

Asociación entre Estados Inflamatorios Agudos y Crónicos: Un Estudio de Casos y Controles

Seema Mahesh¹, Mahesh Mallappa¹, Vitalie Vacaras², Viraj Shah³, Elena Serzhantova⁴, Nadezhda Kubasheva⁵, Dmitriy Chabanov⁴, Dionysios Tsintzas⁶, Latika Jaggi⁷, Atul Jaggi⁷, George Vithoulkas⁸

¹ Centro de Homeopatía Clásica, Bangalore, Karnataka, India

² Departamento de Neurociencias, Universidad de Medicina y Farmacia "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Rumanía

³ Clínica Homeopática Shah, Vastrapur, Ahmedabad, India

⁴ Centro de Homeopatía Clásica de Novosibirsk, Novosibirsk, Rusia

⁵ Clínica de Nadezhda Kubasheva, Moscú, Rusia

⁶ Departamento de Ortopedia, Hospital General de Aitolokarnania, Agrinion, Grecia

⁷ Centro H3 de Homeopatía Clásica, Nashik, Maharashtra, India

⁸ Departamento de Homeopatía, Universidad del Egeo, Syros, Grecia

Dirección para correspondencia: Seema Mahesh, MD, Centro de Homeopatía Clásica, No. 10, 6th Cross Road, Chandra Layout, Vijayanagar, Bangalore 560040, Karnataka, India (correo electrónico: bhatseema@hotmail.com; cfchmahesh@gmail.com).

Homeopathy 2024;113:239–244.

Resumen

Antecedentes: La fiebre es el sello distintivo de una respuesta inflamatoria aguda eficiente, la cual puede estar alterada en condiciones inflamatorias crónicas. La "Teoría del Continuum" propone que el retorno de estados inflamatorios agudos con fiebre alta predice una mejora en las enfermedades crónicas durante el tratamiento. Nuestro objetivo fue investigar la observación hecha durante el tratamiento homeopático clásico de que existe una asociación entre la inflamación crónica y la inflamación aguda eficiente.

Métodos: En un estudio de casos y controles, se recopilaron retrospectivamente informes de pacientes diagnosticados con condiciones inflamatorias crónicas con al menos 6 meses de seguimiento bajo tratamiento homeopático. Los datos provinieron de prácticas médicas homeopáticas en Grecia, India, Rumania y Rusia. Se seleccionaron 20 pacientes que mejoraron con el tratamiento homeopático y 20 controles de la misma edad que no mejoraron. Se investigó la ocurrencia de enfermedades infecciosas agudas comunes con fiebre durante el período de seguimiento.

Resultados: La edad promedio de los casos y controles fue de 28.4 años (DE: 16.64) y 27.9 años (DE: 17.19), respectivamente. Dieciocho de los 20 casos y 4 de los 20 controles desarrollaron enfermedades infecciosas comunes con fiebre. El valor del coeficiente de Cramer V fue de 0.551 ($p < 0.01$), lo que indicó que la mejora fue mayor en los pacientes con fiebre que en los que no la presentaron. La razón de posibilidades de mejora asociada con el desarrollo de enfermedades infecciosas agudas fue de 36.0 (IC 95%: 5.8 a 223.5). El modelo de regresión logística binaria indicó una contribución significativa de la ocurrencia de infecciones agudas con fiebre como predictor de mejora en las enfermedades inflamatorias crónicas.

Conclusiones: Las observaciones clínicas homeopáticas clásicas indican una asociación entre el estado inflamatorio crónico del organismo y la capacidad para generar inflamación aguda eficiente. En este estudio de casos y controles, la ocurrencia de infecciones comunes con fiebre durante el tratamiento anticipó una mejora en las enfermedades inflamatorias crónicas. Se necesitan estudios adicionales con mayor potencia estadística para corroborar este hallazgo.

