

La fiebre

Fidel Ramón-Romero^a y José María Farías^a



La niña enferma. Michael Ancher (1882).

Resumen

Uno de los signos más comunes de numerosas enfermedades humanas, particularmente las infecciosas, es la fiebre caracterizada por una temperatura generalmente tomada en la piel y superior a 37° C. Históricamente, la fiebre ha sido considerada un signo de la enfermedad misma, pero estudios recientes en el campo de la Medicina Evolutiva, sugieren que la fiebre también es un mecanismo por el cual el organismo lucha contra invasores externos. Se hace una revisión de los conceptos modernos de la fiebre como base para sugerir al médico clínico, poner atención a la fiebre y no eliminarla, evitando el uso de antipiréticos sin evaluar sus posibles efectos benéficos.

Palabras clave: Fiebre, mecanismo, ventajas evolutivas.

Fever

Abstract

One of the most common signs of numerous human diseases, especially infectious ones, is fever, characterized by a temperature generally taken on the skin and higher than 37° C. Historically, fever has been considered a sign of the disease itself. However, recent studies suggested by Evolu-

tive Medicine view, indicate that fever is also a mechanism through which the organism fights external invaders. Here we review the modern concepts about fever as a basis to suggest clinicians to pay attention to fever, avoiding the use of antipyretics to eliminate it, without assessing its possible beneficial effects.

Key words: Fever, mechanisms, evolutionary advantages.

La mayor parte de los médicos clínicos definen la fiebre como una temperatura oral mayor a 38° C en cualquier momento del día, aunque la tendencia de la temperatura en el tiempo dice más que una sola lectura. Por ejemplo, se considera que la temperatura normal del cuerpo en un adulto sano es de 37° C, pero eso es variable, ya que la temperatura del cuerpo es más baja en la mañana (alrededor de las 6:00 am) y más alta en la tarde (4:00 pm-6:00 pm). Normalmente, la temperatura del cuerpo también se eleva en respuesta a ciertas condiciones, como la actividad física y el clima cálido.

La temperatura del cuerpo es controlada por el hipotálamo y sus mecanismos reguladores mantienen la del núcleo corporal a un nivel normal, ajustando tanto la producción como la pérdida del calor. Durante la fiebre, el hipotálamo ajusta esos

^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF. Recibido 24/03/2014. Aceptado: 08/05/2014. Correo electrónico: fidelrr@unam.mx

procesos para mantener la temperatura del núcleo corporal en un valor nuevo y más alto, llamado 'valor de referencia' (*set-point*), un valor que es establecido por medio de la frecuencia de generación de potenciales de acción en las neuronas termorreguladoras del hipotálamo¹.

El hipotálamo es nuestro termostato biológico y recibe e integra señales homeostáticas para mantener la temperatura dentro de un pequeño intervalo. En términos mecánicos, la fiebre es una elevación del valor de referencia de la temperatura corporal en respuesta a citocinas pirógenas que actúan sobre el hipotálamo a través de receptores que estimulan cambios en ese valor.

Aunque aparentemente los patógenos externos son la razón última de la fiebre, en realidad son los pirógenos internos o endógenos los que producen directamente el aumento en el 'valor de referencia' termorregulador. Esto es, se supone que el organismo mantiene un 'valor de referencia' en el hipotálamo y que en respuesta a algún agente activo (bacterias vivas, bacterias muertas con pared celular, endotoxinas, virus) los leucocitos del anfitrión y tal vez otro tipo de células fagocíticas, liberan al líquido extracelular una proteína que actúa como 'pirógeno interno'. Estos pirógenos internos afectan los sen-

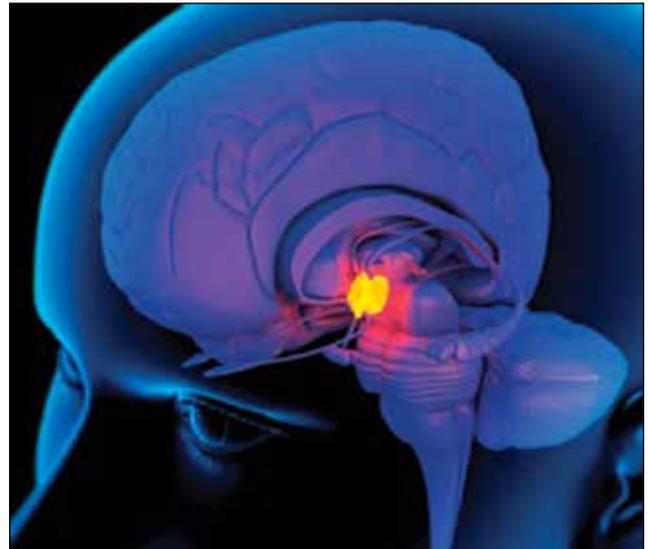
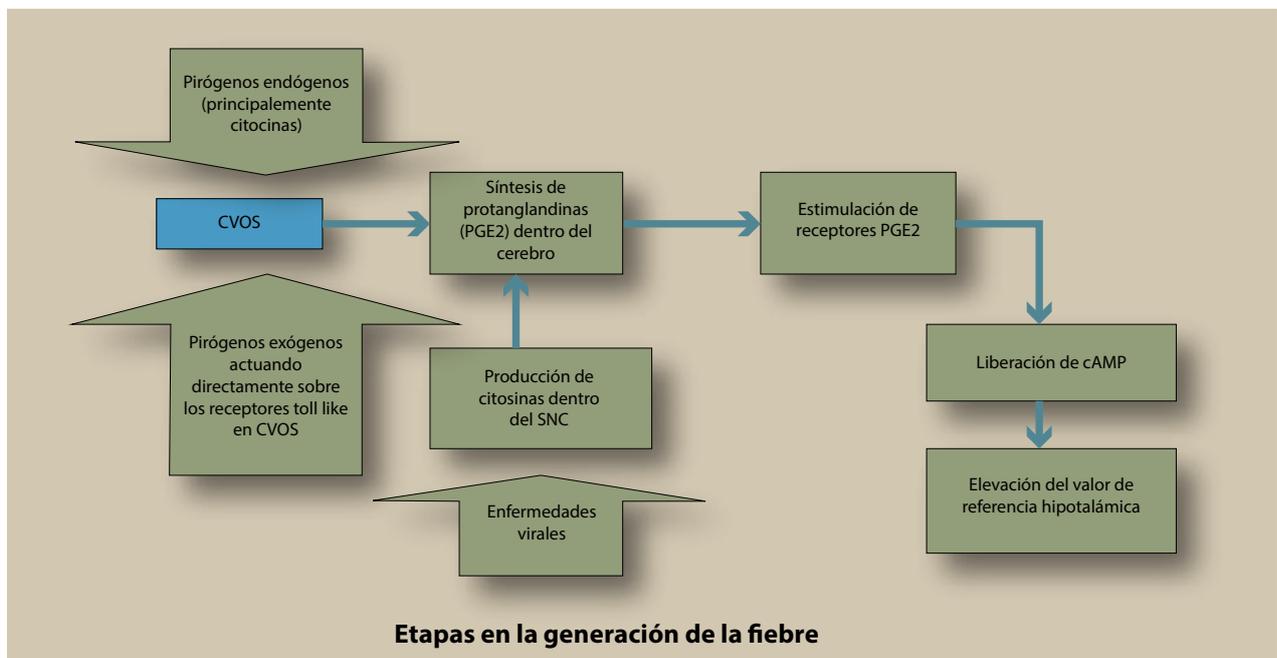


Foto: otorgada por el autor

Localización del hipotálamo en la cabeza.

sores de temperatura en el hipotálamo, llevando a una elevación en ese 'valor de referencia'.

