

# Fisiopatología de la Fiebre

Dr. Ignacio Obando Santaella.

Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío.

Sevilla

# CONCEPTO FIEBRE

- ELEVACION CONTROLADA DE LA TEMPERATURA CORPORAL POR ENCIMA DEL RANGO NORMAL A CONSECUENCIA DE UNA ELEVACION DEL TERMOSTATO HIPOTALÁMIICO.
- TEMPERATURA NORMAL: RECTAL 36.1-37.8
- RITMO CIRCADIANO: MÁXIMA 19-21, MIINIMA 2-8
- T° EN NIÑOS SUPERIOR ADULTOS

# RESPUESTA FEBRIL

REACCIÓN FISIOLÓGICA COMPLEJA A LA ENFERMEDAD QUE INCLUYE UNA ELEVACIÓN MEDIADA POR CITOKINAS DE LA Tª CENTRAL, LA GENERACIÓN DE REACTANTES DE FASE AGUDA Y LA ACTIVACIÓN DE SISTEMAS FISIOLÓGICOS, ENDOCRINOS E INMUNOLÓGICOS

# RESPUESTA FASE AGUDA I

**RESPUESTA DE LA INMUNIDAD INNATA DEL ORGANISMO  
QUE AYUDA CONTENER CIERTO PATÓGENOS, TOXINAS,  
INACTIVAR PROTEASAS MICROBIANAS Y METABOLITOS  
OXIDANTES**

# RESPUESTA FASE AGUDA I I

- **INDUCTORES:** Infección, infarto tisular, procesos mediados inmunológicamente, tumores...
- **REGULACIÓN INDIVIDUAL DE LOS COMPONENTES DE LA RFA EN DIFERENTES ESTADOS FISIOPATOLÓGICOS.**
- **INCREMENTO NO UNIFORME EN TODOS LOS PACIENTES CON EL MISMO PROCESO.**
- **REEMPLAZA MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS NORMALES CON NUEVOS PUNTOS DE REFERENCIA QUE CONTRIBUYEN DE FORMA PRESUNTIVA A INCREMENTAR LAS CAPACIDADES DEFENSIVAS O ADAPTATIVAS**

# RESPUESTA FASE AGUDA I I I

- ◆ **CAMBIOS NEUROENDOCRINOS:**
  - **FIEBRE**, SOMNOLENCIA, ANOREXIA
  - ↑ CRF, ACTH, CORTISOL
  - ↑ AVP, CATECOLAMINAS ADRENALES...
  
- ◆ **CAMBIOS HEMATOPOYÉTICOS**
  
- ◆ **CAMBIOS METABÓLICOS**

# RESPUESTA FASE AGUDA I V

## ◆ ↑ SÍNTESIS PROTEINAS FASE AGUDA:

- SISTEMA COMPLEMENTO.
- SISTEMA COAGULACIÓN.
- ANTIPROTEASAS.
- OTRAS: PCR, Amiloide sérico A, Fibronectina, ferritina...

## ◆ ↓ SÍNTESIS PROTEINAS CONSTITUTIVAS:

- ALBUMINA, TRANSFERRINA,  $\alpha$ -FETOPROTEINA, IGF-1...

# **EVIDENCIAS A FAVOR VALOR ADAPTATIVO DE LA FIEBRE**

- **ESTUDIOS EVOLUCIONARIOS**
- **ESTUDIOS ANTIPIRÉTICOS: ANIMALES/HUMANOS (Varicela, rinovirus).**
- **ESTUDIOS HIPOTERMIA/HIPERTERMIA. No reproducen los distintos componentes de la respuesta febril.**
- **NATURALEZA ALTAMENTE REGULADA DEL PROCESO**

# **EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA FIEBRE**

- **CIERTOS GERMENES (TREPONEMAS,GONOCOCOS..) NO SE REPRODUCEN BIÉN A TEMPERATURAS ELEVADAS.**
- **ELEVACIONES DE LA TEMPERATURA INCREMENTAN DEMANDAS HIERRO DE LOS MICROORGANISMOS**
- **ELEVACIONES DISCRETAS DE LA TEMPERATURA INCREMENTAN DIVERSAS RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS**
  - **fagocitosis, migración leucocitaria, producción de interferones**

