

Patogénesis de la fiebre

PABLO J. PATIÑO, DIANA GARCIA DE O

La fiebre es una manifestación fundamental de enfermedad que no se presenta en forma aislada sino, casi siempre, asociada a una serie de cambios fisiológicos en el huésped, conocidos como la *respuesta de fase aguda*. La aparición de la fiebre, así como de muchos otros componentes de tal respuesta, se debe a la producción endógena de varias sustancias, cuya secreción es inducida por diversos estímulos, tanto propios como ajenos al organismo. Las moléculas más importantes involucradas en estas respuestas son la Interleuquina 1 y el Factor Necrosante de Tumores, las cuales actúan en forma sinérgica sobre todos los órganos y tejidos. La fiebre se debe al efecto que ejercen estas proteínas sobre el hipotálamo, donde inducen la producción de Prostaglandina E2 (PGE₂) incrementadora directa del punto de control del termostato corporal. Antes de intervenir terapéuticamente en un episodio febril, es necesario considerar los diferentes aspectos de la respuesta de fase aguda, ya que algunos de ellos son esenciales para la supervivencia frente a la agresión.

PALABRAS CLAVE

FIEBRE
RESPUESTA DE FASE AGUDA
INTERLEUQUINA 1
FACTOR NECROSANTE DE TUMORES

INTRODUCCION

La fiebre es una respuesta biológica altamente integrada y constituye un signo fundamental de enfermedad. Desde el punto de vista fisiológico, además de la elevación de la temperatura, se presentan cambios metabólicos y alteraciones funcionales en una amplia variedad de tejidos. Debido a su gran conservación a través de la evolución, se ha llegado a concluir que la fiebre muy probablemente es una respuesta adaptativa benéfica, que permite al huésped sobrevivir a infecciones y a otras condiciones potencialmente fatales (1).

DR. PABLO J. PATIÑO, Médico, Magíster en Inmunología, Investigador de la Sección de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DRA. DIANA GARCIA DE O, Profesora Titular, Sección de Inmunología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

ASPECTOS HISTORICOS

Los experimentos realizados por Menkin en 1943 lo llevaron a proponer la existencia de un factor causante de la fiebre, producido por los leucocitos, al cual denominó "pirexina"; sin embargo, esto no se aceptó como evidencia definitiva en favor de un factor pirógeno propio del huésped, pues los materiales utilizados estaban, probablemente, contaminados con endotoxina. En 1948, Beeson logró demostrar que un factor soluble de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) de conejo era productor de fiebre; lo denominó pirógeno granulocítico (2). Más adelante Atkins y Wood, informaron la existencia de una proteína con propiedades similares a la de Beeson, en conejos a los que se les inducía fiebre con bacterias o endotoxinas; la llamaron pirógeno endógeno (1).

En los primeros años de la década del 60 se demostró que el pirógeno endógeno y el granulocítico eran la misma sustancia, que causaba la gran mayoría de las reacciones febriles producidas por materiales pirógenos exógenos; desde entonces este factor ha recibido múltiples denominaciones; la más aceptada ha sido la de pirógeno endógeno (1,3). A finales de esa década, se sugirió que un producto fagocítico mediaba otros componentes de la respuesta de fase aguda; se lo llamó mediador leucocitario endógeno (MLE); luego se comprobó que la actividad del pirógeno endógeno era inseparable del MLE (4,5). En 1972 se encontró, en los cultivos de macrófagos activados, una sustancia que aumentaba la blastogénesis de linfocitos T frente a mitógenos o antígenos; se la denominó factor activador de linfocitos (FAL) y se demostró que era el mismo pirógeno endógeno. En 1979 se le dio la denominación de interleuquina-1 (IL-1) (4,6). En 1985, se reportaron la clonación, el secuenciamiento y la expresión *in vitro* de los genes de dos IL-1 humanas, con lo cual se confirmó el hallazgo previo de dos moléculas con actividad pirógena que tenían propiedades bioquímicas diferentes, a saber: la IL-1 α y la IL-1 β (7,8).

La IL-1 no es la única molécula que produce fiebre por acción directa; se ha demostrado que otros factores relacionados con la respuesta inmune como los interferones, especialmente el alfa (INF- α) y el factor necrosante de tumores (FNT) pueden actuar como pirógenos endógenos (4).

