

Artículo de Revisión
Serie:
Signos y Síntomas

Fiebre: fisiopatología, patrones y tratamiento

*Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra
(Decano, Facultad de Medicina, Universidad de Iberoamérica)*

Resumen

La fiebre es uno de los signos más frecuentes en medicina. Se trata de una reacción compleja que involucra agentes pirógenos externos (infecciosos y no infecciosos) que desencadenan una respuesta interna mediada por citoquinas y otros agentes inflamatorios. Aunque la respuesta se asocia a manifestaciones indeseables para el enfermo se sabe también cumple funciones benéficas como aumentar la inmunidad y disminuir la replicación bacteriana. Los patrones, intensidad y forma de defervescencia de la fiebre pueden ser útiles en el diagnóstico etiológico. El efecto de los antipiréticos se basa en la fisiopatología de la fiebre. Su uso no debe anteponerse al estudio de la causa de la fiebre. La condición conocida como fiebre de origen oscuro es un reto para el clínico y debe ser abordada de manera metódica y ordenada.

Introducción

Uno de los signos más frecuentes en medicina es la fiebre. Esta manifestación es el resultado de una compleja reacción del organismo no solo a causas infecciosas sino también a injurias neoplásicas o medicamentosas. Revisaremos a continuación los fundamentos fisiopatológicos de la fiebre, sus beneficios, sus efectos adversos, la utilidad de tratarla y las variantes que más frecuentemente se pueden encontrar y muy especialmente la llamada fiebre de origen oscuro.

Definición de fiebre y otras elevaciones de la temperatura corporal

Se entiende como fiebre a un aumento controlado de la temperatura normal, mayor a 38.3, por elevación del punto de referencia a nivel del termostato corporal ubicado en el área preóptica del hipotálamo ^{1 2 3} El rango normal de temperatura a nivel rectal es de 36.1 – 37.8. Este rango tiene una variación circadiana con un pico

máximo vespertino (16 a 20 horas) y un mínimo entre 2-4 a.m. En las mujeres la temperatura aumenta medio grado en la segunda parte del ciclo menstrual, después de la ovulación.

Fue Carl Reinhold August Wunderlich quien definió 37 °C como la temperatura corporal normal ¹ En 1869, este investigador llegó a esta conclusión luego de cerca de un millón de observaciones en 25000 pacientes. Más recientemente, se ha propuesto reconsiderar esta cifra como 36.8 tomando en cuenta los avances en termometría con respecto a la época de Wunderlich.

Es importante distinguir entre la fiebre y la hipertermia. En la primera, los mecanismos control de la temperatura se mantienen. En la hipertermia esto no ocurre. Son ejemplos de hipertermia: el golpe de calor, la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno. Son datos especiales de la hipertermia la pobre respuesta al uso de antipiréticos, la ausencia de sudoración y la falta de variación circadiana de la temperatura.

Medición de la temperatura

El sitio de medición de la temperatura es relevante para poder definir si hay o no fiebre. Lo ideal es la medición a través de un termistor colocado en la punta de catéter de arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz) (1)(4). Sin embargo, esto no es práctico en la gran mayoría de los casos. La temperatura oral es un buen indicador de la temperatura corporal pero requiere de

colaboración del paciente. Además, debe recordarse que la ingesta de alimentos o bebidas a temperaturas extremas puede modificar la medición. La temperatura rectal es útil en niños pequeños pero suele ser incómoda o inaceptable en adultos. La medición axilar es un forma accesible y debe tenerse en cuenta que es alrededor de 1 grado menor que la temperatura corporal central.

Fisiopatología de la fiebre

Desde la antigua Grecia, la fiebre era considerada como un signo de beneficio contra la enfermedad. Este criterio prevaleció hasta que los experimentos de Claude Bernard demostraron que los animales de experimentación morían cuando la temperatura sobrepasaba por 5 a 6 grados su rango superior normal.

^{1 5} La respuesta febril es una compleja reacción mediada frecuentemente por factores externos denominados **pirógenos exógenos**. Son ejemplos de estos desencadenantes bacterias, virus y algunos medicamentos. Como esta reacción va mas allá de la fiebre per se, en 1995 una conferencia de consenso de expertos acuñó el término de **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**. ⁶ Este concepto incluye variaciones en los parámetros fisiológicos que nos indican que el paciente se encuentra reaccionando contra alguna agresión infecciosa o no infecciosa:

- Aumento de la temperatura mayor a 38 grados o menor de 36 grados

- Aumento de la frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto
- Frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto
- Conteo leucocitario mayor a 12000 o mas de 10 % de formas inmaduras

En la actualidad este término es más frecuentemente utilizado para hacer referencia a este tipo de reacciones. Cabe mencionar que cuando se demuestra que la respuesta es secundaria a una infección se hace el diagnóstico de sepsis, sustituyendo al ya obsoleto término de septicemia.