Entonces, el mecanismo de la fiebre puede describirse en la siguiente forma: 1) El primer paso es la detección de lipopolisacáridos (LPS), que son parte de los componentes de la pared de bacterias gramnegativas y a las que se une una proteína inmunológica llamada proteína de unión lipopolisacárido



La temperatura del cuerpo es controlada por el hipotálamo y sus mecanismos reguladores mantienen la del núcleo corporal a un nivel normal, ajustando tanto la producción como la pérdida del calor. Durante la fiebre, el hipotálamo ajusta esos procesos para mantener la temperatura del núcleo corporal en un valor nuevo y más alto, llamado 'valor de referencia' (*set-point*), un valor que es establecido por medio de la frecuencia de generación de potenciales de acción en las neuronas termoreguladoras del hipotálamo.

(LBS); 2) en el segundo paso, el complejo LBP-LPS se une al receptor CD14 de un macrófago cercano, lo que resulta en la síntesis y liberación de varios factores citocinéticos, como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); 3) esos factores citocinéticos son liberados en la circulación general y llegan a los órganos circunventriculares del cerebro, donde la barrera hematoencefálica es reducida; 4) los factores citocinéticos se unen a receptores endoteliales en la pared de los vasos o interactúan con células microgliales locales, activando la vía del ácido araquidónico y la parte de esta vía relacionada con la fiebre que es mediada por las enzimas fosfolipasa A2 (PLA2), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y sintetasa PGE (una proteína de membrana involucrada en el metabolismo de los eicosanoides y glutatión, también conocida como mPEGs-1), y; 5) finalmente, esas enzimas median la síntesis y liberación de prostaglandina E2 (PGE2).

La PGE2 es el último mediador de la respuesta febril, actuando cerca del área preóptica ventromedial (VMPO) del hipotálamo anterior y la porción parvocelular del núcleo parvocelular (PVH) y es en estas áreas donde emerge la fiebre. Se supone que la elevación del valor de referencia de la termoregulación es mediada por la VMPO, mientras los efectos neuroendócrinos de la fiebre son mediados

por la PVH, la glándula hipófisis y varios órganos endócrinos. Otros mecanismos efectores de la fiebre son mediados por el tallo cerebral y la activación simpática medular premotora al sistema nervioso autónomo, lo que finalmente lleva a la activación de tejido adiposo café. Entonces, el cuerpo puede inducir escalofríos o elevar la presión sanguínea a través de un mecanismo de vasoconstricción; sin embargo, el valor de referencia de la temperatura del cuerpo permanece elevado hasta que no haya PGE2 presente, lo que probablemente ocurre después de la desaparición del patógeno externo.

En resumen, cuando organismos como bacterias y virus entran al cuerpo, las células fagocíticas reaccionan tratando de destruirlas y, conforme lo hacen, producen pirógenos que estimulan las células del cerebro para liberar pequeñas proteínas llamadas citocinas. Estas moléculas son las responsables de las respuestas hematopoiéticas, inmunes e inflamatorias del cuerpo y cuando entran a la circulación, se sintetiza la prostaglandina E2, haciendo que el tálamo eleve el valor de referencia de la temperatura del núcleo corporal.

REGULACIÓN Y CONTROL DE LA TEMPERATURA CORPORAL

En un individuo sano, la temperatura corporal es mantenida dentro de un intervalo pequeño a pesar de las grandes diferencias en la temperatura del medio ambiente y la actividad física, ya que una regulación perfecta de la temperatura corporal es necesaria para el desarrollo óptimo de las reacciones enzimáticas que ocurren en todos los animales endotérmicos, lo que no se aplica a animales ectotérmicos. Durante los cambios más grandes en el humano, la temperatura corporal puede aumentar y la fiebre es una reacción natural a varias enfermedades. Sin embargo, en varios casos, la ausencia de esta reacción natural es un signo más alarmante que la presencia misma de fiebre, que normalmente se acompaña de diferentes síntomas generales como sudoración, frío y otras sensaciones subjetivas.

La principal producción de calor ocurre por la termogénesis debida al efecto de hormonas tiroideas, que estimulan la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ de las membranas celulares y aumentan los procesos metabó-

licos en los que se libera energía en forma de calor. Para esto es de mayor importancia la división de un mol de ATP, que libera 54 kJ, siendo los mayores productores de calor los músculos esqueléticos, el hígado, los órganos esplácnicos y el cerebro. Sin embargo, debido a su peso, los músculos son especialmente importantes para la producción de calor, por lo que la actividad física la incrementa mucho. También durante la digestión hay un aumento en la producción de calor en el tracto gastrointestinal.

La temperatura corporal constante se debe a una regulación perfecta, ya que el sistema nervioso mantiene una intensidad óptima de metabolismo y al mismo tiempo regula la cantidad de pérdidas de calor; sin embargo, durante el desarrollo postnatal inicial, la termorregulación no es adecuada debido a que el sistema nervioso central (SNC) es inmaduro.

PATOGÉNESIS DE LA FIEBRE

Si la temperatura del cuerpo es superior a 37.2° C y está asociada con sudoración, hiperventilación y vasodilatación en la piel, hablamos de fiebre. En su inicio se observa un incremento gradual en la temperatura del cuerpo asociado con contracciones musculares, vasoconstricción en la piel y piloerección, aunque el aumento en la temperatura corporal se produce bajando las pérdidas de calor y por vasoconstricción en la piel y el tejido subcutáneo, lo que es la razón del color pálido de la piel y su resequead, por lo que la persona tiene la sensación de frío. Al mismo tiempo que aumenta la producción de calor en el organismo, el tono muscular también aumenta y hay espasmos musculares, que ocurren principalmente en niños. La sensación de calor y aparición del sudor ocurre cuando se inicia la vasodilatación en la piel.

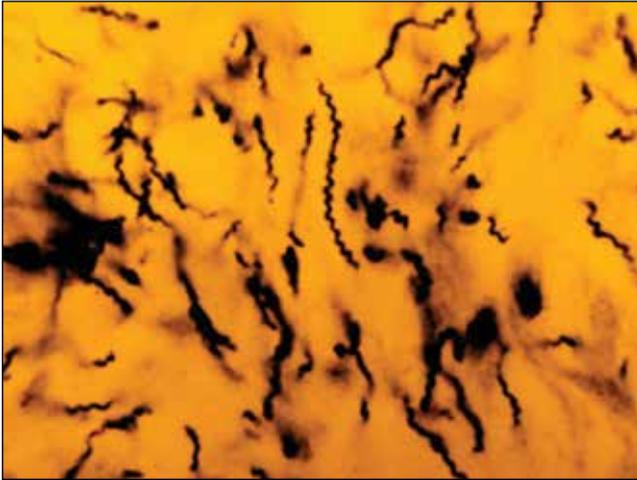
La fiebre puede ser provocada por numerosos estímulos y frecuentemente se debe a la presencia de bacterias y sus endotoxinas, pero también por virus, levaduras, espiroquetas, protozoarios, reacciones inmunes, varias hormonas, medicamentos y polinucleótidos sintéticos, compuestos que comúnmente se denominan pirógenos exógenos. Las células pueden ser estimuladas por la formación de pirógenos exógenos para producir citocinas llamadas pirógenos endógenos, que afectan la termo-

En un individuo sano, la temperatura corporal es mantenida dentro de un intervalo pequeño a pesar de las grandes diferencias en la temperatura del medio ambiente y la actividad física, ya que una regulación perfecta de la temperatura corporal es necesaria para el desarrollo óptimo de las reacciones enzimáticas que ocurren en todos los animales endotérmicos. Durante los cambios más grandes en el humano, la temperatura corporal puede aumentar y la fiebre es una reacción natural a varias enfermedades. Sin embargo, en varios casos, la ausencia de esta reacción natural es un signo más alarmante que la presencia misma de fiebre.

sensibilidad de las neuronas en el área preóptica del hipotálamo, aumentando la producción de calor y disminuyendo sus pérdidas, hasta que la temperatura corporal llega al valor de referencia. Esta información es transferida por la temperatura de la sangre que fluye alrededor del hipotálamo. La disminución de la temperatura es controlada por la activación de mecanismos que regulan el aumento en la pérdida de calor y, en casos favorables, esto continúa hasta que se alcanza un nuevo equilibrio.