# **EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA FIEBRE II**

- **REFORZAMIENTO DE LA INMUNIDAD**

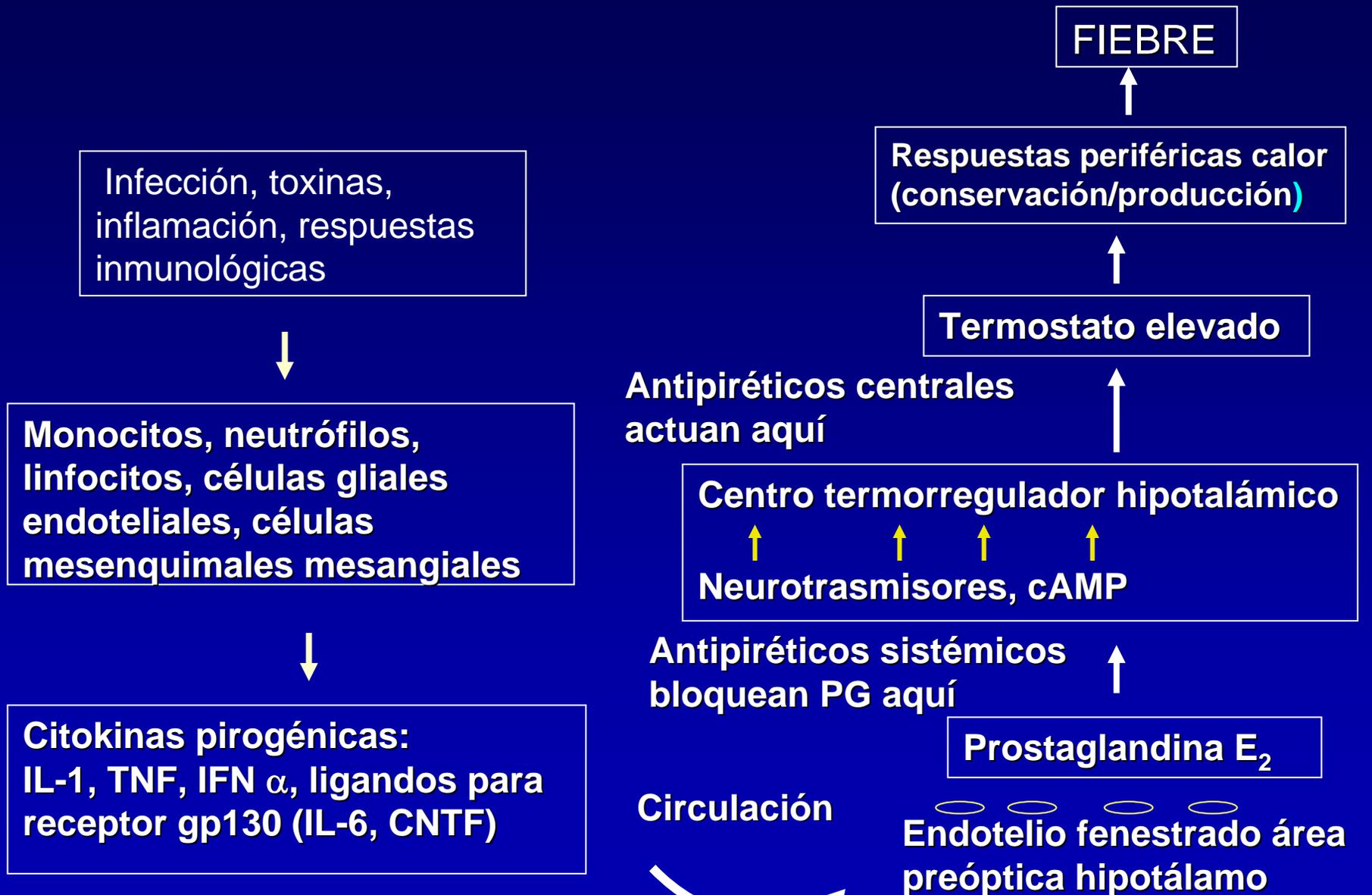
- ↑ **Migración neutrófilos**
- ↑ **Producción sustancias antibacterianas por neutrófilos**
- ↑ **Producción interferón**
- ↑ **Aumento de la actividad antiviral y antitumoral de interferón**
- ↑ **Proliferación células T.**
- ↓ **Proliferación de microorganismos en ambiente pobre en Fe**

