

Fiebre

La *fiebre*, o *pirexia*, describe la elevación de la temperatura corporal que se debe a un desplazamiento del punto de referencia térmico del centro termorregulador del hipotálamo hacia valores superiores. La modificación de la temperatura es una de las respuestas fisiológicas más frecuentes que deben vigilarse durante la enfermedad.

PUNTOS CLAVE

FIEBRE

- La fiebre representa un incremento de la temperatura corporal secundario a una elevación del valor de referencia del centro termostático del hipotálamo inducida por las citocinas.
- La fiebre es una respuesta inespecífica mediada por pirógenos endógenos liberados de las células del hospedero en respuesta a trastornos infecciosos o de otros tipos.

Mecanismos

Muchas proteínas, productos de degradación de proteínas y ciertas sustancias distintas liberadas de las membranas celulares de las bacterias pueden ocasionar un cambio en el valor de referencia térmico y elevarlo. La fiebre se resuelve cuando la alteración que generó el incremento del valor de referencia se elimina. Las fiebres que son reguladas por el hipotálamo no suelen ser superiores a 41 °C, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de seguridad termostático. Las temperaturas que superan ese nivel suelen ser resultado de una actividad sobrepuesta, como convulsiones, estados hipertérmicos o disfunción directa del centro de control de la temperatura.

Los *pirógenos* son sustancias exógenas o endógenas que causan fiebre. Los *pirógenos exógenos* provienen del exterior del organismo e incluyen sustancias como productos bacterianos, toxinas bacterianas o microorganismos completos. Los pirógenos exógenos inducen a las células del hospedero a producir mediadores generadores de fiebre, que se conocen como *pirógenos endógenos*. Cuando las bacterias o los productos de su degradación se encuentran en la sangre o los tejidos, las células fagocíticas del sistema inmunitario las ingieren. Estas células fagocíticas digieren los productos bacterianos y luego liberan citocinas pirógenas, en particular interleucina-1 (IL-1), interleucina -6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (FNT- α), hacia la sangre para transportarlas hacia el hipotálamo, donde ejercen su acción³. Estas citocinas inducen la prostaglandina E₂ (PGE₂ del ácido araquidónico (un ácido graso de la membrana). Existe la), que es un metabolito hipótesis de que cuando la interleucina (IL-1B) interactúa con las células endoteliales de la barrera hematoencefálica en los capilares del órgano vasculoso de la lámina terminal, que se ubica en el tercer ventrículo por arriba del quiasma óptico, se libera PGE₂ en el interior del hipotálamo¹.

En este punto, la PGE₂ se une a los receptores en el hipotálamo para inducir una elevación del valor de referencia termostático mediante la acción del segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En respuesta al incremento del valor de referencia termostático, el hipotálamo inicia el estremecimiento y la vasoconstricción que aumentan la temperatura corporal central hasta alcanzar un valor de referencia nuevo, y la fiebre se establece.

Si bien el papel central de la PGE₂ en la elevación del valor de referencia del centro termorregulador del hipotálamo y la generación de fiebre no se cuestiona, la investigación sugiere

que la respuesta febril a las bacterias gramnegativas invasoras y sus productos (en particular, lipopolisacáridos endotóxicos) está mediada por PGE_2 ¹.

Además de sus acciones generadoras de fiebre, los pirógenos endógenos median distintas respuestas adicionales. Por ejemplo, IL-1 y FNT- α son mediadores inflamatorios que producen otros signos de inflamación, como leucocitosis, anorexia y malestar general. Muchos trastornos que no son infecciosos, como el infarto de miocardio, la embolia pulmonar y las neoplasias, inducen fiebre. En estos trastornos, las células lesionadas o anómalas incitan la producción de pirógenos endógenos. Por ejemplo, el traumatismo y la cirugía pueden relacionarse con hasta 3 días de fiebre. Algunas células malignas, como las de la leucemia y la enfermedad de Hodgkin, secretan mediadores químicos que fungen como pirógenos endógenos.

Una fiebre con origen en el sistema nervioso central en ocasiones se denomina *fiebre neurógena*. Suele derivar de daño al hipotálamo por traumatismo al sistema nervioso central, hemorragia intracerebral o aumento de la presión intracraneal. La fiebre neurógena se caracteriza por una temperatura elevada refractaria al tratamiento antipirético y no se relaciona con diaforesis.

