

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE ☆

Jorge F. Mora Duarte*

Key Word Index: Fever, physiopatology

RESUMEN

La relación entre enfermedad y fiebre se ha conocido desde la antigüedad, pero objetivamente se establece después que Wunderlich inventa el termómetro clínico en 1868.

En los últimos 40 años, los investigadores han establecido los mecanismos fisiopatológicos por medio de los cuales la enfermedad eleva la temperatura corporal. Es claro además, que no todo proceso febril es dado por infección, ya que muchas entidades nosológicas no infecciosas, cursan con este signo clínico.

El proceso central de este fenómeno es la producción de una pequeña proteína aniónica conocida como pirógeno endógeno, producido por leucocitos polimorfonucleares, monocitos y en menor proporción por los eosinófilos. Además, los macrófagos tisulares (células de Kupffer, macrófagos peritoneales o pulmonares) producen pirógeno endógeno en presencia de leucopenia. Los linfocitos no producen esta proteína, pero a través de linfocinas, estimulan su producción en las células fagocíticas. El estímulo principal para la producción de pirógeno endógeno es la fagocitosis de sustancias extrañas (bacterias, virus, hongos) o sustancias tales como compuestos antígeno-anticuerpos, endotoxinas o enzimas bacterianas y hormonas, entre otras.

Esta proteína se forma a partir del estímulo de fagocitosis y tarda alrededor de 60 a 90 minutos para ser liberada en la sangre.

Ya en circulación, su acción la ejerce a nivel del hipotálamo anterior, en donde aumenta la producción de prostaglandinas, monoaminas y AMP_C. Estas sustancias a su vez aumentan la frecuencia de descarga aferente de las neuronas sensibles al frío. Estos impulsos atraviesan al hipotálamo posterior (Centro Vasomotor), en donde a través de nervios simpáticos ejercen dos acciones periféricas: aumentan el metabolismo (producción de calor: se eleva) y vasoconstricción periférica (pérdida de calor: disminuye), con un resultado global de elevación de la temperatura corporal.

Se puntualiza además la relación entre el pirógeno endógeno y la interleucina -1, como sustancia facilitadora en la producción de anticuerpos. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1984:5(2): 177-188].

INTRODUCCION

Por siglos, antes de la introducción del termómetro clínico por Wunderlich en 1868 (25), la fiebre era un signo bien reconocido de enfermedad. En los escritos de Hipócrates (400 AC) hay descripciones muy precisas del curso de la temperatura

☆ Presentado en el 1er. Curso de Actualización de Enfermedades Infecciosas en Medicina General, Febrero 1984, San José, Costa Rica.

* Cátedra de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica; Servicio de Infectología, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

corporal en la malaria, brucelosis y fiebre tifoidea. En esta última fiebre enteral, Hipócrates describe la elevación progresiva, la meseta de fiebre continua y la eventual caída de la fiebre. ¿Cómo se realizaron estas observaciones tan detalladas sin la ayuda del termómetro clínico? La única explicación aceptable es el reconocimiento de la innata capacidad clínica de Hipócrates.

No es sino hasta hace unas cuatro décadas, en que el mecanismo a través del cual la enfermedad causa elevación de la temperatura corporal, comenzó a ser estudiado. Estudios en animales de experimentación y en el hombre, han aclarado progresivamente los mecanismos fisiopatológicos de la fiebre (9).

El control de la temperatura corporal, dentro de los límites normales, se establece con base en dos eventos fisiológicos fundamentales: producción de calor y pérdida de calor. (Figura 1).

Cualquier factor que interfiera en estos dos elementos, modifica la temperatura corporal normal (3).

Asociados a estos dos puntos fundamentales, y como parte de un complejo y preciso mecanismo de regulación, se encuentran diversas estructuras anatómicas y sustancias orgánicas de muy diversa índole: receptores para frío y calor en la piel, glándulas sudoríparas, hipotálamo anterior y posterior; vasos sanguíneos, serotonina, bradiquinina, nor-epinefrina, calcio y prostaglandinas, sólo para nombrar algunas (13).

