoria, tales como los fármacos, drogas y patología subyacente. De todas formas, no hubo diferencias significativas entre GCC y GCE respecto a ninguno de los mediadores estudiados.

Diversos estudios han hallado correlación entre la IL-6 y la gravedad en el GC, pero no con la Tª corporal[73,84]. En el presente trabajo, en los pacientes con GCC, la Tª corporal, así como los niveles de PCT y la disfunción orgánica se correlacionaron con IL-8 e IL-10 pero no con IL-6. En el grupo CEF la Tª corporal, el APACHE II y los niveles de PCT se correlacionaron con la IL-6. En el grupo CEH los niveles de IL-8 e IL-10 se correlacionaron con la disfunción orgánica. Dado que la Tª es uno de los componentes del score de gravedad APACHE II, es lógico que la correlación hallada de IL-6 con la Tª en el grupo CEF, también se dé con la gravedad. Estas diferencias objetivadas entre los grupos en cuanto a las correlaciones de distintos mediadores con la Tª, la PCT, la gravedad o la disfunción orgánica de nuevo sugieren una respuesta de predominio inflamatorio en la infección y antiinflamatorio en el GC.

No se halló correlación entre los niveles de citoquinas y ninguno de estos parámetros en el GCE. Lu et al estudiaron el comportamiento de citoquinas y su correlación con la gravedad en una serie de 17 GCE, hallando elevación de todas ellas, pero sólo la IL-6 se correlacionó con la gravedad[106]. Probablemente la ausencia de correlaciones de las citoquinas con los datos clínicos en nuestra serie de GCE se deba al pequeño tamaño muestral.

La determinación basal de la actividad anti-FXa de la antitrombina se halló disminuida en todos los grupos y subgrupos de pacientes respecto a los voluntarios sanos sin diferencias entre ellos y esta disminución de actividad se mantuvo hasta las 24 horas. Esta alteración fue menor en los pacientes CEH en comparación con los GC y los CEF, pero sin alcanzar significación estadística. Ello estaría en consonancia con las alteraciones de la hemostasia observadas en el laboratorio clínico, que sí han sido significativas, con menor alteración, en intensidad y en número de pacientes, en el grupo CEH. Así, no hubo trombocitopenia en el grupo CEH y respecto al TP la afectación fue menor que en GC y CEF. En el GCC, la actividad anti-FXa se correlacionó con TP, plaquetas y fibrinógeno; en el GCE con TP y fibrinógeno y en los pacientes CEF y CEH se correlacionó sólo con el TP.

Es conocida la sensibilidad estructural de la antitrombina ante la hipertermia, la cual puede provocar disminución de su actividad anticoagulante[118,129]. Pese a todo, no se puede asumir que sea la hipertermia per sé la que produce el daño endotelial y la consiguiente liberación de factor tisular que a su vez lleva a iniciar la cascada de la coagulación, ya que, de ser esta teoría cierta, no se explica el hecho de que los pacientes CEH cursaran con menos alteraciones de la coagulación cuando en el momento de la inclusión el tiempo de evolución de la hipertermia era más prolongado. La ausencia de

FXIIa en todas las muestras estudiadas pone de relieve que es la vía del FT (clásicamente conocida como vía extrínseca) la que activa la cascada de la coagulación, tal como han referido otros autores tanto en pacientes con GC como en pacientes sépticos[84,124].

Los niveles basales de IL-6, IL-8 e IL-10 se correlacionaron con diversas alteraciones de hemostasia del laboratorio clínico tanto en GCC como en CEF y CEH, poniendo en evidencia la interrelación existente entre coagulación e inflamación en las tres causas de elevación de temperatura corporal estudiadas.

Es posible que la menor afectación de la hemostasia observada en los pacientes CEH esté relacionada con una menor respuesta inflamatoria, ya que los niveles de IL-6 en este grupo fueron menores que en los pacientes CEF y los de IL-10, aunque no de manera significativa, fueron menores que en los pacientes con GC.

En definitiva, con estos hallazgos se dibuja una tendencia a un patrón de respuesta inflamatoria diferente en la hipertermia (GC y CEH) respecto a la fiebre, en este caso de origen infeccioso, en respuesta a una de las preguntas de este trabajo.

La comprensión de los mecanismos moleculares que enlazan inflamación y coagulación permitiría profundizar en el conocimiento de la fisiopatología del golpe de calor y podría proveer de nuevas medidas terapéuticas. Sin embargo, hasta el momento actual, la mejor medida para evitar sus consecuencias sigue siendo la prevención.

6.5 LIMITACIONES

El presente trabajo tiene una serie de limitaciones a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados, que enumeramos a continuación:

En primer lugar, el estudio se ha llevado a cabo en un solo centro hospitalario, pero éste podría ser un factor homogeneizador en cuanto al criterio diagnóstico; por otra parte, el hospital de Mar es el centro hospitalario de referencia en la mayoría de los eventos deportivos que se organizan en la ciudad, con lo que es probable que se hayan perdido pocos casos de GCE. De todas formas, hubiera sido muy interesante conocer la incidencia de GCC en otros hospitales de nuestro entorno.

En segundo lugar, cabe mencionar la posible falta de detección de casos. Como ya se ha comentado, el diagnóstico del GC es clínico y es preciso un alto índice de sospecha. Aunque el equipo investigador ha estado constituido por las mismas personas durante todo el tiempo de reclutamiento (15 años), no es posible saber si han existido más casos que los detectados; prueba de ello es que aproximadamente la mitad de los casos tuvieron una orientación diagnóstica inicial diferente, modificándose en las siguientes

horas; por tanto, queda abierta la posibilidad de que el GC, a pesar de todo, haya sido infradiagnosticado.

Otra limitación es el tamaño muestral. En su cálculo se tuvo en cuenta el número necesario de sujetos en el grupo GC y en el grupo control, teniendo en cuenta como *end-point* los niveles de citoquinas y siendo de 28 en cada grupo. Esta cifra se asumió, pero dados los objetivos del estudio, es obvio que los pacientes del grupo control se debían considerar de forma separada (CEF y CEH) con lo que probablemente la muestra final de 16 y 13 pacientes de estos grupos haya sido insuficiente para hallar significación estadística en algunas de las variables analizadas.

Además, también existe heterogeneidad dentro de los CEF y CEH. Así, en el grupo CEF, 13 pacientes tenían una infección bacteriana, mientras en los 3 restantes era vírica y en el grupo CEH 7 pacientes tenían patología orgánica de SNC mientras en los 6 restantes podríamos llamarla “farmacológica”. Desconocemos hasta qué punto estas diferencias pueden haber influido en los resultados.

Por último, en la recogida de datos experimentales se consideró 0, 12 y 24 horas a partir del momento de la inclusión. Como se ha explicado previamente, casi la mitad de los pacientes con GC tuvieron inicialmente otra orientación diagnóstica, por lo que la determinación a las 0 horas se realizó en algunos casos unas horas después de su ingreso. Además, en el GCC el inicio de los síntomas pudo haber ocurrido muchas horas antes de su llegada al hospital, mientras que en el GCE el tiempo entre el debut del cuadro y la llegada al hospital fue muy breve. Por otra parte, los pacientes del grupo control tuvieron fiebre o hipertermia de más larga evolución que los pacientes con GC, lo que puede haber influido en los resultados de los niveles de mediadores inflamatorios. De hecho, este es uno de los principales obstáculos en la interpretación de los resultados de investigación sobre mediadores inflamatorios en clínica, donde no se pueden reproducir las condiciones de los modelos experimentales.

7. CONCLUSIONES

1 La incidencia de GCC en la zona estudiada ha sido de 0,68 casos x 10^5 habitantes y un tercio de los casos se han presentado fuera de los periodos de alerta por calor.

2 Establecer unos criterios más sensibles para activar alertas de situación meteorológica de peligro, podría mejorar la prevención del golpe de calor en las personas vulnerables e incidir positivamente en la salud pública. Asimismo, la organización de eventos deportivos en Barcelona debería tener en consideración la Tª aparente y seguir las recomendaciones internacionales.

3 En el presente estudio, la frecuencia de rabdomiolisis y de CID ha sido similar en ambos tipos de golpe de calor (GCC y GCE).

4 Nuestros datos confirman la importancia del enfriamiento precoz en el pronóstico del golpe de calor.

5 Los reactantes de fase aguda se han elevado más en GCC que en GCE, pero no son de utilidad para discriminar entre las tres causas de elevación de temperatura corporal estudiadas en esta tesis.