Los pirógenos endógenos más importantes son las interleucinas IL-1, IL-6 y la caquetina, también llamada factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estas moléculas son glicoproteínas que también tienen otros efectos importantes, ya que son producidas especialmente por monocitos y macrófagos, pero también por células endoteliales y astrocitos. También los interferones α , β y γ muestran actividad pirogénica.

Después de la administración experimental de alguna endotoxina el nivel de TNF- α plasmático, aumenta y aparece la fiebre. La producción de esta citocina es regulada por un mecanismo de retroalimentación positivo, pero los macrófagos activados por TNF- γ pueden aumentar la producción prima-



Treponema pallidum.

ria de IL-1 y TNF- α inducida por otros estímulos. Por otro lado, los glucocorticoides y prostaglandinas del grupo E pueden mostrar efectos inhibitorios sobre la producción de IL-1 y TNF- α , pero cuando se liberan son transportadas por la sangre afectando células blanco en la vecindad o en sitios distantes y que tienen receptores específicos para IL-1 y TNF- α . En el hipotálamo y a partir del ácido araquidónico de las membranas citoplásmicas de las células blanco, IL-1 y TNF- α inician la síntesis de prostaglandinas del grupo E; sin embargo, el mecanismo preciso por el que la prostaglandina PGE reestablece el termostato central es desconocido. La aspirina y antiinflamatorios no esteroideos muestran actividad antipirética inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima responsable de la síntesis de PGE2 (estos antipiréticos no inhiben la producción de TNF- α o IL-1). Los glucocorticoides tienen un efecto antipirético inhibiendo la producción de IL-1 y TNF- α , así como los procesos metabólicos del ácido araquidónico.

IL-1 y TNF- α tienen un papel central en el proceso de la fiebre, ya que interfieren con muchos mecanismos en un organismo y algunos de sus efectos son llevados a cabo con la participación de metabolitos del ácido araquidónico. Así, IL-1 y TNF- α afectan la mielopoiesis, liberan neutrófilos y mejoran sus funciones; producen vasodilatación y aumentan la adhesividad de las células; aumentan la producción de PAF y trombomodulina de las células endote-

liales, proteólisis y glicogenólisis en los músculos; mobilizan lípidos de los adipocitos; producen proteosíntesis y glicogenólisis en el hígado; inducen la proliferación de fibroblastos; activan osteoclastos y la liberación de colagenasa de los condrocitos; inducen actividad de ondas lentas en el cerebro durante el sueño; liberan hormona adenocorticotropa (ACTH), beta endorfinas, hormona del crecimiento y vasopresina, insulina, cortisol y catecolaminas. Además, en las operaciones de larga duración el TNF- α y parcialmente también IL-1, pueden producir caquexia principalmente por disminución del apetito, que es lo que ocurre durante las infecciones crónicas y los procesos inflamatorios y neoplásicos.

TNF- α y IL-1 también aumentan en forma significativa durante la respuesta inmune, activando células-T y estimulando la producción de IL-2. IL-1 también aumenta la proliferación de células-B y como estos procesos tienen una temperatura óptima de 39.5° C, se supone que la fiebre es un factor positivo. La fiebre y los efectos específicos de IL-1 y TNF- α juntos forman procesos muy integrados que están involucrados en la respuesta a la infección y en casos inflamatorios agudos.

Los interferones, particularmente IFN- γ (formado por linfocitos T y células NK) pueden mejorar esas respuestas, aunque varias partes tienen consecuencias protectoras y otras perjudiciales. Por ejemplo, una respuesta de sobrepaso del organismo es la septicemia o choque séptico y en esta complicada reacción no es fácil decidir si la fiebre debe ser tratada con antipiréticos o no. Los síntomas de la fiebre pueden ser eliminados con antipiréticos, pero no es claro si los efectos positivos de la fiebre y todo lo que está conectado con ellos también deben ser suprimidos, ya que la fiebre moviliza no solamente el sistema inmune, sino también procesos que mejoran la nutrición de las células y tienen importancia protectora sobre su actividad.

En la mayoría de las enfermedades, la fiebre es producida por pirógenos. Sin embargo, hay situaciones en las que la fiebre puede ser producida directamente por cambios en el centro de la termoregulación sin la participación de pirógenos exógenos o endógenos y esto es lo que ocurre en casos de tumores, sangrado intracraneal y trombosis.

CAUSAS DE LA FIEBRE

Es posible que la fiebre se inicie debido a la producción de pirógenos endógenos, originados a partir de condiciones que pueden dividirse en varios grupos: 1) Infecciones producidas por bacterias, rickettsias, virus y parásitos; 2) reacciones inmunes, incluyendo los defectos en la colágena, anormalidades inmunológicas e inmunodeficiencia adquirida; 3) destrucción de tejidos, como durante traumas, necrosis local (infartos) y reacciones inflamatorias en tejidos y vasos (flebitis, arteritis), infartos pulmonares, cerebrales y miocárdicos y rabiomiolisis; 4) inflamaciones específicas (sarcoidosis, hepatitis granulomatosa); 5) procesos neoplásicos con la participación del sistema linfocitario y hematopoiético; tumores sólidos (tumor de Grawitz del riñón, carcinoma del páncreas, tumores pulmonares y esqueléticos, hepatoma). También hay fiebre durante las complicaciones de los tumores sólidos, generalmente durante las metástasis que están asociadas con necrosis del tumor, obstrucción de ductos o infección; 6) fallas metabólicas agudas, como la artritis úrica, porfiria, crisis de Addison, crisis tirotoxicas y feocromocitoma; 7) administración de algunas drogas; 8) deshidratación o administración de sales (esta es la razón por la que la fiebre aparece junto con diarrea) y; 9) administración de proteínas foráneas (fracción globulina antitetánica de suero de caballo).

ENFERMEDADES TRATADAS CON FIEBRE

Sífilis

En 1883, el psiquiatra Julius Wagner von Jaureg (1857-1940) notó que después de contraer erisipela, uno de sus pacientes se recuperaba de una enfermedad mental grave debida a la neurosífilis². Por lo tanto, en esa época preantibiótica, Wagner-Jaureg empezó a tratar pacientes que sufrían de neurosífilis con microbios benignos que podían ser controlados con las drogas de aquella época. Obtuvo los mejores resultados cuando la infección producía fiebre y esto lo llevó a enfocarse en la malaria, que induce múltiples episodios febriles que pueden ser controlados con quinina¹.

