

LOS ANTAGONISTAS FISIOLÓGICOS DE LOS PIRÓGENOS ENDÓGENOS Y SU PAPEL EN LA FIEBRE

THE PHYSIOLOGICAL ANTAGONISTS OF ENDOGENOUS PYROGENS AND THEIR ROLE IN FEVER

Abner Javier Cruz-Alvarenga^{1,2}

¹ Doctor en Medicina y Cirugía.
² Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Correspondencia a:

Abner Javier Cruz Alvarenga
Correo electrónico:
abnecruz504@gmail.com
Teléfono: +504 3374-0370
código postal: 11101
ORCID ID: 0000-0003-2420-1862
URL de institución: <https://fcm.unah.edu.hn>

Palabras clave:

Termorregulación, temperatura corporal, fiebre, hipotermia.

Keywords: Thermoregulation, body temperature, fever, hypothermia.

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 14 de octubre de 2018
Aceptado para publicación: 08 de septiembre de 2019

Citar como:

Cruz-Alvarenga A. Los antagonistas fisiológicos de los pirógenos endógenos y su papel en la fiebre. Rev Cient Cienc Med 2019; 22 (2):36-46

RESUMEN

La fiebre es una reacción fisiológica de defensa que involucra múltiples componentes celulares y humorales en íntimo equilibrio homeostático. Ante la presencia de microorganismos exógenos o sustancias potencialmente patógenas se instaura una respuesta febril nativa, regulada principalmente por el hipotálamo que involucra la producción y secreción de sustancias proinflamatorias y mediadores febrígenicos, con una cascada de acontecimientos que elevan la temperatura corporal. La fiebre normalmente es una respuesta controlada, la temperatura corporal suele elevarse a niveles tolerables para los tejidos. En situaciones patológicas esta acción reactiva de defensa puede resultar lesiva a nivel celular, pero, el organismo posee mecanismos endógenos protectores que usualmente suelen ser biológicamente suficientes para regular la intensidad de la respuesta febril. Esta modulación térmica que protege al cuerpo de los efectos colaterales de la fiebre es mediada por criógenos endógenos; sustancias con la capacidad de disminuir la temperatura corporal y en casos específicos producir hipotermia protectora.

ABSTRACT

Fever is a physiological reaction that involves multiple cellular and humoral components in intimate homeostatic balance. This reaction takes place in the presence of exogenous microorganisms or potentially pathogenic substances regulated mainly by the hypothalamus that involves the production and secretion of proinflammatory substances and febrigenic mediators, which determines a cascade of events that raise the body temperature. The fever is usually a controlled response, body temperature usually rises to tolerable levels for tissues. In most cases a controlled feverish reaction that unravels to tolerable tissue levels is deployed. In pathological situations this reaction can be harmful to cells, however, the organism possesses endogenous defense mechanisms that usually regulate the intensity of the fever response. This thermal modulation that protects the body from the side effects of fever is mediated by endogenous cryogens; substances with the ability to lower body temperature and in specific cases produce protective hypothermia.

INTRODUCCIÓN

Fueron Louis G. D'Alecy y Matthew J. Kluger, investigadores del departamento de fisiología de la universidad de Michigan, los cuales publicaron en 1975 un estudio experimental al que nombraron "AVIAN FEBRILE RESPONSE" respuesta febril aviar. Comprobaron que al inocular bacterias en aves, estas desarrollaron fiebre sin importar si las bacterias estaban vivas o muertas y que la respuesta febril era dosis dependiente, observaron que, al grupo que

recibió la dosis más alta de bacterias muertas, en las etapas iniciales de la fiebre presentaron una caída de la temperatura corporal y posteriores oscilaciones de la misma, sugirieron que la caída térmica podría deberse a alguna respuesta criogénica, algún factor circulante antagonista al efecto biológico de los pirógenos endógenos (expresaron: ¿criógeno endógeno?)¹, en esta publicación científica fue la primera vez que se mencionó el concepto de Criógenos Endógenos

(ECs)². La palabra criógeno por sus raíces griegas es aquello que produce frío, es una sustancia que puede generar la disminución de la temperatura corporal³.

Hace más de 60 años, DuBois, planteó la pregunta de porqué la fiebre en los seres humanos rara vez supera los 106 °F (que corresponde a unos 41 °C). Postuló que tenía que existir un tipo de mecanismo protector de emergencia involucrado en la contrarregulación de la fiebre, que previene las elevaciones de la temperatura corporal a umbrales deletéreos sobre las células cerebrales. Durante los años setenta, la búsqueda de este mecanismo de emergencia comenzó y se investigó si existían verdaderas moléculas antipiréticas endógenas que podían reducir o prevenir la fiebre bajo ciertas condiciones fisiológicas^{4,5}.

Se sabe mucho sobre los Pirógenos Endógenos (EPs), las reconocidas sustancias que producen fiebre endógenamente (febrigénico), pero muy poco se reseña en las publicaciones científicas o libros de literatura médica sobre los mecanismos que mantienen limitada la fiebre⁶, en algunos de los textos insignes de fisiología médica, utilizados en las principales escuelas de medicina, no hacen mención de los ECs^{7,8}, y cuando se aborda la fisiopatología de la fiebre, gran parte de los textos científicos los obvia por desconocerlos o por tener escasa bibliografía al respecto⁹. Esta es la primera publicación científica a nivel mundial que de forma exhaustiva recopila todos los ECs descubiertos hasta el momento. Actualmente no existe ningún estudio científico que identifique todos los ECs identificados hasta la fecha, y provea de una actualización científica pertinente en termorregulación, el cual es el objetivo principal de esta publicación científica, ofrecer una actualización en termorregulación sobre sus mediadores de hipotermia. La literatura internacional no posee una actualización desde hace más de una década en una única publicación científica respecto a todas las biomoléculas ECs que se han evidenciado hasta la actualidad.

METODOLOGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó la búsqueda de información entre el mes de junio y septiembre del 2018 en dos idiomas: inglés y español, se incluyeron publicaciones científicas de artículos experimentales y revisiones que identificaran las sustancias endógenas que reducen la temperatura

corporal, utilizando un orden cronológico: desde el primer artículo de investigación experimental donde se hizo la primer mención de la posible existencia de los ECs hasta los artículos más recientes que describen nuevas moléculas criogénicas (1975-2018), como criterio de inclusión se utilizaron las publicaciones con indexaciones en revistas de alto impacto y con mayor número de citas (la mayoría indexadas en MEDLINE), se utilizó para la búsqueda de evidencia científica, empleadas como filtro temático las palabras: criógeno endógeno, antipirético endógeno, termorregulación, temperatura corporal, fiebre, hipotermia, defervescencia y antipirésis. Se obtuvo la bibliografía respectiva de los bancos de datos electrónicos: MEDLINE (a través de su motor de búsqueda PubMed), ResearchGate, Scielo y Google Scholar. La mayoría de los artículos citados fueron estudios experimentales indexados en MEDLINE y en idioma inglés. Como criterios de exclusión fueron descartados los artículos carentes de relevancia para revisión de acuerdo a aspectos sobre innovación en termorregulación criogénica al momento de su publicación, relacionado con los hallazgos más relevantes de anteriores investigaciones pioneras, se excluyó la información desactualizada o no vigente correlacionada con los resultados más actuales, citas web informales o artículos no indexados, libros, publicaciones con escasa información, aportes no relevantes por hallazgos duplicados o similares y bajo criterio de indexación. Todos los artículos incluidos en idioma inglés, los cuales pertenecen a la mayoría de las bibliografías, se encuentran indexados en MEDLINE.

Como aspectos limitantes mencionar que la cantidad de publicaciones científicas respecto a los ECs es muy escasa (la cantidad de artículos publicados sobre ECs no sobrepasa al número de 100 en la actualidad), la mayoría de la evidencia científica sobre los ECs está dispersa en diferentes publicaciones que describen moléculas ECs de manera individual, actualmente no hay ningún artículo de revisión bibliográfica en español y los que están publicados en otro idioma no están actualizados, las revisiones existentes describen una cantidad limitada de ECs (promedio de 4-8 ECs en contraposición de 26 ECs evidenciadas en este artículo). No se encontraron publicaciones en idioma español que titularan como objetivo base los ECs, y algunos, sólo los citan en pequeños fragmentos o hacen alusión de su presunta existencia dentro de sus marcos argumentales.

Tabla 1:

Tabla resumen de las sustancias criogénicas, capaces de producir antipirésis endógena en estudios experimentales en animales y en humanos.

Criógeno Endógeno	Función	Naturaleza Bioquímica
1-Factor activador de plaquetas (PAF)	Dual: antipirético/pirógeno	Fosfolípido de éter
2-Serotonina (5-HT)	Dual: antipirético/pirógeno	Neurotransmisor
3-Óxido nítrico (NO)	Dual: antipirético/pirógeno	Gas - Neurotransmisor
4-Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)	Dual: antipirético/pirógeno	Glicoproteína - Citoquina
5-Bombesina	Dual: antipirético/pirógeno	Neuropéptido (14 AA)
6-Interleucina 10 (IL-10)	Antipirésis	Glicoproteína - Citoquina
7-Interleucina 4 (IL-4)	Antipirésis	Glicoproteína - Citoquina
8-Anexina-1 (lipocortina-1)	Antipirésis	Proteína de la familia de las anexinas.
9-Arginina vasopresina (AVP)	Antipirésis	Neuropéptido (9 AA)
10-Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)*	Antipirésis	Neuropéptido (39 AA)
11-Hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH)	Antipirésis	Neuropéptido (13 AA) (POMC)*
12-Hormona liberadora de tiotropina (TRH)	Antipirésis	Neuropéptido (peptido: 3 AA)
13-Neuropéptido Y (NPY)	Antipirésis	Neuropéptido (36 AA)
14-Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Antipirésis	Neuropéptido (43 AA)
15-Hormona estimulante de los melanocitos gamma (γ -MSH)	Antipirésis	Neuropéptido (22 AA) (POMC)*
16-Glucocorticoides: Corticosterona	Antipirésis	Esteroides
17-Taurina	Antipirésis	Aminoácido
18-GABA	Antipirésis	Aminoácido
19-Citocromo P450 (P-450): Epoxigenasas	Antipirésis	Enzima
20-Ciclooxigenasa-1 (COX-1)	Antipirésis	Enzima
21-3-yodotironamina (3-T ₁ AM)	Antipirésis	Metabolito
22-Tironamina (T ₀ AM)	Antipirésis	Metabolito
23-Ácido hipotalámico 11,12-epoxieicosatrienoico (11,12 EET)	Antipirésis	Metabolito
24-Prostaglandina D ₂ (PGD ₂)	Antipirésis	Eicosanoide
25-Leucotrieno C ₄ (LTC ₄)	Antipirésis	Eicosanoide
26-Leucotrieno D ₄ (LTD ₄)	Antipirésis	Eicosanoide

AA: Aminoácido. *Productos del gen de proopiomelanocortina: POMC.

DESARROLLO

Primeras moléculas descubiertas identificadas como criógenos endógenos

En los múltiples estudios experimentales incluidos en este artículo, la toxina lipopolisacárida bacteriana (LPS) o endotoxina fue la sustancia principal que se utilizó para ser inoculada en animales en el laboratorio, con el fin de replicar la reacción febril normal del organismo frente a un estímulo patógeno, y así, poder identificar las moléculas ECs, ya que las

sustancias identificadas atenuaron la fiebre producida por la inyección periférica o central de LPS, se evaluó su valor plasmático y en líquido cefalorraquídeo (LCR), así como su sitio de acción durante la fiebre. La mayoría de estos estudios, utilizaron ratas y conejos como experimentación animal.

Múltiples citoquinas, péptidos y hormonas desempeñan un rol fundamental en la mediación de la respuesta febril actuando sobre el centro

termorregulador hipotalámico reduciendo el punto de ajuste (“set point”) de la temperatura corporal, esta función la ejercen los ECs que antagonizan a los EPs^{4,5,10}, las moléculas responsables de esta modulación térmica, también fueron denominadas antipiréticos endógenos⁵. Entre las primeras sustancias que se evidenciaron ser ECs, figuran: la citoquina el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa), neuropéptidos como la Arginina Vasopresina (AVP), Hormona Estimulante de los Melanocitos alfa y gamma (alfa-MSH, gamma-MSH) y la Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH)^{4,10}.

Desde 1958 se identificó en los esteroides de tipo glucocorticoide una acción antipirética natural sobre la fiebre en el humano^{4,11,12}, descubriendo posteriormente que efectúan sus efectos biológicos a través de mediadores como la aneoxina-1 (lipocortina-1)⁵. Entre los neurotransmisores con propiedades criogénicas se identificó a la serotonina (5-HT)¹³⁻¹⁵. Y finalmente los eicosanoides como la prostaglandina D2 (PGD2), y los leucotrienos C4 (LTC4) y D4 (LTD4), catalogados como eicosanoides de hipotermia¹⁶.

