



## ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

# Proceso fisiológico y molecular del síndrome febril

M. Almazán Ávila\*

Pregrado de la Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

### PALABRAS CLAVE

Fiebre; Síndrome febril;  
Termorregulación;  
Termostato hipotalámico;  
Respuesta inmune;  
Fármacos antipiréticos.

**Resumen** Siendo el síndrome febril una respuesta agresiva para ambos agente infeccioso y hospedero, muchas veces se ha cuestionado si realmente la aparición de este síntoma es benéfica para el organismo humano, sin embargo, es un mecanismo de defensa que ha persistido a lo largo de la evolución como parte de la respuesta inmunológica, lo cual demuestra que efectivamente es un proceso que ha sido útil en la lucha del ser humano contra los agentes biológico-infecciosos de su medio. ¿Pero, cómo se lleva a cabo éste proceso fisiológico? Normalmente el hipotálamo funciona como un termostato que mantiene al organismo a una temperatura de 37°C, la cual es idónea para poder llevar a cabo óptimamente sus funciones fisiológicas. Sin embargo, cuando el sistema inmune detecta la entrada de un agente infeccioso, éste actúa en colaboración con el hipotálamo y con una serie de moléculas y receptores que en conjunto se encargan de provocar una reacción febril, buscando así inhibir la proliferación de los microorganismos y a su vez promover la producción de inmunoglobulinas que sean capaces de confrontar y erradicar al agente patógeno. Cabe mencionar que la reacción febril no incluye solamente el aumento de la temperatura corporal, sino que viene de la mano con la activación de algunos mecanismos secundarios tales como los escalofríos y la vasoconstricción o vasodilatación cutánea, cuyo único y final objetivo será reajustar la temperatura a su intervalo normal.

### KEYWORDS

Fever; Febrile Syndrome;  
Thermoregulation;  
Hypothalamic thermostat; Immune response; Antipyretic drugs.

### Physiological and molecular process of the febrile syndrome

**Abstract** The febrile syndrome being an aggressive response to both the infectious agent and host, has often been questioned whether the appearance of this symptom is beneficial to the human body, however, it is a defense mechanism which has persisted throughout evolution as part of the immune response, demonstrating that it is indeed a process that has been useful in the struggle of human beings against biological-infectious agents of their environment. But how is this physiological process performed? Normally the hypothalamus works as a thermostat which

\*Autor para correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del estado de México. Privada de Castillo de Chapultepec, No. 103 Fraccionamiento Niños Héroes, San Mateo Oxtotitlán. C.P. 50100, Toluca, México. Correo electrónico: marco\_almazan@live.com.mx

maintains the body at a temperature of 37°C, which is optimally suited to perform its physiological functions. However, when the immune system detects the entry of an infectious agent, it acts in collaboration with the hypothalamus and with a number of molecules and receptors which together are responsible for causing a febrile reaction, in order to inhibit the growth of microorganisms and at the same time to promote the production of immunoglobulins that are able to confront and eradicate the pathogen. It is noteworthy that the febrile reaction does not only include the increase of body temperature, but it goes hand in hand with the activation of some secondary mechanisms such as shivering and cutaneous vasoconstriction or vasodilation whose sole and ultimate objective will be to readjust the temperature to its normal range.

## Introducción

Las condiciones ambientales que se encuentran en función del área geográfica, la posición del sol durante día, el clima y la estación del año, colocan ante a una constante amenaza la estabilidad térmica de nuestro organismo en todo momento, debido a que el cuerpo humano tiende a ganar calor del medio o a perderlo (mediante la excreción de agua por los sistemas renal y urinario, la sudoración, las pérdidas insensibles como la evaporación de agua por las vías respiratorias, etc.). Sin embargo, el ser humano está dotado de una estructura cerebral denominada hipotálamo, quien se encarga de monitorear y regular de manera constante la temperatura corporal, activando los mecanismos de pérdida o ganancia de calor (según sea el caso apropiado) para lograr la adaptación al clima o estado del tiempo de nuestro ambiente.

De esta forma y ante un incremento externo de temperatura, el hipotálamo inicia respuestas destinadas a perder calor (aumento de la transpiración, vasodilatación cutánea, etc.) y promueve cambios conductuales (evitar el esfuerzo muscular fatigante, buscar un lugar fresco, etc.). En sentido inverso, la disminución de la temperatura del medio propicia la irradiación de calor desde nuestro cuerpo hacia el exterior, para así disminuir la temperatura central y activar mecanismos que evitan la pérdida de calor (vasoconstricción, piloerección, etc.) y que aumentan su producción (trabajo muscular, escalofríos, etc.) y cambios conductuales (buscar abrigo y refugio).

