

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Análisis de complejidad y modelos estadísticos en
predicción de la fiebre.
Consideración sobre la validez del concepto de fiebre
en el ámbito clínico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Borja Vargas Rojo

DIRECTORES

**Manuel Varela
Elpidio Calvo**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



ANÁLISIS DE COMPLEJIDAD Y MODELOS ESTADÍSTICOS
DE PREDICCIÓN DE LA FIEBRE.

CONSIDERACIÓN SOBRE LA VALIDEZ DEL CONCEPTO DE
FIEBRE EN EL ÁMBITO CLÍNICO.

TESIS DOCTORAL DE BORJA VARGAS ROJO

BAJO LA DIRECCIÓN DE MANUEL VARELA Y ELPIDIO CALVO

MADRID, 2015

*A mis padres y mi hermana, por ser como son,
y por haberme ayudado a ser quien soy.*

A Ana, por alegrarme cada día.

Agradecimientos

En primer lugar, al Dr. Elpidio Calvo, por su confianza desde el primer momento en la idea original de este trabajo, y por haberme animado a seguir cuando llegar hasta el final parecía incierto.

A Jorge Jordán y Pau Miró, por su indudable colaboración en el desarrollo de este proyecto.

Por supuesto, a los médicos y profesores, y también amigos, que han sido maestros durante mis años de formación, que me han enseñado, y me siguen enseñando, que la Medicina no es sólo medicina, que la curiosidad y la inquietud son inestimables y que en el fondo, el que sólo sabe medicina, ni medicina sabe.

Y sobre todo, al Dr. Manuel Varela, por haberme transmitido la pasión por una Medicina estimulante, distinta, de una riqueza que no se recoge en los libros, por ayudarme a abrir la mente a los entresijos de la complejidad (o como quiera que lo llamemos), y por descubrirme que en el fondo, reconocer las limitaciones del conocimiento es el mejor camino para establecer nuevas ideas.

Gracias a todos.

‘Almost always the men who achieve these fundamental inventions of a new paradigm have been either very young or very new to the field whose paradigm they change.’

— *Thomas S. Kuhn.*

The Structure of Scientific Revolutions (1962).

Resumen

Introducción

Los dispositivos de monitorización continua de la temperatura permiten realizar análisis detallados de sus oscilaciones temporales, así como de los procesos de disipación y conservación de calor. Además, algunas técnicas de análisis de la complejidad de series temporales pueden aportar información precisa sobre el funcionamiento del sistema termorregulador. Estas herramientas ayudan a identificar los cambios que ocurren en la termorregulación en los minutos previos a la fiebre, lo que se podría modelizar mediante técnicas de análisis multivariante para anticipar su aparición.

Por otro lado, la consideración de la fiebre en la práctica clínica habitual es poco consistente, ya que no se puede identificar un criterio único válido para cualquier paciente. Distintos médicos pueden mostrar criterios dispares cuando consideran la existencia de picos febriles sobre distintas gráficas de temperatura.

Objetivos

- Analizar la relación entre complejidad (medida por ApEn - entropía aproximada-) y temperatura central en un grupo de individuos sanos y pacientes con fiebre.
- Desarrollar modelos predictivos que permitan anticipar la aparición de un pico febril en un intervalo de unos minutos.
- Comparar los resultados de dichos modelos con la consideración de la fiebre por médicos con experiencia clínica.
- Evaluar el grado de concordancia en la consideración de la fiebre por dichos expertos.

-
- Determinar el número de picos febriles identificados mediante la monitorización continua que pasan desapercibidos mediante el registro habitual.

Material y métodos

Se han analizado registros de temperatura corporal recogidos mediante un dispositivo de monitorización continua de la temperatura (MCT), pertenecientes a 19 individuos sanos y 25 pacientes durante un ingreso hospitalario por un cuadro febril. El trabajo puede dividirse en tres partes:

1. Un análisis de la relación entre complejidad y temperatura corporal, comparando los individuos sanos y los pacientes. Se llevaron a cabo distintos análisis de ApEn de las curvas de temperatura recogidas, y se compararon con los valores de temperatura corporal y de proteína C reactiva en plasma.
2. El desarrollo de modelos estadísticos de predicción de la fiebre. Se generaron varios modelos de regresión logística y de análisis discriminante. Posteriormente, se realizaron análisis de validación cruzada, validación sobre una serie distinta y validación por expertos.
3. Un estudio de la consideración de la fiebre por expertos, y un análisis de la concordancia inter e intraobservador.

Resultados

Los pacientes con fiebre tienen valores de ApEn significativamente menores que los pacientes sin fiebre (0.163 vs 0.286, $p = 0,0002$). Considerados como un grupo, muestran una complejidad menor que los individuos sanos (0.202 vs. 0.318, $p = 0,0002$). Existe una correlación inversa entre temperatura máxima y complejidad (ρ de Spearman $-0,651$).