Criógenos endógenos con acción dual

Existen ECs que poseen una función dual (antipiréticos misceláneos), capaces de desencadenar fiebre y antipiréxis (en ocasiones hipotermia), dependiendo de algunos factores, como variables cuantitativas: secreción a niveles subpirógenos, y sitio de acción donde los ECs actúen^{5,11,17}. La principal citoquina con esta versatilidad es el TNF-alfa¹¹. También la 5-HT, el óxido nítrico, el PAF y la

bombesina, todos expuestos en la (ver **Tabla 1**) en la cual también se esbozan todos los ECs descubiertos hasta la actualidad.

Nuevos Criógenos Endógenos

Estudios recientes mediante nuevas tecnologías han ido descubriendo nuevos ECs, las biomoléculas encasilladas en esta denominación son aquellas que han sido identificadas por su capacidad criogénica en el presente siglo; durante o después del año 2000. Aunque previamente algunos ECs hayan sido estudiados, su cualidad antipirética ha sido recientemente identificada o ha tomado auge de investigación en la actualidad. Todos los nuevos ECs son citados en la (ver **Tabla 2**).

Criógenos endógenos clásicos con acción dual

Citoquina criógena:

Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF), es una hormona polipeptídica, formada por 157 AA^{18,19}. Por su naturaleza bioquímica se clasifica como una glicoproteína²⁰. El TNF está conformado por dos productos distintos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β)^{21,22}. En la actualidad, se han identificado dos tipos de receptores para el TNF denominados TNF-R1 y TNF-R2^{18,21}.

El TNF es uno de los primeros ECs identificados, en la fiebre presenta una funcionalidad dual, puede actuar como Pirógeno Endógeno (EP), o como un Criógeno Endógeno (EC)^{10,11}. Atenúa la fiebre cuando es secretado o inyectado a niveles no pirógenos (subpirógeno: 1 microgramo/kilogramo

Tabla 2. Se plasman todos los nuevos criógenos endógenos (ECs), los cuales sus propiedades antipiréticas endógenas se evidenciaron en el presente siglo (XXI), una clasificación totalmente sujeta a cambios por la suma de nuevas moléculas ECs que se irán descubriendo.

Nuevos Criógenos Endógenos	Naturaleza Bioquímica
1-Factor activador de plaquetas (PAF)	Fosfolípido de éter
2-Taurina (Ácido 2-Aminoetanansulfónico)	Aminoácido
3-GABA (Ácido gamma-Aminobutírico)	Aminoácido
4- 3-yodotironamina (3-T ₁ AM)	Tironaminas: Metabolito derivado de las Hormonas tiroideas (THs)
5-Tironamina (T ₀ AM)	Tironaminas: Metabolito derivado de las THs
6-Ácido hipotalámico 11,12- epoxieicosatrienoico (11,12 EET) y derivados EET	Metabolito del ácido araquidónico producto de las Epoxigenasas
7-Citocromo - P450 (P450): Epoxigenasas	Enzima
8- Ciclooxygenasa-1 (COX-1)	Enzima
9-Interleucina 10 (IL-10)	Glicoproteína - Citoquina
10-Interleucina 4 (IL-4)	Glicoproteína - Citoquina
11-Óxido nítrico (NO)	Gas - Neurotransmisor

de TNF-alfa) en ratas; es criógeno cuando actúa a nivel sistémico y es febrigénico cuando actúa a nivel central^{11,17}. Se sugiere su participación en la fase inicial de la fiebre como inductor de hipotermia²². Recientemente también han sido identificadas otras citoquinas como ECs, entre ellas la Interleucina 10 (IL-10) y la Interleucina 4 (IL-4)²³⁻²⁵.

Neurotransmisor criógeno:

Serotonina (5-HT)

La serotonina es un neurotransmisor clásico y uno de los primeros en descubrirse¹³, es conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT)¹⁴. La serotonina cerebral desempeña un papel fundamental en la regulación de muchos procesos fisiológicos, incluido la termorregulación¹⁵. La inyección de precursores de 5-HT en ratas produce hipotermia¹⁴. La 5-HT también posee un efecto dual sobre la termia según el receptor que estimule, si actúa sobre el receptor 5-HT1 produce hipotermia, y sobre el receptor 5-HT2 desencadena hipertermia¹³. Los axones serotoninérgicos hacen sinapsis sobre neuronas inmunorreactivas en el núcleo paraventricular del hipotálamo estimulando la secreción de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH); el aumento de la 5-HT sináptica estimula la liberación de CRH, y su elevación en el núcleo paraventricular del hipotálamo aumenta la ACTH hipofisaria, que posteriormente a su vez, estimula la secreción de glucocorticoides suprarrenales, conocidos por su efecto antipirético. Cada uno de estos componentes del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) actúa en la termorregulación¹⁵.

La 5-HT estimula la liberación de péptidos derivados del producto del gen de proopiomelanocortina (POMC), especialmente de la α -MSH, la cual está bien establecida como un ECs, es posible que la respuesta hipotérmica de la 5-HT sea secundaria a la estimulación de α -MSH u otros péptidos derivados de la hipófisis¹⁴. La 5-HT también aumenta la actividad del eje HPA mediante acciones directas en la adenohipófisis y la corteza suprarrenal, por lo tanto, la 5-HT influye en el eje HPA por mecanismos centrales y periféricos¹⁵.

Neuropéptidos criógenos clásicos:

Hormona Antidiurética o Arginina Vasopresina (AVP)

La búsqueda de mediadores de la antipirésis endógena comenzó al observar que la respuesta febril ante patógenos bacterianos está disminuida o inhibida en los animales recién nacidos y en el embarazo a término, dado que nacen con un sistema termorregulador desarrollado y poseen la capacidad de regular su temperatura corporal contra el frío, lo que significa que potencialmente serían capaces de

desarrollar fiebre, este fenómeno se ha atribuido a los efectos de la hormona antidiurética o arginina-vasopresina (AVP) endógena en el cerebro⁴. La AVP es una hormona neurohipofisaria²⁶. Es un nonapéptido hormonal o polipéptido formado de 9 AA⁷. Este neuropéptido entra en la denominación como precursor de los ECs clásicos, por liderar las investigaciones iniciales de los ECs, con gran mención en los textos de fisiología y artículos científicos del siglo pasado, identificada por sus propiedades antipiréticas^{5,10,26}.

Es conocido que sus efectos antipiréticos endógenos se deben a sus efectos centrales, en la fiebre se libera una gran cantidad de AVP en el área del tabique ventral, pero también hay producción sistémica implicada⁴, dado que la inyección de AVP en ratas causa hipotermia^{4,10}, la fiebre aumenta la producción de la AVP²⁶.