La fiebre no es sinónimo de infección, ya que muchas otras patologías acompañan el cuadro clínico de este signo (Cuadro 1): lesiones del sistema nervioso central, feocromocitoma, ictiosis, linfomas, Enfermedad de Addison, adenocarcinomas, enfermedades colágeno-vasculares, entre otros (17, 19, 23).

Es cierto además que, con raras excepciones o por causas muy específicas, todos los procesos infecciosos en algún momento de su evolución presentan fiebre (9, 17,19, 23).

El punto común en el cual convergen estas diferentes etiologías infecciosas y no infecciosas, es la producción de una proteína aniónica pequeña llamada PIROGENO ENDOGENO (P.E.), descrita por primera vez por Atkins y Wood en 1955 (1), de la que se enumeran algunas características en el Cuadro 2 (4, 5, 6).

La producción de P.E. es estimulado también por los microorganismos, complejos antígeno-anticuerpo, drogas, polinucleótidos, exotoxinas, hormonas y otros (1, 4, 5). El punto fundamental en la fisiopatología de la fiebre parece muy claro: la producción de P.E., cualquiera que sea la noxa o sustancia desencadenante del proceso febril (1, 5).

Sheagren, Wolff, Bodel y Atkins en 1966 (4, 5, 6, 21), demostraron la producción de P.E. en los leucocitos humanos; en un principio se creyó que la única fuente de P. en el humano, eran los leucocitos polimorfonucleares; estudios posteriores (5, 8, 9) revelaron que los monocitos y eosinófilos producen 40 veces más P.E. que los polimorfonucleares.

El estímulo principal para la producción de P.E. por las células fagocíticas circulantes o tisulares (células de Kupffer en el hígado, macrófagos peritoneales o pulmonares, y otras es la fagocitosis de microorganismos o sustancias de diversa estructura, como las anotadas anteriormente (1, 5, 7).

Existe suficiente evidencia en la actualidad que demuestra la incapacidad de los linfocitos humanos para producir P.E., aunque juegan un papel muy importante en el mecanismo por el cual los antígenos producen fiebre en un huésped previamente sensibilizado (9, 17, 20).

Estudios animales (7) han demostrado que linfocitos previamente sensibilizados reaccionan con antígenos y liberan una LINFOQUINA, que estimula la producción de P.E. en los neutrófilos y macrófagos de animales no sensibilizados. (Figura 2).

Si se administra pirógeno exógeno experimentalmente en el humano, hay un intervalo de tiempo antes del inicio de la fiebre, que corresponde al tiempo transcurrido entre la fagocitosis, estimulación y síntesis de pirógeno endógeno, que no se encuentra preformado en los fagocitos. El promedio de tiempo es de 60 a 90 minutos. (Figura 2) (1, 4, 5, 9).

El pirógeno endógeno humano es una pequeña proteína aniónica con un peso molecular de 15.000 daltons, que se produce como un trímero con un peso de 45.000 daltons. Esta proteína produce fiebre a concentraciones tan bajas como 30 ng (9, 16).

El pirógeno endógeno humano produce elevación de la temperatura en conejos, ratones, lagartos y monos, por lo que se establece que no es especie-específico (4, 9, 18). La carencia de especificidad de especie del P.E., se explicaría en base a que es una molécula proteína fundamental que tiene sus receptores específicos cerca o en el centro termorregulador de muchas especies diferentes de animales (5, 9).

En el hipotálamo anterior, en la región preóptica, se encuentra un conglomerado de neuronas termosensibles, sensibles al P.E., que controlan la temperatura corporal normal así como el inicio del fenómeno febril; esta zona se conoce como el centro termorregulador principal (C.T.P.), ya que a nivel de la médula, peritoneo y grandes vasos sanguíneos, se encuentran neuronas que son importantes en la regulación de la temperatura corporal (centros termorreguladores accesorios). Estos centros funcionan como recopiladores de información, que luego es transmitida al C.T.P., para su procesamiento y eventuales cambios en la regulación de la temperatura (12, 13, 22).

Estas neuronas termosensibles (especialmente las sensibles al frío), mantienen una frecuencia normal de "disparo" (estímulos eferentes); esta frecuencia es la que en última instancia controla la temperatura corporal (9, 17).