Propósito

El propósito de la fiebre no se conoce en su totalidad. Sin embargo, desde un punto de vista puramente práctico, la fiebre es un índice valioso del estado de salud. Para muchos, la fiebre señala la presencia de una infección y puede legitimar la necesidad de implementar tratamiento médico. Existe poca investigación que respalde la creencia de que la fiebre es dañina, a menos que la temperatura exceda los 40 °C. No obstante, estudios en animales demostraron una ventaja clara de sobrevivencia en los miembros infectados que presentaban fiebre en comparación con animales que no eran capaces de generarla. También se ha demostrado que las elevaciones discretas de la temperatura como las que se verifican en la fiebre intensifican la función inmunitaria mediante la proliferación de los linfocitos T³. Muchos de los agentes microbianos que causan infección crecen mejor a las temperaturas corporales normales y su crecimiento se inhibe ante las temperaturas ubicadas en el intervalo de la fiebre.

Aun así, la fiebre es negativa en muchas situaciones, como en los adultos mayores que padecen enfermedad cardíaca o pulmonar porque induce una demanda mayor de oxígeno. Por cada elevación de 1 °C de la temperatura, la TMB se incrementa el 7% y el trabajo cardíaco aumenta. La fiebre también puede causar confusión, taquicardia y taquipnea. Es posible que se presente daño celular cuando las temperaturas se elevan por encima de 42,2 °C, y por último, esto puede ocasionar acidosis, hipoxia e hiperpotasemia que ponen en riesgo la vida⁹.

Patrones

Los patrones de cambio de temperatura en las personas con fiebre son variables. Además, la variación diurna promedio de la temperatura determina un pico máximo a horas avanzadas de la tarde o en las primeras horas de la noche². Estos patrones pueden describirse como intermitentes, remitentes, sostenidos o recurrentes (figura 10-3). Una *fiebre intermitente* es aquella en la que la temperatura recupera la normalidad por lo menos una vez cada 24 h. En la *fiebre remitente*, la temperatura no regresa a la normalidad y varía unos cuantos grados en cualquier dirección. En la *fiebre sostenida o continua*, la temperatura permanece por encima del valor normal con variaciones mínimas (por lo general menores de 0,55 °C). La *fiebre recurrente* es aquella en la que se presentan uno o más episodios de fiebre, cada uno con duración hasta de varios días, con períodos de uno o más días con temperatura normal entre los episodios.

Un elemento crítico para el análisis del patrón febril es la relación entre la frecuencia cardíaca y

el grado de elevación de la temperatura. La mayor parte de las personas responde a un aumento de la temperatura con un incremento apropiado de la frecuencia cardíaca. La observación de que una elevación de la temperatura no se acompaña del cambio anticipado de la frecuencia cardíaca puede aportar información útil acerca de la causa de la fiebre. Por ejemplo, en la enfermedad del legionario y la fiebre medicamentosa puede identificarse una frecuencia cardíaca más lenta que la que pudiera esperarse, en tanto que una frecuencia cardíaca superior a la anticipada tal vez sea una manifestación de hipertiroidismo y embolia pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Los comportamientos fisiológicos que se presentan durante el desarrollo de la fiebre pueden dividirse en 4 fases sucesivas (figura 10-4):

1. Una fase prodrómica.
2. Una fase de escalofríos, durante la cual se incrementa la temperatura.
3. Una fase de rubicundez.
4. Una fase de defervescencia.