6 La inflamación y la hemostasia están interrelacionadas y parece existir un patrón inflamatorio diferente en situaciones clínicas que cursan con fiebre respecto a las que cursan con hipertermia.

8. LÍNEAS DE FUTURO

Debido al cambio climático, se prevén olas de calor cada vez más frecuentes, intensas y prolongadas, lo que con seguridad provocará un aumento en el número de casos de de golpe de calor. Esta tesis doctoral está elaborada a partir de resultados de un solo centro hospitalario, detectando un problema de dificultad diagnóstica y de infranotificación del GC en el propio centro, a pesar de estar trabajando en esta patología. Sería necesario un registro multicéntrico para tener datos más reales de la incidencia del GC, y que a su vez serviría para mejorar la sensibilización hacia esta patología y mejorar su diagnóstico.

En segundo lugar, con una muestra más extensa, quizás se podrían establecer unos criterios de ayuda al diagnóstico, basados en datos analíticos, tales como reactantes de fase aguda, GOT y CPK. Por otra parte, respecto al tratamiento, dada la disponibilidad en muchos centros hospitalarios de dispositivos de control de temperatura, se podría realizar un estudio comparativo de la eficacia de diversas medidas de enfriamiento.

En tercer lugar, es necesario mejorar la prevención. Para ello, concretamente en Barcelona, en el contexto del clima mediterráneo e isla de calor urbana, es posible que haya que valorar cambios en el concepto de situación meteorológica de peligro, considerando la humedad relativa y la temperatura media. Además, el GC es un problema de salud pública que afecta a las personas más desfavorecidas, convirtiéndose en un problema social que requiere un plan a largo plazo, el cual ya existe, pero es insuficiente.

Por último, es necesario seguir investigando acerca de la fisiopatología del GC y el papel de los mediadores inflamatorios. En este sentido, con una muestra más amplia, una interesante hipótesis de trabajo sería que el patrón inflamatorio del GC se halla en un punto intermedio entre la fiebre y otras formas de hipertermia, debido al papel fundamental que juega el aumento de la permeabilidad intestinal en el desarrollo del GC. Otra posible línea de investigación futura es el estudio de la microbiota intestinal de los pacientes afectos de GC y su relación con la bacteriología hallada en los estudios microbiológicos de estos pacientes cuando existe infección asociada.

9. BIBLIOGRAFÍA

1 Cheshire WP. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. Auton Neurosci [Internet]. 2016;196:91–104. doi: 10.1016/j.autneu.2016.01.001

2 IPCC. Summary for policymakers. In:Houghton J.T, Meira Filho LG, CallanderBA, et al eds. Climate Change 1995. The Science of Climate Change. Contribution of WGI to the Second Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.New York, NY, USA: Cambridge University Press,. 1996.

3 IPCC, 2007: Resumen para Responsables de Políticas. En, Cambio Climático 2007: Impactos y Vulnerabilidad. Contribución del Grupo de Trabajo II al Cuarto Informe de Evaluación del IPCC, M.L. Parry, O.F. Canziani, J.P. Palutikof, P.J. van der Linden y C.E. Hanson, Eds., Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido.

4 IPPC. 2013: Summary for Policymakers. In: Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [TF Stocker, D Qin, GK Plattner, M Tignor, SK Allen, J Bos. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.

5 Morice, C.P., Kennedy, J.J., Rayner, N.A. and Jones PD. Quantifying uncertainties in global and regional temperature change using an ensemble of observational estimates: the HadCRUT4 dataset [Internet]. 2012. p. 117. Recuperado a partir de: http://www.cru.uea.ac.uk/

6 Servei Meteorològic de Catalunya. Butlletí Anual d' Indicadors Climàtics Any 2016 [Internet]. 2016. Recuperado a partir de: http://www.meteo.cat/wpweb/climatologia-old/canvi-climatic/butlleti-indicadors-climatics/

7 Paz S, Negev M, Clermont A, Green MS. Health aspects of climate change in cities with Mediterranean climate, and local adaptation plans. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(438). doi: 10.3390/ijerph13040438

8 Calbó J, Doblas-Reyes F, Gonçalves M, Guemas V, Barrera J, Cunillera J, et al. Projeccions climàtiques i escenaris de futur. Tercer Informe Sobre El Canvi Climàtic a Catalunya. Barcelona: Generalitat de Catalunya 2016;113–33.

9 Servei Meteorològic de Catalunya. Butlletí Anual d' Indicadors Climàtics Any 2017 [Internet]. 2017. Recuperado a partir de: http://www.meteo.cat/wpweb/climatologia-old/canvi-climatic/butlleti-indicadors-climatics/

10 Watts N, Adger WN, Agnolucci P, Blackstock J, Byass P, Cai W, et al. Health and climate change: Policy responses to protect public health. Lancet. 2015;386(10006):1861–914.

11 Montero JC, Mirón IJ, Criado JJ, Linares C, Díaz J. Comparison between two methods of defining heat waves: A retrospective study in Castile-La Mancha (Spain). Sci Total Environ [Internet]. 2010;408(7):1544–50. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.01.013

12 D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, Menne B, Cabre MG, Katsouyanni K, et al. The Impact of Heat Waves on Mortality in 9 European Cities, 1990–2004. Epidemiology. 2008;19(6):S286–7.

13 Wang Y, Bobb JF, Papi B, Wang Y, Kosheleva A, Di Q, et al. Heat stroke admissions during heat waves in 1,916 US counties for the period from 1999 to 2010 and their effect modifiers. Environ Health. 2016; 15(83). doi: 10.1186/s12940-016-0167-3

14 Agencia Estatal de Meteorología. Área de Climatología y Aplicaciones Operativas. Olas de calor en España desde 1975 [Internet]. 2017. Recuperado a partir de: http://www.aemet.es/documentos/es/noticias/2016/Olas_Calor_ActualizacionJun2017-B.pdf

15 Situacions meteorològiques de perill. Definició onada de calor. Recuperado a partir de: http://www.meteo.cat/wpweb/divulgacio/la-prediccio-meteorologica/avisos-smp/

16 Índice de calor [Internet]. Recuperado a partir de: http://ocw.upm.es/ingenieria-agroforestal/climatologia-aplicada-a-la-ingenieria-y-medioambiente/contenidos/tema-13/Indice-de-calor.pdf

17 Agencia Estatal de Meteorología. Tabla De Valores De Sensación Térmica Por Calor [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.aemet.es/documentos/es/conocermas/montana/sensacion_termica/SensacionTermicaPorFrio-Calor-AEMET.pdf

18 Xu Z, FitzGerald G, Guo Y, Jalaludin B, Tong S. Impact of heatwave on mortality under different heatwave definitions: A systematic review and meta-analysis. Environ Int [Internet]. 2016;89–90:193–203. doi: 10.1016/j.envint.2016.02.007

19 Kovats RS, Kristie LE. Heatwaves and public health in Europe. Eur J Public Health. 2006;16(6):592–9.

20 Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E, Martinelli M, Kunst a E, Mackenbach JP, et al. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. BMJ. 2000;321(7262):670–3.

21 Control Diseases Center. Heat-related Illnesses, Deaths, and Risk Factors - Cincinnati and Dayton, Ohio, 1999, and United States, 1979-1997. MMWR. 2000;49(21):470–3.

22 Seneviratne S, Donat M, Mueller B, Alexander L. No Pause in the Increase of Hot Temperature Extremes. Nat Clim Chang. 2014;4(3):161–4.

23 Perkins SE, Alexander L V., Nairn JR. Increasing frequency, intensity and duration of observed global heatwaves and warm spells. Geophys Res Lett. 2012;39(20):1–5.

24 Knowlton K, Rotkin-Ellman M, Geballe L, Max W, Solomon GM. Six climate change-related events in the United States accounted for about $14 billion in lost lives and health costs. Health Aff. 2011;30(11):2167–76.

25 Robine JM, Cheung SLK, Le Roy S, Van Oyen H, Griffiths C, Michel JP, et al. Death toll exceeded 70000 in Europe during the summer of 2003. CR Biologies. 2008;331(2):171-8.

26 Pain S. The rise of the urbanite. Nature. 2016;531:S64–6.

27 Misset B, De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Gattolliat O, Boughrara E, Annane D, et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: A national multiple-center risk-factor study. Crit Care Med. 2006;34(4):1087–92.