Aunque la inducción de fiebre proporcionó beneficios clínicos en el caso de la neurosífilis, varios estudios posteriores mostraron que bloquear la fiebre



Paciente con sífilis.

Foto: otorgada por el autor

con drogas antipiréticas resulta en un empeoramiento del pronóstico clínico; esto es, esos resultados no han proporcionado una evidencia definitiva del beneficio de la fiebre debido a sus actividades no-termoregulatoras. En cambio, voluntarios humanos infectados con rhinovirus y a los que se les administró aspirina, acetaminophen o ibuprofen, suprimieron la respuesta de anticuerpos en el suero y la duración de la infección viral y el edema nasal se prolongaron, en comparación con controles infectados, pero no medicalizados². En otro estudio, los pacientes fueron infectados con influenza A, *Shigella sonnei* o *Rickettsia rickettsii*³ y en el caso de la influenza o *Shigella* (pero no con la *Rickettsia*), los sujetos que tomaron aspirina o acetaminophen mantuvieron los síntomas más de tres días, en comparación con los sujetos no tratados⁴.

Otros ejemplos más son los siguientes. En un estudio con placebos para la varicela adquirida en forma natural, el tratamiento con acetaminophen prolongó significativamente la enfermedad⁴. Un estudio prospectivo hecho al azar a pacientes con traumas y tratados con acetaminophen, fue detenido después de obtener 82 voluntarios, ya que la tasa de mortalidad en el grupo con el tratamiento 'agresivo' (acetaminophen y cobijas para enfriamiento administradas cuando la temperatura subía más de 38.5 y 39.5° C respectivamente) era seis veces mayor que en aquellos que recibían tratamientos menos agresivos (acetaminophen y cobijas que no

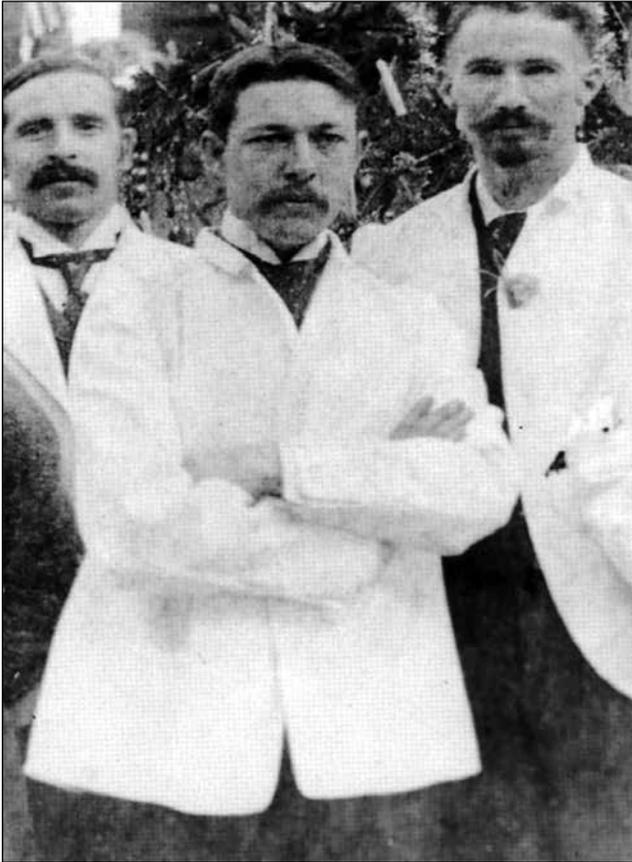


Foto: otorgada por el autor

William Coley (centro).

En la mayoría de las enfermedades, la fiebre es producida por pirógenos. Sin embargo, hay situaciones en las que la fiebre puede ser producida directamente por cambios en el centro de la termoregulación sin la participación de pirógenos exógenos o endógenos y esto es lo que ocurre en casos de tumores, sangrado intracraneal y trombosis.

eran usadas hasta que la temperatura excedía los 40° C)⁵.

Sin embargo, a pesar de las evidencias clínicas y de laboratorio sobre el beneficio de una fiebre moderada, la práctica prevalente entre los médicos es bloquear la fiebre, usualmente por medio de compuestos antipiréticos⁶. Aunque normalmente los

pacientes febriles se sienten mejor después de tomar esas drogas, esto se debe a su efecto analgésico y no a la disminución de la fiebre, ya que la asociación de percepción de fiebre con dolor, refuerza la creencia común de que la fiebre es una anormalidad, más que una respuesta regulada de defensa del cuerpo. Se ha indicado que especialmente en la población pediátrica, prescribir analgésicos (que generalmente también son antipiréticos) es beneficioso debido al mejoramiento en la actividad y alimentación, lo que puede ayudar a una ingesta adecuada de fluidos para mantener la hidratación y a monitorear los signos de una enfermedad seria⁷.

Cáncer

Así como Wagner-Jauregg obtuvo mejorías produciendo fiebres altas a pacientes con neurosífilis, los médicos alemanes Busch⁸, Fehleisen⁹ y Richter¹⁰ buscaron esa misma mejoría en pacientes con cáncer, a los que inyectaron en forma sucutánea la toxina de la erisipela. Este tratamiento se basó en la observación de que pacientes con cáncer que tenían un periodo de fiebre después de cirugía, sobrevivían un tiempo significativamente más largo que los pacientes que no lo tenían¹¹.

Estos resultados llevaron a William B. Coley (1862-1936), un médico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, en Nueva York, a desarrollar un coctel con un lisado de las bacterias *Serratia marcescens* y *Streptococcus pyogenes*, que utilizó principalmente para tratar sarcomas inoperables en tres subgrupos de pacientes con cáncer de ovario, cáncer de mama y enfermedad regional postmenopáusica, en los que obtuvo una curación mayor al 10%¹²⁻¹⁶. Desde entonces, numerosos investigadores han usado diferentes productos bacterianos para intentar producir una respuesta inmune inespecífica, con la esperanza de estimular actividades celulares antitumorales.

Ya a mediados del siglo XX, Issels¹⁷ continuó tratando con una mezcla de vacunas bacterianas (MBV) a pacientes con cáncer y en los años ochenta Hager y Abel¹⁸ estimularon la investigación clínica y el uso terapéutico de la hipertermia activa con vacunas bacterianas y radiación infraroja. Se ha sugerido que un prerrequisito importante para el éxito de una

respuesta inmunológica e inducción de citotoxicidad en el tumor, es la preactivación del anfitrión¹⁹ y en la época de Coley eso era la preexposición de numerosas personas al bacilo Calmette-Guerin (BCG), pero en 1975 se detectó TNF en un ratón pretratado con BCG²⁰.

Se ha demostrado que la epidemiología de la incidencia de cáncer y de las infecciones febriles tienen una correlación inversa, y frecuentemente se ha informado que las remisiones espontáneas están asociadas con infecciones febriles²⁰.

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR FIEBRE: ¿AUTISMO?

El autismo es un problema del desarrollo del sistema nervioso que está aumentando en la población pediátrica. Por ejemplo, aunque en 1966 su prevalencia en EUA era de 4.5 casos/10,000 nacimientos, estudios recientes muestran una incidencia de 34 casos/10,000 nacimientos.