TERMORREGULACION Y LA PRODUCCION DE FIEBRE.

La región preóptica anterior del hipotálamo controla la temperatura corporal; contiene neuronas termosensibles cuya descarga es afectada por la temperatura del flujo sanguíneo local y por las conexiones nerviosas de frío y calor en la piel y los músculos. La información es interpretada y el hipotálamo dirige varios impulsos eferentes que producen pérdida, conservación o generación de calor. La temperatura corporal central se mantiene en un rango fisiológico estrecho -entre 36 y 37.8°C- que varía a través del día y de un individuo a otro (4,9).

Se puede definir la fiebre como un desorden en la termorregulación, durante el cual hay una elevación controlada de la temperatura corporal; se presenta un cambio en el punto de control térmico del termostato hipotalámico que lleva a un incremento en la producción de calor y a una disminución en su pérdida, hasta cuando se alcanza el nuevo punto de control. Usualmente se considera que hay fiebre cuando la temperatura corporal central excede de 38.6°C (4,9). Para la producción de fiebre deben cumplirse dos condiciones, a saber: el termostato hipotalámico necesita ser llevado a un nivel más alto y los mecanismos periféricos que regulan la pérdida y la producción de calor deben estar intactos.

PIROGENOS ENDOGENOS Y EXOGENOS.

Desde el punto de vista fisiológico, es importante definir si los pirógenos actúan en forma directa sobre el centro termorregulador del hipotálamo o si su acción se debe a la capacidad de desencadenar la producción de moléculas en la periferia que alteran directamente el termostato hipotalámico.

La IL-1 ha sido el pirógeno endógeno involucrado clásicamente en la aparición de la fiebre; actúa directamente en la región anterior del hipotálamo elevando el punto de control térmico. Esta propiedad no le es exclusiva ya que el FNT y el INF- α son pirógenos endógenos con un mecanismo de acción similar.

Los pirógenos exógenos (Tabla N^o 1) producen fiebre porque inducen a las células del huésped a liberar pirógeno endógeno; la excepción a esta regla es la endotoxina que, además de inducir la producción de IL-1 y de FNT, es capaz de actuar en forma directa sobre el termostato hipotalámico. Además,

hay moléculas originadas en el propio organismo que pueden inducir la producción de pirógeno endógeno (Tabla N° 1); se las denomina inductores endógenos.

TABLA N° 1

PIROGENOS ENDOGENOS Y EXOGENOS MAS IMPORTANTES

Interleuquina 1
Factor necrosante de tumores
Interferones
Complejos inmunes en presencia de complemento
Metabolitos de esteroides androgénicos (etiocolanolona)
Acidos biliares
Componentes del complemento
Cristales de ácido úrico
Interleuquina 2
Factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF)
Endotoxina de bacterias gram negativas
Virus
Bacterias gram positivas
Exotoxinas de *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.*
Productos de hongos, micobacterias y espiroquetas
Algunos antígenos no bacterianos (albúmina, ovalbúmina, gamaglobulina bovina)
Lectinas de plantas (fitohemaglutinina, concanavalina A)
Adyuvantes sintéticos

El patrón de fiebre debido al pirógeno endógeno es monofásico y se diferencia del los que se deben a pirógenos exógenos, incluyendo la endotoxina; ésta, aplicada intravenosamente en dosis altas a conejos, produce una fiebre bifásica de comienzo rápido; en contraste, si se la administra en dosis bajas la fiebre es monofásica y de aparición tardía; el primer pico se debe al estímulo directo del centro termorregulador del hipotálamo y el segundo a que induce la liberación de pirógeno endógeno (10).