28 Brucker G. Impact sanitaire de la vague de chaleur d'août 2003 : premiers résultats et travaux à mener. BEH [Internet]. 2003;45–46:217. Recuperado a partir de: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5818

29 Hémon D, Jougla E, Clavel J, Laurent F, Bellec S, Pavillon G. Surmortalité liée à la canicule d'août 2003 en France. BEH [Internet]. 2003;45–46:221–5. Recuperado a partir de: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5818

30 Carré N, Ermanel C, Isnard H, Ledrans M. Décès par coup de chaleur dans les établissements de santé en France: 8 août-19 août 2003. BEH [Internet]. 2003;45–46:226–7. Recuperado a partir de: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5818

31 Hémon D, Jougla E. La canicule du mois d'août 2003 en France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2004;52:3–5.

32 Kosatsky T. The 2003 European heat waves. Euro Surveill [Internet]. 2005;10(7):148–9. Recuperado a partir de: https://www.insidehighered.com/search/results/china?page=1

33 Russo S, Dosio A, Graversen RG, Sillmann J, Carrao H, Dunbar MB, et al. Magnitude of extreme heat waves in present climate and their projection in a warming world. J Geophys Res Atmos. 2014;119(22):12500–12.

34 Agencia EFE. Se cumplen 140 años de la ola de calor más acusada del siglo XIX. La Vanguardia (Barcelona). 28 de julio de 2016.

35 Martínez Navarro F, Simón-Soria F, López-Abente G. Valoración del impacto de la ola de calor del verano de 2003 sobre la mortalidad. Gac Sanit. 2004;18(Supl 1):250–8.

36 D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, Donato F, Menne B, Katsouyanni K, et al. The Impact of Heat Waves on Mortality in 9 European Cities: results from the EuroHEAT project. Environ Health [Internet]. 2010;9(37). Recuperado a partir de: http://www.ehjournal.net/content/9/1/37.

37 Trejo O, Miró O, de la Red G, Collvinent B, Bragulat E, Asenjo M, et al. Impacto de la ola de calor del verano 2003 en la actividad de un servicio de urgencias hospitalario. Med Clin (Barc). 2005;125(6):205–9.

38 Borrell C, Marí-Dell'Olmo M, Rodríguez-Sanz M, Garcia-Olalla P, Caylà JA, Benach J, et al. Socioeconomic position and excess mortality during the heat wave of 2003 in Barcelona. Eur J Epidemiol. 2006;21(9):633–40.

39 Bouchama A, Knochel JP. Heat Stroke. N Engl J Med. 2002;346(25):1978–88.

40 Yeo T. Heat stroke: a comprehensive review. AACN Clin Issues Adv Pract Acute Crit Care. 2004;15(2):280-93.

41 Åström C, Orru H, Rocklöv J, Strandberg G, Ebi KL, Forsberg B. Heat-related respiratory hospital admissions in Europe in a changing climate: A health impact assessment. BMJ Open. 2013;3(1):1-7.

42 Basu R. High ambient temperature and mortality: A review of epidemiologic studies from 2001 to 2008. Environ Health. 2009;8(1). doi: 10.1186/1476-069X-8-40

43 Ye X, Wolff R, Yu W, Vaneckova P, Pan X, Tong S. Ambient temperature and morbidity: a review of epidemiological evidence. Environ Health Perspect [Internet]. 2012;120(1):19–28. doi: 10.1289/ehp.1003198

44 Díaz J, Linares C, Tobías A. Impact of extreme temperatures on daily mortality in Madrid (Spain) among the 45-64 age-group. Int J Biometeorol. 2006;50(6):342-8.

45 Ponjoan A, Blanch J, Alves-Cabratosa L, Martí-Lluch R, Comas-Cufí M, Parramon D, et al. Effects of extreme temperatures on cardiovascular emergency hospitalizations in a Mediterranean region: a self-controlled case series study. Environ Health. 2017;16(1):1-9.

46 Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, Matthies F, Shoukri M, Menne B. Prognostic factors in heat wave related deaths: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167(20):2170-6.

47 Meehl G, Tebaldi C. More Intense, More Frequent, and Longer Lasting Heat Waves in the 21st Century. Science. 2004;305(August):994-7.

48 Carmona R, Díaz J, Mirón IJ, Ortiz C, Luna MY, Linares C. Mortality attributable to extreme temperatures in Spain: A comparative analysis by city. Environ Int [Internet]. 2016;91:22-8. doi: 10.1016/j.envint.2016.02.018

49 Ostro B, Barrera-Gómez J, Ballester J, Basagaña X, Sunyer J. The impact of future summer temperature on public health in Barcelona and Catalonia, Spain. Int J Biometeorol. 2012;56(6):1135-44.

50 Analitis A, Michelozzi P, D'Ippoliti D, De'Donato F, Menne B, Matthies F, et al. Effects of heat waves on mortality: Effect modification and confounding by air pollutants. Epidemiology. 2014;25(1):15-22.

51 Costello A, Abbas M, Allen A, Ball S, Bell S, Bellamy R, et al. Managing the health effects of climate change. Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. Lancet. 2009;373:1693-733.

52 Clapham JC. Central control of thermogenesis. Neuropharmacology [Internet]. 2012;63(1):111-23. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.014

53 Bross MH, Nash BT, Carlton FB. Heat emergencies. Am Fam Physician. 1994;50(2):389-96.

54 Moyen NE, Ellis CLV, Ciccone AB, Thurston TS, Cochrane KC, Brown LE, et al. Increasing relative humidity impacts low-intensity exercise in the heat. Aviat Sp Environ Med. 2014;85(2):112-9.

55 Epstein Y, Roberts WO. The pathopysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. Scand J Med Sci Sports. 2011;21:742-8.

56 Flouris AD, Schlader ZJ. Human behavioral thermoregulation during exercise in the heat. Scand J Med Sci Sport. 2015;25(S1):52-64.

57 Casa DJ, Csillan D. Preseason heat-acclimatization guidelines for secondary school athletics. J Athl Train. 2009;44(3):332-3.

58 Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. Crit Care. 2016;20:247-55.

59 Dinarello C, Porat R. Fiebre. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill Interamericana Editores.19ª ed esp. 2016. p 123-6.

60 Lifshitz A. Fiebre y otras formas de elevación térmica. Rev Invest Clin. 2007;59(2):130-8.

61 Lizarralde E, Gutierrez A, Martínez M. Alteraciones de la termoregulación. Emergencias. 2000;12:192-207.

62 Jarcho S. A roman experience with heat stroke in 24 BC. Bull N Y Acad Med. 1967;6(8):767-8.

63 Hunter D. Notes on heat and "heat-stroke" at assouan in the summer of 1886. Br Med J. 1887;2(1384):65.

64 Gauss H, Meyer K. Heat stroke: Report of one hundred and fiftyeight cases from Cook County Hospital, Chicago. Am M Med Sci. 1917;154:554-64.

65 Ferris E, Blankenhorn M, Robinson H, Cullen G. Heat stroke: clinical and chemical observations on 44 cases. J Clin Invest. 1938;17:249-62.

66 Austin M, Berry J. Observations on one hundred cases of heatstroke. J Am Med Assoc. 2015;161(16):1525-9.

67 Jones T, Liang A, Kilbourne E, Griffin M, Patriarca P, Wassilak S, et al. Morbidity and mortality associated with the July 1980 heat wave in St Louis and Kansas City, Mo. JAMA. 1982;247(24):3327-31.

68 Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, Whitney C, Forsythe S, McNamee T et al. Near-fatal Heat Stroke during the 1995 Heat Wave in Chicago. Ann Intern Med. 1998;129(3):173-81.

69 Semenza J, Rubin C, Falter K. Heat-related deaths during the july 1995 heat wave in Chicago. NEJM. 1996;335:84-90.

70 Mustafa KY, Omer O, Khogali M, Jamjoom A, Gumaa KA, Abu el-Nasr N, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in heat stroke. Br J Haematol. 1985;61(3):517-23.

71 Al-Mashhadani S, Gader A, Al Harthi S, Kangar D, Shaheen F, Bogus F. The Coagulopathy Of Heat Stroke. Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. 1994;5:731-6. doi: 10.1073/pnas.1511451112

72 Bouchama A, Cafege A, Devol E, Labdi O, El-Assil K, Seraj M. Ineffectiveness of dantrolene sodium in the treatment of heatstroke. Crit Care Med. 1991;19(2):176-80.