Durante la *primera fase*, o *prodrómica*, hay molestias inespecíficas, como cefalea leve y fatiga, malestar general y dolorimientos fugaces y dolores. Durante la *segunda fase* o de *escalofríos*, existe una sensación incómoda de tener frío e inicia un temblor generalizado (estremecimiento), aunque la temperatura va en incremento. La vasoconstricción y la piloerección suelen preceder al inicio del estremecimiento. En este punto, la piel se observa pálida y tiene aspecto de piel de gallina. Hay una sensación de frío y una urgencia de ponerse más ropa o cubrirse, así como de acurrucarse en una posición que permita mantener el calor corporal. Cuando el estremecimiento hace que la temperatura corporal alcance el nuevo valor de referencia del centro de control de la temperatura, el temblor cesa y se desarrolla una sensación de calidez. En ese momento comienza la *tercera fase* o de *rubicundez*, durante la cual se presenta vasodilatación cutánea y la piel se mantiene caliente y rubicunda. La *cuarta fase* o *defervescencia* de la respuesta febril está señalada por el inicio de la diaforesis. No todas las personas pasan por las 4 fases del desarrollo de la fiebre. Es posible que no se presente diaforesis y la fiebre puede desarrollarse de manera gradual sin evidencia de escalofríos o temblor.

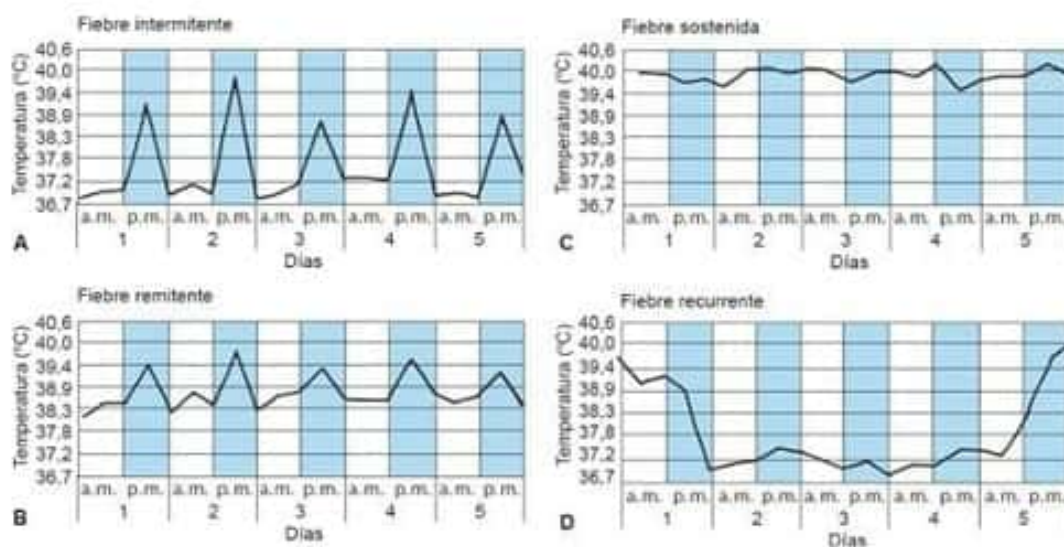


FIGURA 10-3 • Representación esquemática de los patrones febriles: (A) intermitente, (B) remitente, (C) sostenida y (D) recurrente.

Algunas manifestaciones clínicas frecuentes de la fiebre son anorexia, mialgias, artralgias y fatiga. Estos malestares se intensifican cuando la temperatura se eleva con rapidez o excede los 39,5

°C. La respiración aumenta y la frecuencia cardíaca suele elevarse. Se presenta deshidratación por efecto de la sudoración y el incremento de la pérdida de vapor secundario a la frecuencia respiratoria rápida. Muchas de las manifestaciones de la fiebre se relacionan con incrementos de la tasa metabólica, aumento de las demandas de oxígeno y consumo de proteínas corporales como fuente de energía. En la fiebre prolongada aumenta la degradación de las reservas endógenas de lípidos. Si la degradación lipídica es rápida, puede producirse acidosis metabólica.

A menudo, la cefalea acompaña a la fiebre y se piensa que es resultado de la vasodilatación cerebral que se presenta con la fiebre. El delirio es posible cuando la temperatura excede los 40 °C. Sin embargo, en adultos mayores la confusión y el delirium pueden tener lugar tras elevaciones moderadas de la temperatura. Por efecto de la captación cada vez más deficiente de oxígeno en el pulmón en envejecimiento, la función pulmonar puede convertirse en un factor limitante del hipermetabolismo que acompaña a la fiebre en las personas mayores. Con frecuencia la confusión, la falta de coordinación y la agitación revelan hipoxemia cerebral. Las lesiones herpéticas, o fuegos, que se desarrollan en algunas personas durante la fiebre derivan de una infección independiente por el virus del herpes simple tipo 1, establecido en estado de latencia en los ganglios regionales y que se reactiva ante la elevación de la temperatura corporal.