En 1943²¹ se describió al autismo como un problema del desarrollo nervioso, con limitaciones sociales, intereses restringidos y anormalidades en el comportamiento verbal y no verbal. Actualmente, todavía se sabe poco sobre su etiología y el diagnóstico se hace por criterios conductuales, ya que no se han encontrado marcadores biológicos; sin embargo, se ha propuesto que hay un fuerte componente familiar y etiologías basadas en infecciones, autoinmunidad y factores citocinéticos.

Se ha descrito que 43% de madres con hijos autísticos tuvieron infecciones del tracto respiratorio, periodos como influenza o infecciones vaginales o urinarias, comparado con sólo el 20% de las madres control². Otros estudios muestran que en las ratas la exposición materna a infecciones altera en forma profunda los niveles de citocinas proinflamatorias en el medio ambiente fetal, incluyendo el cerebro, y también se ha propuesto que estos cambios pueden tener un impacto significativo sobre el cerebro en desarrollo^{23, 24}. Todos estos datos sugieren que al menos algunos casos el autismo pueden ser una secuela de infecciones patógenas, especialmente las de origen viral²⁵⁻²⁸.

Sin embargo, como en el autismo no hay lesiones patológicas, las anormalidades sutiles encontradas

Se ha demostrado que la epidemiología de la incidencia de cáncer y de las infecciones febriles tienen una correlación inversa, y frecuentemente se ha informado que las remisiones espontáneas están asociadas con infecciones febriles.

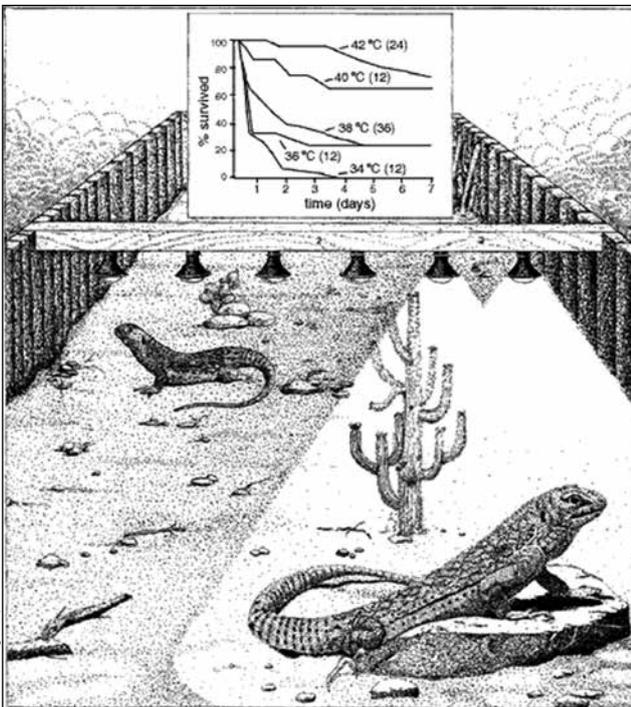
en el cerebelo, regiones CA1-CA4 del hipocampo, corteza entorhinal, amígdala, diferencias conductuales o imbalance en las citocinas y factores de desarrollo cerebral, sugieren que un componente importante de la patogénesis podría deberse a un desarrollo cerebral anormal²⁹⁻³¹.

Es frecuente que las infecciones, incluyendo las vacunaciones, resulten en fiebre. Por ejemplo, después de la vacunación contra sarampión, paperas y rubeola, del 50 al 60% de niños pequeños desarrollan fiebre que sólo en raras ocasiones es dañina, aunque fiebres extremas de 42.2° C pueden causar daño cerebral. Sin embargo, fiebres de 41° C deben ser atendidas inmediatamente para examinar al paciente sobre la posibilidad de una infección grave.

Hay dos vías nerviosas relacionadas con la fiebre. Una de ellas se puede demostrar con la inyección intraperitoneal de polisacáridos (LPS), un potente pirógeno, que resulta en la producción de varias citocinas provenientes de órganos viscerales. Estos compuestos son polipéptidos involucrados en la inflamación, activación inmune, diferenciación y muerte celular que incluyen interleucinas, interferones, factores de necrosis tumoral, quimocinas y factores de crecimiento. Generalmente en los tejidos saludables tienen pocas o ninguna función, pero pueden ser inducidos rápidamente en respuesta a lesión, inflamación o infección. Se cree que una señal de la IL-1b inicia la información aferente que viaja por el nervio vago al hipotálamo para aumentar la IL-1b hipotalámica que, a su vez, produce un aumento en la IL-6 hipotalámica que eleva el valor de referencia termoregulador. Esta vía es mediada por prostaglandinas y puede ser bloqueada por inhibidores de la ciclooxigenasa (antipiréticos). Estas dos citocinas también son importantes en la



Iguana del desierto *Dipsosaurus dorsalis*.



Arreglo experimental para proporcionar un área de calor a la iguana. Recuadro. Gráfica de supervivencia a lo largo del tiempo con las iguanas a diferentes temperaturas después de ser infectadas con la bacteria *Aeromonas hydrophila*. Entre paréntesis se encuentra el número de iguanas usado.

inflamación y comúnmente se denominan citocinas proinflamatorias.

La segunda vía de la fiebre también se inicia en el hipotálamo por señales aferentes del nervio vago y es mediada por una quimocina, la proteína-1 inflamatoria de los macrófagos (MIP-1), que

es producida localmente. Parece que la MIP-1 actúa directamente sobre el hipotálamo anterior vía un mecanismo que no involucra la prostaglandina y tampoco es bloqueado por antipiréticos³².

La fiebre es metabólicamente cara, ya que cada 1° C de elevación de la temperatura aumenta la tasa metabólica aproximadamente 10%. Por lo tanto, parece razonable que un mecanismo de defensa que ha evolucionado durante más de 10 millones de años y es tan costoso en términos de energía, debe ser importante. Numerosos estudios han mostrado que la fiebre mejora la respuesta inmune, aumenta la movilidad y actividad de los leucocitos, estimula la producción de interferones, produce la activación de los linfocitos-T e, indirectamente, y reduce la concentración de hierro en el plasma.

Las propiedades antivirales y antibacteriales de interferones también aumentan durante las temperaturas febriles³³⁻³⁴ y en una variedad de infecciones, la fiebre se ha asociado con una disminución en la tasa de morbilidad y mortalidad. Animales recién nacidos infectados con una variedad de virus tienen una tasa de supervivencia mayor cuando están febriles³⁵ y el uso de antipiréticos para suprimir la fiebre resulta en un aumento en la tasa de mortalidad en conejos infectados con bacterias³⁶ y en un aumento en la producción del virus de la influenza en ferretes³⁷.

La eliminación de la fiebre durante el embarazo puede tener efectos sobre el feto. Goetzl *et al*³⁸ mostraron que el tratamiento de la fiebre epidural con acetaminophen disminuye en forma significativa los niveles de IL-6 en el suero materno y fetal al momento del nacimiento, lo que puede ser significativo porque parece que el feto es incapaz de producir IL-6 al nacimiento y depende del IL-6 materno³⁹. Aunque la expresión de citocinas en el SNC es muy baja, en ciertas condiciones las neuronas pueden producir citocinas específicas, así como receptores a las citocinas²⁴. Por ejemplo, tanto la IL-6 como su receptor inespecífico (IL-6R) son expresados por neuronas y células gliales, incluyendo astrocitos y hay evidencias de que IL-6 es importante en el desarrollo, diferenciación, regeneración y degeneración de neuronas en el SNC⁴⁰. Se sabe que IL-6 promueve la diferenciación de células precursoras

de los astrocitos y también funciones como el factor de diferenciación para neuronas del SNC y SNP.

