

Fisiopatología y Manejo de la Fiebre (1ª parte)

*Dr. Sc. Gustavo Aguilar Velázquez

**M.P.S.S. Isis Infante Regalado

PALABRAS CLAVE:
Fiebre, Supresión, Sistema inmune, Respuesta inmunológica.

*Laboratorio de Inmunología, Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Especialista en Homeopatía, Escuela de Posgrado Homeopatía de México, A.C.

Maestro y Doctor en Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N.

Miembro de la Liga Médica Homeopática Internacional.

Director de la División de Investigación, Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V.

**Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V.

Resumen

La fiebre fue entendida durante mucho tiempo y por muchas civilizaciones como un recurso del organismo para controlar algunas enfermedades; no obstante, esta idea comenzó a abandonarse a partir de los estudios del médico francés Claude Bernard (1813-1878), por lo que la medicina alópata empezó a considerarla como un evento perjudicial que se debe erradicar. Desde la perspectiva hahnemanniana, la fiebre expresa los esfuerzos del organismo por restablecer su salud y la vía correcta para lograrlo, de modo que no debe suprimirse; al contrario, lo que propone es suministrar medicamentos que estimulen al cuerpo para continuar con esta labor, sólo que de manera ordenada o modulada.

Más aún, recientes investigaciones *in vitro* en el campo de la inmunología apoyan el enfoque homeopático, ya que han sugerido que el aumento en la temperatura corporal es un recurso complejo que no sólo inhibiría el desarrollo de ciertos agentes patógenos, sino que contribuiría a que algunos mecanismos de la respuesta inmune funcionen mejor que a la temperatura normal. Así pues, el enfoque alopático, empeñado en disminuir la fiebre, en realidad reduciría la efectividad de los mecanismos generados por el sistema inmunológico durante siglos de evolución de los seres vivos. Presentamos a continuación la primera de dos partes de este trabajo.

Abstract

Fever has been understood as a resource to control some diseases for a long time and by many civilizations; nonetheless, this idea began to be abandoned after the studies of the French physician Claude Bernard (1813-1878), who considered it as an event that should be eliminated. From the Hahnemannian point of view, fever ex-

Recibido: julio, 2012. Aceptado: septiembre, 2012

presses the organism's efforts to restore its health and the right way to do it, that's why it shouldn't be suppressed; on the contrary, what is proposed is to provide drugs that stimulate the body to continue this labor in a ordered and modulated way.

Furthermore, recent in vitro studies in the immunology field, support the homeopathic approach, because they have showed that the increase in body temperature is not only a complex resource that inhibits the growth of certain pathogens, but contribute to some immune response mechanisms, that work better in high temperature than a normal one. Thus the allopathic approach which considers that the fever should be reduced actually reduces the effectiveness of some mechanisms generated by the immune system for centuries of evolution of living beings.

KEYWORDS:

Fever, Suppression, Immune system, Immune response.

Introducción

La supresión es uno de los conceptos más importantes en el ejercicio de la clínica homeopática, ya que implica uno de los errores más frecuentes en la medicina actual y uno de los inconvenientes que más combate la Homeopatía. En la curación homeopática, la desaparición de los síntomas debe seguir un orden y, de la misma forma, debe ser la consecuencia de una mejoría en la totalidad de la homeostasis del individuo. Es muy frecuente observar en otras corrientes médicas el deseo de desaparecer ciertos síntomas con la idea de que sólo al eliminar éste o aquél se mejorará al enfermo; en efecto, el paciente se siente aliviado y “curado” cuando sus síntomas desaparecen de manera casi inmediata, pero finalmente, lo único que se logra es inhibir el esfuerzo del organismo por recuperar su armonía.