73 Bouchama A, Al-Sedairy S, Siddiqui S, Shail E, Rezeig M. Elevated pyrogenic cytokines in heatstroke. Chest. 1993;104(5):1498-502.

74 Hammami MM, Bouchama A, Al-Sedairy S, Shail E, AlOhaly Y, Mohamed GED. Concentrations of soluble tumor necrosis factor and interleukin-6 receptors in heatstroke and heatstress. Crit Care Med. 1997;25(8):1314-9.

75 Jiménez Mejías ME, Montaño Díaz M, Villalonga J, Bollain Tienda E, López Pardo F, Pineda JA, et al. Golpe de calor clásico en España : análisis de una serie de 78 casos. Med Clin (Barc). 1990;94(13):481-6.

76 Torre-Cisneros J, Fernández de la Puebla Giménez RA, Jiménez Perepérez JA, López Miranda J, Villanueva Marcos JL, Blanco Molina A et al. Evaluación pronóstica precoz del golpe de calor. Rev Clin Esp. 1992;190:439-42.

77 Montoya-García M, Fornieles-Pérez H, Reina-Carrión E, Marín-Gámez N. Brote epidémico de golpe de calor clásico. Med Clin (Barc). 1995;105(18):44.

78 Rodríguez-Cuartero A, González-Martínez F. Golpe de calor: primeras siete observaciones en Granada. An Med Interna (Madrid). 1997;I:341-4.

79 Moreno L, Jordán F, Mateos J, García M. Golpe de calor. Experiencia en el medio militar. Med Intensiva. 1991;15: 80–5.

80 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional De Actuaciones Preventivas de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la salud. Seguimiento del plan nacional 2016. 2017.

81 Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): Membrane location, export and immunological relevance. Methods. 2007;43(3):229-37.

82 Schmitt E, Gehrmann M, Brunet M, Multhoff G, Garrido C. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy. J Leukoc Biol [Internet]. 2006;81(1):15-27. doi: 10.1189/jlb.0306167

83 Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. Crit Care. 2016;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5

84 Huisse M-G, Pease S, Hurtado-Nedelec M, Arnaud B, Malaquin C, Wolff M, et al. Leukocyte activation: The link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris. Crit Care Med. 2008;36(8):2288-95.

85 Mota R, Hernández-Espinosa D, Galbis-Martinez L, Ordoñez A, Miñano A, Parrilla P, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibition increases expression of heat shock proteins and attenuates heat stroke-induced liver injury. Crit Care Med. 2008;36(2):526-34.

86 Allende M, Molina E, Guruceaga E,Tamayo I, González-Porras JR, Gonzalez-López TJ et al. Hsp70 protects from stroke in atrial fibrillation patients by preventing thrombosis without increased bleeding risk. Cardiovasc Res [Internet]. 2016. Recuperado a partir de: file:///F:/CSCR/Exosome review/Lung injury/aliotta2016.pdf

87 Wang ZZ, Wang CL, Wu TC, Pan HN, Wang SK, Jiang JD. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke. Am J Med. 2001;111(8):654-7.

88 Lee ECH, Muñoz CX, McDermott BP, Beasley KN, Yamamoto LM, Hom LL, et al. Extracellular and cellular Hsp72 differ as biomarkers in acute exercise/environmental stress and recovery. Scand J Med Sci Sport. 2017;27(1)66-74. doi: 10.1111/sms.12621

89 Chen Z-C, Wu W-S, Lin M-T, Hsu C-C. Protective effect of transgenic expression of porcine heat shock protein 70 on hypothalamic ischemic and oxidative damage in a mouse model of heatstroke. BMC Neurosci [Internet]. 2009;10(1):111. doi: 10.1186/1471-2202-10-111

90 Dehbi M, Baturcam E, Eldali A, Ahmed M, Kwaasi A, Chishti MA, et al. Hsp-72, a candidate prognostic indicator of heatstroke. Cell Stress Chaperones. 2010;15(5):593-603.

91 Walsh RC, Koukoulas I, Garnham A, Moseley PL, Hargreaves M, Febbraio MA. Exercise increases serum Hsp72 in humans. Cell Stress Chaperones. 2001;6(4):386-93.

92 Moseley PL. Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. J Appl Physiol. 1997;83(5):1413-7.

93 Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth. 2000;85(1):118-28.

94 Hopkins PM. Is there a link between malignant hyperthermia and exertional heat illness? Br J Sports Med. 2007;41(5):283-4.

95 Protasi F, Paolini C, Dainese M. Calsequestrin-1: A new candidate gene for malignant hyperthermia and exertional/environmental heat stroke. J Physiol. 2009;587(13):3095-100.

96 Bynum G, Brown J, Dubose D, Marsili M, Leav I, Pistole TG, et al. Increased survival in experimental dog heatstroke after reduction of gut flora. Aviat Sp Environ Med. 1979;50(8):816-9.

97 Lambert GP. Role of Gastrointestinal Permeability in Exertional Heatstroke. Exerc Sport Sci Rev [Internet]. 2004;32(4)185-90. Recuperado a partir de: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003677-200410000-00011

98 Chen S-H, Lin M-T, Chang C-P. Ischemic and Oxidative Damage to the Hypothalamus May Be Responsible for Heat Stroke. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2013; doi: 10.2174/1570159X11311020001

99 Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40-46°C): Cell killing and molecular events. Int J Hyperthermia. 2008;24(1):3-15.

100 Leon LR, Helwig BG. Mechanisms and Modulators of Temperature Regulation Heat stroke: Role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol. 2010;109:1980–8.

101 Male D. Introduction to the immune system. In: Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I E, editor. Immunology Canada. 7th ed. Canada: Elsevier; 2006. p. 3-18.

102 Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: A critical balance between tissue damage and repair. J Athl Train. 2006;41(4):457–65.

103 Leon LR, Bouchama A. Heat Stroke. In: Comprehensive Physiology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015. p. 611–47. doi:10.1002/cphy.c140017

104 Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2013;24(2):85-96.

105 Charo IF, Ransohoff RM. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. N Engl J Med. 2006;354(6):610-21.

106 Lu K-C, Wang J-Y, Lin S-H, Chu P, Lin Y-F. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke. Crit Care Med. 2004;32(2):399-403.

107 Fjell CD, Thair S, Hsu JL, Walley KR, Russell JA, Boyd J. Cytokines and signaling molecules predict clinical outcomes in sepsis. PLoS One [Internet]. 2013;8(11): e79207. doi:10.1371/journal.pone.0079207

108 Hashim IA. Clinical biochemistry of hyperthermia. Ann Clin Biochem [Internet]. 2010;47:516-23. doi: 10.1258/acb.2010.010186

109 Bouchama A, Mohanna F Al, El-Sayed R, Eldali A, Saussereau E, Chollet-Martin S, et al. Experimental Heatstroke in Baboon: Analysis of the Systemic Inflammatory Response. Shock. 2005;24(4):332-5.

110 Leon LR. The use of gene knockout mice in thermoregulation studies. J Therm Biol. 2005;30(4):273-88.

111 Phillips NA, Welc SS, Wallet SM, King MA, Clanton TL. Protection of intestinal injury during heat stroke in mice by interleukin-6 pretreatment. J Physiol [Internet]. 2015; 593(3):739–52; discussion 753. doi: 10.1113/jphysiol.2014.283416

112 Knüpfer H, Preiss R. sIL-6R: More than an agonist? Immunol Cell Biol. 2008;86(1):87-91.

113 Leon LR. The thermoregulatory consequences of heat stroke: Are cytokines involved? J Therm Biol. 2006;31(1–2 SPEC. ISS.):67-81.

114 Leon LR. Heat stroke and cytokines. Prog Brain Res. 2007;162(06):481-24.

115 Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuroleptic malignant syndrome: A neuroimmunologic hypothesis. CMAJ. 2010;182(18):834-8.

116 Kaminska T, Szuster-Ciesielska A, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Kandefer-Szerszen M. Serum cytokine level and production of reactive oxygen species (ROS) by blood neutrophils from a schizophrenic patient with hypersensitivity to neuroleptics. Med Sci Monit [Internet]. 2003;9(7):CS71-5. Recuperado a partir de: papers2://publication/uuid/254EDAF2-4184-46CB-B687-04D0A48BD859

117 Ducreux S, Zorzato F, Müller C, Sewry C, Muntoni F, Quinlivan R, et al. Effect of ryanodine receptor mutations on interleukin-6 release and intracellular calcium homeostasis in human myotubes from malignant hyperthermia-susceptible individuals and patients affected by central core disease. J Biol Chem. 2004;279(42):43838-46.