Los modelos predictivos desarrollados (análisis discriminante y regresión logística), permiten la predicción de la fiebre con tasas de acierto del 84.76 % y 84.58 % respectivamente. Sobre la serie de validación mantienen tasas de acierto del 89.29 % y 89.43 % respectivamente. En la validación por expertos, los modelos mantienen una tasa de acierto del 97.2 %.

En la consideración de la fiebre por expertos, existe una alta discrepancia interobservador (Kruskal-Wallis sobre las medianas: $H = 29.8$, $p < 0,0001$). También se identifica una alta

tasa de discrepancia intraobservador, con porcentajes de concordancia por debajo del 70% sobre series repetidas.

Han pasado desapercibidos 1.25 picos de fiebre por paciente y día de monitorización mediante las determinaciones habituales.

Conclusiones

1. Los pacientes ingresados por síndromes febriles presentan una complejidad de la temperatura significativamente menor que los individuos sanos en la muestra analizada.
2. Existe una correlación negativa significativa entre complejidad y temperatura corporal entre los pacientes incluidos en el estudio, pero no entre individuos sanos.
3. Los dos modelos predictivos desarrollados han demostrado una capacidad predictiva mayor del 84% sobre la serie original, y mayor del 89% sobre la serie de validación. En comparación con la opinión de expertos, su capacidad predictiva es del 97.2%.
4. Los médicos evaluados en este trabajo muestran una alta discrepancia interobservador (concordancia global menor del 20%) e intraobservador, con tasas de concordancia por debajo del 70% para cada experto en la valoración de series repetidas.

Palabras clave

Fiebre, termometría clínica, enfermedades infecciosas, complejidad, entropía aproximada.

Abstract

Introduction

Devices for continuous body temperature monitoring allow for detailed analysis of changes in short and long terms. It is also possible to analyze the processes of heat conservation and dissipation that are central to the pathophysiology of fever. Moreover, information about physiological systems' functioning may be gathered with techniques of complexity analysis of time series. These tools can help to identify changes in thermoregulation before a fever spike, which can be modelled with multivariate techniques in order to forecast the appearance of fever.

Regarding the clinical value of fever, the very variability of body temperature makes its use problematic, and difficult to standardize, since no single criterion can be established for every patient. Experienced physicians may have different judgements, and even a significant intra-observer disagreement may be found.

Objectives

- To analyze the relationship between complexity (measured by means of ApEn - Approximate Entropy-) and core body temperature, and compare the results in a group of healthy individuals and patients with fever.
- To develop some predictive models which allow to forecast the appearance of a fever spike in a short interval of time.
- To compare the results of the prediction provided by those models with the assessment of experienced physicians.
- To assess the degree of consistency among those experts when considering the existence of fever.

-
- To identify how many fever spikes are lost with standard temperature measures in comparison with the device for continuous monitoring.

Material and methods

Body temperature series of 19 healthy subjects and 25 patients admitted to hospital because of a fever, recorded with a continuous monitoring device, were collected, and three different analysis were performed:

1. An analysis of the relationship between complexity and body temperature, comparing healthy individuals and patients. ApEn was measured for each series with different parameters, and values were compared with body temperature and C reactive protein plasma levels.
2. Several multivariate analysis models were developed to forecast the appearance of fever spikes. Logistic regression and linear discriminant analysis techniques were applied. Afterwards, the models were validated by means of a cross-validation process, application on a new series and through expert validation.
3. Fever consideration by experts was assessed by means of an inter-observer and intra-observer agreement analysis.

Results

Patients with fever have significantly lower values of ApEn than patients without fever (0.163 vs 0.286, $p = 0,0002$). When patients were considered as a group, they had less complexity than healthy subjects (0.202 vs. 0.318, $p = 0,0002$). There is an inverse correlation between maximum body temperature and complexity (Spearman's ρ -0.651).

Predictive models developed (a linear discriminant analysis model -LDA- and a logistic regression model) have shown ability to forecast fever with global accuracy rates of 84.76 % for the LDA and 84.58 % for the logistic regression model. On the validation series, both of them achieve global accuracy rates above 89 % (89.29 % and 89.43 %, respectively). In the expert validation process, both models kept an accuracy rate of 97.2 %.

Regarding fever assessment by experts, a significant inter-observer disagreement is observed (Kruskal-Wallis test on medians: $H = 29,8$, $p < 0,000001$). A high intra-observer disagreement has also been identified, with agreement rates lower than 70 % on the series that were repeated.

An average of 1.25 fever spikes per patient and per day of monitoring were lost with standard body temperature measurements.

Conclusions

1. Patients admitted to hospital because of fever have significantly lower complexity of their temperature compared to healthy individuals in this group.
2. There is a significant negative correlation between complexity and body temperature among patients in this study, but not among healthy individuals.
3. The two models developed display a global accuracy rate above 84% on the original series, and above 89% on the validation series. When predictive models are compared to experts judgement, both of them keep a predictive accuracy rate of 97.2%.
4. Experts consideration of fever was highly inaccurate in this study, with a high Inter-observer disagreement (global agreement rate below 20%) and intra-observer agreement lower than 70%, for each expert for repeated series.