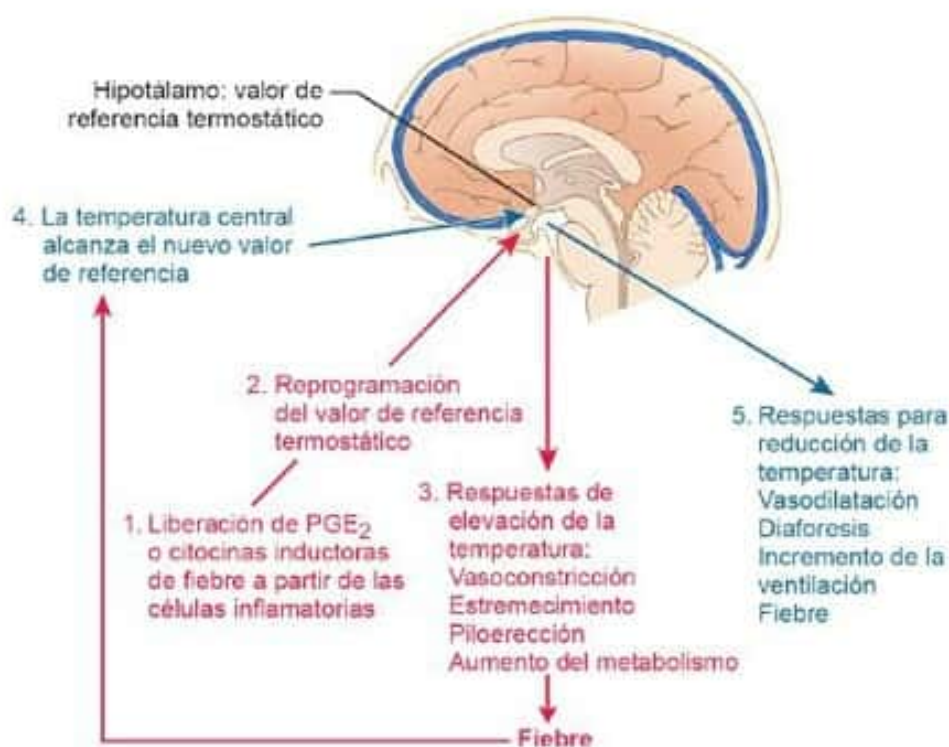


FIGURA 10-4 • Mecanismos de la fiebre. (1) Liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂ o citocinas inductoras de fiebre a partir de las células inflamatorias); (2) reprogramación del valor de referencia termostático en el hipotálamo en un nivel más alto (pródromo); (3) generación de respuestas mediadas por el hipotálamo que incrementan la temperatura corporal (escalofríos); (4) desarrollo de fiebre con elevación de la temperatura corporal hasta el valor de referencia termostático nuevo; y (5) producción de respuestas para disminuir la temperatura (rubor y defervescencia) y recuperar la temperatura corporal a un nivel más bajo.

Diagnóstico

La mayor parte de las enfermedades febriles se debe a infecciones frecuentes y es relativamente fácil de diagnosticar. A pesar de esto, en ciertos casos resulta difícil identificar la causa de la fiebre. Una fiebre prolongada cuya causa es difícil de confirmar suele denominarse *fiebre de origen desconocido* (FOD) o fiebre persistente inexplicable. La FOD se define como una elevación de la temperatura de 38,3 °C o más, que se presenta durante 3 semanas o más e incluye una semana de pruebas diagnósticas integrales que no permiten establecer un diagnóstico¹⁰. Entre las causas de la FOD se

encuentran las enfermedades malignas (p. ej., linfomas, metástasis hepáticas y al sistema nervioso central); infecciones como la generada por el virus del inmunodeficiencia humana, tuberculosis o infecciones con abscesos; y la fiebre de origen medicamentoso. Las enfermedades malignas, en particular el linfoma no Hodgkin, son causas importantes de FOD en los adultos mayores. La cirrosis hepática es otra causa de FOD.