El P.E. liberado en la circulación por los macrófagos, llega al centro termorregulador principal uniéndose a receptores específicos, induciendo en la síntesis de prostaglandinas de la serie E (E_1 - E_2) en el hipotálamo anterior. El importante papel de las prostaglandinas en la producción de fiebre, ha sido demostrado en muchos trabajos (11, 17). Los mecanismos específicos en los que actúan las prostaglandinas no han sido aún adecuadamente establecidos, pero pareciera que se comportan como neurotransmisores, estimulando la producción de monoaminas y AMP cíclico, que a su vez aumentan la frecuencia de disparo de las neuronas del C.T.P. (neuronas sensibles al frío). (Figura 3) (9, 14, 17).

Este aumento en la frecuencia de disparo de impulsos eferentes, es conducida por sinapsis colinérgicas desde el hipotálamo anterior al hipotálamo posterior. En el hipotálamo posterior se encuentra el centro vasomotor, desde el cual y a través de nervios simpáticos se producen dos efectos periféricos importantes: (9, 10, 12, 14, 17, 19) (Figura 4).

1. Aumento franco del metabolismo (aumento producción de calor endógeno).
2. Vasoconstricción periférica (disminución importante de la pérdida calórica por radiación).

La suma de estos dos efectos es un aumento de la temperatura corporal, dando origen al fenómeno febril.

La aspirina, las drogas anti-inflamatorias no esteroideas y los glucocorticoides, producen disminución de la temperatura corporal por bloqueo de la producción de prostaglandinas a nivel del C.T.P. en el hipotálamo anterior (10, 24), sin interferir con la producción de P.E. a nivel de los macrófagos.

Al pirógeno endógeno se le han encontrado, en los últimos años, algunas otras actividades biológicas. Su estructura parece ser idéntica al factor activador de los linfocitos (ahora llamado interleucina-1); y tiene relación con un aumento en la producción de anticuerpos, a través de un efecto temprano sobre los linfocitos T facilitadores, ayudado además por un medio ambiente celular, con una temperatura más alta secundario a la presencia de fiebre (2); estos dos factores aceleran y aumentan en forma cuantitativa la producción de inmunoglobulinas.

Quedan aún muchas interrogantes que responder en este apasionante campo de la fiebre; probablemente en los próximos años se aclaren muchas de ellas, pero de seguro el espíritu de investigación humano nos conducirá hacia nuevas dudas y preguntas que debemos contestamos.

ABSTRACT

A brief review of the pathogenesis of fever is presented. The important role of the endogenous pyrogen in this complicated mechanism is stressed, with emphasis in its production, sites of action and the new relationships with the host's defense mechanisms.