CAMBIOS EN EL HIPOTALAMO DURANTE LA RESPUESTA FEBRIL

Los pirógenos endógenos actúan en el centro termorregulador a través de diferentes mediadores, entre los que se encuentran monoaminas, péptidos, nucleótidos cíclicos, electrolitos (Na^+ , Ca^{++}) y derivados del ácido araquidónico. En la actualidad se considera que la Prostaglandina E_2 (PGE_2) es el mediador central más importante en la respuesta febril. Las evidencias recientes que demuestran que este metabolito del ácido araquidónico eleva los niveles del termostato hipotalámico se resumen así: 1) hay aumento de la temperatura en casi todos los animales homeotérmicos cuando se les inyecta PGE_2 intracerebral; 2) durante la fiebre inducida por endotoxina se incrementa la concentración de PGE_2 en el líquido cefalorraquídeo; 3) los inhibidores de la ciclooxigenasa tienen un efecto antipirético; 4) en gatos afebriles se encontraron niveles ínfimos de PGE_2 , que aumentaron después de la administración de pirógeno endógeno, con la iniciación de la fiebre, y disminuyeron con su caída (11,12).

A pesar de las evidencias anteriores, hay resultados experimentales que no están totalmente de acuerdo con el papel mediador de la PGE_2 en la producción de fiebre; entre ellos: 1) los salicilatos previenen la elevación de la PGE_2 en el LCR pero no la respuesta febril a la administración de IL-1; 2) la aplicación de inhibidores de la ciclooxigenasa no suprime totalmente la fiebre inducida por endotoxina; 3) animales con lesiones de la región rostral del hipotálamo desarrollan fiebre con la aplicación intravenosa de pirógenos pero no con la intratecal de PGE_2 ; 4) los recién nacidos pueden responder a pirógenos pero no a la PGE_2 aplicada centralmente (12,13).

Los hallazgos anteriores sugieren que la PGE_2 , aunque no es responsable de todo el proceso del episodio febril, sí puede mediar los eventos térmicos iniciales; otros factores humorales serían los responsables de las fases tardías de elevación de la temperatura corporal (12).

Hasta la fecha no hay datos que demuestren que los pirógenos endógenos producidos y liberados periféricamente y que llegan al cerebro, penetren la barrera hematoencefálica (BHE) e ingresen al tejido cerebral. Por lo tanto se ha considerado que la BHE cumple una función de importancia fundamental en

la mediación de la fiebre (4,12). Recientemente se ha dirigido la atención a los órganos circumventriculares (OCV), cuyos capilares están cubiertos por una capa endotelial fenestrada que difiere del endotelio estrecho típico de los capilares cerebrales; así, los OCV establecen interfases que permiten a moléculas grandes ingresar al cerebro (12).

El sitio más probable a través del cual los mediadores sistémicos de la fiebre alcanzan el centro termorregulador en el hipotálamo es el *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT), que se encuentra situado dentro de la pared rostral del tercer ventrículo (14). Su ablación evita la fiebre después de la aplicación intravenosa de pirógeno endógeno, pero no tiene efecto si se lo administra intracerebralmente (15). Se ha postulado que un tipo de célula endotelial, posiblemente localizado dentro de los límites del OVLT, puede ser la fuente de la PGE₂ que media la respuesta febril. Esta PGE₂ se difunde a la región hipotalámica preóptica anterior adyacente, para causar fiebre o para actuar sobre neuronas dentro del OVLT, induciéndolas a producir neurotransmisores que, a su vez, actúan elevando el punto de control térmico hipotalámico (11,12).

Aunque en la mayoría de las ocasiones la fiebre se origina por pirógenos endógenos producidos en sitios diferentes al hipotálamo, la IL-1 puede ser liberada por astrocitos y microglia dentro del SNC (16,17). Recientemente se ha demostrado la existencia de neuronas inmunorreactivas para IL-1, que inervan sitios diversos del hipotálamo; ello indica que esta citoquina puede ser un neuromodulador que media varias de las funciones metabólicas de la reacción de fase aguda (18,19).

CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA APARICION DE LA FIEBRE Y DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA

INTERLEUQUINA 1

La IL-1 ha sido purificada y está demostrado que produce la fiebre típica del pirógeno endógeno. Este fue purificado inicialmente a partir de granulocitos pero se demostró después que las células estimuladas de la línea monocito/macrófago lo producían en mayor cantidad que los neutrófilos activados. Se ha demostrado, por medio de hibridización del ARNm de la IL-1 que, además de las células fagocíticas, una

gran diversidad de tejidos producen esta citoquina (Tabla N° 2).

