

El ritmo de la fiebre

ALBERTO LIFSHITZ*

"...el cuerpo siendo, en sosegada calma,
un cadáver con alma,
muerto a la vida y a la muerte vivo,
de lo segundo dando tardar señas
el de Reloj humano
vital volante que, si no con mano,
con arterial concierto, unas pequeñas
muestras, pulsando, manifiesta lento
de su bien regulado movimiento.
Este, pues, miembro Rey y centro vivo
de espíritus vitales,
con su asociado, respirante fuelle,
pulmón que imán del viento es atractivo,
que en movimientos nunca desiguales,
o comprimiendo ya, o ya dilatando,
el musculoso, claro arcaduz blando,..."

Sor Juana Inés de la Cruz.
*Primero sueño.*¹

El concepto de vida está íntimamente ligado a la dimensión del tiempo; si algo la puede caracterizar es su dinámica, los cambios que experimenta. La idea de Claude Bernard sobre la constancia del medio interno debe entenderse como una constancia de los cambios. Los organismos biológicos literalmente palpitan en un sinfín de ritmos sincrónicos y asincrónicos, pero maravillosamente armónicos, en un concierto de movimientos visibles e invisibles. Desde las modificaciones en la permeabilidad de las membranas hasta las migraciones de poblaciones enteras, la vida es movimiento. Pero, además, es movimiento rítmico; las fases de este ritmo pueden durar desde fracciones de segundo hasta muchos siglos. La naturaleza entera muda rítmicamente.

El organismo humano cambia cada instante; algunos cambios se revierten, para volver a ocurrir nuevamente, con regularidad precisa; otros lo hacen imperfectamente, y se avanza hacia el deterioro. Pero el ritmo se adivina en todo momento.

El estudio de los ritmos vitales ha dado origen a una nueva disciplina: la cronobiología. Las aportaciones de esta materia a la medicina clínica comienzan a apreciarse en algunos ejemplos.²⁻⁴

Conviene distinguir los conceptos "ciclo" y "ritmo", aunque a primera vista parecen claros. Un ciclo es una sucesión estereotipada de eventos, cada uno de los cuales se denomina *fase*, y en la que sólo por convención se puede asignar un orden, pues se trata de una sucesión circular; por ejemplo, sueño-vigilia, sístole-diástole, inspiración-espiración, estrogénica-progestacional, primavera-verano-otoño-invierno, lunes-martes-miércoles-jueves-viernes-sábado-domingo. En cambio el ritmo se relaciona ya con la función tiempo, y se define como la repetición regular de un evento en el tiempo.⁵ Al ritmo se le estudian su *período*, que es el tiempo invertido en un ciclo completo; su *frecuencia*, que es el número de ciclos completos en un tiempo dado; y su *amplitud*, que es la diferencia máxima entre las fases. Por ejemplo, el ciclo cardíaco está formado por las fases sistólica y diastólica, que transcurren rítmicamente con una frecuencia de 80 por minuto, de manera que su período dura aproximadamente 0.75 segundos, en tanto que su amplitud se puede medir de diversas maneras: volumen ventricular en diástole menos volumen ventricular en sístole, presión sistólica menos presión diastólica, etc.

Los ritmos tienden a clasificarse según su relación con ciclos externos visibles; el marco de referencia suele

* Académico numerario.

ser el ciclo diario de 24 horas, de manera que cuando un ritmo fisiológico dura este período se le llama circadiano, término que procede del latín *circa*, que significa alrededor y *diem* que quiere decir día. Desde luego que muchos ciclos fisiológicos tienen ritmos diferentes del circadiano, pero su denominación siempre se relaciona con el día de 24 horas, pues los que duran menos de ese período, como el ritmo cardíaco, el respiratorio o el de descarga neuronal, se denominan ultradianos; y los que duran más, como el ritmo menstrual, se llaman infradianos.⁶ Esta referencia al período de 24 horas no es artificiosa, pues la mayoría de las funciones biológicas tienen variaciones circadianas; más aun, los ciclos ultradianos y los infradianos también suelen ser circadianos, pues la frecuencia cardíaca, por ejemplo, y la producción de estrógenos, también tienen variaciones según la hora del día. Por otro lado, los ritmos circadianos son mucho más estables que los ultradianos y los infradianos, y hasta se podría decir que los circadianos son la suma de ultradianos, y que los infradianos son la suma de circadianos.

A los ritmos biológicos también se les estudia su relación con los ciclos ambientales en particular con el ciclo luz-obscuridad. Por lo general los ritmos circadianos están sincronizados con el ciclo luz-obscuridad, de donde muchos piensan que dependen de este último. Sin embargo, unos sencillos experimentos han demostrado que esto no es estrictamente cierto, pues los ritmos circadianos se mantienen aunque el estímulo sensorial se varíe artificialmente.⁵ En efecto, muchos ritmos circadianos persisten aún en la obscuridad continua, pero suele ocurrir el fenómeno conocido como desplazamiento de fase. En él se pierde un poco la sincronización con el ciclo externo, pero luego se establece un nuevo ritmo que, habitualmente, es un poco más largo, entre 25 y 27 horas. Esto se ha interpretado de la siguiente manera:⁷ un reloj interno regula las variaciones fisiológicas dentro de un período cercano (pero no exacto) a las 24 horas, en tanto que los ciclos externos "arrastran" al ciclo fisiológico para que dure precisamente 24 horas. Esto quiere decir que los relojes biológicos existen pero son inexactos, mientras que el ciclo externo simplemente "los pone a tiempo".