- **ESTABILIZACIÓN DE MEMBRANAS CELULARES.**

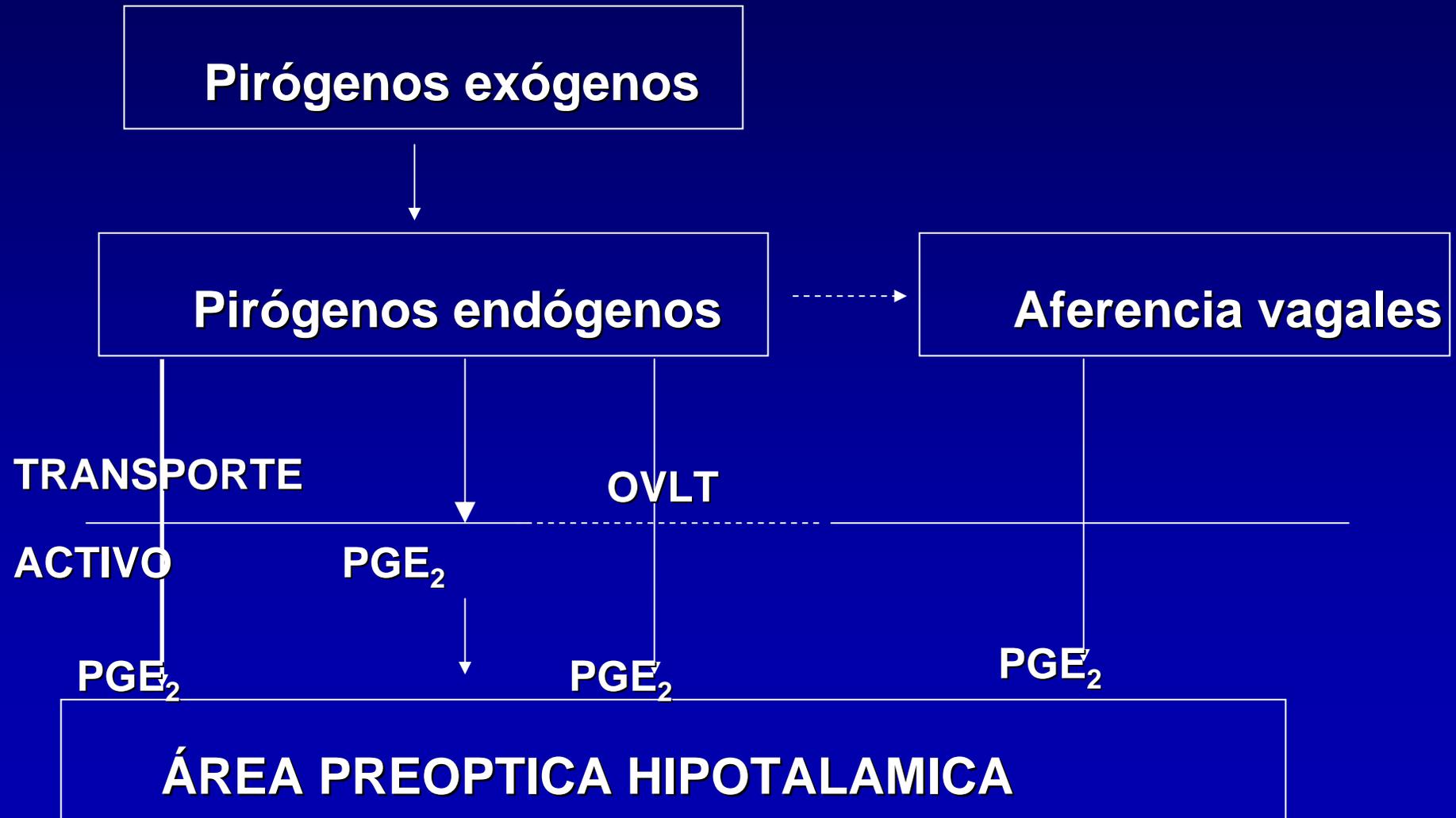
# POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS FIEBRE