Según los escritos de Hahnemann, el organismo es lo suficientemente fuerte para establecer una forma de corregir las enfermedades; empero, cuando esto no se consigue debe proporcionarse un remedio homeopático que sea capaz de producir una enfermedad artificial en el cuerpo humano tan semejante como sea posible a la que se trata de curar, de forma que el organismo será estimulado para que retome su estado de equilibrio. Con este procedimiento no sólo se mejorarán los síntomas expresados en el cuadro clínico, sino que se generará un alivio de fondo para la patología manifestada¹.

La fiebre es uno de los síntomas que más ataca la medicina alópata, y tal vez sea el ejemplo

de la supresión por excelencia. Para la terapéutica homeopática, la fiebre es sólo la expresión del organismo que requiere ayuda dinámica activa que le estimule para iniciar el trabajo curativo. Así lo menciona Hahnemann en su parágrafo 186: “El iniciar un tratamiento dirigido como una mera afección local es tan absurdo como pernicioso en sus resultados”.

La respuesta febril se ha considerado como un avance evolutivo que ha tenido una larga historia filogenética preservada por más de 400 millones de años². La biología sugiere que emergió en los ancestros comunes de los anélidos y artrópodos, y quedó establecida como una respuesta casi universal de los animales superiores, de modo que ha estado presente millones de años antes de que el ser humano existiera. Se ha considerado como un ejemplo de adaptación morfológica y funcional en las etapas iniciales de los vertebrados en su desarrollo hacia las condiciones de vida terrestre³.

La fiebre suele considerarse como algo malo que hay que curar, eliminar o desaparecer. Sin embargo, no debemos olvidar que no es más que el resultado del esfuerzo que hace el cuerpo humano para defenderse de un proceso infeccioso o de la presencia de moléculas propias o extrañas que son reconocidas como peligrosas, algunas de manera inespecífica por la respuesta inmune innata, o específicamente por la respuesta inmune adaptativa.

Desde el punto de vista fisiológico, el proceso febril es la activación de diversos y complejos mecanismos que nos ayudan a preservar la homeostasis del organismo. Es el aumento del metabolismo y de las distintas funciones orgánicas implicadas en

el sistema de defensa, generando el aumento de la temperatura corporal. Se trata de uno de los procesos naturales más puros y filogenéticamente conservados que nos han servido para la preservación de la especie, desde el punto de vista evolucionista.

Por lo tanto, el intento indiscriminado de abolirla impide el adecuado funcionamiento de los sistemas de protección del ser humano, además de que deriva en conductas que resultan contraproducentes, ya que se contrarrestan los esfuerzos curativos de los que fuimos dotados naturalmente.

En la antigüedad, la fiebre era considerada como un signo de curación durante un proceso infeccioso, y sobrevivir a aquel evento era un signo de fortaleza.

Dentro de los postulados emitidos tanto por Hipócrates (quien vivió del año 460 al 370, antes de nuestra era) como por Galeno (año 130 al 200) se mencionaba que el papel de la fiebre era benéfico, por eso se le consideraba como una excelente terapia en la recuperación de las infecciones. Este concepto fue transmitido durante siglos en la medicina, pero en los últimos años se ha perdido entre temores y supuestos^{4, 5}.

Es pertinente decir que una de las primeras teorías acerca de la fiebre en el siglo XX comenzaba con la cita de Tomas Sydenham, reconocido médico inglés que expresó: “La fiebre es el motor que la naturaleza brinda al mundo para la conquista de sus enemigos”⁶.

En fin, que este concepto fisiológico se mantuvo sin cuestionarse por muchos años, tiempo durante el cual se han realizado importantes trabajos científicos que señalan a la fiebre como un mecanismo de gran importancia para la mejoría de los pacientes que cursan con una infección⁷.