Estas y otras evidencias⁴¹⁻⁴³ sugieren que la etiología del autismo involucra infecciones de la madre embarazada o del infante. La mayor parte de las infecciones resulta en una fiebre que en forma rutinaria es controlada con antipiréticos como el acetaminofén; sin embargo, el bloqueo de la fiebre inhibe un proceso que durante millones de años de desarrollo ha protegido contra las infecciones bacterianas y los mecanismos inmunes en el SNC son parte de este proceso protector. Por lo tanto, se ha propuesto que el bloqueo de la fiebre con antipiréticos interfiere con el desarrollo inmunológico normal en el cerebro, lo que lleva a problemas de su desarrollo y a autismo en algunos individuos genética e inmunológicamente predispuestos. Este efecto puede ocurrir en el útero o una edad muy temprana cuando el sistema inmunológico está en desarrollo. Por lo tanto, es aconsejable dejar el uso de antipiréticos sólo para cuando se desarrollen fiebres graves⁴⁴.

BENEFICIOS DE LA FIEBRE

Se dice que como la fiebre es producida por nuestras propias citosinas, debería ser más beneficiosa que dañina, de lo contrario la evolución la hubiera eliminado. Aunque esto es una visión simplista del problema, aun así podemos hacer una lista de sus posibles beneficios, ya que la fiebre podría: 1) Dañar directamente los patógenos extraños al cuerpo; 2) inducir apoptosis de las células infectadas y las neoplásicas; 3) inducir la formación de proteínas de choque de calor en el anfitrión para proteger sus propias células; 4) inducir proteínas de choque de calor en los patógenos para activar respuestas inmunes como 'señales de peligro'; 5) aumentar la eficacia de las respuestas inmunes, ya que estas trabajan mejor a temperaturas elevadas, y; 6) disminuir la respuesta inmune produciendo apoptosis de neutrófilos y linfocitos.

Las razones 1 y 2 son las que se ofrecen más comúnmente, con el argumento de que la fiebre puede ser considerada como un estresor de calor⁴⁵, un argumento que se basa en que como los patógenos lo son porque crecen y se multiplican rápidamente, se hacen relativamente más vulnerables que las células

del anfitrión. Además, los patógenos ya están sujetos a estresores en el sitio de la infección.

Hay tres citocinas endógenas que actúan sobre los receptores de las células endoteliales en los núcleos dorsomedial y paraventricular del hipotálamo, las interleucinas 1b (IL-1b), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6). Además, se ha demostrado que el liposacárido bacteriano exógeno (LPS o endotoxina) también estimula el hipotálamo vía los receptores 'toll-like' e induce cambios similares a los que se observan con citocinas pirogénicas⁴⁶.

El hipotálamo responde a esas señales químicas produciendo prostaglandina E2 (PGE2) y esto eleva el valor de referencia⁴⁷ lo que, a su vez, indica al sistema nervioso central y periférico a convertir su energía en calor, por medio de cambios endócrinos, autónomos y conductuales⁴⁸. Por ello sentimos frío conforme el cuerpo intenta igualar el valor de referencia más elevado y hasta que la fiebre 'rompe', frecuentemente hay oscilaciones en la temperatura alrededor de ese valor que explican la experiencia de frío durante la fiebre; dependiendo del agente, los antipiréticos trabajan bloqueando la síntesis de PGE2 en varios niveles.

La fiebre es un proceso muy regulado y es una característica muy primitiva que se encuentra en animales vertebrados endotérmicos y ectotérmicos, así como en invertebrados⁴⁹. Evidencias claras de que este proceso puede ayudar al anfitrión a luchar contra los patógenos invasores fueron proporcionadas durante un estudio en iguanas del desierto (*Dipsosaurus dorsalis*), a las que se les indujeron infecciones bacterianas⁵⁰. Como las iguanas son animales ectotermos sólo tienen un mecanismo conductual de termorregulación y en este estudio todas las iguanas afectadas que elevaron su temperatura moviéndose a una zona cálida, sobrevivieron la infección; en cambio, a las que se les impidió moverse se hicieron débiles y murieron. Estos mismos resultados han sido observados en otros animales ectotermos.

La elevación de la temperatura en un anfitrión es en detrimento del crecimiento e incluso letal para muchas bacterias y virus^{51,52}. Sin embargo, una elevación de la temperatura del cuerpo puede restaurar las condiciones membranales óptimas en las células

Algunos de los posibles beneficios de la fiebre son: 1) dañar directamente a los patógenos extraños al cuerpo; 2) inducir apoptosis de las células infectadas y las neoplásicas; 3) inducir la formación de proteínas de choque de calor en el anfitrión para proteger sus propias células; 4) inducir proteínas de choque de calor en los patógenos para activar respuestas inmunes como 'señales de peligro'; 5) aumentar la eficacia de las respuestas inmunes, ya que estas trabajan mejor a temperaturas elevadas, y 6) disminuir la respuesta inmune produciendo apoptosis de neutrófilos y linfocitos.

afectadas por la infección, facilitando la respuesta inmune⁵³ ya que los niveles de hierro en el plasma declinan (cambian a ferritina) durante la fase mediada por citocinas, suprimiendo en esta forma la reproducción bacteriana^{54,55}.

Durante el ejercicio, un aumento en la producción de calor metabólico produce un aumento en la temperatura del núcleo del cuerpo, que excede la temperatura de referencia termoregulatoria. En respuesta a esa desigualdad entre la temperatura actual y el valor de referencia, se inician mecanismos efectores para la disipación de calor, como el sudor y la vasodilatación cutánea. En cambio, durante la hipertermia el enfriamiento de la piel por convección o aplicación de agua fría, ayuda a eliminar el exceso de calor, llevando la temperatura corporal a valores cercanos al de referencia, reduciendo el error y por lo tanto proporcionando una sensación de bienestar.

Los resultados obtenidos por Kluger y colaboradores, han sido tomados como evidencia de que la fiebre es un mecanismo que ayuda al cuerpo a luchar contra los microbios invasores y que, por lo tanto, no debe tratarse a menos que se eleve a valores peligrosos para el individuo. Actualmente, se piensa que esta es la forma como los organismos han luchado contra las infecciones desde tiempos ancestrales y esta información constituye un ejemplo claro de la conveniencia de enfocar problemas clínicos a través de un punto de vista evolutivo.

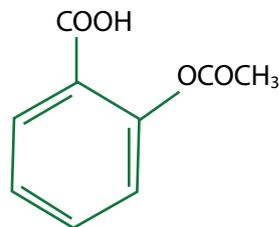
LOS ANTIPIRÉTICOS

La Aspirina®

La historia de la Aspirina® tiene miles de años y se remonta al uso de preparaciones de plantas que contienen salicilato, ya que alrededor de 1876 MacLagan⁵⁶ usó el amargo principio activo del sauce blanco, salicin, para reducir la fiebre, el dolor y la inflamación de la fiebre reumática. Ese mismo año, Kolbe y sus colegas formaron la Heyden Chemical Company y sintetizaron el ácido salicílico. Este éxito estimuló a Frederick Bayer a buscar un derivado comparable, y Arthur Eichengrün, el jefe de los laboratorios de investigación de Bayer, en 1895 asignó ese trabajo al químico Felix Hoffman, quien acetiló el grupo hidróxilo del anillo benzénico del ácido salicílico y probó su efectividad dándole la droga a su padre, quien padecía de artritis.