118 Corral J, Rivera J, Martinez C, Gonzalez-Conejero R, Minano A, Vicente V. Detection of conformational transformation of antithrombin in blood with crossed immunoelectrophoresis: New application for a classical method. J Lab Clin Med. 2003;142(5):298-305.

119 Sohal R, Sun SC, Colcolough HL, Burch GE. Heat stroke. An electron microscopic study of endotelial cell damage and diseminated intravascular coagulation. Arch Intern Med. 1968;122:43-7.

120 Bouchama A, Hammami MM, Haq A, Jackson J, Al-Sedairy S. Evidence for endothelial cell activation / injury in heatstroke. Crit Care Med. 1996;24(7):1173-8.

121 Gader AMA, Al-Mashhadani SA, Al-Harthy SS. Direct activation of platelets is the possible trigger of the coagulopathy of heat stroke. BJH. 1990;74:86–92.

122 Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Hollenstein U, Dzirlo L, Kapiotis S, Jilma B, et al. Endotoxin-Induced Activation of the Coagulation Cascade in Humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:2517-2523.

123 Jilma B, Marsik C, Mayr F, Graninger MT, Taylor FB, Ribel MC, et al. Pharmacodynamics of active site-inhibited factor VIIa in endotoxin-induced coagulation in humans. Clin Pharmacol Ther. 2002;72(4):403-10.

124 Bouchama A, Al-Mohanna F, Assad L, Baturcam E, Eldali A, Owaidah T, et al. Tissue factor/factor VIIa pathway mediates coagulation activation in induced-heat stroke in the baboon. Crit Care Med. 2012;40(4):1229-36.

125 Levi M. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia). Semin Thromb Hemost. 2018. doi: 10.1055/s-0038-1648231

126 Derhaschnig U, Bergmair D, Marsik C, Schlifke I, Wijdenes J, Jilma B. Effect of interleukin-6 blockade on tissue factor-induced coagulation in human endotoxemia. Crit Care Med. 2004;32(5):1136–40.

127 Hifumi T, Kondo Y, Shimazaki J, Oda Y, Shiraishi S, Wakasugi M, et al. Prognostic significance of disseminated intravascular coagulation in patients with heat stroke in a nationwide registry. J Crit Care. 2018;44:306-11.

128 Hagiwara S, Iwasaka H, Shingu C, Matsumoto S, Uchida T, Noguchi T. High-dose antithrombin III prevents heat stroke by attenuating systemic inflammation in rats. Inflamm Res. 2010;59(7):511-8.

129 Hernández-Espinosa D, Mota R, Miñano A, Ordóñez A, Yélamos J, Vicente V, et al. In vivo effects of hyperthermia on the functional and conformational characteristics of antithrombin. J Thromb Haemost. 2007;5(5):963-70.

130 Roberts GT, Ghebeh H, Chishti MA, Al-Mohaiina F, El-Sayed R, Al-Mohanna F, et al. Microvascular injury, thrombosis, inflammation, and apoptosis in the pathogenesis of heatstroke: a study in baboon model. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(6):1130-6.

131 Nylén ES, Al-Arifi A, Becker KL, Snider RH, Alzeer A. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Crit Care Med. 1997;25(8):1362-5.

132 Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. Crit Care. 2007;11(3):1-9.

133 Tong H-S, Liu Y-S, Wen Q, Tang Y-Q, Yuan F-F, Su L. Serum procalcitonin predicting mortality in exertional heatstroke. Emerg Med J. 2012;29(2):113-7.

134 Hashim IA, Al-Zeer A, Al-Shohaib S, Al-Ahwal M, Shenkin A. Cytokine changes in patients with heatstroke during pilgrimage to Makkah. Mediators Inflamm. 1997;6(2):135-9.

135 Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y. Heat stroke. J Intens Care. 2018;6(30). doi: 10.1186/s40560-018-0298-4

136 Abriat A, Brosset C, Brégigeon M, Sagui E. Report of 182 Cases of Exertional Heatstroke in the French Armed Forces. Mil Med. 2014;179(3):309-14.

137 Bynum GD, Pandolf KB, Schuette WH, Goldman RF, Lees DE, Whang-Peng J, et al. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. Am J Physiol. 1978;235(5):R228-36.

138 Belval LN, Casa DJ, Adams WM, Chiampas GT, Holschen JC, Hosokawa Y, et al. Consensus Statement: Prehospital Care of Exertional Heat Stroke. Prehospital Emerg Care. 2018. doi: 10.1080/10903127.2017.1392666

139 Gaudio FG, Grissom CK. Cooling Methods in Heat Stroke. J Emerg Med. 2016;50(4):607-16.

140 Alzeer AH, Wissler EH. Theoretical analysis of evaporative cooling of classic heat stroke patients. Int J Biometeorol [Internet]. 2018. doi:10.1007/s00484-018-1551-1

141 Vicario SJ, Okabajue R, Haltom T. Rapid cooling in classic heatstroke: Effect on mortality rates. Am J Emerg Med. 1986;4(5):394-8.

142 Roberts WO. Exertional heat stroke and the evolution of field care: A physician's perspective. Temperature [Internet]. 2017;4(2):101-3. doi: 10.1080/23328940.2017.1316352

143 Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. Crit Care. 2007;11(3):R54.

144 Lee B, Kim JY, Choi SH, Yoon YH. Use of an external-cooling device for the treatment of heat stroke. CEEM. 2014;1(1):62-4. doi:10.15441/ceem.14.004

145 Yokobori S, Koido Y, Shishido H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T, et al. Feasibility and Safety of Intravascular Temperature Management for Severe Heat Stroke. Crit Care Med [Internet]. 2018. doi: 10.1097/CCM.0000000000003153

146 Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL, Mauermann WJ, Gisolfi C V. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. J Appl Physiol. 2001;90(6):2075-80.

147 Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, Bull A, Lanspa S. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. Int J Sports Med. 2007;28(9):722-6.

148 Audet GN, Dineen SM, Stewart DA, Plamper ML, Pathmasiri WW, McRitchie SL, et al. Pre-treatment with indomethacin results in increased heat stroke severity during recovery in a rodent model of heat stroke. J Appl Physiol [Internet]. 2017. doi: 10.1152/japplphysiol.00242.2017

149 Bouchama A, Kwaasi A, Dehbi M, Al Mohanna F, Eldali A, El-Sayed R, et al. Glucocorticoids Do Not Protect Against the Lethal Effects of Experimental Heatstroke in Baboons. Shock. 2007;27(5):578–83.

150 Heled Y, Rav-Acha M, Shani Y, Epstein Y, Moran DS. The "Golden Hour" for Heatstroke Treatment. Mil Med [Internet]. 2004;169(3):184-6. doi: 10.7205/MILMED.169.3.184

151 Hausfater P. Dantrolene and heatstroke: A good molecule applied in an unsuitable situation. Crit Care. 2005;9(1):23-4.

152 Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. Int Immunol. 2015;27(1):55-62.

153 Mota R, Sánchez-Bueno F, Berenguer-Pina JJ, Hernández-Espinosa D, Parrilla P, Yélamos J. Therapeutic treatment with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors attenuates the severity of acute pancreatitis and associated liver and lung injury. Br J Pharmacol. 2007;151(7):998-1005.

154 Chen CM, Hou CC, Cheng KC, Tian RL, Chang CP, Lin MT. Activated protein C therapy in a rat heat stroke model. Crit Care Med. 2006;34(7):1960-6.

155 Bouchama A, Kunzelmann C, Dehbi M, Kwaasi A, Eldali A, Zobairi F, et al. Recombinant activated protein C attenuates endothelial injury and inhibits procoagulant microparticles release in baboon heatstroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(7):1318-25.

156 Argaud L, Ferry T, Le QH, Marfisi A, Ciorba D, Achache P, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. Arch Intern Med. 2007;167(20):2177-83.

157 Shapiro Y, Seidman S. Field and clinical observations of exertional heat stroke patients. Med Sci Sport Exerc. 1990;22(1):6–14.