FIGURA 1

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE

CONTROL DE LA TEMPERATURA CORPORAL NORMAL

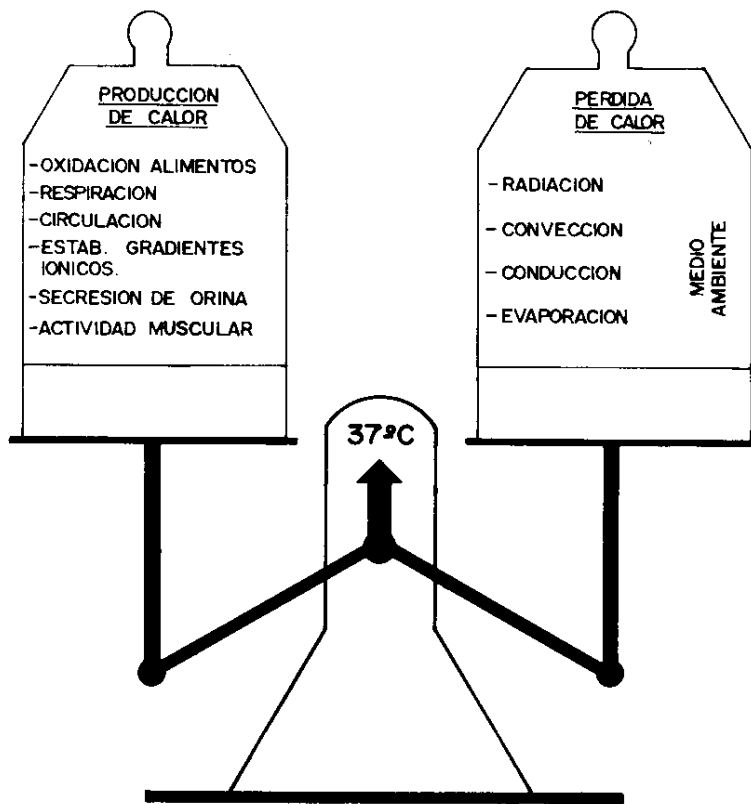