El nombre de Aspirina® le fue puesto a la droga por Heinrich Dresser⁵⁷, posiblemente en honor a St. Aspirinius, un antiguo Obispo napolitano que era el santo patrón contra los dolores de cabeza. Sin embargo, otros indican que la palabra deriva de *Spiraea*, el nombre Lineano del género de la planta a la que pertenece el sauce. Ya en 1971, el farmacólogo británico John Robert Vane⁵⁸ mostró que la Aspirina® suprimía la producción de prostaglandinas y tromboxanos, trabajo por el que ganó el Premio Nobel en Fisiología y Medicina de 1982.

La Aspirina® también es conocida como ácido acetilsalicílico y es una de las drogas más usadas en el mundo.



Fórmula de la Aspirina®.

Es un analgésico, antiinflamatorio, antipirético e inhibidor de la agregación de plaquetas. Además, inhibe la ciclooxigenasa de los ácidos grasos acetilando el sitio activo de la enzima y sus efectos farmacológicos se deben a que inhibe la formación de productos ciclooxigenados, incluyendo prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

Actúa como un inhibidor irreversible de la prostaglandin-sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa, que es una enzima clave en el metabolismo de los eicosanoides ('eico' es un prefijo que indica 20). Estos son un tipo de lípidos que actúan sobre hormonas llamadas 'locales' porque tienen efectos cerca del sitio donde se forman y que incluye a las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos. Los lípidos eicosanoides derivan del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos.

El araquidonato se sintetiza en el hígado a partir del ácido linoleico (un ácido graso esencial) y se incorpora a los fosfolípidos o diglicéridos, que son transportados con las lipoproteínas a tejidos fuera del hígado, donde los fosfolípidos se incorporan a las membranas celulares. El araquidonato en los fosfolípidos de la membrana es liberado por la fosfolipasa A2 y puede seguir una de dos vías: 1) la lineal, (vía de la lipooxigenasa) que produce leucotrienos, y; 2) la cíclica, (sintetasa PG o ciclooxigenasa), que produce prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. La prostaglandina sintetasa cataliza el paso en la vía cíclica y tiene dos actividades, como una ciclooxigenasa popularmente conocida como COX y como una peroxidasa. La sintetasa prostaglandina convierte el araquidonato en prostaglandina H₂.

Hay 3 tipos de prostaglandina sintetasa o isoenzimas COX: 1) COX-1 constitutiva (prostaglandina-endoperóxido sintetasa 1, codificada en el cromosoma 9); 2) COX-2 inducible (prostaglandina-endoperóxido sintetasa 2, codificada en el cromosoma 1) y; 3) COX-3, una enzima descubierta por medio de análisis Northern en corteza cerebral de perro usando ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) COX-1 como punta de prueba y que es el blanco de la droga acetaminophen⁵⁴. COX-1 se encuentra en la mayor parte de las células de mamíferos, mientras COX-2 es inducible en macrófagos y otras células como respuesta a la inflamación (algunas drogas como aspirina inhiben ambos tipos de ciclooxigenasas, mientras otras drogas son inhibidores específicos de COX-2). COX-3 se encuentra en gran abundancia en la corteza cerebral de humanos, aunque su papel en el dolor, fiebre e inflamación no es claro todavía.

La actividad de la Aspirina[®] sobre la prostaglandina sintetasa se basa en la transferencia de un grupo acetil de la Aspirina[®] (recordar que la Aspirina[®] es un ácido acetil salicílico) a un grupo hidroxilo de un aminoácido en el sitio activo de la enzima. Esta es una reacción de esterificación, de manera que la unión que se forma es covalente y esto significa que la inhibición es irreversible.

Aunque COX-2 es el blanco terapéutico de la Aspirina[®], es su interacción con COX-1 en el tracto gastrointestinal lo que produce los efectos colaterales indeseables de la droga, ya que COX-1 es necesaria para mantener la gruesa cubierta del estómago. Como la Aspirina[®] descompone la enzima COX-1, su uso regular puede llevar al adelgazamiento de la mucosa que protege las células de los jugos gástricos.

Se ha demostrado que la Aspirina[®] también tiene tres modos de acción adicionales. Al difundir desde el espacio de la membrana interna como un portador de protones y de regreso a la matriz mitocondrial, se ioniza de nuevo para liberar protones, desacoplando la fosforilación oxidativa en mitocondrias cartilagosas y hepáticas; esto es, la Aspirina[®] amortigua y transporta los protones.

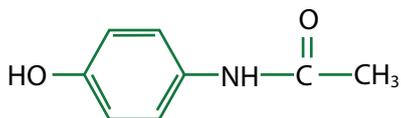
Las dosis altas de Aspirina[®] pueden producir fiebre debido al calor liberado por la cadena de transporte de electrones, lo contrario a su actividad antipirética a dosis bajas. Además, la Aspirina[®] induce la formación de radicales NO en el cuerpo, que se ha demostrado que tienen un mecanismo independiente de reducir la inflamación en ratones. Esta reducción en la adhesión de leucocitos es también un paso importante en la respuesta inmune a la infección, aunque no hay suficientes evidencias para mostrar que la Aspirina[®] ayuda a combatir una infección.

Datos más recientes sugieren que el ácido salicílico modula la inflamación a través de señalización con NF-κB, un factor de transcripción que tiene un papel en muchos procesos biológicos. Por ejemplo, la Aspirina[®] reduce los efectos de la vasopresina y aumenta los de la naloxona sobre la secreción de ACTH y cortisol por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se dice que esto ocurre a través de una interacción con las prostaglandinas endógenas y su papel en la regulación del eje HHA.

El Tylenol®

Hay un grupo de compuestos que tienen efectos similares a los de la Aspirina® y que frecuentemente están relacionados químicamente. Uno de ellos es el acetaminofén (Tylenol®), un antipirético y analgésico, pero sólo débilmente antiinflamatorio.

Al bloquear la formación y liberación de prostaglandinas, el acetaminofén inhibe la actividad de agentes productores de fiebre en los centros cerebrales reguladores. Sin embargo, a diferencia de la Aspirina®, no tiene efectos significativos sobre las prostaglandinas involucradas en otros procesos y normalmente es metabolizado en el hígado y riñón por enzimas P450.



Fórmula del acetaminofén (4'-hydroxyacetanilide).

Actualmente, se sabe poco sobre la regulación temporal de COX-3, pero parece ser inhibido en forma selectiva por acetaminophen, así como por otros analgésicos y antipiréticos sintéticos. Más aún, a diferencia de otras drogas, acetaminofén puede cruzar la barrera hematoencefálica, permitiéndole alcanzar concentraciones suficientes para inhibir COX-3, lo que explica en forma parcial por qué es más eficaz que otras drogas contra el dolor de cabeza y la fiebre. Sin embargo, es claro que se necesita mucha más información sobre su modo de acción en el cerebro.

Aunque se supone que el acetaminofén tiene menos efectos colaterales que la Aspirina®, una sobredosis aguda puede producir daños graves al hígado. Sin embargo, esta droga produce menos problemas gástricos y acúfenos (ruidos), por lo que es un sustituto razonable de la Aspirina®, particularmente en pacientes que no la toleran, lo que incluye aquellos con úlceras y enfermedades gástricas o aquellos en los que la actividad anticoagulante es indeseable.