TABLA N° 2

CELULAS PRODUCTORAS DE IL-1

Monocitos de sangre periférica
Macrófagos del alvéolo, el peritoneo, la sinovia, la médula ósea y el bazo
Células de Kupffer
Células de leucemia mielomonocítica
Células de linfoma de Hodgkin
Polimorfonucleares neutrófilos
Queratinocitos
Endotelio vascular
Músculo liso vascular
Células del epitelio corneal
Linfocitos B transformados con virus de Epstein-Barr
Células de Langerhans
Células asesinas naturales
Células del mesangio renal
Células gliales/astrocitos

El análisis molecular ha identificado 2 genes que codifican para las diferentes formas de IL-1 (6,7) los cuales tienen segmentos cortos de homología aminoacídica (26-27%). A pesar de esta escasa homología actúan sobre el mismo receptor y sus acciones biológicas son idénticas, lo que ha llevado a proponer que las secuencias homólogas son los sitios responsables de su acción. Se explica así que algunos fragmentos pequeños tengan actividad de IL-1.

El receptor para IL-1 es una glicoproteína de 80-90 Kilodaltones (Kda) y con dominios similares a los de las inmunoglobulinas; se encuentra en leucocitos, fibroblastos, condrocitos, hepatocitos y en células hematopoyéticas, del músculo liso, endoteliales, epidérmicas e hipofisarias (20,21). Aún no hay acuerdo sobre los mecanismos por medio de los cuales actúa la IL-1 en las diferentes poblaciones celulares; los más probables son: 1) inducción de la elevación del diacilglicerol que lleva a una activación de la proteína quinasa C (22); 2) incremento de los niveles de AMPc intracelular (23); 3) aumento en el flujo de calcio que

da lugar a una activación de la fosfolipasa A2 (FLA₂); por lo tanto, algunas acciones de la IL-1 se deben a su capacidad de incrementar los niveles de PGE₂ en las células blanco (21).

FACTOR NECROSANTE DE TUMORES

El factor necrosante de tumores (FNT) es una proteína con actividades biológicas diversas e importantes, de la cual se han identificado dos moléculas con homología peptídica de un 30%. El FNT- α (caquexina) es producido especialmente por las células activadas de la línea monocito/macrófago, pero también es sintetizado por células T activadas y mastocitos; tiene un peso molecular de 17 Kda. El FNT- β (linfotóxina) se origina en linfocitos T activados y en líneas de células linfoblastoides. Es una glicoproteína de 25 Kda que forma un trímero de 60-70 Kda. Los genes para ambos factores se encuentran en la región del complejo mayor de histocompatibilidad. Ambas proteínas actúan sobre el mismo receptor; éste ha sido encontrado en células T y B activadas, fibroblastos, células endoteliales, células asesinas naturales, hepatocitos, células madre hematopoyéticas, adipocitos, osteoclastos, neutrófilos, macrófagos y muchos tipos de células tumorales (24).

EL FNT comparte muchas propiedades biológicas con la IL-1; ambos estimulan la producción de PGE₂ y de colagenasa en las células sinoviales; la actividad procoagulante de las células endoteliales y la liberación del factor activador de las plaquetas (FAP); ambos son citotóxicos para ciertas células tumorales e inducen proteínas hepáticas de fase aguda. Sin embargo, no hay homología entre estas 2 proteínas y sus receptores son diferentes.

El patrón de fiebre producido por el FNT es el típico de un pirógeno endógeno. La curva de temperatura es casi indistinguible de la originada por la IL-1 recombinante, lo cual se debe a que el primero induce al hipotálamo a producir PGE₂ (4). Cuando se inyecta FNT recombinante en conejos a dosis de 10 μ g/kg, se origina un segundo pico febril después de 3-4 horas, durante el cual se detecta IL-1 circulante en el plasma, lo que sugiere que dosis grandes de FNT inducen la producción de IL-1 (4,21).

RESPUESTA DE DEFENSA DEL HUESPED DURANTE LA FIEBRE

Aunque la fiebre está asociada principalmente con cuadros infecciosos, la respuesta febril es un componente prominente de muchas enfermedades inflamatorias, de otras mediadas inmunológicamente, de traumatismos y de ciertas intoxicaciones; también, con frecuencia, acompaña a algunas enfermedades malignas.