FIGURA 2

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE

PRODUCCION DE PIROGENO ENDOGENO

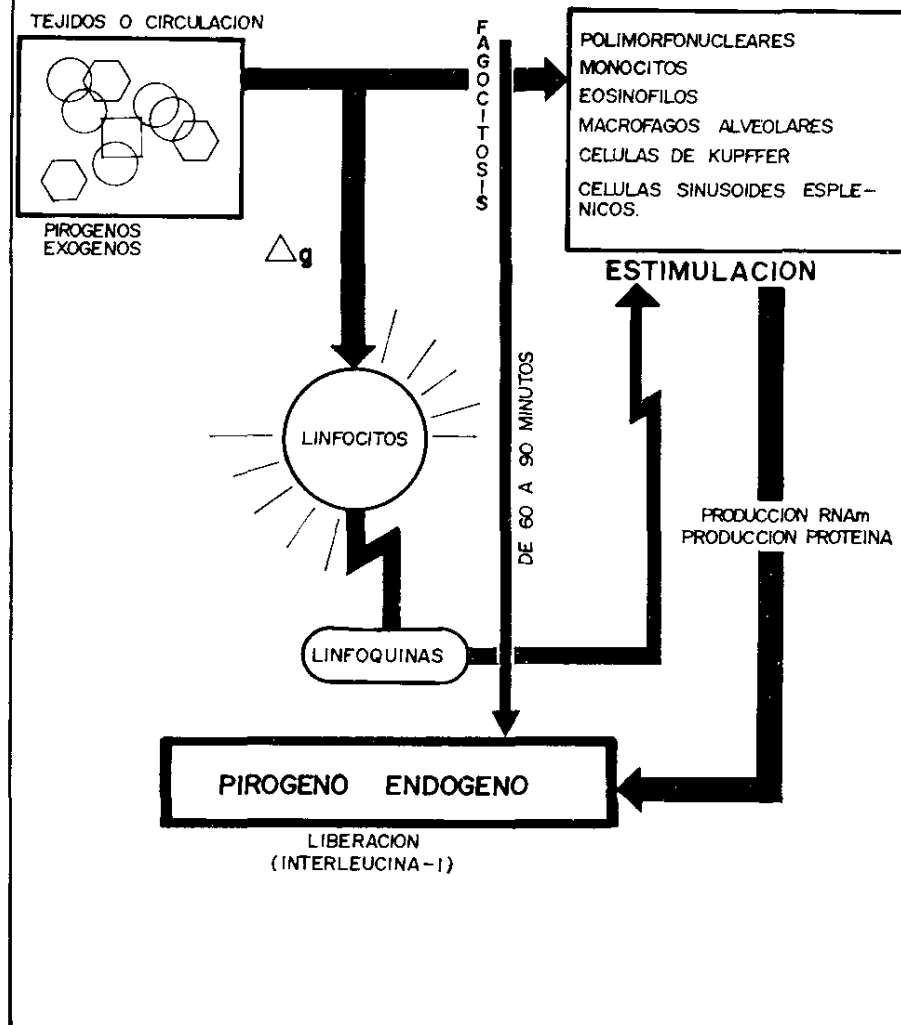


FIGURA 3