En ocasiones, el acetaminofen se combina con la Aspirina® en una sola tableta para mejorar la artritis y otras condiciones dolorosas y también es posible añadirle cafeína, antihistamínicos, agentes descongestionantes y sedativos. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boulant, JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis*. 2000;31(Suppl. 5):S157-S161.
2. Whitrow M. Wagner-Jauregg and fever therapy. *Med Hist*. 1990;34:294-310.
3. Plaisance KI, Kudaravalli S, Wasserman SS, Levine MM, Mackowiak PA. Effect of antipyretic therapy on the duration of illness in experimental influenza A, *Shigella sonnei*, and *Rickettsia rickettsii* infections. *Pharmacotherapy*. 2000;20(12):1417-22.
4. Doran TF, DeAngelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr*. 1989;114:1045-8.
5. Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. Effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect*. 2005;6:369-75.
6. El-Radhi AS. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child*. 2008;93:918-20.
8. Busch W. Einfluß von Erysipel. *Berliner Klin. Wschr*. 1866; 3:245-6.
9. Fehleisen V. VI. Über die Züchtung der Erysipel kokken auf künstlichem Nährboden und Ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. *Dtsch Med. Wochenschr*. 1882;18:533-54.
10. Richter PF. Leukemia and Erysipel. *Charite-annalen*. 1896; 21:299-309.
11. Laurence JZ. The diagnosis of surgical cancer (Lister Prize for 1854). London: Churchill; 1854.
12. Coley WB. Treatment of inoperable malignant tumors with toxins of erysipelas and the bacillus prodigious. *Trans Am Surg Assoc*. 1894a;12:183-212.
13. Coley WB. Further observations upon the treatment of malignant tumors with the Toxins of erysipelas and Bacillus prodigious with a report of 160 cases. *Bull. John Hopkins Hospital*. 1896a;7:175
14. Coley WB. The therapeutic value of the mixed toxins of the streptococcus of erysipelas and bacillus prodigious in the treatment of inoperable malignant tumors. With a report of 160 cases. *Am J Med Sci*. 1896b;112:251-81.
15. Coley WB. Endothelioma myeloma of tibia: Long-standing cure by Toxin treatment. *Ann Surg*. 1931;94:447-52.
16. Coley WB, Coley BL. Primary malignant tumors of the long bones. *Archiv Surg*. 1926;13780-836/14.836/14 63-141.
17. Issels J. Immunotherapy in progressive metastatic cancer. *Clin Trials J*. 1970;3: 357-66.
18. Hager ED, Abel U, editores. *Biomodulation und Biotherapie des Krebses II. Endogene Fiebertherapie und exogene Hyperthermie in der Onkologie*. Heidelberg: Verlag für Medizin Dr. E. Fischer. 1987.
19. Wiemann B, Starnes CO. Coley's Toxins, Tumor necrosis factor and cancer research: A historical perspective. *Pharmacol Ther*. 1994;64(3):529-64.
20. Kleef R, Jonas WB, Knogler W, Stenzinger W. Fever, cancer

- incidence and spontaneous remissions. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9(2):55-64.
21. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-50.
 22. Comi AM, AW Zimmerman, VH Frye, PA Law, and JN Peeden. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol*. 1999; 14(6): 388-394.
 23. Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid and fetal brain. *Schizophrenia Res*. 2001;47:27-36.
 24. Giralt M, Penkowa M, Hernandez J, Molinero A, Carrasco J, Lago N, et al. Metallothionein-1+2 Deficiency Increases Brain Pathology in Transgenic Mice with Astrocyte-Targeted Expression of Interleukin 6. *Neurobiology of Disease*. 2002;9:319-38.
 25. Ciaranello AI, Ciaranello RD. The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci*. 1995;18:101-28.
 26. Hornig M, Weissenbock H, Horscroft N, Lipkin WI. An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proc Natl Acad Science*. 1999;96(21):12102-7.
 27. Patterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12:115-8.
 28. Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM. Borna Disease Virus Infection of the Neonatal Rat: Developmental Brain Injury model of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Bioscience*. 2002;7:1:d593-607.
 29. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57:645-52.
 30. Sweeten TL, Posey DJ, Shekhar A, McDougale CJ. The amygdala and related structures in the pathophysiology of autism. *Pharmacol Biochem Behavior*. 2002;71:449-55.
 31. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol*. 2001;49:597-606.
 32. Roberts NJ Jr., Steigbigel RT. Hyperthermia and human leukocyte functions: effects of response of lymphocytes to mitogens and antigens and bacterial capacity of monocytes and neutrophils. *Infect Immun*. 1977;18:673-9.
 33. Heron I, Berg K. The actions of interferon are potentiated at elevated temperature. *Nature Lond*. 1978;274:508-10.
 34. Yerushalmi A, Tovey M, Gresser I. Antitumor effect of combined interferon and hyperthermia in mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1982;169:413-5.
 35. Haahr S, Mogensen S. Function of fever. *Lancet*. 1977;2:613.
 36. Vaughn LK, Veale WL, Cooper KE. Antipyresis effect on mortality rate of bacterially infected rabbits. *Brain Res Bull*. 1980;5:69-73.
 37. Hussein RH, Sweet C, Collie MH, Smith H. Elevation of nasal viral levels by suppression of fever in ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *J Infect Dis*. 1982;145:520-4.
 38. Goetzl L, Evans T, Rivers J, Suresh MS, Lieberman E. Elevated maternal and fetal serum interleukin-6 levels are associated with epidural fever. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):834-8.
 39. De Jongh RF, M Puylaert, E Bosman, W Ombelet, M Maes, R Heylen. *J Perinatol*. 1999;16(3):121-8.
 40. Marz P, Heese K, Dimitriades-Schmutz B, Rose-John S, Otten U. Role of Interleukin 6 and Soluble IL-6 Receptor in Region-Specific Induction of Astrocytic Differentiation and Neuro-trophin Expression. *Glia*. 1999;26:191-200.
 41. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders. *BMC Pediatrics*. 2003;3:9.
 42. Rimland B. The autism increase: research needed on the vaccine connection. *Autism Res Rev Int*. 2000;14:3-6.
 43. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, et al. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism*. 2008;12:293-307.
 44. Good P. 2009. Did acetaminophen provoke the autism epidemic? *Alt Med Rev*. 14(4):364-72
 45. Luheshi GN. Cytokines and fever. Mechanisms and sites of action. *Ann NY Acad Sci*. 1998;856:83-9.
 46. LeGrand EK, Alcock J. Turning up the heat: immune brinkmanship in the acute-phase response. *Q Rev Biol*. 2012;87:3-18.
 47. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*. 2001;111(4):304-15.
 48. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1880-6.
 49. Kluger MJ, Kozak W, Conn C, Leon L, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10(1):1-20.
 50. Kluger MJ. Fever in Ectotherms: Evolutionary implications. *Amer Zool*. 1979a;19(1):295-304.
 51. Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR. Fever and survival. *Science*. 1975;188(4184):166-8.
 52. Kluger MJ, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: Their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science*. 1979b;203(4378):374-6.
 53. Kozak W. Fever: A possible strategy for membrane homeostasis during infection. *Perspect Biol Med*. 1993;37(1):14-34.
 54. Elin R, Wolff S, Finch C. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood*. 1997;49:147-53.
 55. Chandrasekharan NV, Dai H, Turepu Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(21):13926-31.
 56. Maclagan TJ. The treatment of acute rheumatism by salicin. *Lancet*. 1876;i:342-83.
 57. Dresser H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pflügers Arch*. 1899;76:306-18.
 58. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Res*. 2003;110:235-58.