La reacción febril puede ser inducida por una gran variedad de agentes incluyendo bacterias, polvo, vacunas, moléculas orgánicas y toxinas. El efecto común es la estimulación de los llamados **pirógenos endógenos** principalmente del tipo citoquinas. Entre las citoquinas circulantes con acción pirogénica se encuentran la interleuquina 1 (IL1), la interleuquina 6 (IL6), el factor de necrosis tumoral (FNT), el interferón α y β (INF) y la proteína inflamatoria del macrófago (PIM). Las citoquinas no penetran en el cerebro pero actúan sobre el órgano vascular de la lámina terminal y otras regiones cerebrales cercanas induciendo la síntesis de prostaglandinas, específicamente la prostaglandina E₂. Esta prostaglandina difunde a través de la barrera hematoencefálica hasta el área pre-óptica del hipotálamo y producen activación de las neuronas responsables de la reacción febril

propriadamente dicha. No se sabe exactamente como estas reacciones varían el punto de fijación de la temperatura del termostato. Lo que si se conoce que esto desencadena un aumento de la producción de la temperatura a nivel sistémica mediante contracción muscular , aumento del metabolismo y vasoconstricción. Así este centro mantiene la temperatura corporal equilibrando a pérdida de calor en la periferia con la producción de calor en los tejidos ^{1 2 3 5}.

Respuestas Fisiológicas

No se debe olvidar que la fiebre es mas bien una reacción generalizada asociada a cambios en diversos sistemas. Son estos cambios los que nos indican que se esta dando la reacción. Algunos de estas manifestaciones son:

Cardiovasculares: taquicardia, lo que lleva a un incremento del gasto cardíaco, acoplado con un aumento del consumo de oxígeno.

Respiratorios: aumento de la frecuencia y de la profundidad de la respiración (7),

Metabólicos y endocrinos: aumento del metabolismo basal en un 10 a 15% por cada grado de temperatura; catabolismo proteico y graso y aumento de la secreción de esteroides, hormona tiroidea, hormona antidiurética. Además varía el metabolismo y absorción de ciertas drogas. ⁸

Gastrointestinales: reducción de la absorción intestinal de hierro y anorexia. Esta última se cree busca disminuir la exposición a antígenos que podrían desencadenar enfermedades autoinmunes.⁹

Respuesta Antipirética endógena.

La fiebre se ve acompañada de una respuesta endocrina que incluye la liberación de una serie de péptidos antipiréticos. Algunos de estos son: la arginina-vasopresina (AVP), la ACTH y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). De estos el más importante es la AVP que es un neurotransmisor y neuromodulador. Se sabe disminuye la temperatura pero solo en caso de fiebre y no con temperatura normal.

Terapia antipirética

Desde la historia antigua se ha atribuido beneficio al tratamiento de la fiebre. El uso de la *Salix alba* como antipirético era común en la medicina asiria, egipcia y griega.¹⁰ Sin embargo fue hasta 1763 que Edgard Stone describe científicamente sus propiedades. Es a partir de esta planta que se deriva el ácido salicílico, precursor del ácido acetilsalicílico, mejor conocido como aspirina. Este y otros fármacos tienen la característica de que inhiben la ciclooxigenasa cerebral y por tanto reducen la fiebre. En la actualidad, los más utilizados incluyen el acetaminofén, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. Los corticoesteroides tienen un mecanismo similar pero rara vez son

usados como antipiréticos debido a su efecto inmunosupresor.

El avance en la inducción de hipotermia terapéutica ha permitido el advenimiento de otras formas de control de la fiebre. Existen actualmente sistemas de enfriamiento externo tal como sábanas o chalecos termorreguladores. También han sido diseñados sistemas de termorregulación intravascular que permiten un enfriamiento controlado y sostenible. Estas opciones dependen de los recursos disponibles ya que tienen un costo elevado y requieren de personal entrenado para su utilización.

Beneficios

Aunque la reacción febril conlleva una serie de manifestaciones incómodas, se ha determinado que la elevación de la temperatura cumple una función, con raíces adaptativas y filogenéticas.¹¹ Los probables beneficios de la fiebre incluyen la disminución de la reproducción de algunos gérmenes; aumento de la fagocitosis, migración leucocitaria y aumento de la producción de interferones.³ No obstante, como la fiebre aumenta el metabolismo basal y el consumo de oxígeno lo cual puede ser contraproducente en situaciones en las que la oferta está comprometida. Esto ha sido especialmente demostrado en la neuroinjuria (traumática e isquémica, global o focal) en la que la recuperación del enfermo se ve disminuida en presencia de elevaciones de la temperatura corporal .