Palabras clave

Inflamación - fiebre - homeopatía

Palabras clave

Inflamación - fiebre - homeopatía

Introducción

La fiebre, una respuesta inespecífica, es una característica fundamental de la inflamación aguda. [1] Estudios inmunológicos han demostrado la necesidad e importancia de la fiebre en una respuesta inflamatoria aguda eficiente contra patógenos. [2] Muchos estudios indican que la respuesta inicial, incluida la fiebre, es necesaria para que ocurra la resolución posterior. [3] [4] [5] [6] En estados de inmunidad comprometida, o cuando la inflamación aguda es excesiva o deficiente, el componente de fiebre parece estar ausente o minimizado. [7] [8] [9] [10] [11] En estos casos, la hipotermia parece ser una respuesta defensiva. [12]

Wrotek y colaboradores han propuesto e investigado la idea de que la capacidad de generar fiebre depende del nivel de glutatión en los tejidos. Ellos demostraron que tanto niveles altos como bajos de glutatión, que implican un estrés oxidativo mínimo o excesivo en el organismo, respectivamente, están asociados con la ausencia de generación de fiebre durante la inflamación aguda. Solo en niveles moderados de glutatión el organismo es capaz de producir fiebre. [13] [14] Por lo tanto, en un sistema crónicamente inflamado con estrés oxidativo excesivo y niveles alterados de glutatión, [15] la fiebre puede no desarrollarse durante las infecciones. Sin embargo, con la resolución de la inflamación crónica, esta capacidad puede regresar. [16] [17] [18]

Vithoulkas y Carlino propusieron la "teoría del continuum", en la que enfatizan la importancia de la fiebre alta como indicador de un sistema inmunológico eficiente. Proponen que la ausencia o minimización de esta reacción es un signo de enfermedad inflamatoria crónica. [19] También afirman que cuando las enfermedades crónicas comienzan a mejorar con el tratamiento homeopático, el retorno de enfermedades agudas simples con fiebre alta es un indicador pronóstico favorable. Esto implica el retorno de la capacidad para generar una respuesta inflamatoria eficiente, que se pierde durante el estado inflamatorio crónico.

Este fenómeno fue observado en casos bajo tratamiento homeopático. [16] [17] En una serie de casos que involucraba dermatitis atópica bajo tratamiento homeopático, la resolución de la enfermedad en la piel se asoció fuertemente con la reparación de infecciones agudas con fiebre, que habían estado ausentes desde el inicio de la dermatitis atópica. Los controles (casos de dermatitis atópica que no respondieron a la homeopatía) no mostraron la ocurrencia de infecciones agudas con fiebre. [16] Además, en un caso de glomerulonefritis negativa para

anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, el paciente pudo suspender la diálisis bajo terapia homeopática. Esta mejoría se asoció con el retorno de infecciones respiratorias con fiebre, que habían estado ausentes desde el inicio de la insuficiencia renal. [17]

En un caso detallado de artritis reumatoide juvenil con 17 años de seguimiento, el paciente presentó infecciones agudas recurrentes típicas de la infancia antes del inicio de la artritis reumatoide. La línea de tiempo mostró la ausencia de estas enfermedades agudas con fiebre hasta que el paciente comenzó a mejorar con homeopatía clásica individualizada. No hubo recaídas en el largo período de seguimiento. [18] Otros estudios previamente publicados han reportado la ausencia de fiebre asociada con enfermedades inflamatorias crónicas como esclerosis múltiple y cáncer. [20] [21] [22]

Con base en estos estudios y teorías, nuestro objetivo fue investigar este hallazgo inmunológico a nivel de casos clínicos: que el inicio de una enfermedad inflamatoria crónica está asociado con la reducción en la ocurrencia de enfermedades infecciosas comunes con fiebre. Nuestra hipótesis fue que el retorno de este tipo de infecciones y fiebre durante el tratamiento anticipa una mejora en la enfermedad crónica.

El objetivo de este estudio fue investigar si existe tal asociación entre el estado inflamatorio crónico (enfermedad crónica) y la capacidad de generar una respuesta inflamatoria aguda eficiente durante infecciones, y si la mejora en el estado inflamatorio crónico (enfermedad crónica) está asociada con el aumento de la respuesta inflamatoria aguda eficiente con fiebre, como se ha observado durante la práctica homeopática clásica hasta ahora.

