

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIEBRE

Dra. Lourdes B. Álpizar Caballero¹ y Dra. Esther E. Medina Herrera²

RESUMEN

Se analizó a la luz de los conocimientos actuales, los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la producción de la fiebre como respuesta defensiva beneficiosa del huésped ante diversas agresiones. Se destaca el papel de las estirpes celulares productoras de citoquinas con actividad pirogénica endógena y la respuesta reguladora del hipotálamo ante el incremento de las prostaglandinas en el control de la alteración funcional que la originó sin provocar daños al organismo.

Descriptor DeCS: FIEBRE/fisiopatología.

En la antigua Grecia la fiebre era considerada un signo beneficioso durante una infección. Esta creencia tuvo sus orígenes en la doctrina Empedocleana que planteaba que la raíz de todo asunto estaba en "la tierra, el aire, el fuego y el agua". Estos conceptos fueron replicados por otros, incluidos los de *Hipócrates*, quien se refirió a los cuatro "humores": sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Ellos consideraban que la enfermedad se presentaba cuando uno de estos humores eran producidos en exceso, y en respuesta a este desbalance, el cuerpo desarrollaba una fiebre que "cocinaba" el exceso del humor y finalmente se alejaba del cuerpo.

Los criterios de *Hipócrates* y *Galeno* coincidían al considerar ambos el papel beneficioso de la fiebre y el uso de ésta como terapia.^{1,2} En el siglo XVII y aún en la década de los 60 del propio siglo se mantuvo esta idea.

La primera de las teorías revisadas acerca de la fiebre en el siglo XX comienza con la cita de *Tomas Sydenham*,³ conocido médico inglés que expresó: "La fiebre es el motor que la naturaleza brinda al mundo para la conquista de sus enemigos".

Este concepto beneficioso de la fiebre se mantuvo sin cuestionamientos alrededor de 2 000 años, y se realizaron importantes trabajos científicos que señalaron a

¹ Especialista de I Grado en Pediatría, Instructora.

² Doctora en Ciencias Médicas, Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica, Investigadora Auxiliar.

la fiebre como un mecanismo de valor en la sobrevivencia del huésped infectado.⁴

Luego de los experimentos de *Claude Bernard*, eminente fisiólogo francés, quien demostró que los animales morían cuando su temperatura corporal normal excedía de 5 - 6 °C,⁵ y con la introducción del termómetro en la práctica médica, comenzó a considerarse la fiebre como un signo no ya tan beneficioso.

AGENTES INDUCTORES Y SUSTANCIAS NEUROQUÍMICAS

La reacción febril suele presentarse como resultado de la exposición del cuerpo a microorganismos infectantes, complejos inmunitarios u otras causas de inflamación.⁶

Esta reacción (fig. 1) se inicia por los efectos de agentes inductores externos⁷ (bacterias, polen, polvos, vacunas, cuerpos nitrados de fenol, proteínas o productos de desintegración de éstas) o por toxinas polisacáridas producidas por bacterias.⁸ Estos agentes inductores estimulan la producción de pirógenos endógenos, ya se trate de mediadores solubles o citoquinas, por células de la línea monocito-macrofágica, linfocitos o células neoplásicas,⁹ infectadas por virus y otras.^{10,11} Entre las citoquinas circulantes con acción pirogénica se encuentran la interleuquina 1 α y β (IL₁), la interleuquina 6 (IL₆), el factor de necrosis tumoral α y β (FNT), el interferón α y β (INF) y la proteína α_1 inflamatoria del macrófago (PIM).¹¹⁻¹³ No obstante, debemos señalar que el aumento de la temperatura no se debe sólo a los efectos farmacológicos de estos mediadores.^{7,14}