Tipos y Patrones de fiebre

En lo que respecta a la intensidad, el aumento de la temperatura corporal se puede clasificar en :

- febrícula: menos de 37,5°C
- fiebre ligera: menos de 38°C
- fiebre moderada: 38 – 39°C
- fiebre alta: 40°C
- hiperpirexia: 41°C

En terminos de frecuencia y oscilaciones de la fiebre se puede clasificar en :

- **Fiebre intermitente:** En la que hay un variación amplia entre la cifras de la temperatura corporal. Este patrón suele asociarse a procesos sépticos principalmente en presencia de abscesos.
- **Fiebre continua.** En la que se sostiene la elevación de la temperatura, puede asociarse con brucelosis y fiebre tifoidea
- **Fiebre remitente.** A diferencia de la fiebre intermitente el cambio de temperatura no es tan dramático y se ha descrito en condiciones como la malaria y las infecciones virales respiratorias
- **Fiebre recurrente.** En cuyo caso hay periodos de desaparición de la fiebre

Históricamente, los patrones de la curva eran profundamente analizados por el semiólogo en

busca de información potencialmente diagnóstica. Sin embargo, se ha tendido a perder de costumbre a estudiar estos patrones considerando que aportan poco al estudio del paciente con fiebre. No obstante, existen algunos rasgos de los patrones febriles potencialmente útiles. Por ejemplo un pico aislado de fiebre alta puede ser producto de manipulación de mucosas o superficies infectadas o colonizadas, reacción transfusional, infusión contaminada o error en la medición. La presencia de un pico doble de fiebre durante el día, con un patrón regular puede estar asociado a enfermedad de Still del adulto, leishmaniasis visceral o tuberculosis miliar. La fiebre sostenida es característica de la fiebre inducida por drogas, origen central, enfermedad de Kawasaki, fiebre escarlatina, fiebre tifoidea y brucelosis.

Formas Especiales de Fiebre

Fiebre Nosocomial

La fiebre hospitalaria es frecuentemente motivo de estudio exhaustivo, especialmente en la unidad de cuidado intensivo. Entre las más frecuentes etiologías infecciosas están:

- Neumonía asociada al ventilador mecánico
- Sinusitis
- Infección asociada al catéter central
- Endocarditis
- Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*
- Sepsis Intraabdominal

- Infección del tracto urinario
- Infección de herida quirúrgica

Además debe considerarse que hay causas no infecciosas de fiebre nosocomial. Tales son:

- Flebitis
- Infarto cerebral
- Trombosis venosa profunda
- Fiebre por fármacos
- Embolia pulmonar
- Atelectasia
- Fiebre de origen neoplásico
- Embolia grasa
- Reacción post contraste
- Fiebre post transfusión
- Reabsorción de hematomas
- Hemorragia subaracnoidea
- Hemorragia digestiva
- Ulceras de decúbito
- Pancreatitis

Fiebre de origen desconocido (FOD)

Desde su concepción por Peterdrof y Beeson en 1961¹², la fiebre de origen desconocido u oscuro ha recibido gran cantidad de denominaciones incluyendo pirexia persistente perplejante, fiebre en estudio, fiebre inexplicada o fiebre criptogenia. La definición aceptada de este concepto es la persistencia de elevación de la temperatura sobre 38.3 C por un periodo de 3 semanas y que a pesar de una semana de estudios intrahospitalarios no ha sido posible determinar la causa. Esta entidad es un diagnóstico que se ve con cierta frecuencia y requiere un

estudio metódico para dar con la causa del cuadro febril.

A pesar de que esta definición estuvo vigente por muchos años, cambios epidemiológicos tales como la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida hicieron que fuera revisada en 1991. Durack y Street propusieron la nueva clasificación de la FOD dividiéndola en cuatro categorías: 1) FOD clásica; 2) FOD nosocomial; 3) FOD neutropénica, y 4) FOD asociada al virus de inmunodeficiencia humana, VIH.¹³

La fiebre de origen oscuro clásica quedó actualmente definida como: fiebre de 38,3 C o superior determinada en varias ocasiones con más de tres semanas de duración y ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia en el hospital o de 3 visitas extrahospitalarias a pesar de las investigaciones apropiadas

La FOD asociada a VIH se define como: fiebre de 38.3 C o superior determinada en varias ocasiones, serología positiva por el virus con una duración de la fiebre de más de 4 semanas en el paciente ambulatorios y superior a 3 días en el paciente hospitalizado y ausencia de diagnóstico después de 3 días de hospitalización incluyendo 2 días de incubación de los cultivos.

La FOD nosocomial es definida como fiebre de 38,3 C o superior determinada en varias ocasiones en un paciente hospitalizado en una unidad de agudos. La infección no está presente ni en período de

incubación a su ingreso y no se ha establecido diagnóstico después de 3 días de estudio incluyendo incubación de los cultivos de por lo menos 2 días.