Métodos

Diseñamos un estudio de casos y controles, utilizando registros de pacientes de múltiples prácticas médicas homeopáticas, que incluyen tres centros en India, dos en Rusia y uno en Grecia y Rumanía. Los 'casos' se definieron como pacientes diagnosticados con enfermedades inflamatorias crónicas, que mostraron una mejora considerable en comparación con la evaluación inicial (según la evaluación clínica o los informes de laboratorio/radiológicos, según corresponda) bajo tratamiento homeopático, con al menos 6 meses de seguimiento. De la misma base de datos clínica, se seleccionaron por separado pacientes diagnosticados con enfermedades inflamatorias crónicas que no respondieron al tratamiento homeopático, con al menos 6 meses de seguimiento, clasificados por edad. De esta última lista, se

seleccionó aleatoriamente un control emparejado por edad para cada uno de los 20 casos mejorados dentro del rango de edad respectivo.

Los criterios de inclusión fueron amplios debido a que estudios previos observaron este fenómeno en la mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas. Los casos incluidos fueron enfermedades inflamatorias crónicas profundas (trastornos neuropsiquiátricos, musculoesqueléticos, reumáticos, hormonales y metabólicos/enfermedades), cuya mejora se midió ya sea mediante informes respectivos de laboratorio o radiológicos o, como en la mayoría de los casos, clínicamente a través de la severidad de los síntomas y el estado general del paciente.

Recopilamos datos sobre la edad, sexo, diagnóstico principal, comorbilidades, período de seguimiento, estado de mejora de la condición crónica y la aparición de cualquier enfermedad infecciosa aguda durante el seguimiento, con detalles sobre la fiebre para cada uno de los casos y controles.

Análisis Estadístico

Se calculó la tasa de probabilidades para estudiar la asociación entre la ocurrencia de infecciones agudas comunes con fiebre y la mejora en la enfermedad inflamatoria crónica (aunque esto no debe interpretarse como un factor causal para el retorno de infecciones agudas). Se realizaron estadísticas correlacionales para la misma asociación y se desarrolló un modelo de regresión logística binaria para verificar la contribución de las infecciones agudas con fiebre al estado de mejora en la enfermedad inflamatoria crónica.

Ética

El estudio original fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Homeopatía Clásica, Bengaluru, India, con exención del consentimiento del paciente. El número de aprobación es PP/AS/01/19-20. El estudio posterior más pequeño, realizado con los mismos datos y reportado en el presente artículo, no requirió aprobación ética adicional.

Resultados

Se analizaron los datos de 40 pacientes: 20 casos y 20 controles. La principal variable de interés fue el estado de mejora en relación con la ocurrencia de infecciones agudas con fiebre. Las características de los casos y controles se proporcionan en la Tabla 1. La media de edad en los

casos fue de 28.4 años (DE: 16.64) y en los controles, 27.9 años (DE: 17.19). La media total fue de 28.15 años (DE: 16.76).

Al comparar la mejora y la no mejora con respecto a la ocurrencia y no ocurrencia de fiebre ([Tabla 2]), se observó que de los 20 pacientes seleccionados como mejorados, el 90% (N = 18) presentó fiebre durante el período de seguimiento, mientras que el 10% (N = 2) no desarrollaron fiebre. Con respecto a los pacientes del grupo de control, el 80% (N = 16) no presentó fiebre y solo el 20% (N = 4) tuvo fiebre. El valor de la chi-cuadrado de Pearson resultó ser significativo (19.798; $p < 0.01$), lo que indica que la observación de fiebre difirió significativamente entre los casos de mejora y no mejora.

El valor de la razón de probabilidades para la mejora con la ocurrencia de infecciones agudas con fiebre fue calculado y resultó ser 36.0 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 5.8 a 223.5), lo que indica una fuerte asociación entre la mejora en los estados de inflamación crónica y el retorno de infecciones agudas con fiebre.