158 Ballester F. El impacto del calor extremo en la salud: nuevos retos para la epidemiología y la salud pública. Rev Esp Salud Publica. 2008;82:147–51.

159 Villalbí JR, Ventayol I. Climate change and health in the urban context: The experience of Barcelona. Int J Heal Serv. 2016;46(3):389–405.

160 Montero JC, Linares C, Mirón IJ, Criado JJ, Díaz J. Aspects to be considered in extreme-temperature prevention plans in the light of new research. Public Health. 2010;124(1):37–8.

161 Fouillet A, Rey G, Wagner V, Laaidi K, Empereur-Bissonnet P, Le Tertre A, et al. Has the impact of heat waves on mortality changed in France since the European heat wave of summer 2003? A study of the 2006 heat wave. Int J Epidemiol. 2008;37(2):309–17.

162 Linares C, Díaz J. Impact of high temperatures on hospital admissions: Comparative analysis with previous studies about mortality (Madrid). Eur J Public Health. 2008;18(3):317–22.

163 Díaz J, Linares C, Tobías A. A critical comment on heat wave response plans. Eur J Public Health. 2006;16(6):600.

164 Ebi K, Teisberg T, Kalkstein L, Weiher R. Heat Watch / Warning systems save lives. Am Meteorol Soc [Internet]. 2004; p1067–73. doi: 10.1175/BAMS-85-8-1067

165 Sheridan SC, Kalkstein LS. Progress in Heat Watch-Warning System Technology. Am Meteorol Soc [Internet]. 2004;1931–41. doi: 10.1175/BAMS-85-12-1931

166 Mirón IJ, Criado-Alvarez JJ, Diaz J, Linares C, Mayoral S, Montero JC. Time trends in minimum mortality temperatures in Castile-La Mancha (Central Spain): 1975-2003. Int J Biometeorol. 2008;52(4):291-9.

167 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes d' una onada de calor sobre la salut. Informe de les actuacions realitzades i resultats obtinguts. Estiu 2004 [Internet]. Barcelona, 2004. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2004_actuacions_pocs.pdf

168 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2016). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona, 2016. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2016_actuacions_pocs.pdf

169 Martí N. Indicadors de sostenibilitat de Barcelona. Informe 2013. [Internet]. Barcelona; 2014. Available from: http://cbab.bcn.cat/uhtbin/cgisirsi/x/0/0/57/520/BAB_18607?user_id=CATALA

170 Villalbí JR, Tresserras R. Evaluación de políticas y planes de salud. Gac Sanit. 2011;25(SUPPL. 1):17-24.

171 Servei d'Epidemiologia i Avaluació. ParcdeSalutMar. Informació Sanitària AIS Barcelona Litoral Mar. 2015. Recuperado a partir de: http://www.parcdesalutmar.cat/media/upload//arxius/epidemiologia/Informe_Area_2015.pdf

172 Ajuntament de Barcelona. Gabinet Tècnic de Programació. Distribució Territorial De La Renda Familiar Disponible Per Càpita a Barcelona (2014). Barcelona; 2014. Recuperado a partir de: http://ajuntament.barcelona.cat/premsa/wp-content/uploads/2017/01/RFD_2014_BCN.pdf

173 Medina-Ramón M, Schwartz J. Temperature, temperature extremes, and mortality: A study of acclimatisation and effect modification in 50 US cities. Occup Environ Med. 2007;64(12):827-33.

174 Generalitat de Catalunya. Sala de premsa. L'any 2017 ha estat càlid i sec a Catalunya [Internet]. Barcelona; 2018. Recuperado a partir de: http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/AppJava/notapremsavw/304427/ca/lany-2017-calid-sec-catalunya.do

175 Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163(10):768-77.

176 Erickson RS, Kirklin SK. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. Crit Care Med. 1993;21(10):1528-34.

177 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired conciousness. A practical scale. Lancet. 1974;(July 3)81-4.

178 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.

179 Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. Crit Care Med. 1998;26(11):1793-800.

180 Monzón Marín J, Saralegui Reta I, Abizanda Campos RI, Cabré Pericas L, Iribarren Diarasarri S, Martín Delgado M, et al. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. Med Intensiva. 2008;32(3):121-33.

181 Taylor FJ, Toh C, Hoots W, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. Thromb Haemost. 2001;86(5):1327-30.

182 Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014;40(12):1795-815.

183 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. JAMA . 2012;307(23):2526-33.

184 Corral J, Hernández-Espinosa D, Soria JM, González-Conejero R, Ordóñez A, González-Porras JR, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): An underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. Blood. 2007;109(10):4258-63.

185 Consorci del barri de la Mina [Internet]. [citado el 20 Marzo 2018]. Recuperado a partir de: https://www.barrimina.org/index.php/barri-de-la-mina-mainmenu-8

186 Simón F, Flores V, Martín I. Evolución de la mortalidad en España durante el mes de julio de 2006. Resultados del sistema de vigilancia de la mortalidad diaria. Boletín Epidemiológico Semanal. Ministerio Sanidad y Consumo. 2006;14(7):73-6.

187 Tobías A, de Olalla PG, Linares C, Bleda MJ, Caylà JA, Díaz J. Short-term effects of extreme hot summer temperatures on total daily mortality in Barcelona, Spain. Int J Biometeorol. 2010;54(2):115-7.

188 Iñiguez C, Ballester F, Ferrandiz J, Pérez-Hoyos S, Sáez M, López A, et al. Relation between temperature and mortality in thirteen Spanish cities. Int J Environ Res Public Health. 2010;7(8):3196-210.

189 Basagaña X, Sartini C, Barrera-Gómez J, Dadvand P, Cunillera J, Ostro B, et al. Heat Waves and Cause-specific Mortality at all Ages. Epidemiology. 2011;22(6):765-72.

190 Díaz J, Carmona R, Mirón IJ, Ortiz C, León I, Linares C. Geographical variation in relative risks associated with heat: Update of Spain's Heat Wave Prevention Plan. Environ Int [Internet]. 2015;85:273-83. doi: 10.1016/j.envint.2015.09.022

191 Ortega-Carnicer J, Ambrós A. Infarto agudo de miocardio simultáneo anterior e inferior durante un golpe de calor. Rev Clin Esp. 2004;204(1):43-4.

192 Lucendo Villarín AJ, Carrión Alonso G, Kassem A, Pajares Villarroya R, Mancenido Marcos N, Rey Sanz R. Bruising of the esophagus as a cause of gastrointestinal bleeding in a case of heatstroke. Rev Esp Enferm Dig. 2005;97(8):596-9.

193 Ramírez P, Martí V, de la Plata AM, Salinas G, Bonastre J, Ruano M. Bacterial translocation in heat stroke. Am J Emerg Med [Internet]. 2009;27(9):1168.e1-1168.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2008.11.025

194 Gómez Ramos MJ, González Valverde FM, Sánchez Álvarez C, Ortin Katnich L, Pastor Quirante F. Fatal heat stroke in a schizophrenic patient. Case Reports Crit Care [Internet]. 2012. doi:10.1155/2012/924328

195 Rosich M, Grande JP, Martínez MD, Latorre JF, Bejarano N, López-Menchero C. Heat stroke related to the use of topiramate . The importance of prevention. An Pediatr (Barc). 2014;81(3):181-184.

196 Khogali M, Weiner JS. Heat Stroke: Report on 18 Cases. Lancet. 1980;316 (8189): 276-8.

197 Bouchama A, De Vol EB. Acid-base alterations in heatstroke. Intensive Care Med. 2001;27(4):680-5.

198 Ghaznawi H, Ibrahim M. Heat stroke and heat exhaustion in pilgrims performing the Haj (annual pilgrimage) in Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 1987;7:323-6.

199 Wu X, Brady JE, Rosenberg H, Li G. Emergency Department Visits for Heat Stroke in the United States, 2009 and 2010. Inj Epidemiol [Internet]. 2014;1(1):8. doi: 10.1186/2197-1714-1-8

200 Ajuntament de Barcelona. Anuari estadístic de la ciutat de Barcelona. Població i demografia [Internet]. Barcelona, 2017. p.49-53. Recuperado a partir de: http://www.bcn.cat/estadistica/catala/dades/anuari/pdf/cap02.pdf

201 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2013). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2013. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2013_actuacions_pocs.pdf

202 Pease S, Bouadma L, Kermarrec N, Schortgen F, Régnier B, Wolff M. Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heatstroke. Intensive Care Med. 2009;35(8):1454-8.