La importancia de esta termorregulación se evidencia en la hipertermia y el síndrome febril, popularmente conocido como fiebre.

## Preámbulo

Los seres humanos contamos con un organismo homeotermo, esto significa que tratamos de mantener la temperatura de nuestra sangre lo más cercana posible a los 37°C, la cual contribuye al trabajo óptimo de nuestros sistemas enzimáticos<sup>1</sup>.

El cuerpo humano, en respuesta a la invasión de un agente biológico, puede responder con un síntoma muy característico de algunas patologías y que actúa elevando la temperatura del organismo, este síntoma es conocido popularmente como fiebre, y no debe confundirse con la "hipertermia".

La hipertermia se define como el aumento de temperatura por encima de los 37°C y la fiebre como el incremento de temperatura por encima de los 38°C, que se acompaña por síntomas característicos (dolores musculares, cefaleas, etc.)<sup>1</sup>.

## Concepto

El síndrome febril es producto de un cambio de valor del termostato hipotalámico que se debe a productos bacterianos o algunas citocinas que activan mecanismos de ganancia de calor<sup>1</sup>. Esta definición abarca palabras clave tales como *termostato* hipotalámico, productos bacterianos e incluso hace referencia a las citocinas (las cuales serán descritas más adelante), sin embargo, hace falta mencionar algunos otros puntos que sin duda alguna, son de suma importancia al considerar a la fiebre o síndrome febril como una elevación de la temperatura nuclear del organismo regulada por el hipotálamo, la cual representa un mecanismo adaptativo que puede producir efectos adversos y que aumenta la supervivencia frente a las infecciones<sup>2</sup>.

## Función

Hasta ahora no se ha definido con certeza si la fiebre es o no beneficiosa para el organismo, sin embargo se ha establecido que probablemente lo sea, ya que este mecanismo ha evolucionado y persistido como respuesta ante infecciones y otras enfermedades<sup>3</sup>.

La razón de ser del síndrome febril se establece a partir de que muchos microorganismos proliferan mejor dentro de límites relativamente estrechos de la temperatura y al presentarse un aumento de ésta, su proliferación queda inhibida. Además, al aumentar la temperatura corporal se incrementa la producción de anticuerpos<sup>3</sup>. Es importante hacer hincapié en esta última función del síndrome febril, debido a que uno de los efectos beneficiosos es definitivamente el aumento proliferativo de las citocinas sobre los linfocitos T<sup>2</sup>. En el caso de la hipertermia, se sabe que esta reacción es capaz de lentificar la proliferación de algunos tumores<sup>3</sup>.

## Etiología

El síndrome febril es un signo de enfermedad, en el cual los termorreguladores se comportan como si tuvieran que ajustarse a un nivel mayor que el normal para poder conservar la "correcta" temperatura corporal y ésta reacción puede deberse a alteraciones del propio encéfalo, sin embargo, la causalidad también puede establecerse a partir de la presencia de sustancias tóxicas (proteínas, productos de descomposición de proteínas, toxinas lipopolisacáridas) denominadas pirógenos, los cuales al desprenderse de la membrana de la célula bacteriana, pueden incidir en los

centros termorreguladores al incrementar el punto de ajuste (set point) del termostato hipotalámico<sup>3,4</sup>.

El termostato hipotalámico está normalmente programado a la temperatura de 37°C, y debido a la acción de las citocinas (pequeños péptidos producidos por las células del sistema inmunitario o por el sistema nervioso central, que actúan en respuesta a una infección) es reprogramado a una temperatura superior. En consecuencia, el organismo debe producir más calor o perder menos para ajustarse a la nueva programación del termostato, aumentando así la temperatura corporal, la cual se mantiene elevada hasta que desaparecen del plasma dichas citocinas causantes de la fiebre<sup>2</sup>.

En este proceso de adecuación de la temperatura, son los receptores térmicos los que se encargan de enviar señales al resto del organismo informando de esta manera que la temperatura real se encuentra por debajo del punto “reajustado”, lo que activa a los mecanismos termógenos, quienes a su vez suelen originar sensaciones de frío por vasoconstricción cutánea y, a veces, escalofríos suficientes para que el cuerpo comience a generar movimiento, es decir, a temblar; sin embargo, hay que recordar que la naturaleza de esta respuesta va estrechamente relacionada con la temperatura del ambiente<sup>3</sup>.