No obstante, el camino seguido por la ciencia y el intenso estudio de la fisiología del cuerpo humano cambió por completo la perspectiva de la fiebre en la práctica médica, ya que a partir de los experimentos de Claude Bernard en la segunda mitad del siglo XIX se demostró que los animales morían cuando su temperatura corporal excedía de 5° a 6° C las cifras normales. Esto trajo como consecuencia el uso del termómetro en la práctica médica y el que la fiebre se comenzara a considerar como un signo desfavorable para la resolución de la enfermedad. Fue a partir de ese parteaguas en la historia de la medicina que la fiebre empezó a concebirse como un arduo enemigo al que el médico moderno debe vencer, sin duda alguna⁸.

Definición

La fiebre es un evento o reacción de fase aguda que implica un sinnúmero de mecanismos fisiológicos tendientes a restablecer el equilibrio del organismo. Implica el compromiso de diferentes órganos y sistemas, y no sólo se trata de una elevación de la temperatura corporal; la fiebre conlleva una serie de ajustes en la homeostasis que culmina en el hecho clínico que percibimos como fiebre⁹.

Así, es un verdadero síndrome, lo que significa que abarca una serie de signos y síntomas. Se constituye, además, por aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, anorexia, aumento en la concentración de la orina, cefalea, sed, escalofríos, sueño, así como fatiga, irritabilidad, dolores musculares, dolores articulares y, en ciertas ocasiones, delirio, como sucede en el caso de un paciente de Belladonna atropa.

El síndrome febril se define como “la elevación térmica del cuerpo como una respuesta específica, mediada por el control central, ante una agresión determinada”. Se ha llegado al consenso internacional que considera como fiebre a la temperatura corporal central sobre 38° C, situación en la que el sistema nervioso central (SNC) recibe múltiples señales sensoriales provenientes de la respuesta inflamatoria, a través de vías humorales o neurales.

Es entonces que el sistema inmune funciona como un sexto sentido que detecta un estímulo nocivo y produce mediadores solubles que trasladan la información al cerebro, múltiples citocinas u otros mediadores inflamatorios que pueden acceder a centros cerebrales. Por otro lado, la liberación de citocinas in situ puede activar vías aferentes del vago, con lo cual se generan acciones pro inflamatorias¹⁰.

Aspectos Inmunológicos

Es un mecanismo fisiológico que aparece desde la respuesta inmune innata, es decir, que se trata de una respuesta del organismo vivo hacia señalizaciones moleculares inespecíficas que tienen un común denominador: son moléculas que indican peligro.

La fiebre es la traducción clínica de una respuesta inflamatoria, o sea, de una respuesta curativa, y es por eso que vale la pena señalar que, para

curar, el sistema inmune en muchas ocasiones tiene que recurrir al proceso inflamatorio. De esta forma pone en juego todos los elementos que necesita para detener la actividad de un germen o de una toxina que le puede significar una amenaza.

La primera señal para un aumento de la temperatura corporal en caso de fiebre comienza con una molécula de un germen, el cual está dotado de cierta estructura vital para su sobrevivencia (que es compartida por muchas especies de patógenos). A estos componentes se les conoce como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés).

La señalización para la fiebre puede provenir también de alguna molécula asociada a daño celular, como son los componentes intracelulares que son desconocidos para el sistema inmune y que se denominan patrones moleculares asociados a daño celular (DAMPs, por sus siglas en inglés), los cuales van a generar un activación del sistema inmune inespecífico.

El estímulo también puede tener su origen en un antígeno conocido por el sistema inmune, en cuyo caso se montará una respuesta inmune específica (también llamada adaptativa) en donde ya existen linfocitos T con receptores específicos para un determinante antigénico o anticuerpos específicos en contra de éste; en tal caso, serán los receptores de los linfocitos T (TCR) o los receptores de los linfocitos B (BCR) los que generarán las señales para la producción de citocinas. De esta forma se iniciará el proceso febril.

Cuando existe una inflamación inespecífica, los macrófagos y polimorfonucleares serán las primeras células que entren en acción, toda vez que poseen unas moléculas que identifican estas señales de peligro y que se denominan receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés). Se les nombra de dicha manera porque son muy parecidos a los receptores Toll identificados por primera vez en la mosca *Drosophila melanogaster*.