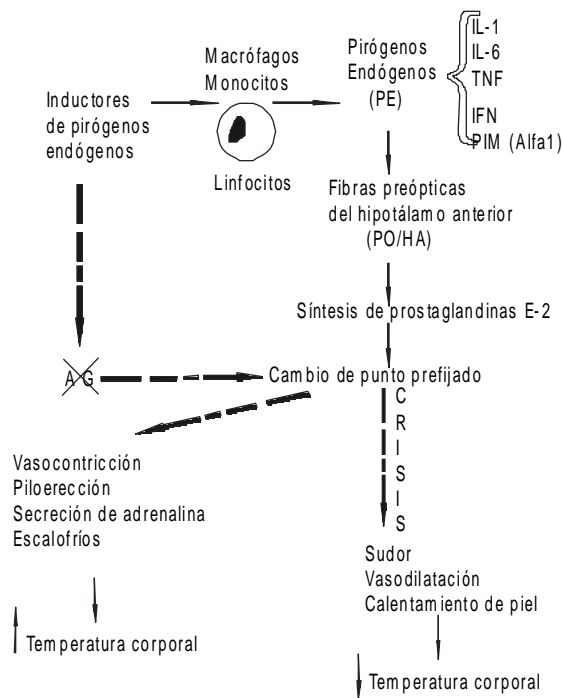


Fig.1. Vía postulada para la patogenia de la fiebre.

Entre los efectos de la interleuquina 1 y la de otros pirógenos endógenos se citan:

- Aumento de la quimiotaxis.
- Aumento de la actividad oxidativa (metabólica).
- Aumento de la liberación de lactoferrina en neutrófilos lo cual produce una disminución del hierro sérico, inhibiendo así el incremento de muchos microorganismos.
- Estimulación de la proliferación de linfocitos β y producción de anticuerpos.
- Estimulación de la activación de linfocitos T.
- Aumento de la proliferación de linfocitos T auxiliares.
- Aumento de la capacidad citotóxica de los linfocitos T.

Las observaciones *in vitro* sugieren que la fiebre desempeña una importante función en la potenciación de la respuesta inmune.

Las citoquinas circulantes probablemente no penetran en el cerebro, pero interactúan con elementos sensoriales en el órgano vascular de la lámina terminal (OVL) y otras regiones cercanas al cerebro, donde promueven la síntesis de prostaglandinas E_2 a través de la estimulación de la ciclooxigenasa.

FUNCIÓN HIPOTALÁMICA EN LA RESPUESTA FEBRIL

Las prostaglandinas E_2 se difunden atravesando la barrera hematoencefálica hasta el área pre-óptica del hipotálamo anterior y producen la liberación de citoquinas en los sitios terminales y distales de las neuronas responsables de los componentes autonómicos, endocrinos y

conductuales de la respuesta febril.¹⁵⁻¹⁷ Muchas evidencias sugieren además la síntesis local de citoquinas fuera del cerebro.⁷

El complejo mecanismo de acción de los agentes pirógenos no se conoce completamente aún, lo que sí es indudable es que la variación del punto prefijado hipotalámico está mediado por la acción de la prostaglandina E_2 .^{7,8,11}

Aún no se conoce completamente la sucesión de eventos anteriormente señalada. Algunos autores^{15,16} plantean que en el OVL sólo se producen 5-hidroxitriptamina (5HT) y sustancia P (SP) como neurotransmisores que pudieran actuar directamente sobre el área pre-óptica del hipotálamo anterior o inducir a este nivel una nueva síntesis de citoquinas que actuarían secundariamente sobre este grupo neuronal especializado.

Al producirse el ascenso del punto prefijado hipotalámico se estimulan los mecanismos de conservación y producción de calor corporal a través del *tremor* involuntario, calambre muscular, aumento del metabolismo celular y la vasoconstricción.¹¹

La secuencia de liberación de citoquinas que lleva a la producción hipotalámica de prostaglandinas E_2 tiene una duración en general de 60-90 min. Este retardo del síntoma fiebre con respecto a la acción del "agente pirógeno" sugiere que en la práctica médica, el hemocultivo debe ser realizado antes de que la temperatura devenga elevada, porque con fiebre baja (temperatura axilar de 37,5 - 38,4 °C) es probable que el agente patógeno ya se encuentre circulando.¹¹