203 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. [Internet]. Madrid 2016. p 1-27. Recuperado a partir de: http://www.aemps.gob.es

204 Martin-Latry K, Goumy MP, Latry P, Gabinski C, Bégaud B, Faure I, et al. Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalisation. Eur Psychiatry. 2007;22(6):335-8.

205 Berlot G, Marcer G, Zornada F, Nieto Yabar M, Tomasini A, Iscra F. Heat stroke: Clinical experience from an Italian ICU during summer 2015. Eur J Intern Med [Internet]. 2016;33:e11-2. doi:10.1016/j.ejim.2016.04.002

206 Anticholinergic cognitive burden scale. Update 2012 [Internet Recuperado a partir de: http://www.agingbraincare.org/tools abc-anticholinergic-cognitive-burden-scale

207 Nolla-Salas J, Gracia MP, Martín JC, Del Baño F. Golpe de calor en pacientes tratados con topiramato. Med Clin (Barc). 2007;128(17):677-8.

208 Borron SW, Woolard R, Watts S. Fatal heat stroke associated with topiramate therapy. Am J Emerg Med [Internet]. 2013;31(12). doi: 10.1016/j.ajem.2013.07.013

209 Muccio CF, De Blasio E, Venditto M, Esposito G, Tassi R, Cerase A. Heat-stroke in an epileptic patient treated by topiramate: Follow-up by magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient measure. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2013;115(8):1558-60. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.01.005

210 Galicia SC, Lewis SL, Metman LV. Severe topiramate-associated hyperthermia resulting in persistent neurological dysfunction. Clin Neuropharmacol. 2005;28(2):94–5.

211 Canel L, Zisimopoulou S. Topiramate-induced severe heatstroke in an adult patient: A case report. J Med Case Rep [Internet]. 2016;10(1). doi: 10.1186/s13256-016-0835-5

212 Walter E, Carraretto M. Drug-induced hyperthermia in critical care. JICS. 2015;16(4):306-11.

213 Lomax P, Daniel KA. Cocaine and body temperature: effect of exercise at high ambient temperature. Pharmacology. 1993;46(4):164-72.

214 Martínez M, Devenport L, Saussy J, Martínez J. Drug-associated heat stroke. Southern Medical Journal. 2002;95:799–802.

215 Levine M, LoVecchio F, Ruha AM, Chu G, Roque P. Influence of Drug Use on Morbidity and Mortality in Heatstroke. J Med Toxicol. 2012;8(3):252-7.

216 Roelofs C. Without warning: worker deaths from environmental heat 2014-2016. New Solutions. 2018;0(0). doi: 10.1177/1048291118777874

217 Lu C, Qiu T, Liu Z, Su L, Cheng B. Calcitonin gene-related peptide has protective effect on brain injury induced by heat stroke in rats. Exp Ther Med [Internet]. 2017;4935-41. doi: 10.3892/etm.2017.5126

218 Xiang J, Bi P, Pisaniello D, Hansen A, Sullivan T. Association between high temperature and work-related injuries in Adelaide, South Australia, 2001-2010. Occup Environ Med. 2014;71(4):246-52.

219 Tustin A, Cannon D, Arbury S, Thomas R, Hodgson M. Risk Factors for Heat-Related Illness in U.S. Workers: An OSHA Case Series. J Occup Env Med. 2018;Epub ahead of print. doi: 10.1097/JOM.0000000000001365

220 Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk Factors for Heatstroke. JAMA [Internet]. 1982;247(24):3332-6. doi: 10.1001/jama.1982.03320490030031

221 BOE. Prevención de riesgos laborales. Códigos electrónicos. Edición actualizada a 10 de abril de 2018 [Internet]. 2018. Recuperado a partir de: www.boe.es/legislacion/codigos/

222 Xu Y, Dadvand P, Barrera-Gómez J, Sartini C, Marí-Dell'Olmo M, Borrell C, et al. Differences on the effect of heat waves on mortality by sociodemographic and urban landscape characteristics. J Epidemiol Community Health. 2013;67(6):519-25.

223 Laaidi K, Zeghnoun A, Dousset B, Bretin P, Vandentorren S, Giraudet E, et al. The impact of heat islands on mortality in Paris during the August 2003 heat wave. Environ Health Perspect. 2012;120(2):254-9.

224 Peña JC, Aran M, Raso JM, Pérez-Zanón N. Principal sequence pattern analysis of episodes of excess mortality due to heat in the Barcelona metropolitan area. Int J Biometeorol. 2015;59(4):435-46.

225 Williams S, Nitschke M, Sullivan T, Tucker GR, Weinstein P, Pisaniello DL, et al. Heat and health in Adelaide, South Australia: Assessment of heat thresholds and temperature relationships. Sci Total Environ [Internet]. 2012;414:126-33. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.038

226 Williams S, Nitschke M, Weinstein P, Pisaniello DL, Parton KA, Bi P. The impact of summer temperatures and heatwaves on mortality and morbidity in Perth, Australia 1994-2008. Environ Int [Internet]. 2012;40(1):33-8. doi: 10.1016/j.envint.2011.11.011

227 Xu Z, Tong S. Decompose the association between heatwave and mortality: Which type of heatwave is more detrimental? Environ Res. 2017;156:770-4.

228 Sáez M, Sunyer J, Castellsagué J, Murillo C, Antó JM. Relationship between weather temperature and mortality: A time series analysis approach in Barcelona. Int J Epidemiol. 1995;24(3):576-82.

229 Luan G, Yin P, Wang L, Zhou M. The temperature–mortality relationship: an analysis from 31 Chinese provincial capital cities. Int J Environ Health Res [Internet]. 2018;3123:1-9. doi: 10.1080/09603123.2018.1453056

230 Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, Lavigne E, Zanobetti A, Schwartz J, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. Lancet. 2015;386(9991):369-75.

231 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2006). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2006. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2006_actuacions_pocs.pdf

232 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2008). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2008. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2008_actuacions_pocs.pdf

233 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut. Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts (estiu 2009). [Internet]. Barcelona 2009. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2009_actuacions_pocs.pdf

234 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2010) Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2010. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2010_actuacions_pocs.pdf

235 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2011). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2011. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2011_actuacions_pocs.pdf

236 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2012). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2012. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2012_actuacions_pocs.pdf

237 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2014). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2014. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2014_actuacions_pocs.pdf

238 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla d' actuació per prevenir els efectes de les onades de calor sobre la salut (POCS 2015). Informe de les actuacions realitzades i dels resultats obtinguts [Internet]. Barcelona 2015. Recuperado a partir de: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/2015_actuacions_pocs.pdf

239 Basagaña X, Martínez E, Paajimans K, Sunyer J. Salut. En: Tercer informe sobre el canvi climàtic a Catalunya. Generalitat de Catalunya. Barcelona, 2016. p 437-64.

240 Schifano P, Leone M, De Sario M, De'Donato F, Bargagli AM, D'Ippoliti D, et al. Changes in the effects of heat on mortality among the elderly from 1998-2010: Results from a multicenter time series study in Italy. Environ Health. 2012;11(1):58-67.

241 Culqui D. Análisis del impacto de las olas de calor sobre la mortalidad de la ciudad de Madrid durante el periodo 1990-2009. Rev Esp Salud Pública. 2013;87:277-82.

242 Brücker G. Vulnerable populations: Lessons learnt from the summer 2003 heat waves in Europe. Eurosurveillance Mon Release [Internet]. 2005;10(7):551. doi: 10.2807/esm.10.07.00551

243 Zeller L, Novack V, Barski L, Jotkowitz A, Almog Y. Exertional heatstroke: Clinical characteristics, diagnostic and therapeutic considerations. Eur J Intern Med [Internet]. 2011;22(3):296-9. doi:10.1016/j.ejim.2010.12.013

244 Barcelona acoge la Cursa Bombers 2011 este domingo. La Vanguardia [Internet]. Barcelona 7 de Abril de 2011. Recuperado a partir de: https://www.lavanguardia.com/ocio/20110407/54136973194/barcelona-acoge-la-cursa- bombers-2011-este-domingo.html

245 Nichols A. Heat-related illness in sports and exercise. Curr Rev Musculoskelet Med [Internet]. 2014;7(4). doi: 10.1007%252Fs12178-014-9240-0

246 Santelli J, Sullivan JM, Czarnik A, Bedolla J. Heat illness in the emergency department: keeping your cool. Emerg Med Pract [Internet]. 2014;16(8):1-21. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422847

247 Hosokawa Y, Adams WM, Belval LN, Davis RJ, Huggins RA, Jardine JF, et al. Exertional heat illness incidence and on-site medical team preparedness in warm weather. Int J Biometeorol [Internet]. 2018. doi: 10.1007/s00484-018-1517-3

248 Sloan BK, Kraft EM, Clark D, Schmeissing SW, Byrne BC, Rusyniak DE. On-site treatment of exertional heat stroke. Am J Sports Med. 2015;43(4):823-9.