Las fiebres recurrentes o periódicas pueden presentarse en intervalos predecibles o sin un patrón temporal discernible. Es posible que se relacionen con alguna causa identificable o que sean el síntoma de presentación de distintas enfermedades graves, y suelen preceder por semanas o meses a otras manifestaciones propias de la enfermedad. Entre las afecciones en las que se presentan fiebres recurrentes, pero que no siguen un patrón periódico estricto, se encuentran los trastornos genéticos como la fiebre familiar del Mediterráneo¹⁰. La fiebre familiar del Mediterráneo, un trastorno autosómico recesivo, se caracteriza por el estallido a edad temprana (<20 años) de brotes episódicos agudos de peritonitis y fiebre elevada, con una duración promedio menor de 2 días. En algunos casos se observa pleuritis, pericarditis y artritis. La complicación crónica principal es la presencia de anticuerpos séricos que ocasionan insuficiencia renal o cardíaca. Otras alteraciones que se presentan con fiebres recurrentes que ocurren en intervalos irregulares son las infecciones virales o bacterianas de repetición, las infecciones parasitarias o micóticas, y algunos trastornos inflamatorios, como el lupus eritematoso o la enfermedad de Crohn. El reto clínico se ubica en el diagnóstico diferencial de la fiebre periódica o recurrente. El trabajo diagnóstico inicial suele requerir la integración de una historia clínica detallada diseñada para descartar las condiciones médicas más graves cuya manifestación inicial es la fiebre.

Tratamiento

Las estrategias para el manejo de la fiebre se concentran en modificaciones del ambiente exterior con el objetivo de incrementar la transferencia del calor del ambiente interno al externo, dar respaldo al estado hipermetabólico que acompaña a la fiebre, proteger los órganos y sistemas corporales vulnerables, y tratar la infección o la afección que causa la fiebre. Puesto que la fiebre es un síntoma de enfermedad, su manifestación sugiere que se necesita diagnosticar y tratar la causa primaria.

La modificación del ambiente asegura que la temperatura ambiental facilite la transferencia del calor para alejarlo del organismo. Los baños de esponja con agua fría o una solución de alcohol pueden utilizarse para incrementar las pérdidas de calor por evaporación, pero se requiere cautela para que la persona no se enfríe con demasiada rapidez. Es mejor llevar a la persona a una institución de atención de la salud para obtener asesoría sobre si podría requerirse alguna vía intravenosa para la hidratación o algún otro tipo de atención médica. Un enfriamiento más profundo puede lograrse con el empleo de sábanas de aire forzado o un colchón de enfriamiento, que facilitan la conducción del calor desde el organismo hasta la solución enfriadora que circula por el colchón. Debe tenerse cuidado para que la estrategia de enfriamiento no produzca vasoconstricción y estremecimiento que disminuyan la pérdida de calor e incrementen su producción.

Se requiere una cantidad adecuada de líquidos y volúmenes suficientes de carbohidratos simples para respaldar la condición hipermetabólica y prevenir la degradación tisular que caracteriza la fiebre. Es necesaria la restitución adicional de líquidos para reponer las pérdidas por sudoración y equilibrar las pérdidas insensibles de agua a través de los pulmones que acompañan al incremento de la frecuencia respiratoria. Los líquidos también son necesarios para mantener un volumen vascular suficiente que permita el transporte de calor hacia la superficie cutánea.

Los medicamentos antipiréticos, como el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno y el acetaminofén, se utilizan con frecuencia para aliviar los malestares de la fiebre y proteger órganos vulnerables, como el cerebro, de las elevaciones extremas de la temperatura corporal. Se piensa que estos

medicamentos actúan al restablecer el valor de referencia del centro regulador de la temperatura en el hipotálamo hasta un nivel más bajo, quizá al bloquear la actividad de la ciclooxigenasa, una enzima necesaria para la conversión de ácido araquidónico en PGE. Sin embargo, la evidencia sugiere que la administración sistemática de antipiréticos no disminuye la duración de la fiebre o la enfermedad^{7, 11}. Debido a la existencia de riesgo de síndrome de Reye, los Centers for Disease Control and Prevention, la U.S. Food and Drug Administration y el Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics recomiendan evitar el consumo de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos en niños con gripe o varicela.