La fiebre aparece cuando hay un ajuste en la elevación transitoria del punto prefijado del centro termosensible¹⁰ (fig. 2). Al producirse esto, la temperatura corporal resultará aumentada con respecto al valor de referencia y consecuentemente se

desarrollan mecanismos, cuya resultante funcional es la pérdida de calor, principalmente a través de la vasodilatación y sudación que tienden a revertir la temperatura del organismo a un valor comprendido en el rango de la normalidad.^{11,17} Esto puede suceder por diferentes razones fisiológicas: por la propia acción de la fiebre en la cual están implicadas sustancias de conocido efecto inmunológico que contribuyen a "controlar" al agente que la originó, por la desaparición de este agente debido a medidas terapéuticas específicas como es el uso de antibióticos o por la acción de los antipiréticos.

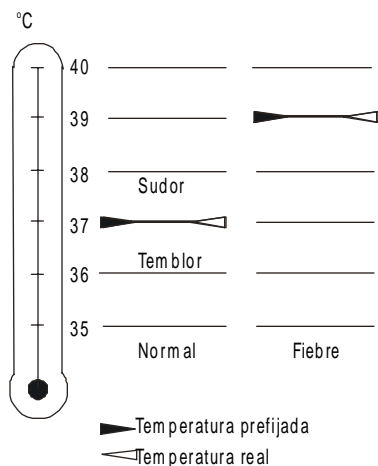


Fig.2. Temperatura prefijada y real en el niño normal y en el niño con fiebre.

Numerosas pruebas *in vitro* indican que algunas defensas inmunitarias humanas funcionan mejor a temperaturas febriles que normales.^{1,18,19}

Independientemente de la etiología, la vía final y común de las causas que originan la fiebre es la producción de pirógenos endógenos que inducen el ajuste ya señalado (fig. 2).

Al referirnos al incremento de los valores de la temperatura corporal y los me-

canismos en ella implicados, debemos tener en cuenta hacer el diagnóstico diferencial con la hipertermia, estado termal que casi nunca se produce a consecuencia de una infección, y por tanto no representa un mecanismo de defensa contra agresión alguna ni tampoco están implicadas en ella la liberación de citoquinas ni la síntesis de prostaglandinas.²⁰

RESPUESTA HORMONAL

La fiebre está además integrada con una respuesta hormonal mediada fundamentalmente por varios péptidos que actúan como antipiréticos conocidos como criógenos endógenos, descritos la primera vez por *Aluy y Kluger*.²¹ Entre ellos se reportan a la arginina-vasopresina (AVP), la ACTH y la hormona estimulante de los melanocitos (α - MSH).²² Estos péptidos hacen una eferencia límbica de la respuesta febril que asegura su caída. La AVP se considera un neurotransmisor y neuromodulador del cuerpo febril. Ella reduce la fiebre inducida por pirógenos, pero no en caso de temperaturas normales y puede ser intermediaria de la tolerancia que sigue a repetidas dosis de endotoxinas y de casos en los que ocurre una respuesta febril reducida o nula.^{16,17,21,23}

La forma recomendada para medir la temperatura corporal es la rectal debido a que ésta es la que más se acerca a la temperatura central y no está influida por la respiración como en la temperatura oral ni por la vasoconstricción como en la axilar.¹⁰ Se han reportado termómetros de membrana timpánica, pero sus resultados no son óptimos, aunque es más sensible que la toma axilar.²⁴⁻²⁸

Los mecanismos fisiopatológicos de la fiebre deben ser considerados siempre ante un paciente febril, ya que el conocimiento

de éstos contribuye a la comprensión patogénica del fenómeno clínico.

La reacción febril es una respuesta integrada por factores endocrinos, autonómicos y conductuales coordinados por el

hipotálamo, principal estructura anatómico-funcional en la cascada de complejos mecanismos implicados en el control de la temperatura corporal dentro del rango de valores permisibles para la sobrevivencia.