Se calcularon las estadísticas correlacionales para el estado de mejora de los pacientes y la ocurrencia de infecciones agudas con fiebre durante el seguimiento ([Tabla Suplementaria S1], solo disponible en línea). El valor del coeficiente V de Cramér resultó ser 0.551 ($p < 0.01$), lo que indica que existe una relación significativa moderada y positiva entre el estado de mejora y la observación de fiebre durante el seguimiento. Esto implica que la mejora fue algo más pronunciada en los pacientes con fiebre que en los pacientes sin fiebre.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria, con el estado de mejora como variable dependiente y la ocurrencia de infecciones agudas con fiebre como predictor ([Tabla Suplementaria S2], solo disponible en línea). El valor R-cuadrado de Cox y Snell fue 0.424, y el valor R-cuadrado de Nagelkerke fue 0.565, lo que indica que entre el 42.4% y el 56.6% de la variación en el estado de mejora puede explicarse por las observaciones de fiebre.

La precisión general en la clasificación del estado de mejora después de la adición de fiebre como variable explicativa fue del 85%, lo que es más alto en comparación con el 50% esperado del modelo nulo ([Tabla Suplementaria S3], solo disponible en línea).

Discusión

Las observaciones de la práctica homeopática clásica fueron la base de nuestra hipótesis. Investigamos si la enfermedad inflamatoria crónica está asociada con la reducción de la ocurrencia de enfermedades infecciosas comunes con fiebre, y si un retorno de tales infecciones y fiebre durante el tratamiento indicaba una

Tabla 1. Características de los participantes

Características	Casos	Controles
Número de pacientes	20	20
Edad promedio	28.4 años (DE: 16.64)	27.9 años (DE: 17.19)
Hombres: Mujeres	8:12	10:10
Estado de mejora	Mejorados	No mejorados
Infecciones agudas comunes durante el seguimiento	18	4
Fiebre durante la infección	18	4

Abreviatura: DE, desviación estándar.

Tabla 2. Tabulación cruzada entre el estado de mejora y la ocurrencia de fiebre durante el seguimiento

Estado de mejora	Ocurrencia de fiebre durante seguimiento		Total
	Presencia (Ocurrencia)	Ausencia (No ocurrencia)	
No mejorados	4 (20%) Residual = -2.1	16 (80%) Residual = 2.3	20 (100%)
Mejorados	18 (90%) Residual = 2.1	2 (10%) Residual = -2.3	20 (100%)
Total (N = 40)	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Prueba chi-cuadrado de Pearson	Valor = 19.798	Grados de libertad (df) = 1	p < 0.01

Nota: Se realizaron tabulaciones cruzadas de dos niveles de mejora (no mejorado y mejorado) frente a dos niveles de observaciones de fiebre durante el seguimiento (presencia y ausencia de fiebre). El valor del chi-cuadrado de Pearson resultó significativo (**valor = 19.798; p < 0.01**), lo que indica que la distribución de los casos es significativamente diferente según el estado de mejora y la observación de fiebre. **df**, grados de libertad.

mejora en dicha enfermedad crónica. Los resultados de este estudio de casos y controles añaden evidencia a favor de esta hipótesis. Estudios previamente publicados han indicado que la susceptibilidad a patógenos comunes está asociada con un sistema inmunológico más saludable en comparación con aquellos susceptibles a patógenos oportunistas y resistentes.[23][24][25][26] También indican que los sistemas inmunológicos saludables son capaces de montar una respuesta robusta para neutralizar al patógeno y restablecer la armonía tisular.[9] Los sistemas inmunológicos comprometidos no son capaces de reaccionar de esta manera. Puede haber una respuesta reducida o agresiva, lo que provoca un aumento de la carga viral y una hiperinflamación, que incluso puede llevar a la muerte del huésped, como lo demuestra la abundante evidencia reciente durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019. Se observó que las personas con enfermedades inflamatorias crónicas tendían a reaccionar de manera agresiva, causando una tormenta de citoquinas perjudicial para el huésped.[27][28][29] Sin embargo, esto no ocurrió en la mayoría de las personas que no padecían enfermedades crónicas. Esto está en consonancia con los hallazgos de Wrotek y sus colegas: que es en el rango de estrés oxidativo moderado (medido por la cantidad de glutatión) donde

el organismo aumenta la fiebre. Ellos encontraron que en un entorno de estrés oxidativo excesivo, como en la enfermedad inflamatoria crónica, la fiebre es perjudicial para el huésped y la tendencia es no generar fiebre. [13][14] La hipotermia como mecanismo de defensa es favorecida por el organismo en tales casos. [12][13][14] Encontramos que los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica solo pudieron montar una respuesta inflamatoria aguda con fiebre alrededor del momento en que mostraron mejoría clínica en su condición crónica. Los casos que no mejoraron rara vez mostraron alguna respuesta inflamatoria aguda con fiebre.