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE

ACCION PIROGENO ENDOGENO

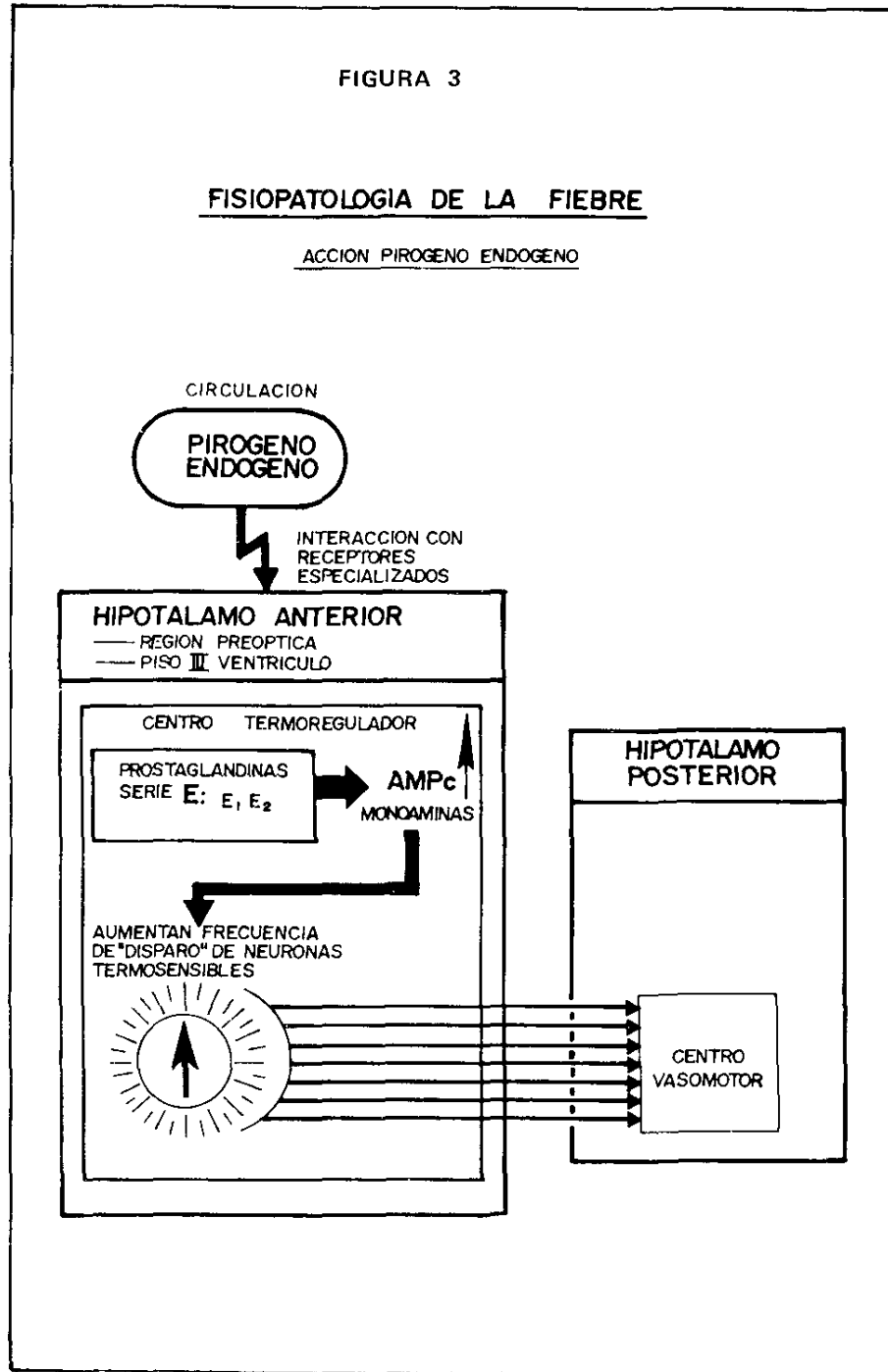
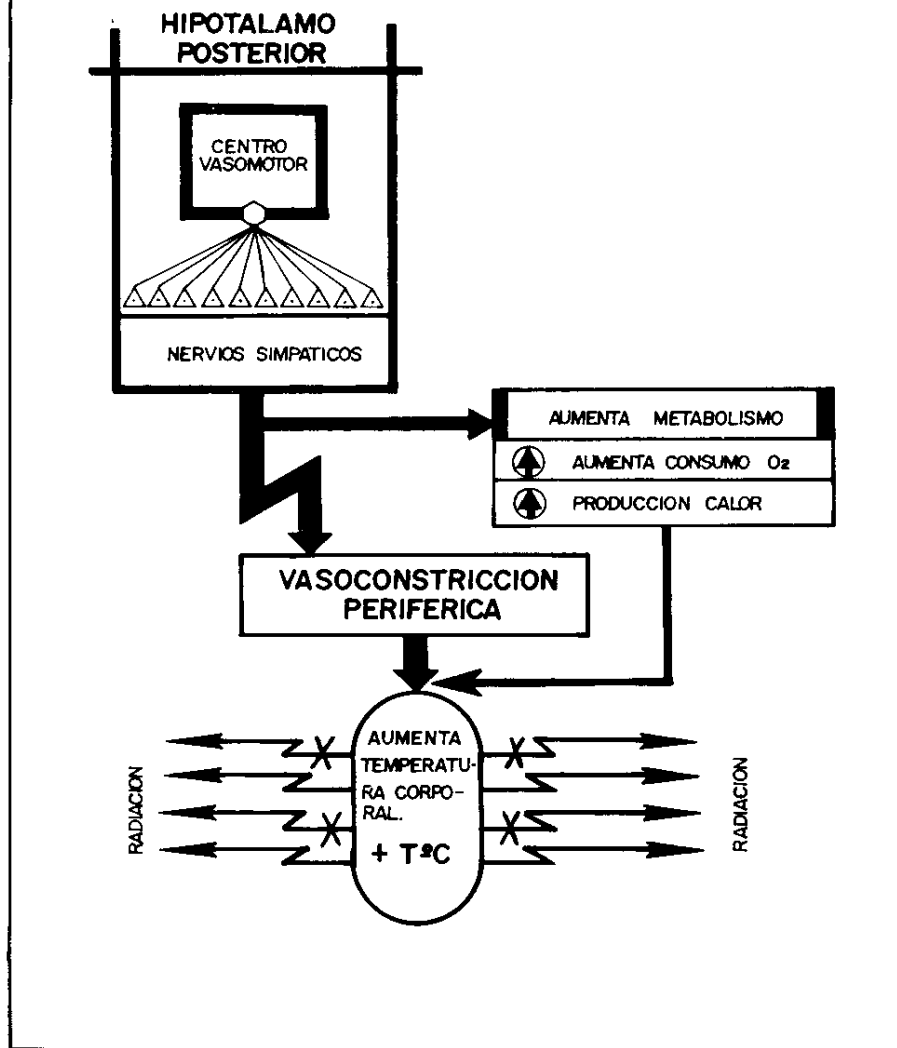