Se ha sugerido que el mecanismo preciso por el cual la AVP liberada en el área septal ventral actúa para inhibir la fiebre, consiste en la estimulación de neuronas septales termosensibles realizada por la AVP a través de los receptores V1^{4,5}. La excitación axonal se transmite a través de fibras septo-fugales a las estructuras hipotalámicas termorreguladoras relevantes. Los cambios en la actividad neuronal producida por los EPs eleva temperatura durante la fiebre, estos cambios pueden ser revertidos por la AVP al influir sobre las actividades neuronales de las redes termorreguladoras hipotalámicas⁴.

Debido a que la osmorregulación puede modular la termorregulación y viceversa. La exposición aguda de mamíferos a altas temperaturas provoca un ajuste coordinado en un intento de mantener la temperatura corporal interna dentro de su rango normal, esto se logra principalmente al mejorar la evaporación, la cual aumenta la pérdida de calor²⁷. Por consiguiente, el Estrés Calórico (HS) genera pérdida de agua de los compartimentos del fluido celular y extracelular, el agua es empleada para mejorar la evaporación y el enfriamiento corporal, como mecanismo de compensación la AVP causa vasoconstricción y reduce la pérdida de agua urinaria, lo que contrarresta el desequilibrio hídrico y contribuye a la homeostasis del fluido corporal durante el HS²⁷.

Neuropéptidos criógenos productos del gen de proopiomelanocortina (POMC):

Hormona estimulante de los melanocitos alfa y gamma (α -MSH y gamma-MSH)

Las hormonas estimulantes de melanocitos α y gamma (α -MSH y gamma-MSH), son sintetizadas a partir de la macromolécula pre y prohormona proopiomelanocortina (POMC)²⁶, las MSH

Tabla 3. Se describe el nivel y el sitio específico de acción donde los principales ECs efectúan la antipiréxis endógena.

Criógeno Endógeno	Nivel de acción antipirética	Sitio específico donde ejerce la termorregulación criogénica
-Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Sistémico Predominio central/ Sistémico	Periférico: TNF-R1, TNF-R2 -Área del tabique ventral (septal ventral): mediado a través de los R-V1, -Endotelio renal del túbulo colector: R-V2
-Arginina vasopresina (AVP)	Central	-Región preóptica, hipotálamo anterior, áreas septales (tabique lateral). -Región preóptica, hipotálamo anterior, áreas septales (tabique lateral). -Eje HPA
-Hormonas estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH) -Hormonas estimulante de los melanocitos gamma (γ -MSH)	Central y sistémico	-Eje HPA -Núcleo paraventricular, Receptor 5-HT1. -Eje HPA.
-Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) -Serotonina (5-HT)	Central y sistémico Central / sistémico	-Periférico: PAF-R
-Factor activador de plaquetas (PAF)	Sistémico	-Receptores GABA _A , GABA _B (principal), receptor específico (en estudio)
-Taurina	Central	-Receptores GABA _A , GABA _B (principal) -Termo-TRP: TRPM2, TRPM8 y TRPV1.
-GABA	Central	-TRPM2, TRPM8 y TRPV1.
-3-yodotironamina (3-T ₁ AM)	Central y sistémico	-Área preóptica, hipotálamo anterior.
-Tironamina (T ₀ AM)	Central y sistémico	-Área preóptica, hipotálamo anterior. Metabolitos sin elucidar?
-Ácido hipotalámico 11,12-epoxieicosatrienoico (11,12 EET)	Central	-*PVH, NTS, VLM y PB
-Citocromo P450 (P-450): Epoxigenasas.	Central	-Microvasculatura Hipotalámica, células neuroendocrinas del hipotálamo, astrocitos, microglia. -Neuronas ganglionares nodosas. Musculo liso vascular: vasodilatación cutánea.
-Ciclooxigenasa-1 (COX-1)	Central	Inhibición <i>in situ</i> de citocinas EPs, en particular la IL-1 β .
-Óxido nítrico (NO)	Central y sistémico	
Interleucina 10 (IL-10)	Central y sistémico	

Abreviaturas: Receptor tipo 1 del factor de necrosis tumoral: TNF-R1, Receptor tipo 2 del factor de necrosis tumoral: TNF-R2, Receptor tipo V1 de la arginina vasopresina: R-V1, Receptor tipo V2 de la arginina vasopresina: R-V2, eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal: HPA, receptor tipo 1 de la serotonina (5-HT): 5-HT1, receptor del factor activador de plaquetas (PAF): PAF-R, receptor tipo A del aminoácido GABA: GABA_A, receptor tipo B del aminoácido GABA: GABA_B, receptores de las tironaminas (TAMs); canales potenciales de receptores transitorios (TRP), y los TRPM2, TRPM8 y TRPV1, son TRP sensibles a la temperatura: (termo-TRP), núcleo paraventricular hipotalámico (PVH), núcleo del tracto solitario (NTS), médula ventrolateral (VLM) y núcleo parabraquial (PB). Interleucina 1 beta: IL-1 β ; *presuntas dianas biológicas a través del patrón inmunohistoquímico de expresión de la proteína Fos.

son producidas en las células corticotropas de la adenohipófisis⁸. La α -MSH y gamma-MSH generan antipiréxis endógena principalmente a nivel central, pero también lo hacen a nivel periférico, la gamma-MSH actúa de manera sistémica potenciando significativamente la liberación de corticosterona inducida por ACTH⁴. Las MSH junto a la AVP y la ACTH son identificados como los neuropéptidos antipiréticos endógenos clásicos de acción central que limitan y reducen (defervescencia) la fiebre^{4,6}.

Los sitios anatómicos propuestos donde las melanocortinas ejercen su acción antipirética son la región preóptica (PO) y el hipotálamo anterior (AH) ubicado caudalmente a la región PO y el tabique lateral, y las regiones cerebrales sugeridas para los efectos criogénicos de las MSH corresponden a una mayor cantidad nativa de receptores destinados para las MSH, expresados en las áreas septales y áreas PO⁴.

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o corticotropina.