Se debe enfatizar que se ha descubierto que estos receptores son capaces de identificar y fijar estas estructuras en los gérmenes. Hasta hoy se han descubierto¹¹ diferentes tipos de TLR; unos se encuentran en la membrana de la célula, dispuestos hacia el exterior y por tanto identificando señales de peligro extracelular, y otros están en la parte interna de la célula (como son los fagosomas dispuestos hacia el interior), que les permite identificar señales de peligro dentro de la célula.

Así pues, existirá un TLR para cada estructura celular “peligrosa”. Por ejemplo, el receptor TLR-2 puede identificar glucolípidos, lipopéptidos, lipoproteínas y ácido lipoteicoico, los cuales son constituyentes de bacterias y hongos patógenos. El TLR-4 se considera uno de los grandes identificadores de bacterias Gram negativas e interactúa con ácidos lipoteicoicos y lipopolisacáridos (superantígeno de la salmonela).

Por su parte, el TLR-9 es capaz de reconocer directamente el ADN bacteriano, mientras que el TLR-3 es un receptor que se ubica dentro de las células (identifica señales de peligro localizadas en dicho

Receptor	Ligando	Agente patógeno	Tipo de receptor	Presente en
TLR1	Lipopéptidos.	Bacterias.	De membrana.	Monocitos y macrófagos.
TLR2	Glucolípidos, lipopéptidos, lipoproteínas y ácido lipoteicoico.	Bacterias, hongos, y células huésped.	Membrana celular.	Monocitos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos.
TLR3	ARN de doble cadena.	Virus.	Intracelular.	Células dendríticas y linfocitos B.
TLR4	Lipopolisacáridos, fibrinógeno, heparán sulfato (fragmentos) ácido lipoteicoico, fragmentos de ácido hialurónico, nickel, entre otros.	Bacterias sobre todo Gram negativas y células huésped.	De membrana.	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y epitelio intestinal.

Receptor	Ligando	Agente Patógeno	Tipo de receptor	Presente en
TLR5	Flagelina.	Bacterias.	De membrana.	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, epitelio intestinal, entre otros.
TLR6	Lipopéptidos.	Bacterias sobre todo mycoplasmas.	De membrana.	Monocitos y macrófagos.
TLR7	ARN monocatenario e imidazoquinolina.	Virus.	Intracelular.	Monocitos, macrófagos, y células dendríticas.
TLR8	ARN monocatenario.	Desconocido.	Intracelular.	Monocitos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos.
TLR9	ADN microbiano en particular dinucleótidos CPG no metilados.	Bacterias.	Intracelular.	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, entre otros.
TLR10	Desconocido.	Desconocido.	De membrana.	Monocitos, macrófagos, Linfocitos B, entre otros.
TLR11	Profilina.	Toxoplasma gondii.	Intracelular.	Monocitos, macrófagos, hepatocitos, células del riñón y epitelio de la vejiga.

Clasificación de receptores tipo TOLL y sus especificidades.

lugar), como sería el ARN de doble cadena (dsRNA, por sus siglas en inglés).

Estas moléculas de reconocimiento inespecífico, entre ellas los lipopolisacáridos, los proteoglicanos y el RNA de doble cadena, identifican señales de peligro para el organismo. Dichas estructuras son vitales para ciertos gérmenes y pueden identificar a moléculas intracelulares que resultan del daño tisular. Una vez que se activan estos receptores generan un segundo mensaje que activa una cadena intracelular que finaliza con la activación de factores de transcripción como AP-1, NFAT y NF-KB, éste último el más importante. Estos elementos promoverán la transcripción de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca la IL-1¹².