Esto plantea una pregunta pertinente que necesita una investigación científica más profunda para guiar la práctica clínica. ¿Cuál es el papel de la respuesta inflamatoria aguda en la preservación de la eficiencia del sistema inmunológico? Y, ¿estamos comprometiendo la eficiencia al alterar la respuesta aguda durante las infecciones? Muchos investigadores se han planteado la misma pregunta, especialmente en el contexto de la resolución de la inflamación.[30] El proceso de inflamación aguda es uno de alta orquestación, y muchos factores que se activan en la primera parte, incluidos las citoquinas y las enzimas COX y LOX, tienen un papel que desempeñar más tarde en la resolución de la inflamación y el establecimiento de la homeostasis.[2][3][4][5][31][32]

La fiebre, especialmente, ha demostrado ser necesaria para que se activen todos estos componentes, y se plantea la cuestión de si interrumpir la respuesta febril interfiere inadvertidamente con la resolución, perpetuando la inflamación crónica.[2][32] Con este estudio, podemos fortalecer la asociación entre la resolución de la inflamación crónica y el retorno de la capacidad de generar fiebre y una respuesta inflamatoria aguda. Sin embargo, si lo contrario es cierto, es decir, si la pérdida de la capacidad de respuesta inflamatoria aguda es un signo de desarrollo de inflamación crónica, aún debe investigarse.

Hay algunas limitaciones en nuestro estudio, siendo la principal la falta de coincidencia en las enfermedades entre los casos y los controles. Los casos eran en su mayoría trastornos neuropsiquiátricos/musculoesqueléticos raros, cuya coincidencia con los controles fue difícil de encontrar. Por lo tanto, incluimos enfermedades inflamatorias crónicas en pacientes emparejados por edad como controles. Esto puede afectar la interpretación de la respuesta hasta cierto punto. Sin embargo, el objetivo fue muy amplio, abarcando toda la inflamación crónica como el fenómeno principal y su asociación con la inflamación aguda eficiente. Por lo tanto, el sesgo derivado de la falta de coincidencia en la enfermedad es insignificante. Nuestro estudio fue pequeño, ya que los criterios de inclusión y los detalles disponibles en los registros hicieron que la selección de participantes fuera rigurosa. No consideramos una sola enfermedad crónica, ya que el número de casos habría sido aún más restringido en prácticas nicho como la homeopatía. Además, reconocemos que puede haber un sesgo de selección, ya que los pacientes eran solo de prácticas médicas homeopáticas. Sería interesante ver si los pacientes que mejoran bajo la medicina convencional también presentan este patrón.

Este estudio es una exploración preliminar de este patrón de exclusividad entre las condiciones inflamatorias agudas y crónicas, y la generalización está limitada ya que el estudio no tiene suficiente poder. Sin embargo, nuestros hallazgos proporcionan una base sólida para investigar más a fondo esta asociación entre la inflamación aguda y crónica, para informar la práctica clínica y la toma de decisiones políticas.

Conclusiones

La observación clínica homeopática clásica de que existe una asociación entre el estado inflamatorio crónico en el cuerpo y la capacidad de montar una defensa inflamatoria aguda con fiebre alta durante infecciones comunes fue investigada. En este estudio de casos y controles, el regreso de infecciones comunes con fiebre durante el tratamiento indicó una mejora en la enfermedad inflamatoria crónica. La

confirmación de esta asociación entre las condiciones inflamatorias agudas y crónicas requerirá investigaciones con un tamaño de muestra mayor.