SUMMARY

The main physiopathological mechanisms involved in the production of fever as a beneficial defensive response of the host against different aggressions were analyzed. It is stressed the role of the cytokine-producing cellular stocks with endogenous pyrogenic activity and the regulating response of the hypothalamus to the increase of prostaglandins in the control of the functional alteration that originated it without demaging the organism.

Subject headings: FEVER/physiopathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kluger MJ. Historical aspects of fever and its role in disease. En: Cox B, Lomax P. Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications. Basel: Karger, 1980:65-70.
2. ____ The evolution and adaptive value of fever. *Am Sci* 1978;66:38-43.
3. Payne JF, Thomas Sydenham. London T. Fisher Unwin, 1900:1-3.
4. Bennett JL, Nicastrì A. Fever is a mechanism of resistance. *Bacteriol Rev* 1960;24:16-34.
5. Bernard C. Leçons sur la chaleur animale. Paris. Balliere, 1876:6-10.
6. Baraff LJ. Management of the febrile child: a survey of pediatric and emergency medicine residency directors. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(11):795-800.
7. Lifshitz A. Fever: friend or foe?. *Arch Med Res* 1994;25(3):283-6.
8. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. Tratado de pediatría 14 ed. Stanford: Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1992;tl, vol 1:781-94.
9. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996;10(3):217-24.
10. Kramer MS, Campbell H. Tratamiento de la fiebre en niños con infecciones respiratorias agudas. Washington D.C.: HPM/IRA/OPS/OMS:1994:2-11.
11. Benedetti M. Fiebre en la edad pediátrica. *Acta Pediatr Lat* 1994;47(4):338-48.
12. Conrad WL, Voorhis W. Review nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J Infect Dis* 1995;172:1573-80.
13. Matthew JK. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991;71(1):93-127.
14. Luheshi G, Rothwell N. Cytokines and fever. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109(4):301-7.
15. Blatteis CM. Role of the OVLT in the febrile response to circulating pyrogens. *Prog Brain Res* 1992;91:409-12.
16. Saper CB, Breder CD. Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response. *Prog Brain Res* 1992;93:419-29.
17. Moltz H. Fever: causes and consequences. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17(3):237-69.
18. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, León LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(1):1-20.
19. Hiramoto R, Rogers C, Demissie S, Hsueh CM, Hiramoto N, Lorden J, et al. The use of conditioning to probe for CNS pathways that regulate fever and NK cell activity. *Int J Neurosci* 1996;84(1-4):229-45.
20. Lifshitz A. Fever: blessing or curse?. *Am Intern Med* 1994;121(12):982-4.
21. D'Alecy LG, Kluger MJ. Avian febrile response. *J Physiol (Lond)* 1975;253:223-32.
22. Mackowiak PA, Boulant JA. Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):525-36.
23. Pittman QJ, Wilkinson MF. Central arginine vasopressin and endogenous antipyresis. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70(5):786-90.
24. Muma BK, Treloar DJ, Wurmlinger K, Peterson E, Vitae A. Comparison of rectal, axillary and tympanic membrane temperatures in infants and young children. *Ann Emerg Med* 1991;20(1):41-4.

25. Schimtz T, Bair M, Falk M, Levine C. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. *Am J Crit Care* 1995;4(4):286-92.
26. Brennan DF, Falk JL, Rothrock SG, Kerr RB. Reliability of infrared tympanic thermometry in the detection of rectal fever in children. *Ann Emerg Med* 1995;25(1):21-30.
27. Yaron M, Lowenstein SR, Koziol-McLain J. Measuring the accuracy of the infrared tympanic thermometer: correlation does not signify agreement. *J Emerg Med* 1995;13(5):617-21.
28. Ogren JM. The inaccuracy of axillary temperature measured with an electronic thermometer. *Am J Dis Child* 1990;144(1):109-11.

Recibido: 14 de mayo de 1997. Aprobado: 1 de Octubre de 1998.

Dra. *Lourdes B. Álpizar Caballero*. ISMM "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.