El siguiente eslabón de la cadena consiste en las toxinas que son generadas por bacterias, tales como las endotoxinas, las cuales actúan a nivel del sistema inmunológico, específicamente en los monocitos, macrófagos y células de Kupffer, con el fin de producir citocinas que desempeñan el papel de pirógenos endógenos (EP), los cuales son definidos más adelante. Al ser polipéptidos, es poco probable que las citocinas atraviesen la barrera hematoencefálica hacia el cerebro. En vez de ello, actúan en el Órgano Vascular de la Lámina Terminal (OVL<sup>T</sup>)<sup>3</sup>.

## Reacción febril

Se sabe que cuando es incrementado el punto de ajuste del centro hipotalámico termorregulador más allá de su valor normal, entran en juego todos los mecanismos de aumento de la temperatura corporal<sup>4</sup>, los cuales son mencionados a continuación.

## Participación del Sistema Inmunitario

Cuando los tejidos o la sangre son invadidos por bacterias, se produce su descomposición ya que los leucocitos (en la sangre), los macrófagos (en tejidos) y los linfocitos granulocitos asesinos se encargan de fagocitarlas<sup>4</sup>. Posteriormente, las células del sistema inmunitario, principalmente los macrófagos, producen citocinas<sup>2</sup>, las cuales consisten en moléculas de señalización de péptidos que intervienen en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas<sup>4</sup>.

Una de las citocinas más importantes para provocar fiebre es la Interleucina 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), también denominada pirógeno leucocitario o EP, la cual actúa sobre el endotelio capilar del ya mencionado OVL<sup>T</sup>, el cual está situado en la pared del III ventrículo. Es importante mencionar que el OVL<sup>T</sup> se encuentra desprovisto de la barrera hematoencefálica, permitiendo así que la IL-1 $\alpha$  sea capaz de alcanzar el hipotálamo<sup>2-4</sup>.

Posteriormente las citocinas, tras haber llegado a dicho órgano, provocan la liberación de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>),

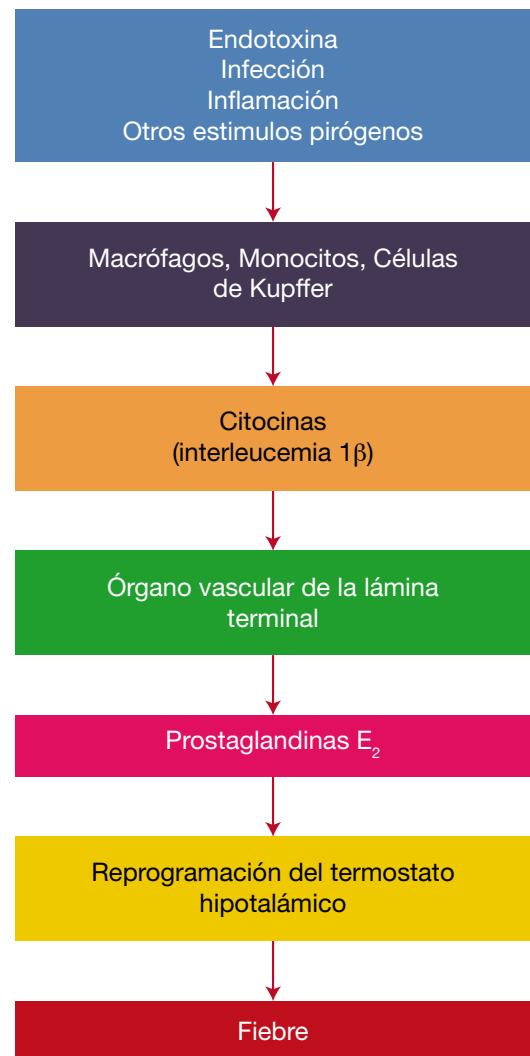
quien a su vez actúa sobre cuatro subtipos de receptores como son EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> y EP<sub>4</sub>, en el termostato hipotalámico “reprogramándolo” a una temperatura superior (fig. 1) y causando finalmente el síndrome febril<sup>2-4</sup>.

Otro proceso mediante el cual se desencadena la reacción febril es aquél que refiere al ligando RANKL y su receptor RANK, quienes se expresan en neuronas relacionadas con la termorregulación<sup>2</sup>.