La FOD en neutropenia se define como fiebre de 38,3 C o superior determinada en varias ocasiones con menos de 500 neutrófilos y no se ha realizado el diagnóstico después de 3 días de estudios que debe incluir la incubación de cultivos de al menos 2 días.

Causas de FOD

Las causas de fiebre de origen desconocido se agrupan en infecciosas, reumática/inflamatorias, neoplásicas y misceláneas. El diagnóstico etiológico debe seguir una estrategia ordenada que incluya una detallada historia y examen complementados por estudios de gabinete y laboratorio ^{14 15}. Las causas infecciosas más frecuentes son: tuberculosis, endocarditis bacteriana, abscesos intraabdominales, fiebre tifoidea, infección por Epstein Barr, citomegalovirus, brucelosis, fiebre Q, toxoplasmosis, triquinosis, histoplasmosis y algunas enfermedades venéreas (linfogranuloma venéreo). Entre las causas de origen reumático están la artritis reumatoidea juvenil (enfermedad de Still), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kikuchi, fiebre del mediterráneo y sarcoidosis. Los linfomas encabezan las causas de origen neoplásico. El patrón de fiebre del linfoma No Hodgkin (

fiebre de Pel Ebstein) suele caracterizarse por fiebre recurrente de 3-10 días de duración. Otras neoplasias asociadas a fiebre son las leucemias agudas, carcinoma de células renales, sarcoma, feocromocitoma y carcinoma adrenal. Los tumores sólidos de pulmón, mama y colon pueden también asociarse a fiebre.

Otra causa importante de fiebre de origen no infecciosa es la asociada a drogas. Se han descrito cuadros febriles en relación al uso de antibióticos, sedantes, antiarrítmicos y anticonvulsivantes .¹⁷

Una forma de fiebre frecuente sobre diagnosticada es la **fiebre hipotalámica o central**. Son pacientes donde el punto de equilibrio del termostato hipotalámico esta elevado debido a una lesión local (traumatismo, infarto, tumor, encefalitis, etc). Esta fiebre se caracteriza por la ausencia de variación circadiana, falta de sudoración, resistencia a los antipiréticos y disminución del nivel de consciencia.

Conclusión

La fiebre es un síndrome que no solo se asocia cambios en la temperatura sino que se acompaña de una respuesta sistémica. La identificación de la causa es el paso mas relevante del abordaje del paciente febril. Aunque han caído en desuso los patrones del cuadro febril incluyendo su variación circadiana y su respuesta a antipiréticos puede ser útil para

llegar al diagnóstico. Todo clínico debe dominar la fisiopatología de esta manifestación y sobre todo tener una metodología estructurada para manejar pacientes con esta alteración.

Referencias

1. Mackowiak P. Concepts of Fever. **Arch Intern Med** 1998; 158 (9): 1870-1881
2. Dalal S. Zhokovsky D. **Pathophysiology and Management of Fever.** Journal of Supportive Oncology 2006; 4 (1): 9-16
3. Alpizar M.L. Medina E. Fisiopatología de la Fiebre. **Rev Cubana Med Milit** 1999; 28 (1): 49-54
4. Ryan M. Clinical review: Fever in intensive care unit patients. **Critical Care** 2003; 7 (3): 221- 225
5. Thompson H. Fever: a concept analysis. **J Adv Nurs** 2005; 51(5): 484-492
6. Rangel-Frausto M. Pittet D, Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. **JAMA** 1995; 273:117-23
7. White M. Components and mechanisms of thermal hyperpnea. **J Appl Physiol** 2006; 101 (3): 655-663
8. Sarwari A. Mackowiak P. The Pharmacologic Consequences of Fever. **Infect Dis Clin of North America** 1996 , 10 (1): 21-32
9. Yarnell E. Proposed Biomolecular theory of Fasting During Fevers Due to Infection. **Altern Med Rev** 2001; 6(5): 482-487
10. Plaisance K. Mackowiak p. Antipiretic Therapy. Physiologic Rationale, Diagnostics Implications, and Clinical Consequences. **Arch Intern Med** 2000; 160 (2): 449-456
11. Kluger M.J. Kozak W. Conn C. Leon L. Soszynski D. The Adaptive value of Fever. **Infect Dis Clin of North America** 1996 , 10 (1): 1-20

12. Cunha B. The Clinical Significance of Fever Patterns. **Infect Dis Clin of North America 1996** , 10 (1): 33-44
13. Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. **Medicine 1961**; 40:1–30.
14. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. **Curr Clin Top Infect Dis 1991**;11:35–51.
15. Cunha B. Fever of unknown Origin. **Infect Dis Clin of North America 1996** , 10 (1): 111-127
16. Cunha B. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts **Infect Dis Clin of North America 2007**; 21:867–915
17. Johnson D. Cunha B. Drug Fever. **Infect Dis Clin of North America 1996** , 10 (1): 85-91