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH/corticotropina), es una hormona conformada por una cadena simple de 39 AA, es producida en las células corticotropas de la adenohipófisis^{7,26}, y también es un producto antipiréticamente activo de la POMC⁴. Su principal función la efectúa sobre la corteza suprarrenal, regula su función y mantiene su citoestructura²⁶, estimulando la producción de glucocorticoides y andrógenos⁷. El efecto antipirético de la ACTH se mantiene intacto incluso en animales adenolectomizados, este hallazgo indica que el efecto criogénico de la ACTH no depende necesariamente de los glucocorticoides, puede ser causado por una acción directa de este neuropéptido en el cerebro⁴, sin embargo, también desencadena antipirétesis secundaria al inducir la secreción de glucocorticoides, conocidos por su efecto antifebril¹¹. “La ACTH parece convertir la primera fase de la fiebre en la fase tardía y, por lo tanto, acortar el curso temporal de todo el proceso febril⁴⁹”.

Nuevos Criógenos Endógenos

Factor activador de plaquetas (PAF)

El Factor Activador de Plaquetas (PAF) es un fosfolípido de éter bioactivo, altamente potente con una multiplicidad de funciones fisiológicas, ejercidas a través del receptor del PAF (PAF-R)²⁸. La síntesis del PAF se activa por LPS y citocinas inflamatorias, siendo una molécula peculiar al poseer un efecto dual, el PAF es un mediador pirogénico y criogénico endógeno a la vez, es altamente potente en la respuesta febril inducida por LPS, el PAF es al menos 170 veces más potente en la inducción de fiebre que la PGE₂, el pirógeno de prostaglandina más ampliamente estudiado^{28,29}.

El PAF está implicado en las dos vertientes de termorregulación (fiebre e hipotermia) en el Síndrome de Respuesta de Inflamación Sistémica (SIRS)¹⁶. El PAF es un potente EC y EP el cual en la anafilaxia dependiente de IgG y en otras afecciones inflamatorias se comporta como un mediador de hipotermia^{28,29}. La inyección de PAF en ratas genera hipotermia^{16,28}.

En el SIRS se produce hipotermia protectora dosis dependiente (dosis altas de LPS)^{16,30}, y el PAF actúa como mediador proximal de la cascada inflamatoria en el choque séptico, también participa en la respuesta hipotérmica en el SIRS, es un mediador dual de termorregulación, regula los síntomas de la inflamación sistémica: fiebre e hipotermia¹⁶.

Óxido nítrico (NO)

El óxido nítrico (NO) es un gas neurotransmisor, y vasodilatador incoloro^{30,31}. La primera función atribuida al NO como mediador biológico, fue su

cualidad vasoactiva, esa capacidad inherente de producir vasodilatación³⁰, por la cual, el NO en 1988 fue nombrado por el investigador Hondureño Salvador Moncada et al³¹, como el factor relajante derivado del endotelio, denominación que persiste en la actualidad. El NO es un neurotransmisor y radical libre que pertenece a las especies reactivas de oxígeno^{30,31}. El NO es producido a través de la reacción catalizada por la enzima Sintasa de NO (NOS) a través de sus tres isoformas, la isoenzima tipo I (NOS I), es parte de su forma constitutiva (NOS I, NOS III), se expresa sólo en algunos grupos neuronales, como en las células neuroendocrinas del hipotálamo³¹. La isoforma inducible (iNOS / NOS II), se expresa en el SNC en astrocitos y células microgliales^{30,31}. La iNOS es una enzima vasoactiva³⁰, que al ser estimulada por LPS y citocinas proinflamatorias (EPs) durante una respuesta inmune, en neuronas y en prácticamente cualquier otro tipo celular, produce NO hasta por 5 días, generando cantidades enormes de NO³¹. El principal sustrato del NO es la L-arginina³⁰. La vida media del NO es muy corta, oscila entre 10-50 segundos; porque sufre oxidación, generando nitritos y posteriormente nitratos, los cuales son metabolitos estables del gas NO³¹.

El NO es un importante termorregulador, con una gran amplitud biológica es un ECs dual^{30,32}. La ruta central del NO modula mecanismos inhibitorios que inician la disipación del calor durante el ejercicio, la cual, también es efectuada a nivel sistémico³³. El NO actúa como termomodulador central como señal febrígenica, posiblemente, actuando sobre la microvasculatura hipotalámica, a través de la barrera hematoencefálica, aumentando su permeabilidad³², probablemente mediado por la NOS III, la cual se localiza principalmente en la membrana de células endoteliales de vasos sanguíneos³¹.

En la sepsis o el SIRS, es un mediador elemental de hipotermia que aumenta el choque séptico, expresando iNOS en la musculatura lisa vascular, de arterias y venas³⁰. El NO producido en el hígado, circundante a las terminaciones sensoriales de las neuronas ganglionares nodosas, actúa como una señal febrígenica centrípeta, posiblemente como inductor de fiebre, en su fase inicial³². Por el contrario, la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de NO redujo la fiebre en conejos, lo que podría sugerir un papel antipirético para el NO en el SNC³⁰. El NO podría actuar como ECs reduciendo la fiebre por medio de los mecanismos termorreguladores efectores periféricos: ejerce influencia sobre el tejido adiposo pardo, al ser la expresión de la NOS moduladora de termogénesis, también desencadena vasodilatación cutánea³². La vasodilatación

incrementa la disipación de calor^{8,33}.

Aminoácidos Criógenos:

Taurina y Acido gamma-Aminobutírico (GABA)

Los aminoácidos (AA) han cobrado gran impacto investigativo en el área de termorregulación, siendo María Frosini et al^{27,34}, pionera en estudios de AA con potencial criogénico, la investigación experimental inicial que Frosini realizó sobre los AA, consistió en provocar hipertermia por HS, evaluando la concentración en LCR de Taurina (Ácido 2-Aminoetanosulfónico), Ácido gamma-Aminobutírico (GABA) y otras moléculas, en animales sometidos a temperaturas de 40°C, observó una elevación termodependiente en LCR peculiarmente de taurina y GABA, concluyendo que estos dos AA liberan al espacio extracelular de tejidos cerebrales, indicando su papel en la compensación térmica para contrarrestar el HS²⁷. Taurina y el GABA son ECs, y los AA participan activamente en los mecanismos centrales de termorregulación indispensables para proteger las células neuronales de lesiones térmicas, porque la hipotermia atenúa o evita la neurodegeneración^{27,34,35}, estos AA cuando se inyectan i.c.v inducen hipotermia^{27,34}. La taurina actúa sobre su sistema taurinergico intrínseco, sobre el cual se desconoce el receptor propio específico por el cual produce hipotermia^{34,36}, pero se sabe que la unión agonista de la taurina a los sitios GABA causa hipotermia³⁷. Así, la taurina realiza alguna de sus funciones biológicas de termorregulación actuando sobre el sistema GABAérgico central, sobre los receptores GABA_A y GABA_B^{34,36}, sin embargo, la hipotermia es mediada predominantemente sobre el receptor GABA_B³⁴. Los AA ECs, regulan la temperatura corporal interactuando con la vastedad humoral del SNC de forma colectiva junto a otras moléculas como algunos cationes plasmáticos entre los cuales se ha evidenciado particularmente al sodio (descenso) y calcio (elevación) necesarios para establecer el punto de ajuste térmico hipotalámico (set point)^{27,35}.