249 Honjo T, Seo Y, Yamasaki Y, Tsunematsu N, Yokoyama H, Yamato H, et al. Thermal comfort along the marathon course of the 2020 Tokyo Olympics. Int J Biometeorol [Internet]. 2018. doi: 10.1007/s00484-018-1539-x

250 Roberts WO. Exertional heat stroke during a cool weather marathon: A case study. Med Sci Sports Exerc. 2006;38(7):1197-203.

251 Smith R, Jones N, Martin D, Kipps C. "Too much of a coincidence": Identical twins with exertional heatstroke in the same race. BMJ Case Rep [Internet]. 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-212592

252 Robertson B, Walter E. "Cool runnings": heat stroke in cool conditions. Emerg Med J. 2010;27(5):387-8.

253 Sagui E, Montigon C, Abriat A, Jouvion A, Duron-Martinaud S, Canini F, et al. Is there a link between exertional heat stroke and susceptibility to malignant hyperthermia? PLoS One [Internet]. 2015;10(8). doi:10.1371/journal.pone.0135496

254 Nelson NG, Collins CL, Comstock RD, McKenzie LB. Exertional heat-related injuries treated in emergency departments in the U.S., 1997-2006. Am J Prev Med [Internet]. 2011;40(1):54-60. doi: 10.1016/j.amepre.2010.09.031

255 Casa DJ, Guskiewicz KM, Anderson SA, Courson RW, Heck JF, Jimenez CC, et al. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Preventing Suddent Death in Sports. J Athl Train. 2012;47(1):96-118.

256 Yankelson L, Sadeh B, Gershovitz L, Werthein J, Heller K, Halpern P, et al. Life-threatening events during endurance sports: Is heat stroke more prevalent than arrhythmic death? J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):463-9.

257 Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S, Patzak A, Andronikof M, Santin A, et al. Prognostic factors in non-exertional heatstroke. Intensive Care Med. 2010;36(2):272-80.

258 Piñeiro N, Martínez J, Alemparte E, Rodríguez JC. Golpe de Calor. Emergencias. 2004;16:116-25.

259 Busto Bea V, García-Alonso FJ, Moreira Vicente V. Afectación hepática en el golpe de calor. Med Clin (Barc). 2012;138(8):361-5.

260 Horseman MA, Rather-Conally J, Saavedra C, Surani S. A Case of Severe Heatstroke and Review of Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment. J Intensive Care Med. 2013; 28(6)334-40.

261 Rav-Acha M, Hadad E, Epstein Y, Heled Y, Moran DS. Fatal exertional heat stroke: a case series. Am J Med Sci. 2004;328(2):84-7.

262 Hausfater P, Hurtado M, Pease S, Juillien G, Lvovschi VE, Salehabadi S, et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? Intensive Care Med. 2008;34(8):1377-83.

263 Armstrong LE, Lee EC, Armstrong EM. Interactions of Gut Microbiota, Endotoxemia, Immune Function, and Diet in Exertional Heatstroke. J Sports Med [Internet].2018. doi: 10.1155/2018/5724575

264 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Medicine. 2017;43:304-377.

265 Gathiram P, Wells MT, Brock-Utne JG, Wessels BC, Gaffin SL. Prevention of endotoxaemia by non-absorbable antibiotics in heat stress. J Clin Pathol. 1987;40(11):1364-8.

266 Walter E, Steel K. Management of exertional heat stroke: A practical update for primary care physicians. Br J Gen Pract. 2018;68(668):153-4.

267 Laskowski L, Landry A, Vassallo S, Hoffman R. Ice water submersion for rapid cooling in severe drug-induced hyperthermia. Clin Toxicol. 2015;53(3):181-4.

268 Smith JE. Cooling methods used in the treatment of exertional heat illness. Br J Sports Med. 2005;39(8):503-7.

269 Abdelmoety DA, El-Bakri NK, Almowalld WO, Turkistani ZA, Bugis BH, Baseif EA, et al. Characteristics of Heat Illness during Hajj: A Cross-Sectional Study. Biomed Res Int [Internet]. 2018. doi: 10.1155/2018/5629474

270 Shibolet S, Coll R, Gilat T, Sohar E. Heatstroke: its clinical picture and mechanism in 36 cases. Q J Med [Internet]. 1967;36(144):525-48. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6077230

271 Sager R, Wirz Y, Amin D, Amin A, Hausfater P, Huber A, et al. Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. Clin Chem Lab Med. 2017;55(12):1873-80.

272 Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. Appl Immunohistochem Mol Morphol [Internet]. 2017;25(8):e61-9. doi: 10.1097/pai.0000000000000552

273 Dahan E, Dichtwald S, Amar E, Sorkine P, Weinbroum AA. Low plasma C-reactive protein level as an early diagnostic tool for heatstroke vs central nervous system-associated infection in the ED. Am J Emerg Med [Internet]. 2013;31(8):1176-80. doi: 10.1016/j.ajem.2013.04.030

274 Heinrich PC, Castell J V, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J [Internet]. 1990;265(3):621-36. doi: 10.1042/bj2650621

275 Maisel AS, Choudhary R. Biomarkers in acute heart failure-state of the art. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2012;9(8):478-90. doi: 10.1038/nrcardio.2012.60

276 Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. Crit Care Med. 2000;28(4):950-7.

277 Cabot B, Pautas E, Gatey M, Perivier S, Mahieux F, Pinquier C, et al. Increase of serum procalcitonin levels during a neuroleptic malignant syndrome. Ann Biol Clin. 2009;67(6):697-700.

278 Hostettler IC, Muroi C, Richter JK, Schmid J, Neidert MC, Seule M, et al. Decision tree analysis in subarachnoid hemorrhage: prediction of outcome parameters during the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage using decision tree analysis. J Neurosurg [Internet]. 2018. doi: 10.3171/2017.7.JNS17677

279 Li YM, Liu XY. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. J Neurol Sci [Internet]. 2015;352(1–2):68-73. doi: 10.1016/j.jns.2015.03.032

280 Deng W-J, Shen R-L, Li M, Teng J-F. Relationship Between Procalcitonin Serum Levels and Functional Outcome in Stroke Patients. Cell Mol Neurobiol [Internet]. 2015;35(3):355-61. doi: 10.1007/s10571-014-0131-0

281 Leira R, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Blanco M, Nombela F, Sobrino T, et al. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. J Intern Med. 2006;260(4):343-9.

282 Gao Y, Zhu J, Yin C, Zhu J, Zhu T, Liu L. Effects of target temperature management on the outcome of septic patients with fever. Biomed Res Int [Internet]. 2017. doi: 10.1155/2017/3906032

10. ANEXO

Valores normales y unidades utilizadas en el laboratorio de referencia

Na: 135-146 mmol/L
K: 3,5-5,1 mmol/L
Bilirrubina Total: 0,2-1,2 mg/dl
T° Protrombina: 80-120%
Creatinina: 0,5-0,9 mg/dl
Urea: 10-50 mg/dl
CPK: 20-170 UI/L
Lactato: 0,5-2,2 mmol/l
Glucosa: 75-115 mg/dl
Leucocitos: 4-10x10^3/uL
Polimorfonucleares: 2-7x10^3/uL
Hemoglobina: 12-15 g/dl
Plaquetas: 150-410 x10^3/uL
PCR: 0-0,5 mg/dl
PCT: 0-0,05 ng/ml
pH: 7,35-7,45
Bicarbonato: 22-26 mmol/L
Fibrinógeno: 180-350 mg/dl
TTPa ratio: 0,7-1,3
Dímero D: 0-250 mg/dl
GOT: 10-32 UI/L
GPT: 7-31 UI/L
Osmolalidad: 275-300 mOsm/KgH_2O