

# Algunas claves ocultas sobre la fiebre

por María Luisa Ojeda  
Farmacéutica

El artículo que sigue a continuación ha sido escrito por María Luisa Ojeda Murillo, joven farmacéutica sevillana que ha merecido el premio Cinfa 2002 que concede la Real Academia Nacional de Farmacia por su investigación "Acción de la procalcitonina a nivel central sobre la temperatura corporal y fiebre". El trabajo ha sido dirigido por Javier Miñano y Eva Tavares en la Unidad de Investigación del Hospital de Valme.

Nunca a lo largo de la historia, el incremento de la temperatura corporal ha pasado desapercibido para el hombre. En la antigüedad, el calor animal era un signo de fuerza y energía especial, por ello las culturas ancestrales establecieron una relación directa entre el estado de salud de las personas y su capacidad para mantener el calor ante los diferentes cambios climáticos. Así, la fiebre era considerada una reacción protectora y un signo beneficioso para el huésped. Sin embargo, a finales del siglo XIX, este concepto empieza a cambiar. Fue Liebermeister quien defendió que un nivel demasiado elevado de termorregulación era perjudicial si se mantenía durante mucho tiempo, mientras que las fiebres moderadas y de corta duración eran beneficiosas.

Aunque la fiebre no constituye el único signo presente en los procesos infecciosos, es probablemente el signo más manifiesto y mejor conocido de la infección a nivel médico y popular. A pesar de originar un considerable costo metabólico para el individuo, asociado a un incremento de las demandas de oxígeno que conlleva un riesgo potencial de producir daños neurológicos, es una **reacción de defensa** de nuestro organismo. Mediante este mecanismo, el huésped aumenta la respuesta inflamatoria y la función del sistema inmunológico

frente a la infección, reduciendo al mismo tiempo la replicación de los microorganismos.

La fiebre, se define como la elevación de la temperatura corporal por encima de los límites normales con conservación de los mecanismos reguladores. Este incremento genera simultáneamente un aumento en la producción de calor y una disminución de las pérdidas caloríficas. Las causas que pueden determinarlas son múltiples, aunque su mayoría la constituyen las infecciones bacterianas, virales, parasitarias o micóticas.

A pesar de ser un proceso que nos acompaña durante toda nuestra vida y de ser una defensa de importancia vital, aún no se conoce con exactitud el eslabón final de la cadena de producción de la fiebre y por ello muchos grupos de investigación dedican su tiempo a intentar aclarar las dudas que se presentan en este sentido. Así, al día de hoy, el mecanismo de producción de la fiebre aceptado se basa en la existencia de un centro termorregulador del organismo localizado en el área preóptica del hipotálamo anterior (PO/HA). El PO/HA actúa como un "termostato" que armoniza la producción y eliminación de calor mediante un sistema de retroalimentación (feed-back) negativa, manteniendo, de este modo, una temperatura central



próxima a los 37° C. Cuando el "termostato" se desajusta (debido a algún proceso patológico) y reconoce como temperatura normal valores superiores a 37°C aparece la fiebre.

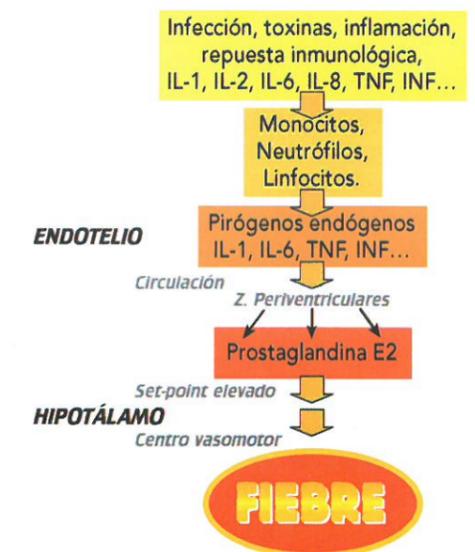
Este mecanismo es estimulado por unas sustancias circulantes denominadas pirógenos (literalmente "productores de fuego"). Los procedentes de fuera del organismo, **pirógenos exógenos**, están constituidos por diversos y complejos agentes, tales como bacterias, sus endotoxinas, virus, hongos, protozoos, reacciones inmunológicas, tumores y fármacos entre otros. Éstos provocan en el huésped la producción de unas sustancias mediadoras de naturaleza proteica, denominados **pirógenos endógenos (PE)**. Los PE son liberados a la sangre por los monocitos, neutrófilos y macrófagos. Entre los PE que son capaces de determinar una reacción febril destacan: interleucina-1a y b (IL-1a, IL-1b), IL-6 (sólo produce fiebre por vía central), interferón a (INFa), factor de necrosis tumoral a (TNFa) y proteína inflamatoria de los macrófagos-1 b(MIP-1b). Todos ellos median el paso inicial en la inducción de fiebre, a través de la activación de fosfolipasas y posterior liberación de ácido araquidónico, con la consiguiente síntesis de prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) por las células endoteliales de los vasos cerebrales próximos al PO/HA. El PE no sólo induce la elevación de la temperatura corporal, sino que posee múltiples propiedades biológicas y es un notable estimulador del sistema inmune. Se sabe que el transporte humoral no es el único que siguen los PE para llegar al cerebro. También las aferencias vagales participan en dicho transporte. Además, se piensa que los PE encontrados en hipotálamo no derivan de la sangre, sino que se sintetizan en el cerebro y son reflejo de lo que acontece con ésta en la periferia.

Así, en la génesis de la fiebre participan una serie de acontecimientos interdependientes, posiblemente sujetos a mecanismos de retrocontrol negativo,

en el que se incluyen los siguientes pasos:

- 1) Activación de los monocitos, neutrófilos, linfocitos y otras células por estímulos **infecciosos, tóxicos, inflamatorios y/o inmunológicos (pirógenos exógenos)**.
- 2) Formación y liberación a la circulación de pirógenos endógenos como IL-1, TNF, IFN, IL-6, etc. Interacción de estas sustancias con lugares específicos localizados alrededor de los ventrículos cerebrales (zonas periventriculares).
- 3) Estímulo de la síntesis y liberación de prostaglandinas (PGs), fundamentalmente PGE<sub>2</sub>, en la pared anterior del tercer ventrículo (3V) y en el PO/HA.
- 4) Activación de las neuronas termorreguladoras hipotálamicas que desencadenan en última instancia un incremento de la temperatura corporal.

## ESQUEMA DE LA PRODUCCIÓN DE LA FIEBRE



A pesar de todos estos conocimientos, aún no se han establecido de forma precisa los últimos pasos que desencadenan la fiebre, lo que ha originado grandes discrepancias al considerar tanto el gran número de sustancias y áreas centrales involucradas, como las propiedades moleculares de los mediadores implicados y los mecanismos por los cuales se asume, que alcanzan y actúan a nivel central.