La IL-1 es una de las primeras moléculas con capacidad de elevar la temperatura corporal por medio de su acción a nivel del hipotálamo; algunos autores consideran que se trata del principal pirógeno endógeno. Poco tiempo después del contacto del germen con el macrófago activado, la IL-1 empieza a circular y activa a otros macrófagos para que produzcan una mayor cantidad de esta interleucina, lo que

genera una reacción en cadena de efectos logarítmicos que promueve la fiebre.

Hay que decir que los efectos proinflamatorios se explican porque induce la liberación de mediadores preformados de los mastocitos, como es la histamina, una sustancia que genera vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en los sitios locales de la inflamación. Dicha vasodilatación permite la llegada de más sangre al sitio de conflicto, así como la incorporación de una mayor cantidad de polimorfonucleares, que poseen una importante capacidad fagocítica.

Por otro lado, es pertinente establecer que el aumento de la permeabilidad vascular permite que estos fagocitos puedan salir del torrente sanguíneo y llegar a los tejidos (el sitio en el que se les necesita), y recordar que el mastocito también secreta heparina, la cual va a evitar que se agreguen las plaquetas en el lugar que se necesita que haya una circulación abundante.

Es importante decir que la IL-1 es inductora de prostaglandinas y genera síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos, además de que actúa sobre el sistema nervioso central al inducir el sueño y

la anorexia, condiciones que típicamente se asocian con los procesos infecciosos.

Se ha descrito un inhibidor de esta interleucina, el cual regula su función y se denomina antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), que quizá tenga un papel importante en la regulación de la fiebre. Finalmente, hay que señalar que esta citocina también promueve la proliferación las células T (que son de gran importancia en la generación de la respuesta inmune específica), y de otras células a diferentes niveles, como son los osteoblastos, los queratinocitos, los fibroblastos, las células de músculo liso y las células gliales, que forman parte de la respuesta inmune¹³. Cuando se utilizan medicamentos como el Aconitum o Belladonna atropa, probablemente estamos actuando en este momento.

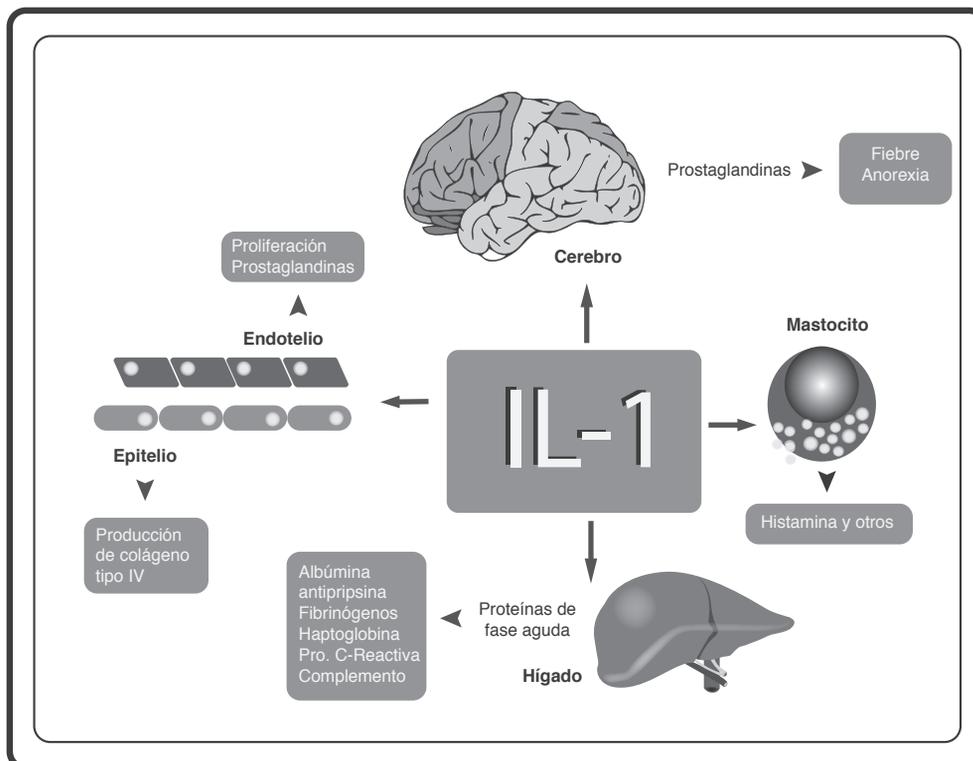
En una segunda fase, cuando el primer receptor en estimularse es el TLR-4, los macrófagos producen otra citocina, llamada factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés) que, por cierto, recibió tal nombre porque fue descrita por primera vez en un modelo experimental en el que se inducía necrosis tumoral. Posteriormente se descubrió que el TNF tenía otras funciones en la fisiología normal de la respuesta inmune, como ser el mediador principal de la respuesta frente a las bacterias Gram negativas, especialmente la salmonella¹⁴. La respuesta

