

## CURIOSIDADES EN MEDICINA

### PIROTERAPIA

DIEGO BÉRTOLA

*Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario  
Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario*

Es posible que la fiebre sea la manifestación de enfermedad más antiguamente reconocida. Se encuentra presente en descripciones escritas desde los inicios mismos de la historia, si bien su significación ha variado mucho en las distintas culturas con el paso del tiempo. Las civilizaciones más antiguas demostraron un extenso conocimiento de la fiebre, la cual era temida por las personas e interpretada en general como un castigo divino y como un indicador de muerte probable. Eso se mantuvo inalterable durante siglos, hasta que en la antigua Grecia del siglo V a.C. los médicos comenzaron a considerar la fiebre como un fenómeno beneficioso para el huésped que cursaba una infección. Varios escritos que componen el *Corpus hippocraticum* dan cuenta de ello. Un nuevo cambio radical en la connotación de la fiebre sucedió luego en el siglo XIX, cuando los médicos y científicos que dieron origen a la medicina experimental volvieron a considerarla como un fenómeno nocivo y muchas veces como una enfermedad en sí misma. Surgen en esos años, de la mano de los avances en microbiología, los nombres de muchas enfermedades llamadas “fiebres” (fiebre reumática, fiebre tifoidea, fiebre de malta, fiebre amarilla, etc.). Claude Bernard (1813-1878), el gran fisiólogo francés, describió el concepto de homeostasis, incluida la térmica, y demostró que los animales morían rápidamente cuando la temperatura excedía 5-6°C los valores normales, sugiriendo que la fiebre efectivamente era dañina. En el mismo sentido, Sir William Osler (1849-1919) declaró por aquellos tiempos: *“la humanidad tiene tres enemigos: la fiebre, la hambruna y la guerra, pero por lejos la fiebre es el mayor”*.<sup>1</sup>

La valoración que tiene hoy la fiebre no es muy diferente, siendo su presencia un hecho francamente negativo. En la actualidad la fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes y es causa habitual de preo-

cupación de los padres en relación a sus hijos. En concordancia, los antitérmicos se encuentran entre los fármacos más usados en el mundo.<sup>2</sup> Es indudable que son ciertas algunas consideraciones que justifican, al menos parcialmente, ese temor tan visceral e inconsciente a la fiebre: pueden generar convulsiones febriles en niños, y los efectos metabólicos pueden ser peligrosos en pacientes con patología cardíaca o respiratoria severa, o en aquellos cursando *shock séptico*, por ejemplo.<sup>3</sup> No obstante, un enfoque evolucionista permite destacar ciertos argumentos acerca del beneficio potencial de la fiebre durante el curso de una enfermedad. El aumento de la temperatura acelera de manera notable una variedad de respuestas inmunológicas, incluyendo la movilidad y la capacidad fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares, y la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos, así como la producción de inmunoglobulinas y citocinas. La fiebre se asocia también con una disminución de niveles circulantes de hierro libre, el cual es un nutriente esencial para muchas bacterias patogénicas. Otro hecho importante es que muchos virus disminuyen su tasa de replicación cuando la temperatura excede los 37°C, y que algunas bacterias son definitivamente termosensibles. Basándose en estas observaciones, varios autores resaltan la posibilidad de ser tolerantes, en cierta medida, con la fiebre. La controversia generada, no obstante, continúa sin saldarse.<sup>4</sup>

Un hecho destacable en toda esta febril historia de vaivenes, es que hace apenas un siglo la fiebre era usada como tratamiento para la sífilis. Desde sus primeras descripciones (sin entrar en discusiones acerca de su origen), la sífilis fue una enfermedad muy prevalente que sin tratamiento evolucionaba de manera natural a lesiones crónicas muy incapacitantes, especialmente las neurológicas. Entre éstas se encontraba

la parálisis general progresiva, uno de los síndromes tardíos de la neurosífilis, que por ese entonces constituía una de las causas más frecuentes de demencia e incapacidad motriz. Durante varios siglos el tratamiento de la sífilis giró alrededor del mercurio, que se indicaba mayormente en forma de cloruro de mercurio, una sal muy tóxica. Recién en 1910 Paul Ehrlich (1854-1915) introdujo un compuesto arsenical, la arsfenamina, la cual se administraba de manera conjunta con bismuto o mercurio. Si bien era un avance y las formas primarias/secundarias mejoraban, los pacientes así tratados continuaban evolucionando a formas de neurosífilis indefectiblemente.<sup>5</sup>