- ELEVACIONES SIGNIFICATIVAS T° ↓ RESPUESTA INMUNOLÓGICA
- EFECTOS METABÓLICOS (↑ M. BASAL, CONSUMO O<sub>2</sub>, PROD. CO<sub>2</sub>).
- PRECIPITANTE CONVULSIONES FEBRILES.
- SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA (DELIRIO, ALUCINACIONES..).
- EN CASO AGRESION NEUROLÓGICA, T° ELEVADA PUEDE REFORZAR DAÑO CEREBRAL.
- REDUCCIÓN T<sup>a</sup> FAVORECE EXPLORACIÓN , DISMINUYE ANSIEDAD PADRES Y PERSONAL SANITARIO

# PATOGENESIS DE LA FIEBRE I



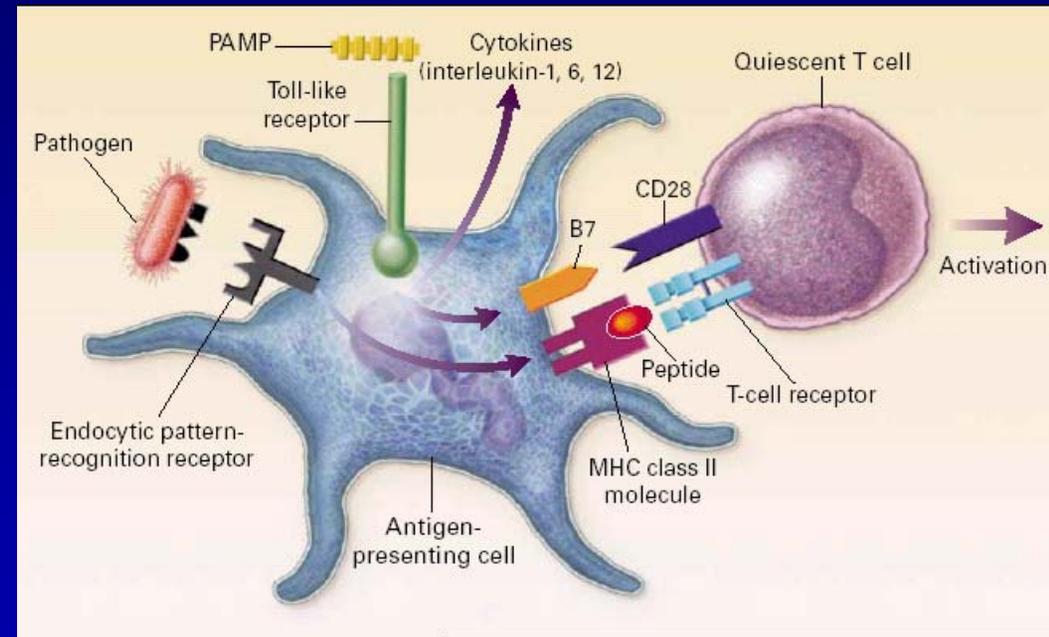
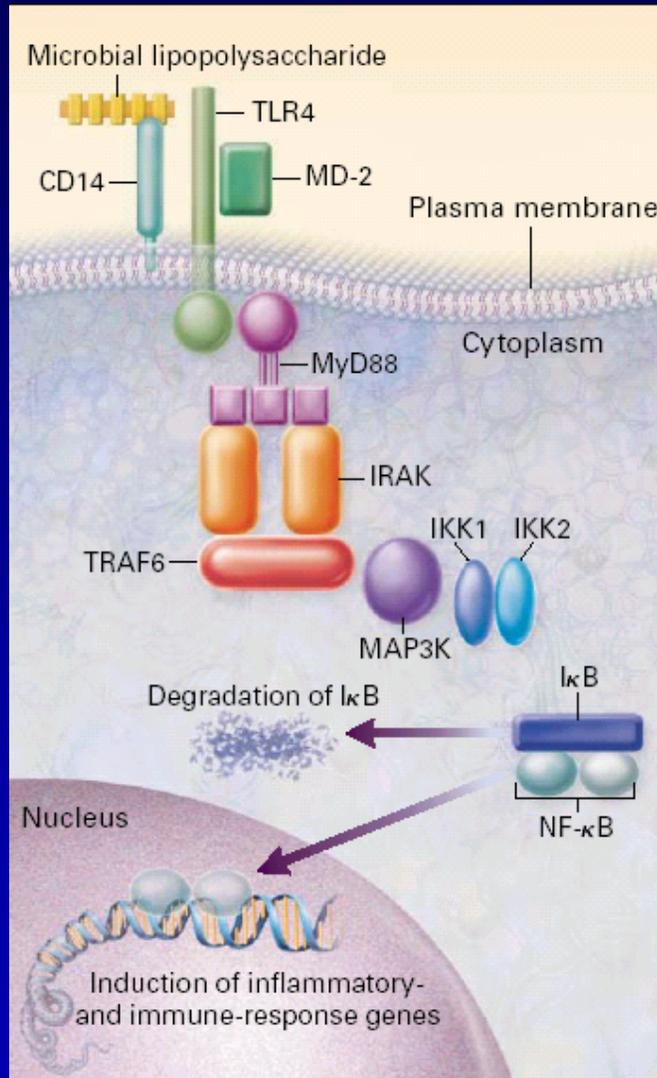
# AFERENCIAS EN LA RESPUESTA FEBRIL