La IL-1 y el FNT han surgido como las moléculas claves que permiten hacer la interrelación de la hipertermia con los muchos cambios sistémicos que caracterizan la fiebre como una respuesta compleja de defensa del huésped. Muchas infecciones, reacciones inmunológicas y procesos inflamatorios estimulan a los fagocitos mononucleares a sintetizar y liberar IL-1 y FNT.

El síndrome de la fiebre se define como el conjunto de respuestas evocadas por la acción de los pirógenos endógenos sobre una multitud de sitios blanco en todo el organismo.

COMPONENTES DE LA RESPUESTA DEL SINDROME FEBRIL

Respuesta neurohumoral: durante la respuesta febril se aumenta la producción de varias hormonas tales como arginina-vasopresina, hormona adrenocorticotrópica, hormona α -melanoestimulante, β -endorfina, hormona liberadora de corticotropina y hormona liberadora de tirotrópina (4,12).

Reacción de fase aguda: se define ésta como la respuesta humoral multifactorial de un organismo pluricelular a la infección bacteriana. En las especies homeotérmicas, esta reacción comprende cambios en la concentración plasmática de metales traza y de ciertas proteínas, así como la aparición en el plasma sanguíneo de varios péptidos, los pirógenos endógenos (25).

La respuesta de fase aguda es una reacción sistémica y generalizada aunque la mayoría de los procesos que la inducen sean localizados. Los datos existentes indican que la IL-1 afecta a casi todos los órganos y tejidos. (6,8,25).

Las concentraciones plasmáticas de hierro y zinc disminuyen sustancialmente; la disminución del hierro es muy importante para la protección del huésped contra varias bacterias. Por otra parte, la concentra-

ción de cobre (y, por lo tanto, la de ceruloplasmina) y la del ácido N-acetilneuramínico unido a proteína (el residuo terminal de la mayoría de las glicoproteínas) se incrementan.

Durante esta respuesta aumenta en forma dramática la síntesis hepática de ciertas proteínas, como la proteína C-reactiva, el fibrinógeno, la ferritina, la ceruloplasmina, la proteína A amiloide del suero, antiproteasas, la haptoglobina y varios componentes del complemento. Se ha demostrado claramente que la IL-1 está involucrada en el desencadenamiento de la transcripción y la síntesis de estas proteínas (25).

Pero, a pesar de los procesos anabólicos descritos, la respuesta de fase aguda se acompaña de un catabolismo marcado de la proteína muscular; de ello resultan una pérdida de la masa muscular, un balance negativo de nitrógeno y disminución de peso. Este proceso, además de suministrar energía a través de la gluconeogénesis, provee la gran cantidad de aminoácidos que se requiere para la proliferación de linfocitos y fibroblastos, así como para la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda, de inmunoglobulinas y del colágeno necesario para la reparación tisular (12,25).

Neutrofilia: la neutrofilia que se presenta durante la reacción de fase aguda se debe a una liberación acelerada de neutrófilos maduros desde la médula ósea y es más prolongada y de mayor magnitud que la inducida por el estrés o por las hormonas adrenales (3,4). Mediante el uso de pirógeno endógeno de macrófagos humanos se demostró que la neutrofilia y la fiebre son inducidas por las mismas fracciones, que corresponden a pesos moleculares de 15 y 38 Kd (26).

Se encontró que 30 a 60 minutos después de la administración intravenosa de pirógeno endógeno de conejo, parcialmente purificado, los neutrófilos alcanzaban niveles máximos en la sangre periférica. Las inyecciones a repetición producían una elevación sostenida de los neutrófilos, con evidencia de incremento en la granulopoyesis y en los niveles plasmáticos de la actividad estimulante de colonias de células hemotopoyéticas; no se desarrolló taquifilaxia (tolerancia de aparición rápida frente a un determinado agente) a pesar de la administración diaria de pirógeno endógeno, como sí ocurrió con la endotoxina (5). La neutrofilia desencadenada por pirógeno endógeno no se afectaba por adrenalectomía o hipofisectomía.

De otro lado, la cinética de la neutrofilia inducida por la activación del complemento y la de aquella que es inducida por pirógeno endógeno son claramente diferenciables; además, el pirógeno endógeno induce neutrofilia en ratas con deficiencia de C3, lo cual descarta la posibilidad de que la neutrofilia inducida por él se deba a contaminación de las muestras usadas o a activación del complemento (26).