Julius Wagner-Jauregg (1857-1940) fue un médico austríaco que, mientras concurría a la Universidad de Viena, observó que los pacientes con ciertas enfermedades psiquiátricas impresionaban mejorar cuando padecían una infección febril intercurrente. Esta mejoría con la fiebre era particularmente notoria en aquellos pacientes afectados por parálisis general progresiva. Durante algunos años estuvo perfeccionando un método para generar fiebre de manera lo más controlada posible en estos pacientes. Primero intentó inoculando *Streptococcus pyogenes*, pero algunos casos de sepsis hicieron inviable el método. Luego probó con tuberculina, pero el procedimiento era muy poco reproducible y efectivo. En 1917 se le ocurrió la forma de generar fiebre terapéutica de manera más apropiada: inoculó sangre de pacien-

tes con malaria. La ventaja consistía en provocar una enfermedad cíclicamente febril, con un patógeno que provocaba una enfermedad leve (se usaba *Plasmodium vivax* y no *Plasmodium falciparum*, más agresivo) y con la posibilidad de administrar un tratamiento efectivo, la quinina, si era necesario. Había nacido la "piroterapia", cuyos resultados fueron los mejores encontrados hasta esos días, con una tasa de mejoría o completa remisión superior al 50% de los casos. Ese descubrimiento le valió a Wagner-Jauregg el premio Nobel de Medicina en 1927.<sup>6</sup> La piroterapia (combinada con arsfenamina) continuó siendo el tratamiento más efectivo y utilizado para parálisis general progresiva, hasta que en 1943 Mahoney, Arnold y Harris usaron por primera vez penicilina en cuatro pacientes, obteniendo la curación de todos ellos. Poco después de eso, la penicilina pasó a ser el medicamento disponible más eficaz para el tratamiento de la sífilis en cualquiera de sus formas.<sup>5, 6</sup> La termosensibilidad del *Treponema pallidum* es un hecho bien conocido, que permite explicar la eficacia de la piroterapia. La enzima 3-fosfoglicerato mutasa (3-FGM) resulta ser inactivada a temperaturas cercanas a 39-40°C. Dado que *T. pallidum* sólo puede generar ATP a través de glucólisis, la 3-FGM es una enzima clave para la viabilidad de la espiroqueta.<sup>7</sup>

En épocas de cambios vertiginosos, el devenir de la fiebre nos recuerda que algunos demonios actuales fueron santos no hace mucho.

## Referencias

1. El-Radhi S. *The role of fever in the past and present*. Med J Islamic World Acad Sci 19: 9-14, 2011.
2. Mackowiak P, y col. *Concepts of fever: recent advances and lingering dogma*. Clin Infect Dis 25: 119-38, 1997.
3. Mackowiak P. *Physiological rationale for suppression of fever*. Clin Infect Dis 31(Suppl 5): S185-9, 2000.
4. Evans S, y col. *Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat*. Nat Rev Immunol 15: 335-49, 2015.
5. Ros-Vivancos C, y col. *Evolution of treatment of syphilis through history*. Rev Esp Quimioter 2018; 31: 485-92.
6. Chernin E. *The malariatheapy of neurosyphilis* J Parasitol 70: 611-7, 1984.
7. Benoit S, y col. *Treponema pallidum 3-phosphoglycerate mutase is a heat-labile enzyme that may limit the maximum growth temperature for the spirochete*. J Bacteriol 183: 4702-8, 2001.