Resumen

- La fiebre es el sello distintivo de una respuesta inflamatoria aguda eficiente, que puede verse alterada en condiciones inflamatorias crónicas.
- La “teoría del continuum” propone que el retorno de los estados inflamatorios agudos con fiebre alta es un indicador de mejora en enfermedades crónicas durante el tratamiento.
- En un estudio de casos y controles, pacientes diagnosticados con enfermedades inflamatorias crónicas con al menos 6 meses de seguimiento bajo tratamiento homeopático fueron analizados retrospectivamente.
- Se investigaron 20 pacientes que mejoraron bajo tratamiento homeopático y 20 controles emparejados por edad de aquellos que no mejoraron, en cuanto a la ocurrencia de infecciones agudas comunes con fiebre.
- Se calculó la razón de probabilidades de mejora con respecto al desarrollo de infecciones agudas y se realizó un análisis correlacional. También se desarrolló un modelo de regresión logística binaria para comprender la ocurrencia de fiebre como predictor de mejora.
- En este estudio de casos y controles, la aparición de infecciones agudas comunes con fiebre durante el seguimiento bajo tratamiento homeopático individualizado se asoció con la mejora de la condición inflamatoria crónica.

Prepublicación

La aprobación ética inicial para la recopilación de datos se obtuvo para un análisis retrospectivo más amplio de una base de datos clínica que incluía 11,800 casos, tal como se describe en una publicación de preimpresión: <https://doi.org/10.22541/au.160269741.18547290/v1>.

El presente estudio utilizó datos del repositorio mencionado para un diseño de estudio diferente (estudio de casos y controles), cuya preimpresión está disponible en línea: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2083679/v1>, publicada el 22 de noviembre de 2022.

Las modificaciones posteriores en el análisis de datos del estudio no requirieron una aprobación ética adicional específica. Los cambios realizados en el manuscrito actual, en comparación con la preimpresión, fueron los siguientes:

- El título se cambió de "Correlación" a "Asociación entre Estados Inflamatorios Agudos y Crónicos: Un Estudio de Casos y Controles".
- El resumen se estructuró y se agregó el paradigma homeopático a la hipótesis.
- Se añadieron aclaraciones adicionales sobre los criterios de inclusión/exclusión, incluida la definición del término "estado inflamatorio crónico".
- Se aclararon las declaraciones sobre la aprobación ética para reflejar la naturaleza de la aprobación original.
- Los gráficos en la sección de Resultados, correspondientes a los 20 casos y controles, fueron eliminados ya que no aportaban información adicional al entendimiento de los hallazgos.
- Se mejoró el análisis estadístico, incluyendo el cálculo de la razón de momios (odds ratio), el chi cuadrado de Pearson y el análisis estadístico correlacional.
- Se desarrolló y describió un modelo de regresión logística binaria en la sección de Resultados.
- Se agregó el contexto de la homeopatía en las conclusiones.

Disponibilidad de los Datos y Materiales

Los conjuntos de datos generados y/o analizados durante el presente estudio pueden solicitarse escribiendo a los autores.

Contribuciones de los Autores

S.M., M.M., V.V., V.S., E.S., N.K., D.C., D.T., L.J. y A.J. fueron los médicos principales que recopilaron y analizaron los datos. S.M. redactó el manuscrito y atendió el proceso de referencias.

G.V. es el responsable y garante del trabajo. Todos los autores leyeron la versión final del manuscrito y aprobaron su envío a la revista.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de Interés

Ninguno declarado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Anjum Warsi, Amritha

Belagaje y Pooja Dhamodar por la asistencia técnica brindada.