del organismo a la presencia del TNF suele ser muy violenta, como ocurre en el caso de una fiebre de Belladonna atropa.

Se conocen dos tipos de TNF muy relacionados: el TNF- α y el TNF- β . Actualmente se ha descubierto un polimorfismo genético para el TNF- α , es decir, que existen al menos dos diferentes genes para TNF- α que dependen de la individualidad de cada paciente, uno de ellos más activo que otro¹⁵.

El TNF- α es producido principalmente por monocitos y macrófagos, como respuesta a los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas; su acción biológica es muy importante, tanto, que cuando se secreta en exceso en casos de infecciones generalizadas puede causar shock séptico, ocasionando la muerte del individuo. En el caso de que la respuesta sea producida por antígeno conocido del sistema inmune, los linfocitos T y B también pueden producirla. Otras células capaces de producir TNF son las células NK (natural killer), algunos fibroblastos y también los mastocitos.

Esta citocina tiene acción central y periférica. En el hipotálamo actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, estimulando la liberación de hormona liberadora de corticotropina; además, a ese nivel suprime el apetito. En el hígado estimula la reacción inflamatoria aguda y promueve la producción de pro-



Actividad fisiológica de la IL1 en el hipotálamo, cuando aumenta la temperatura corporal y propicia que el hígado produzca proteínas de fase aguda. Actúa sobre los mastocitos, lo cual induce la liberación de histamina y la producción de mediadores de la inflamación.

teínas de fase aguda, En otros órganos aumenta la resistencia a la insulina. En el mecanismo relacionado con el aumento de temperatura corporal intervienen el macrófago TNF- α y, posteriormente, el INF- γ , que genera la activación de la respuesta de los macrófagos y refuerza la actividad de las células NK.