# MEDIADORES PRIMARIOS FIEBRE

- **CITOKINAS PIROGÉNICAS: IL 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6**
- **OTROS MEDIADORES PIROGENICAS: C5a, PAF**
- **CITOKINAS ANTIPIRÉTICAS: IL-10, 1LRA.**
- **SINTESIS CITOKINAS EN RESPUESTA ESTIMULACION**
  - **RECEPTORES TOLL LIKE (TLR) EN CELULAS**
    - **MACROFAGICAS COMO RESPUESTA INMUNIDAD**
      - **INNATA INICIAL A LA INFECCIÓN**

# RECONOCIMIENTO PATOGENOS POR TLR Y RESPUESTA FASE AGUDA



# **MEDIADOR SECUNDARIO DE LA FIEBRE: PGE<sub>2</sub>**

- La síntesis fisiológica a baja escala de PGE<sub>2</sub> y la producida a gran escala en inflamación-respuesta febril son catalizadas por distintos subgrupos enzimas (PLA<sub>2</sub>, iCOX-2 y PGE sintetasas microsomales)
- El receptor EP<sub>3</sub> en las neuronas preópticas es probablemente el receptor primario de la fiebre.
- Estas neuronas proyectan al rafe pálido : neuronas simpáticas que conducen termogénesis

# **TERMORREGULADOR HIPOTALAMICO**

- **LOCALIZADO EN AREA PREOPTICA**
- **ACTUA COMO UN TERMOSTATO PARA INDICAR UN PUNTO DE REFERENCIA DE TEMPERATURA NORMAL**
- **CONTROLA PRODUCCION Y PERDIDA DE CALOR**



# MECANISMOS PERDIDA CALOR

- **RADIACIÓN 60%**
- **EVAPORACIÓN 25%; 1 ML AGUA  $\longrightarrow$  0.58 kcal**
- **CONVECCION**
- **CONDUCCIÓN**

# ANTIPIRETICOS ENDOGENOS

- **Ciertos neuropéptidos son capaces de antagonizar la respuesta febril a los pirógenos : AVP,  $\alpha$ -,  $\gamma$ -MSH, ACTH y glucocorticoides.**
- **Actúan a nivel central (área septal y sistema límbico e hipotálamo anterior) y a veces también periférico.**
- **Revierten la elevación del termostato hipotalámico causado por PGE<sub>2</sub>**

# RACIONALIDAD PARA LA SUPRESIÓN DE LA FIEBRE

- **Terapia antipirética justificada:**
  - **Coste metabólico excede el beneficio fisiológico**
  - **Si el alivio sintomático no afecta de manera adversas el curso de la enfermedad**
  - **Si los efectos adversos de los tratamientos antipíreticos son menores que sus efectos Beneficiosos**

**NO HAY EVIDENCIA EXPERIMENTAL SUFICIENTE QUE APOYE ASUNCIONES PREVIAS**