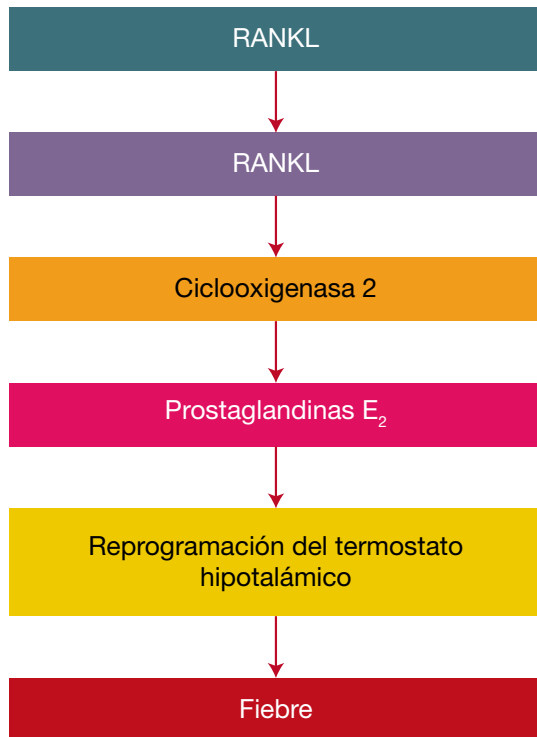
De manera simple, RANKL se encarga de inducir la ciclooxigenasa 2, necesaria para la síntesis de prostaglandinas inductoras de la fiebre<sup>2</sup> (fig. 2).

## Escalofríos

Ya que la temperatura corporal tarda varias horas en alcanzar su nuevo punto de ajuste (set point) cuando éste es modificado desde su valor normal hasta otro superior<sup>4</sup>, se afirma que la termogénesis por escalofríos es inducida por el hipotálamo mediante el sistema motor somático, sobre cuyos núcleos en el tallo encefálico se proyecta el hipotálamo caudal<sup>1</sup>.



**Figura 1** Participación del sistema inmunitario en la reacción febril



**Figura 2** Participación del sistema RANKL - RANK - COX-2 en la reacción febril

Considerando que la temperatura de la sangre en ese momento es menor que el punto de ajuste, se inician las respuestas habituales para elevar la temperatura corporal. Durante este período, la persona sufre escalofríos y siente una frialdad extrema, aunque la temperatura de su cuerpo sea incluso mayor de la normal. La piel se torna fría por la vasoconstricción y se inicia una “tirota”. Finalmente los escalofríos continúan hasta que la temperatura corporal se ajusta al punto hipotalámico y hasta entonces la persona deja de tener escalofríos y no siente ni frío ni calor<sup>4</sup>.

### Vasoconstricción y vasodilatación cutánea

Si los vasos cutáneos se encuentran dilatados cuando la fiebre aparece, se presenta vasoconstricción. En cambio, si hay vasoconstricción preexistente, se desencadenan contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura esquelética. Es importante destacar que es durante esta fase cuando se presenta el aumento de temperatura y se experimenta una sensación subjetiva de pérdida de calor cuya respuesta consiste en un cambio conductual (abrigarse frente al frío)<sup>2</sup>.

Finalmente, cuando se ha logrado alcanzar la nueva temperatura programada, se llega a un equilibrio entre la producción y la pérdida de calor. La vasodilatación cutánea en esta fase produce sensación de calor. Por último, cuando desaparecen las citocinas circulantes, el termostato hipotalámico recupera la programación normal y ajusta los mecanismos efectores a la temperatura de 37 °C<sup>2</sup>.

### Antipiréticos

Recordando cómo actúan los pirógenos, si la síntesis de prostaglandinas (llevada a cabo por las citocinas) es interrumpida con algún fármaco, la fiebre debe desaparecer o al menos disminuir. Tal es el caso del ácido acetilsalicílico, quien inhibe la formación de dichas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Entonces, los medicamentos que disminuyen la fiebre se denominan antipiréticos<sup>4</sup>.

### Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de interés.

### Bibliografía

1. Dvorkin M, Cardinali D, Iermoli R, directores. *Best & Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 14ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010:102-110.
2. Mezquita C, Mezquita J, Mezquita B, Mezquita P. *Fisiología Médica: del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico*. España, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011:208-216.
3. Ganong W. *Fisiología Médica*. 23ª ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2010:439-445.
4. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 12ª ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2010:320-332.