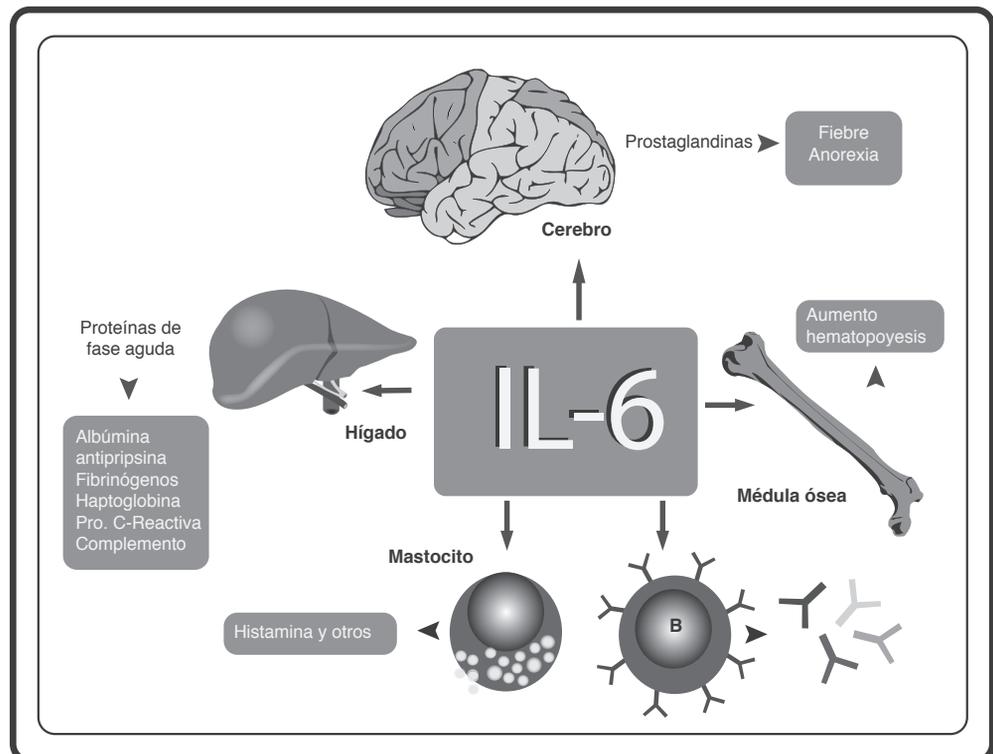
Como respuesta a la IL-1 y la TNF- α , ciertos factores de transcripción producirán la activación de otro gen que codifica para la IL-6, de tal manera que los macrófagos, las células endoteliales vasculares y los fibroblastos activados iniciarán la producción de IL-6. Los linfocitos T, en caso de una respuesta inmune específica, así como las células del estroma de la médula ósea, también pueden producir IL-6. Cabe recordar que las citocinas IL-1 e IL-6 son las principales inductoras para la producción de proteínas de fase aguda en el hígado.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica, es decir, tiene varias actividades biológicas sobre diferentes órganos y receptores. Se ha observado que promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, generando la producción de inmunoglobulinas. También puede aumentar la producción de IL-2, que promueve la proliferación de linfocitos T y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3, lo que aumenta la producción de granulocitos en sangre.

Otra de las interleucinas que se produce en un estado febril es la IL-8, que fue la primera quimioquina descrita, es decir, fue la primera molécula reclutadora descubierta. Dicha citocina tiene la capacidad de ser quimiotáctica para varias especies celulares, de tal manera que donde es secretada genera atracción de diferentes leucocitos, como son los linfocitos y neutrófilos, movilizándolo, activando y provocando la degranulación de éstos.

Interferones

Originalmente se pensó que los interferones eran agentes que obstaculizaban o interferían la replicación viral y, de hecho, que eran generados por los mismos virus. Así, se mencionaba que mientras existía una enfermedad viral, ésta interfería con otra, de tal forma que no podían presentarse en el organismo dos padecimientos ocasionados por virus de manera simultánea (hay que recordar el hecho que menciona Hahnemann en relación a las enfermedades desemejantes). Posteriormente, se describió la molécula encargada de este efecto (y que en realidad era producida por el organismo del paciente), y de ahí el origen de su nombre¹⁶.



Actividad de la IL-6 sobre diferentes órganos. Refuerza la acción de la IL1 en la producción de fiebre, colabora en la generación de proteínas de fase aguda por el hígado y aumenta la producción de células sanguíneas por la médula ósea. También incrementa la producción de mediadores proinflamatorios de las células cebadas (mastocitos).

Los interferones se clasifican en tipo I y tipo II, de acuerdo a su estructura y función. Los de tipo I son secretados a bajos niveles y prácticamente por todas las células, aunque en procesos inflamatorios la gran mayoría provienen de los fibroblastos y macrófagos¹⁷.

Dentro de los interferones de tipo I, los más conocidos son el α y β , los cuales tienen una acción inhibitoria de la actividad replicadora viral, aumentan la actividad citotóxica de las células NK e inhiben la proliferación celular, aunque también incrementan la capacidad de las células sanas para resistir a nuevas infecciones víricas.