La relación de los ritmos circadianos con la luz y la obscuridad se establece a través de neuronas fotosensibles que identifican los cambios ambientales y los transmiten al reloj biológico central. Hay muchos argumentos para afirmar que existen muchos relojes biológicos, más o menos sincronizados en un organismo, algunos de ellos localizados a nivel subcelular.⁸ Es posible que existan cronógenos que regulen esta variación. Por otro lado, los cambios cíclicos en la permeabilidad de las

membranas biológicas a distintos iones también participan en la regulación de otros ciclos fisiológicos, pero el reloj maestro, al que se supeditan los demás, parece localizarse en el hipotálamo de los mamíferos, precisamente en los núcleos supraquiasmáticos, en contacto estrecho con estructuras fotosensibles y con otros que tienen que ver con factores vegetativos.⁹ En otros animales participan como marcapasos circadianos otros conjuntos neuronales; la glándula pineal en las aves, el lóbulo óptico en los insectos, el pedúnculo ocular y el ganglio supraesofágico en los crustáceos y el ojo de algunos moluscos.⁶ Algunas de estas estructuras fotosensibles, como la pineal y los núcleos supraquiasmáticos, han merecido el calificativo de "tercer ojo" porque identifican los cambios en la luz del ambiente y responden en consecuencia.

El significado biológico de los ritmos circadianos todavía no se comprende plenamente, pero el que se demuestren en especies filogenéticamente muy antiguas y se hayan preservado con la evolución, sugieren que representan una ventaja adaptativa. La explicación teleológica la relaciona con la capacidad para mantenerse activo durante un segmento del día, y en disposición de reposar y reponerse durante el otro segmento.

Uno de los ritmos circadianos más constantes es el de la temperatura corporal. La temperatura más baja tiene lugar justo antes de despertar, alcanza su máximo alrededor de las 9 de la noche y luego desciende con rapidez. La amplitud del ciclo no sobrepasa los 0.7°C (ver figura 1).³

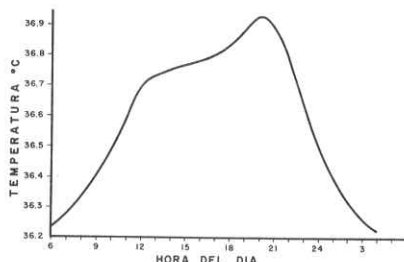


Figura 1. Ritmo circadiano de la temperatura en los seres humanos.

Pudiera dar la impresión que el ciclo de la temperatura del cuerpo se relaciona, además de con el ciclo luz-

obscuridad, con el de la actividad física o mental. Sin embargo, este ciclo se mantiene aún durante el reposo en cama, y debe estar relacionado con variaciones circadianas en funciones hipotalámicas tales como el tono vasomotor, la activación de las glándulas sudoríparas y la secreción tiroidea, entre otros.

La experiencia con pacientes febriles sugiere que el ritmo circadiano de la temperatura se mantiene aún durante la fiebre,¹⁰ de manera que la temperatura de los pacientes con fiebre tiende a ser más alta durante la tarde y la noche que durante la mañana. Las razones de esto se desconocen, pero el hecho habla de lo pertinaz que resulta la conservación del ritmo circadiano de la temperatura. Se puede decir que existe un ritmo circadiano de la fiebre, constituido por las fases termogénesis-hipertermia-termolisis, cuya amplitud varía, tanto de acuerdo con la causa de la fiebre como con la capacidad de respuesta del enfermo, y cuyos efectores no se conocen completamente. El efecto termogénico parece estar mediado por los pirógenos endógenos (interleucina-1, caequetina e interferón alfa), mientras que en la defervescencia podrían participar varias hormonas antipiréticas, entre ellas la antiurética, la alfa MSH y la ACTH.^{11,12}

Otros elementos de la fase aguda también parecen variar circadianamente: la velocidad de sedimentación globular acelerada,¹³ la concentración de haptoglobina en el suero, y la leucocitosis (datos no publicados). No es posible aún dilucidar si la producción de pirógenos sigue un ritmo circadiano, o si tan sólo sus efectos se manifiestan circadianamente. El asunto tiene su importancia semiológica, en primer lugar porque la mayoría de las fiebres, independientemente de su causa, tienen predominio vespertino y nocturno; por lo tanto, éste dato deja de ser útil en el diagnóstico diferencial de las causas de fiebre. En segundo lugar, la interpretación de las pruebas de laboratorio tienen que tomar en cuenta que la leucocitosis de los pacientes con fiebre por infección tiende a ser mayor por las tardes y por las noches, al igual que la velocidad de sedimentación globular.