Respuesta inmune: evidencias obtenidas recientemente indican que la elevación de la temperatura y la activación de los linfocitos por la IL-1 son efectos interrelacionados en el huésped.

En varios estudios se ha demostrado que la activación de las células T y B por parte de la IL-1 es mayor a temperaturas más altas. Cuando se simula el incremento de la temperatura corporal que tiene lugar durante la fiebre, elevando la temperatura de incubación de 37 a 39.5°C, se presenta un aumento de 4 a 5 veces en las propiedades mitogénicas de la IL-1, tanto en timocitos de ratón como en células de bazo (27). Igualmente, los linfocitos humanos incubados a 39°C muestran una captación de ³H-timidina mayor que los incubados a 37°C (28). Además, la temperatura elevada aumenta otras funciones de los linfocitos, tales como la inducción de células T citotóxicas y la destrucción tumoral mediada por células (29).

Hay reportes que demuestran que el incremento en la temperatura permite que los neutrófilos cumplan sus funciones en forma más eficiente: así, se sabe que la quimiotaxis, la fagocitosis, la actividad bactericida y el consumo de oxígeno de los neutrófilos humanos aumentan en forma significativa cuando la temperatura de incubación se eleva de 37 a 40°C (30).

Cambios en la conducta: el comportamiento de los individuos puede alterarse durante la fiebre: se ha demostrado que la IL-1 induce un incremento en las ondas lentas del sueño e inhibe los movimientos oculares rápidos. El FNT también es un somnífero endógeno. Otros cambios conductuales que pueden observarse durante la fiebre son anorexia, depresión e inactividad (4,6,12).

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA DURANTE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA

En cuanto a la controversia entre los beneficios y los inconvenientes de la respuesta febril, debe con-

siderarse a la fiebre como una respuesta concertada, en donde la elevación de la temperatura es sólo un aspecto por lo que el proceso patológico se debe mirar como un todo, antes de iniciar cualquier tipo de terapia.

Hay tres posibilidades terapéuticas para afectar la respuesta de fase aguda: 1) drogas que interfieran la producción de IL-1 o FNT; 2) drogas que modifiquen el efecto de los diferentes mediadores de esta respuesta sobre los tejidos; 3) drogas que anulen las manifestaciones de la respuesta de fase aguda.

El tratamiento de la fiebre y de la respuesta de fase aguda puede estar indicado en varias situaciones; por ejemplo: 1) en las convulsiones desencadenadas por el aumento de la temperatura en niños y en ciertos pacientes epilépticos; 2) en las enfermedades cardiovasculares o pulmonares porque el aumento de la tasa metabólica puede descompensar su rendimiento cardiopulmonar; 3) cuando hay daño tisular intenso como en ciertas artropatías o en casos de intenso catabolismo muscular. Sin embargo, cabe recordar que muchos de los efectos de la IL-1 y de los demás mediadores de la respuesta febril son de vital importancia en la defensa del huésped frente a la infección y posiblemente ante la transformación maligna. Por lo tanto, la decisión de iniciar un tratamiento antipirético debe basarse, en muchos casos, en criterios diferentes a los del solo bienestar del paciente.

SUMMARY

PATHOGENESIS OF FEVER

Fever, a fundamental manifestation of disease, is almost always associated with a series of physiologic changes of the host, collectively known as the acute phase response. Appearance of fever and of many of the other elements of such response is due to the production of several substances, whose secretion is induced by different stimuli both endogenous and exogenous. The most important molecules involved in these processes are Interleukin 1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor (TNF), which act synergically on every organ and tissue. Fever is due to the effect of these proteins on the hypothalamus, where they induce production of Prostaglandin E₂, the direct

elevator of the control point of the body thermostat. Before therapeutically acting on a febrile episode it is necessary to consider the different aspects of the acute phase response, since some of them are essential for survival in face of aggression.