Metabolitos Criógenos:

Tironaminas (TAMs): 3-yodotironamina (3-T₁AM) y Tironamina (T₀AM)

Las tironaminas (TAMs), son una nueva generación de compuestos de señalización endógena^{38,39}, descubiertos en la década de 1950, pero fue hasta el 2004 que se convirtieron en una fuente importante de investigación³⁸. Se han identificado *in vivo* dos representantes de las TAMs, denominadas: 3-yodotironamina (3-T₁AM) y tironamina (T₀AM), las cuales son las principales representantes de las TAMs^{38,39}. Estructuralmente y en sus propiedades fisicoquímicas las TAMs son muy

símiles a las hormonas tiroideas (THs)^{40,41}. Las TAMs son metabolitos derivados de las hormonas tiroideas (THs)^{39,42}, y a su vez, la T₀AM es un metabolito derivado de la 3-T₁AM^{38,42}.

Las TAMs actúan a través de Receptores Acoplados a Proteína G (GPCR), entre los principales se encuentran el receptor 1 asociado a trazas de aminas (TAAR-1)^{39,41}. Los canales potenciales de receptores transitorios (TRP) sensibles a la temperatura (|Termo-TRP), como los TRPM2, TRPM8 y TRPV1, son los principales receptores por los cuales las TAMs ejecutan sus efectos criogénicos y de termorregulación^{39,42}.

La 3-T₁AM es una amina biogénica endógena derivada de las THs y es un metabolito de las THs, desyodado y descarboxilado^{39,41,42}. La inyección intraperitoneal o central de 3-T₁AM o T₀AM en animales genera hipotermia^{38,43}. La 3-T₁AM es identificada como un potente ECs^{42,43}. Recientemente, se ha demostrado que los efectos hipotérmicos de 3-T₁AM en ratones se deben a la vasodilatación periférica³⁹. El estudio de Doyle et al. fue el primero en utilizar compuestos endógenos, para inducir la hipotermia profiláctica para tratar el accidente cerebrovascular, además, esbozó la primera evidencia de que un ECs, como 3-T₁AM, puede administrarse profilácticamente en situaciones de una lesión isquémica anticipada y sugerir el uso terapéutico de 3-T₁AM como ECs^{38,43}.

Enzimas criógenas

Citocromo P450 (P-450 o CYP450) y ciclooxigenasa-1 (COX1)

La gran familia de enzimas del citocromo P-450 (P-450/CYP450) pueden producir antipiréisis endógena a través de sus enzimas monooxigenasas (epoxigenasas), que catalizan la síntesis de ECs derivados del ácido araquidónico^{11,12,44}. El ácido hipotalámico 11,12-epoxieicosatrienoico (11,12 EET), es un metabolito producido por las epoxigenasas^{44,45}. El 11,12 EET durante la fiebre se comporta como ECs al inhibir la síntesis de PGE₂, un potente EPs^{11,45}. Otro complejo enzimático identificado con cualidades antipiréticas es la ciclooxigenasa-1 (COX.1)^{22,46,47}, presuntamente, la COX-1 ejerce algunas de sus propiedades criogénicas a través de la producción de prostaglandina D2 (PGD2: ECs clásico)⁴⁷. En la (ver **Tabla 3**) se citan las dianas endógenas a través de las cuales los principales ECs realizan su influencia termorreguladora.

Función general de los criógenos endógenos

Está claramente establecido que existe un límite superior de la temperatura corporal regulada⁵, umbral térmico o punto crítico, que oscila entre 40,5 a 42°C⁴⁸. Cuando una respuesta febril sobrepasa

estos valores, resulta lesiva: comienzan cambios intracelulares desnaturalizantes sobre el material proteico biológico, generando como consecuencia hemorragias focales y degeneración parenquimatosa de predominio encefálico^{5,48}. Existe un íntimo equilibrio homeostático entre ECs y EPs^{11,12}. Ambas corrientes termorreguladoras median la respuesta febril simultáneamente^{12,49}.

Los ECs regulan la intensidad de los EPs, toda esta cascada humoral tiene como objetivo, limitar o evitar cualquier clase de daño celular resultante de la fiebre, o elevaciones de la temperatura corporal de causas no infecciosas: ejercicio, HS y otras^{11,27,33}. En ocasiones la termia se desvía hacia los ECs produciendo hipotermia como en el SIRS^{16,30}.

DISCUSIÓN

Los ECs son biomoléculas capaces de reducir la temperatura corporal, poseen un efecto termorregulador antagonista sobre los EPs y sobre la fiebre^{5,10,11}. En la actualidad no poseen la relevancia científica que ameritan, ya que se encuentra omitidos en los principales libros de fisiología médica y en diversas publicaciones científicas de termorregulación^{8,48}. Son muchas las moléculas que actualmente están siendo categorizadas como ECs (de acuerdo a los criterios de Kasting y Kluger^{4,10}), diferentes investigadores están impulsando la investigación de la vertiente criogénica de la temperatura corporal, territorio perteneciente a los ECs y a sus propiedades hipotérmicas. La naturaleza bioquímica de los ECs es tan vasta que incluye una gran diversidad de familias moleculares y sustancias propias del organismo, expuestos previamente en la **Tabla 1**. El importante rol que desempeñan en la fisiopatología de la fiebre es vital para comprender gran parte de las vías de intercomunicación celular y humoral establecidas con el SNC y el sistema nervioso periférico sobre los mecanismos de producción de la fiebre o hipotermia, y las formas en las que se mantiene estable la temperatura corporal^{5,11,49}. La interacción entre los ECs y los EPs es más estrecha de lo que se pensaba, ya sea que se eleve o disminuya la temperatura corporal, ambas corrientes termorreguladoras estarán siempre involucradas simultáneamente^{10,11,49}. El límite térmico superior para la temperatura corporal es establecido en el hipotálamo mediante señalizaciones químicas, entre las cuales la participación de los ECs es crucial para la homeostasis térmica^{5,49}. Los ECs son un campo de investigación fértil que tendrá para generar ciencia durante muchos años, dado que la mayoría de los estudios experimentales realizados en animales

están descubriendo cada vez más moléculas con potencial criogénico, e incluso moléculas establecidas únicamente como EPs están demostrando también ser ECs, al poseer características duales sobre la temperatura corporal. Todos estos resultados han sido expresados en el presente artículo, lo que demuestra la importancia de su difusión científica.