FIGURA 4

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE

ACCION PIROGENO ENDOGENO



CUADRO 1

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE

ETIOLOGIA

A - CAUSAS NO INFECCIOSAS

- LESIONES S.N.C.
- FEOCROMOCITOMA
- TIROTOXICOSIS
- ENFERMEDAD DE ADDISON
- ICTIOSIS
- LINFOMAS
- ENFERMEDAD COLAGENO-VASCULARES

B - CAUSAS INFECCIOSAS

- ENFERMEDADES BACTERIANAS
- ENFERMEDADES VIRALES
- ENFERMEDADES MICOTICAS
- ENFERMEDADES PARASITARIAS

CUADRO 2

FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE
PIROGENO ENDOGENO

- ≡ PROTEINA ANIONICA PEQUEÑA
- ≡ DOS FRACCIONES :
 - a) 15.000 Daltons
 - b) 45.000 Daltons (TRIMERO)
- ≡ DESTRUIDA POR CALOR (20° a 70°C), TRIPSINA O PRONASA.
- ≡ NO ES ORDEN, CLASE O ESPECIE ESPECIFICO.
- ≡ PRODUCE FIEBRE A CONCENTRACIONES MUY BAJAS. (< 30 ng)

BIBLIOGRAFIA

1. Atkins, E.; Wood, W.B. Jr.: Studies on the pathogenesis of fever. II. Identification of an endogenous pyrogen in the blood stream following the injection of typhoid vaccina. *J. Exp. Med.* 1955; 102:499-516.
2. Atkins, E.: Fever. New perspectives on an old phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 308:958-959.
3. Benzinger, T.H.: Heat regulation-Homeostasis of central temperature in man. *Physiol. Rev.*, 1959; 49: 671.
4. Bodel, P.; Atkins, E.: Human leukocyte pyrogen producing fever in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966;121:943-946.
5. Bodel, P.: Studies on the mechanism of endogenous pyrogen production. III. Human Blood monocytes. *J. Exp. Med.*, 1974; 140:954-965.
6. Bodel, P.; Miller, H.: Pyrogen from mouse macrophages causes fever in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*; 1976; 151:93-96.
7. Chao, P.; Francis, L.; Atkins, E.: The release of an endogenous pyrogen from guinea pig leukocytes in vitro: A new model for investigating the role of lymphocytes in fevers induced by antigen in hosts with delayed hypersensitivity. *J. Exp. Med.*, 1977; 145:1288-1298.
8. Dinarello, C.A.; Goldin, N.P.; Wolff, S.M.: Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens. *J. Exp. Med.*, 1974; 139:1369-1381.
9. Dinarello, C.; Wolff, S.: Pathogenesis of fever in man. *N. Engl. J. Med.*, 1978; 298:607-611.
10. Fauci, A.S.; Dale, D.C.; Balow, J.E.: Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Intern. Med* 1976; 84:304-315.
11. Feldberg, W.; Saxena, P.N.: Fever produced by prostaglandin E₁. *J. Physiol.*, 1971; 217:547-556.
12. Hellon, R.F.: Monoamines, pyrogens and cations: their actions on central control of body temperature. *Pharmacol. Rev.*, 1974; 26:289-321.
13. Hensel, H.: Neural processes in thermoregulation. *Physiol. Rev.* 1973; 53:948.
14. Jampel, H.D.; Duff, G.W.; Gershon, R.K.; Fever and inmuno regulation. II. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral inmune response. *J. Exp. Med*; 1983; 152:86-88.
15. Milton, A.S.; Wendlandt, S.: Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits. *J. Physiol.*, 1971; 218:325-336.
16. Murphy, P.A.; Chesney, P. J.; Wood, W.B. Jr.: Further purification of rabbit leukocyte pyrogen. *J. Lab. Clin. Med.*, 1974;83:310-322.
17. Murphy, P.A.: Temperature regulation and the pathogenesis of fever, IN: Mandell, G.L; Douglas, R.G.; Bennett, J.E. *Principles and practice of Infectious Diseases*, Wiley Medical Publication, First edition, 1979; 399-407.
18. Perlow, M.; Dinarello, C.A.; Wolff, S.M.: A primate model for the study of human fever. *J. Infect Dis.*, 1975;132:157-164.

19. Petersdorf, R.G.: Chills and fever, IN: Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Book Company, Ninth Edition, 1980; 59-68.
20. Roberts, N.J. Jr.: Temperature and host defense. *Microbiol Rev.*, 1979; 43:241-259.
21. Sheagren, J.N.; Wolff, S.M.: Demonstration of endogenous pyrogen in afebrile rabbits. *Nature*, 1966; 210:549-540.
22. Simon, E.; Temperature regulation: The spinal cord as a site of extra-hypothalamic thermoregulator functions. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1974; 71:1-3.
23. Verdain, H.B.: Fever of unknown origin in Manual of Clinical Problems in Internal Medicine. Little, Brown and Co. Third Edition, 1983; 459-463.
24. Willies, G.H.; Woolf, C.J.; Rosendorff, C.: The effect of sodium salicylate on dibutyryl cyclic AMP fever in the conscious rabbits. *Neuropharmacology*, 1976; 15:9-10.
25. Wunderlich, C.A.: *On the temperature in diseases: A Manual of Medical Thermometry*. London: The New Sydenham Society, 1871. Tomado de: Atkins, E. Fever, New Perspectives on an old phenomenon. *N. Eng. J. Med.* 1983; 308:958-959.