En el caso de los interferones de tipo II, el representante único es el IFN γ , también conocido como interferón inmune, que es el responsable de dirigir la respuesta de los macrófagos y la atracción de leucocitos, así como del crecimiento, maduración y diferenciación de muchos tipos celulares. Dentro de sus cometidos también se incluye el reforzar la actividad de las células NK y regular la función de las células B. No obstante, debemos señalar que el aumento de la temperatura no se debe sólo a los efectos farmacológicos de estos mediadores^{18, 19}.

Uno de los hallazgos más interesantes de los últimos años se refiere a las citocinas circulantes. Hoy se sabe que, a pesar de que probablemente no son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica, y que difícilmente llegan al cerebro, sí llegan a interactuar con elementos sensoriales en el órgano vascular de la lámina terminal y otras regiones cercanas al cerebro.

Es necesario apuntar que, dentro de las acciones del conjunto de citocinas secretadas, se puede observar:

- Aumento de la quimiotaxis para las diferentes células fagocíticas.
- Incremento en la actividad oxidativa (metabólica).
- Mayor liberación de lactoferrina en neutrófilos, lo que produce una disminución del hierro sérico, hecho que inhibe el incremento de muchos microorganismos y hace que se cumpla una función bacteriostática.
- En el caso de una respuesta inmune específica, estimulación de la proliferación de linfocitos B y producción de anticuerpos, así como estimulación de la activación de linfocitos T.
- Aumento de la proliferación de linfocitos T cooperadores (CD4).
- Elevación de la capacidad citotóxica de los linfocitos T (CD8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hahnemann S. El organon de Hahnemann, sexta edición. Edición del centenario. México: Propulsora de Homeopatía; 2010. p. 13.
2. Lifhitz A. Fever: friend of foe?. Arch Med Res. 1994; 25(3): 283-286.
3. Mackowiak PA. Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: Teleologic implications with regard to fever. Rev Infect Dis. 1981; 3(3): 508-520.
4. Kluger MJ. Historical aspects of fever and its role in disease. En: Cox B, Lomax P, Milton AS, Schönbaum E, editores. Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications. Inglaterra: Karger; 1980. p. 65-70.
5. Kluger MJ. The evolution and adaptive value of fever. Am Sci. 1978; 66(1): 38-43.
6. Payne JF. Thomas Sydenham. London T. Fisher Unwin. 1900: 1-3.
7. Bennett JL, Nicastrí A. Fever is a mechanism of resistance. Bacteriol Rev. 1960; 24: 16-34.
8. Bernard C. Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et sur la fièvre. Francia: Balliere; 1876. p. 6-10.
9. Bennett JL, Nicastrí A. *Op cit*.
10. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve (with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrograms). J. Neurophysiol. 1938; 1: 405-412.
11. Medzhitov R, Janeway Ch. Innate immunity: impact on the immune response. Curr Opin Immunol. 1997; 9: 4-9.
12. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. Cell. 1986; 47(6): 921-928.
13. Martínez I, Santiago E, Ramos G. El papel multifuncional de la interleucina-1 [internet]. México: Publica tu obra / Universidad Nacional Autónoma de México; 1999 [citado 10 ago 2012]. Disponible en: <http://www.tuobra.unam.mx/publicadas/011126131503-EI.html>.
14. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001; 104(4): 487-501.
15. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94(7): 3195-3199.
16. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957; 147(927): 258-267.
17. Frucht DM, Fukao T, Bogdan C, Schindler H, O'Shea JJ, Koyasu S. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. Trends Immunol. 2001; 22(10): 556-560.
18. Luheshi G, Rothwell N. Cytokines and fever. Int Arch Allergy Immunol. 1996; 109(4): 301-307.
19. Blatteis CM. Role of the OVLT in the febrile response to circulating pyrogens. Prog Brain Res. 1992; 91: 409-412.