BIBLIOGRAFIA

1. DINARELLO CA, WOLFF SM. Molecular basis of fever in humans. *Am J Med* 1981; 72: 799-819.
2. BERNHEIM HA, BLOCK LH, ATKINS E. Fever: pathogenesis, pathophysiology, and purpose. *Ann Intern Med* 1979; 91: 261-270.
3. ATKINS E. Fever: the old and the new. *J Infect Dis* 1984; 149: 339-348.
4. DINARELLO CA, CANNON JG, WOLFF SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 168-189.
5. MERRIMAN CR, PULLIAN LA, KAMPSCHMIDT RF. Comparison of leukocytic pyrogen and leukocytic endogenous mediator. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977; 154: 224-227.
6. DI GIOVANE FS, DUFF GW. Interleukin 1: the first interleukin. *Immunol Today* 1990; 11: 13-20.
7. MARCH CJ, MOSLEY B, LARSEN A, et al. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature* 1985; 315: 641-647.
8. OPPENHEIM JJ, KOVACS EJ, MATSUSHIMA K, DURUM SK. There is more than interleukin 1. *Immunol Today* 1986; 7: 45-56.
9. ROSENTHAL TC, SILVERSTEIN DA. Fever. What to do and what not to do. *Postgrad Med* 1988; 83: 75-84.
10. SKARNES RC, BROWN SK, HULL SS, McCracken JA. Role of prostaglandin E in the biphasic fever response to endotoxin. *J Exp Med* 1981; 154: 1212-1224.
11. STITT JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 1986; 59: 137-149.
12. IRIKI M. Fever and fever syndrome - Current problems. *Japanese J Physiol* 1988; 38: 233-250.
13. COCEANI F, BISHAI I, LEES J, SIRKO S. Prostaglandin E₂ and fever: a continuing debate. *Yale J Biol Med* 1986; 59: 169-174.
14. STITT JT. Evidence for the involvement of the *organum vasculosum laminae terminalis* in the febrile response of rabbits and rats. *J Physiol* 1985; 368: 501-511.
15. BLATTEIS CM, BEALER SL, HUNTER WS, et al. Suppression of fever after lesions of the anteroventral third ventricle in guinea pigs. *Brain Res Bull* 1983; 11: 519-526.
16. FONTANA A, WEBER E, DAYER JM. Synthesis of interleukin 1/endogenous pyrogen in the brain of endotoxin-treated mice: a step in fever induction?. *J Immunol* 1984; 133: 1696-1698.
17. GIULIAN D, BAKER TJ, SHIH LN, LACHMAN LB. Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 1986; 164: 594-604.
18. BREDER CD, DINARELLO CA, SAER CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 1988; 240: 321-324.

19. SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G, et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987; 238: 522-524.
20. DOWER SK, URDAL DL. The interleukin-1 receptor. *Immunol Today* 1987; 8: 46-51.
21. LIPSKY PE. The control of antibody production by immunomodulatory molecules. *Arthr Rheum* 1989; 332: 1345-1355.
22. ROSOFF PM, SAVAGE N, DINARELLO CA. Interleukin-1 stimulates diacylglycerol production in T lymphocytes by a novel mechanism. *Cell* 1988; 54: 73-81.
23. ZHANG Y, LIN JX, YIP YK, VILCEK J. Enhancement of cAMP levels and of protein kinase activity by tumor necrosis factor and interleukin 1 in human fibroblasts: role in the induction of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6202-6805.
24. BEUTLER B, CERAMI A. The biology of cachectin/TNF - A primary mediator of the host response. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 625-655.
25. DINARELLO CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413-1418.
26. KAMPSCHMIDT RF, PULLIAM LA. Effect of human monocyte pyrogen on plasma iron, plasma zinc, and blood neutrophils in rabbit and rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 158: 32-35.
27. DUFF GW, DURUM SK. Fever and immunoregulation: hyperthermia, interleukins 1 and 2 and T cell proliferation. *Yale J Biol Med* 1982; 55: 437-442.
28. HANSON DF, MURPHY PA, SILICANO R, et al. The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. *J Immunol* 1983; 130: 216-221.
29. JAMPEL HD, DUFF GW, GERSHON RK, et al. Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary *in vitro* humoral immune response. *J Exp Med* 1983; 157: 1229-1238.
30. VAN OSS CJ, ABSOLOM DR, MOORE LL, et al. Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O₂ consumption of human polymorphonuclear leucocytes. *J Reticuloendothel Soc* 1980; 27: 561-565.