La pérdida o la inversión del ritmo circadiano de la fiebre no han sido estudiadas muy completamente; si se relacionan con la pérdida o la inversión de otros ritmos circadianos, podrían traducir que el trastorno es cuantitativamente mayor que cuando el ritmo circadiano se conserva, pero esto es especulativo. Aún las llamadas fiebres continuas mantienen una cierta variación circadiana, a veces apenas perceptible. La fiebre que predomina en las mañanas es más bien excepcional y se ha conocido como *tifus inversus* o fiebre inversa:¹⁴ originalmente se le relacionó con la tuberculosis, pero esto

tendría que confirmarse. También se ha relacionado con supuraciones pulmonares, en las que las secreciones se van acumulando durante la noche y alcanzan su máximo de retención en las mañanas; durante el día, con la tos, se van expectorando estas secreciones purulentas y la fiebre tiende a disminuir. También se sale del patrón habitual la llamada fiebre "doble cotidiana", en la que hay dos picos diarios, y que se ha pretendido asociar con tuberculosis y con artritis reumatoide juvenil.

En conclusión, la fiebre también se comporta como un fenómeno rítmico, al igual que muchos eventos fisiológicos, y a diferencia de lo que ocurre en algunos estados patológicos como el hipercortisolismo, en el que se pierde el ritmo circadiano del cortisol. Este es un argumento más en favor de que la fiebre, si bien suele traducir un estado patológico, representa un testimonio de la integridad funcional de un complejo sistema relacionado con la respuesta fisiológica a la agresión.

Referencias

1. Cruz, Sor Juana Inés de la. *Primero sueño* en *Obras Completas*. Tomo I México Fondo de Cultura Económica (Biblioteca americana) 1976; 335-359.
2. McFadden ER. Circadian rhythms. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 1B): 2-5.
3. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-22.
4. Vichanond P, Nelson HS. Circadian variation of skin reactivity and allergy skin test. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1101-6.
5. Ayensu ES, Whitfield P. Los ritmos de la vida. The Smithsonian Institution. Madrid: Editorial Debate 1983.
6. Aréchiga H. Ritmos circadianos y ultradianos. *Gac Med Mex* 1988; 124: 58-62.
7. Moore-Ede MC, Zeeb CA, Richardson GS. Circadian time Keeping in health and disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 469-72.
8. Schweiger HG, Hartwig R, Schweiger M. Cellular aspects of circadian rhythms. *J Cell Sci (Suppl)* 1986: 181-200.
9. Ward RR. Los relojes vivientes. México: Grijalbo 1977.
10. Atkins E, Stitt JF. *Fever*. En: Blacklow RS: Mac Bryde's signs and symptoms. 6a ed Lippincott 1983: 441-66.
11. Veale WL, Kasting NW, Cooper KE. Arginine-vasopressin and endogenous antipyraxis: evidence and significance. *Fed Proc* 1981; 40: 2750-3.
12. Besedovsky H, Del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1986; 233: 652-4.
13. Lifshitz A, Bohsain N, Halabe J et al. ¿Tiene la velocidad de sedimentación globular un ritmo circadiano? *Arch Invest Med (Mex)* 1987; 18: 309-13.
14. Surós-Batló J, Surós-Batló A. *Semiología médica y técnica exploratoria*. 7a. ed. Salvat: México 1987; 98.



SANTIAGO RAMON CAJAL
(1852-1934)

Santiago Ramón Cajal nació el 19 de mayo de 1852 en Petilla (Navarra, España). Es uno de los ejemplos más claros de científico autodidacta; su gran talento de dibujante desempeñó un papel de primer orden en la difusión de sus investigaciones y en el desempeño de sus cátedras. Hijo de un profesor de anatomía de Zaragoza hizo sus estudios en esta Universidad, donde fue nombrado auxiliar de la misma materia. A los 29 años ya era catedrático en la Universidad de Valencia. En 1887 lo fue de Histología y Anatomía Patológica en Barcelona y cinco años más tarde de las mismas asignaturas en Madrid, donde desempeñó el profesorado durante treinta años, hasta su jubilación en 1922. Cajal murió el 17 de octubre de 1934 a los 82 años siendo Director del Instituto que lleva su nombre, fundado por él en 1922. Su gran mérito fue haber utilizado las técnicas de impregnación argéntica que le permitieron hacer una descripción completa y exacta de la anatomía microscópica del sistema nervioso. En 1904 la Royal Society de Londres le encargó una de las *Croonian Lectures*. En 1906 recibió el Premio Nobel "por sus trabajos sobre la estructura del Sistema Nervioso". Su influencia sobre la ciencia española fue de gran valor, extendiéndose a ramas muy alejadas de su especialidad, con el ejemplo de su propia vida y con la publicación de algunos de sus libros, como el de "Reglas y Consejos para la Investigación Biológica", fuertemente sobre varias generaciones de científicos españoles.

J. S. P.

Premio Nobel en Medicina 1906.