Referencias

- 1 Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull N Y Acad Med* 1971; 47: 303-322
PubMedGoogle Scholar
- 2 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 335-349
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 3 Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005; 6: 1191-1197
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 4 Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S. et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19?. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 337-340
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 5 Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 2017; 31: 1273-1288
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 6 Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial?. *J Therm Biol* 2003; 28: 1-13
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 7 Shimazui T, Nakada TA, Walley KR. et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care* 2020; 24: 387
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 8 Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: a review. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 20
PubMedGoogle Scholar
- 9 Wrotek S, LeGrand EK, Dzialuk A, Alcock J. Let fever do its job: the meaning of fever in the pandemic era. *Evol Med Public Health* 2020; 9: 26-35
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 10 Bhavani SV, Huang ES, Verhoef PA, Churpek MM. Novel temperature trajectory subphenotypes in COVID-19. *Chest* 2020; 158: 2436-2439
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 11 Smith BJ, Price DJ, Johnson D. et al. Influenza with and without fever: clinical predictors and impact on outcomes in patients requiring hospitalization. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa268
CrossrefPubMedGoogle Scholar
- 12 Liu E, Lewis K, Al-Saffar H. et al. Naturally occurring hypothermia is more advantageous than fever in severe forms of lipopolysaccharide- and Escherichia coli-induced systemic inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R1372-R1383

- CrossrefPubMedGoogle Scholar
13 Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, Jędrzejewski T, Działuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1393
CrossrefPubMedGoogle Scholar
14 Wrotek S, Jędrzejewski T, Nowakowska A, Kozak W. Glutathione deficiency attenuates endotoxic fever in rats. *Int J Hyperthermia* 2015; 31: 793-799
CrossrefPubMedGoogle Scholar
15 Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Glutathione: a key player in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 697-701
CrossrefPubMedGoogle Scholar
16 Mahesh S, Mallappa M, Habchi O. et al. Appearance of acute inflammatory state indicates improvement in atopic dermatitis cases under classical homeopathic treatment: a case series. *Clin Med Insights Case Rep* 2021; 14: 1179547621994103
CrossrefPubMedGoogle Scholar
17 Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoulkas G. Individualised homeopathic therapy in ANCA-negative rapidly progressive necrotising crescentic glomerulonephritis with severe renal insufficiency—a case report. *J Med Life* 2019; 12: 49-55
CrossrefPubMedGoogle Scholar
18 Chabanov D, Tsintzas D, Vithoulkas G. Levels of health theory with the example of a case of juvenile rheumatoid arthritis. *J Evid Based Integr Med* 2018; 23: X18777995
CrossrefPubMedGoogle Scholar
19 Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit* 2010; 16: SR7-SR15
PubMedGoogle Scholar
20 Wrotek S, Kamecki K, Kwiatkowski S, Kozak W. Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls. *J Pre Clin Res* 2009; 3: 31-35
PubMedGoogle Scholar
21 Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models* 2020; 32: 27-33
CrossrefPubMedGoogle Scholar
22 Mastrangelo G, Fadda E, Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: etiologic and preventive implications. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 749-754
CrossrefPubMedGoogle Scholar
23 Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 252-256
CrossrefPubMedGoogle Scholar
24 Luebke RW, Parks C, Luster MI. Suppression of immune function and susceptibility to infections in humans: association of immune function with clinical disease. *J Immunotoxicol* 2004; 1: 15-24
CrossrefPubMedGoogle Scholar
25 Pana ZD, Farmaki E, Roilides E. Host genetics and opportunistic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1254-1264
CrossrefPubMedGoogle Scholar
26 Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people?. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 9959-9981
CrossrefPubMedGoogle Scholar
27 Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections?. *Front Physiol* 2021; 11: 571416
CrossrefPubMedGoogle Scholar
28 Schmitt BD, Offit PA. Could fever improve COVID-19 outcomes?. *Contemp Pediatr* 2020; 37: 8-9
PubMedGoogle Scholar
29 Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes* 2020; 44: 1790-1792
CrossrefPubMedGoogle Scholar
30 Rajakariar R, Yaqoob MM, Gilroy DW. COX-2 in inflammation and resolution. *Mol Interv* 2006; 6: 199-207
CrossrefPubMedGoogle Scholar
31 Wang X, Ni L, Wan S. et al. Febrile temperature critically controls the differentiation and pathogenicity of T helper 17 cells. *Immunity* 2020; 52: 328-341.e5
CrossrefPubMedGoogle Scholar
32 Fisher DT, Vardam TD, Muhitch JB, Evans SS. Fine-tuning immune surveillance by fever-range thermal stress. *Immunol Res* 2010; 46: 177-188