CONCLUSIONES

Sea cual sea el rol desempeñante de los ECs, su objetivo biológico general es actuar como termorreguladores reductores de la temperatura corporal, como protectores tisulares de elevaciones térmicas. El presente artículo científico evidencia la existencia de 26 biomoléculas ECs, describiendo todos los clásicos y los nuevos ECs descubiertos desde pasado siglo hasta el presente, por tal motivo, toma gran relevancia y rigor científico el aporte del presente artículo sobre los ECs como el primero en su tipo a nivel mundial, que desde un enfoque noble trata de cambiar una tendencia sobre la omisión de aspectos de la ciencia por deficiencias de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a María del Pilar Colindres Flores, por su aporte correspondiente al concepto de traducción de este artículo científico.

REFERENCIAS

1. D'Alecy LG, Kluger MJ. **Avian febrile response**. *J Physiol* [Internet]. 1975 [citado 17 julio de 2018];253(1):223-232. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1348541/>
2. Álpizar Caballero LB, Medina Herrera EE. **Fisiopatología de la Fiebre**. *Rev Cub Med Mil*. 1999 [citado 19 de julio de 2018];28(1):49-54.
3. **PYROGENS, CRYOGENS, AND BEARS OH MY!** [Internet]. UGPATHSOC. 2014 [citado 21 de julio de 2018]. Disponible en: <https://ugpathsoc.wordpress.com/2014/01/15/pyrogens-cryogens-and-bears-oh-my/>
4. Roth J, Zeisberger E, Vybiral S, Janský L. Endogenous antipyretics: **neuropeptides and glucocorticoids**. *Front Biosci* [Internet]. 2004 [citado 21 de julio de 2018];9:816-826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766411>
5. Mackowiak PA, Boulant JA. Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1996 [citado 21 de Julio de 2018];22(3):525-536. https://www.researchgate.net/publication/14352400_Fever's_Glass_Ceiling
6. Cartmell T, Ball C, Bristow AF, Mitchell D, Poole S. **Endogenous interleukin-10 is required for the defervescence of fever evoked by local lipopolysaccharide-induced and Staphylococcus aureus-induced inflammation in rats**. *J Physiol* [Internet]. 2003 [citado 31 de julio de 2018];549(Pt 2):653-664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2342956/>
7. Guyton AC, Hall JE. **Capítulo 76, Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo**. En: Casanova X, editores. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica. 13.a ed. Barcelona: Else-

vier España; 2016:939-950

8. Barrett KE, Barman SM, Botaino S, Brooks HL. Capítulo 17, **Regulación hipotalámica de funciones hormonales**. En: Frada J, Ganong. Fisiología médica. 24.a ed. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2013:307-320

9. Melero MJ. Capítulo 9 **Fiebre**. En: **Argente HA, Álvares ME, editores**. Semiología Médica Fisiopatología, Semiotecnia y Propédeutica: Enseñanza basada en el paciente. 1.a ed. Queretaro: editorial médica panamericana; 2013:72-83.

10. Kluger MJ. Fever: **role of pyrogens and cryogens**. *Physiol Rev* [Internet]. 1991 [citado 20 de julio de 2018];71(1):93-127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986393>

11. Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, Kozak A, Mayfield KP, Wachulec M, et al. **Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis**. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2000 [citado 9 de agosto de 2018];917:121-134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268336>

12. Tesfaigzi Y, Kluger M, Kozak W. **Clinical and cellular effects of cytochrome P-450 modulators**. *Respir Physiol* [Internet]. 2001 [citado 9 de agosto de 2018];128(1):79-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535265>

13. Boulosa O, López-Mato AM. Alcmeón - Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica - **Actualización Sobre Neutrotransmisión Serotoninérgica** [Internet]. [citado 27 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.alcmeon.com.ar/5/20/a20_03.htm

14. Morrow JD, Vikraman S, Imeri L, Opp MR. **Effects of Serotonergic Activation by 5-Hydroxytryptophan on Sleep and Body Temperature of C57BL/6J and Interleukin-6-Deficient Mice are Dose and Time Related**. *Sleep*. 2008;31(1):21-33.

15. Imeri L, Bianchi S, Opp MR. **Antagonism of corticotropin-releasing hormone alters serotonergic-induced changes in brain temperature, but not sleep, of rats**. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2005 [citado 26 de julio de 2018];289(4):R1116-R1123. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994374>

16. Ivanov AI, Patel S, Kulchitsky VA, Romanovsky AA. **Platelet-activating factor: a previously unrecognized mediator of fever**. *J Physiol* [Internet]. 2003 [citado 9 de septiembre de 2018];553(Pt 1):221-228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14565987>

17. Long NC, Morimoto A, Nakamori T, Murakami N. **Systemic injection of TNF-alpha attenuates fever due to IL-1 beta and LPS in rats**. *Am J Physiol* [Internet]. 1992 [citado 18 de agosto de 2018];263(5 Pt 2):R987-991. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1443236>

18. Wang X, Lin Y. **Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes?** *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2008 [citado 26 de agosto de 2018];29(11):1275-1288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631033/>

19. Herrera Garza EH, Herrera Garza JL, Rodríguez González H, Treviño Treviño A, Ibarra Flores M, Torre Amione G. **Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca**. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2002 [citado 26 de agosto de 2018];55(01):61-66. <http://www.revvespcardiologia.org/es/importancia-del-factor-necrosis-tumoral/articulo/13024735/>

20. Lorenzetti MS, Restifo EJ. **Tratamiento biológico en psoriasis: Revisión bibliográfica**. *Rev Argent Dermatol* [Internet]. 2012 [citado 26 de agosto de 2018];93(2):38-55. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000200005&lng=es.

21. Campbell IK, Roberts LJ, Wicks IP. **Molecular targets in immune-mediated diseases: the case of tumour necrosis factor and rheumatoid arthritis**. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2003 [citado 31 de agosto de 2018];81(5):354-366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12969323>

22. Dogan MD, Ataoglu H, Akarsu ES. **Effects of selective cyclooxygenase enzyme inhibitors on lipopolysaccharide-in-**

duced dual thermoregulatory changes in rats. *Brain Res Bull* [Internet]. 2002 [citado 18 de agosto 2018];57(2):179-185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849824>

23. Ledeboer A, Brevé JJ, Poole S, Tilders FJ, Van Dam AM. **Interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta differentially regulate lipopolysaccharide-induced production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide in co-cultures of rat astroglial and microglial cells**. *Glia* [Internet]. 2000 [citado 31 de julio de 2018];30(2):134-142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10719355>

24. Ledeboer A, Binnekade R, Brevé JJ, Bol JG, Tilders FJ, Van Dam A-M. **Site-specific modulation of LPS-induced fever and interleukin-1 beta expression in rats by interleukin-10**. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2002 [citado 31 de julio de 2018];282(6):R1762-1772. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010759>

25. Sanchez JC. **Fiebre en pediatría**. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2016 [citado 31 de julio];1(2):15-18. <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/19/21>

26. Houssay AB, Libertun C. **fisiología de la hipófisis**. En: Cingolani HE, Houssay AB, editores. Fisiología humana de Houssay. 7.a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2000: 613-631.

27. Frosini M, Sesti C, Palmi M, Valoti M, Fusi F, Mantovani P, et al. **Heat-stress-induced hyperthermia alters CSF osmolality and composition in conscious rabbits**. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2000 [citado 23 de julio de 2018];279(6):R2095-R2103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11080074>

28. Steiner AA, Romanovsky AA. **Platelet-activating factor is a potent pyrogen and cryogen, but it does not mediate lipopolysaccharide fever or hypothermia**. *Temp Austin*. 2015;2(4):535-542.

29. Marathe GK, McIntyre TM. **PAF is a potent pyrogen and cryogen in rodents, but it does not mediate thermoregulatory responses to bacterial endotoxin**. *Temp Austin*. 2015 [citado 23 de julio de 2018];2(4):449-450.

30. Pereira FH, Batalhão ME, Cármiro EC. **Correlation between body temperature, blood pressure and plasmatic nitric oxide in septic patients**. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014 [citado 15 de agosto];22(1):123-128.

31. Pérez-Neri I. **Casi todo sobre el óxido nítrico**. *Arch Neurocién*. 2015 [citado 16 de septiembre de 2018];20:271-280.

32. Steiner AA, Rudaya AY, Ivanov AI, Romanovsky AA. **Febrigenic signaling to the brain does not involve nitric oxide**. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2004 [citado 15 de agosto de 2018];141(7):1204-1213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1574882/>

33. Lacerda AC, Marubayashi U, Coimbra CC. **Nitric oxide pathway is an important modulator of heat loss in rats during exercise**. *Brain Res Bull* [Internet]. 2005 [citado 15 de agosto de 2018];67(1-2):110-116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140169>

34. Frosini M, Sesti C, Saponara S, Ricci L, Valoti M, Palmi M, et al. **A specific taurine recognition site in the rabbit brain is responsible for taurine effects on thermoregulation**. *Br J Pharmacol*. 2003 [citado 23 de julio de 2018];139(3):487-494.

35. Frosini M. **Changes in CSF composition during heat stress and fever in conscious rabbits**. *Prog Brain Res* [Internet]. 2007 [citado 23 de julio de 2018];162:449-457. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645932>

36. Frosini M, Sesti C, Dragoni S, Valoti M, Palmi M, Dixon HBF, et al. **Interactions of taurine and structurally related analogues with the GABAergic system and taurine binding sites of rabbit brain**. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2003 [citado 12 de septiembre de 2018];138(6):1163-1171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684273>

37. Chung MC, Malatesta P, Bosquesi PL, Yamasaki PR, dos Santos JL, Vizioli EO. **Advances in Drug Design Based on the Amino Acid Approach: Taurine Analogues for the Treatment of CNS Diseases**. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2012 [citado 23 de julio de 2018];5(10):1128-1146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281261>

38. Piehl S, Hoefig CS, Scanlan TS, Köhrle J. **Thyronamines—Past, Present, and Future.** *Endocr Rev.* 2011;32(1):64-80.
39. Khajavi N, Mergler S, Biebermann H. **3-Iodothyronamine, a Novel Endogenous Modulator of Transient Receptor Potential Melastatin 8?** *Front Endocrinol.* 2017;8:198.
40. Zucchi R, Accorroni A, Chiellini G. **Update on 3-iodothyronamine and its neurological and metabolic actions.** *Front Physiol.* 2014;5:402.
41. Chiellini G, Bellusci L, Sabatini M, Zucchi R. **Thyronamines and Analogues - The Route from Rediscovery to Translational Research on Thyronergic Amines.** *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:149-155.
42. Köhrle J. **Thyronamines and Derivatives: Physiological Relevance, Pharmacological Actions, and Future Research Directions.** *Thyroid* [Internet]. 2016 [citado 28 de julio de 2018];26(12):1656-1673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650974>
43. Panas HN, Lynch LJ, Vallender EJ, Xie Z, Chen G, Lynn SK, et al. **Normal thermoregulatory responses to 3-iodothyronamine, trace amines and amphetamine-like psychostimulants in trace amine associated receptor 1 knockout mice.** *J Neurosci Res.* 2010 [citado 28 de julio de 2018];88(9):1962-1969.
44. Nakashima T, Yoshida Y, Miyata S, Kiyohara T. **Hypothalamic 11,12-epoxyeicosatrienoic acid attenuates fever induced by central interleukin-1beta in the rat.** *Neurosci Lett* [Internet]. 2001 [citado 9 de agosto de 2018];310(2-3):141-144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585587>
45. Kozak W, Aronoff DM, Boutaud O, Kozak A. **11,12-epoxyeicosatrienoic acid attenuates synthesis of prostaglandin E2 in rat monocytes stimulated with lipopolysaccharide.** *Exp Biol Med* Maywood [Internet]. 2003 [citado 15 de septiembre];228(7):786-794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876297>
46. Zhang YH, Lu J, Elmquist JK, Saper CB. **Specific roles of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced fever and Fos expression in rat brain.** *J Comp Neurol* [Internet]. 2003 [citado 18 de agosto 2018];463(1):3-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12811798>
47. Steiner AA, Hunter JC, Phipps SM, Nucci TB, Oliveira DL, Roberts JL, et al. **Cyclooxygenase-1 or -2—which one mediates lipopolysaccharide-induced hypothermia?** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2009 [citado 18 de agosto de 2018];297(2):R485-R494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724239/>
48. Guyton AC, Hall JE. **Regulación de la temperatura corporal y fiebre.** En: Casanova X, editores. *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica.* 13.a ed. Barcelona: Elsevier España; 2016:911-922
49. Blomqvist A, Engblom D. **Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever.** *Neuroscientist* [Internet]. 2018 [citado 22 de septiembre de 2018];24(4):381-399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047205/>