Keywords

Fever, clinical thermometry, infectious diseases, complexity, approximate entropy.

Índice general

Resumen	7
Abstract	11
Índice de figuras	19
Índice de tablas	21
Acrónimos	24
I INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN. ANTECEDENTES.	25
Introducción y justificación	27
Fisiología de la termorregulación	31
Conceptos básicos. Mecanismos de intercambio de calor	31
Arquitectura funcional del sistema termorregulador	32
Termorregulación y fiebre	41

Termometría clínica	43
Orígenes: Carl A. Wunderlich. Los patrones de fiebre.	43
Limitaciones de los postulados clásicos. P. Mackowiak: la consideración actual de la fiebre.	45
La dificultad de la medida de la temperatura y la fiebre. Perspectivas: monitorización continua de la temperatura.	46
Complejidad y variables fisiológicas	51
Aspectos teóricos	51
Medidas de complejidad	52
Aplicaciones clínicas	53
Análisis estadístico multivariante	57
Análisis discriminante	57
Regresión logística	59
II OBJETIVOS. HIPÓTESIS OPERATIVA	61
III MATERIAL Y MÉTODOS	65
Sujetos. Registros de temperatura	67
Características técnicas del dispositivo <i>Thercom</i>[©]	69
Análisis de complejidad, temperatura y fiebre	73
Análisis de complejidad. ApEn	73
Variables demográficas y clínicas	74
Análisis estadístico	75

Desarrollo de modelos estadísticos de predicción de la fiebre	77
Variables	77
Modelos de predicción de la fiebre	80
Serie de validación	82
Validación por expertos	82
Concordancia inter e intraobservador	85
IV RESULTADOS	87
Relación entre temperatura central y ApEn	89
Complejidad, fiebre y temperatura máxima	90
Marcadores de inflamación	92
Modelos predictivos de la fiebre	93
Modelo logístico	94
Modelo discriminante	95
Serie de validación	96
Validación por expertos	98
Consideración de la fiebre por expertos	99
Concordancia interobservador	99
Concordancia intraobservador	101
Pérdida de picos febriles	103
V DISCUSIÓN	105
Relación entre ApEn y temperatura corporal	107
ANÁLISIS DE COMPLEJIDAD Y PREDICCIÓN DE LA FIEBRE...	15

Modelos de predicción de la fiebre	109
Optimización del modelo	110
Registro de la temperatura corporal	110
Parámetros de medida del intercambio de calor	111
Otras variables	112
Aspectos técnicos. Limitaciones	112
Utilidad futura del sistema de monitorización continua de la temperatura y de los modelos predictivos	113
Consideración sobre el concepto de fiebre	115
Pérdida de picos febriles	117
VI CONCLUSIONES	119
VII ANEXOS	123
VIII BIBLIOGRAFIA	126

Índice de figuras

1.	Circuitos centrales de regulación de la termorregulación y la fiebre.	36
2.	Curvas de temperatura de Carl Wunderlich.	44
3.	Registro de temperatura obtenido mediante un sistema de monitorización continua.	50
4.	Dispositivo de monitorización continua de la temperatura <i>Thercom</i> ®. . .	70
5.	Captura de pantalla del software de <i>Thercom</i> ® que muestra un registro de temperatura en tiempo real.	71
6.	Codificación de la variable dependiente ‘señal’, en función de la presencia de una determinación de temperatura central $\geq 38^{\circ}\text{C}$	79
7.	Valoración de la capacidad predictiva de los modelos.	81
8.	Modelo de regresión lineal de ApEn y tmax.	92
9.	Medias de detección de cada experto, con intervalos de confianza al 95 %. 100	
10.	Medianas de detección de cada experto, con intervalos de confianza al 95 %. 100	

Índice de tablas

1.	Características de los grupos incluidos en el análisis de ApEn y temperatura central.	90
2.	Valores de ApEn para los grupos de pacientes con fiebre y sin fiebre. . . .	91
3.	Valores de ApEn para el grupo de pacientes y el grupo de individuos sanos.	91
4.	Características clínicas y resultados de las termometrías de los pacientes incluidos en la serie inicial.	93
5.	Tabla de clasificación del modelo logístico para la serie original.	95
6.	Tabla de clasificación del modelo discriminante para la serie original. . . .	96
7.	Características clínicas y resultados de las termometrías de los pacientes incluidos en la serie de validación.	96
8.	Tabla de clasificación del modelo logístico para la serie de validación. . . .	97
9.	Tabla de clasificación del modelo discriminante para la serie de validación.	97
10.	Resumen de las detecciones de picos febriles de cada experto.	99
11.	Concordancia interobservador.	101
12.	Concordancia intraobservador.	101
13.	Características clínicas, valores de ApEn y temperatura máxima de los individuos sanos en el análisis.	125
14.	Características clínicas, valores de ApEn y biomarcadores de los pacientes incluidos en el análisis.	126

Acrónimos

5-HT serotonina.

ACTH Hormona adenocorticotropa.

ApEn Approximate entropy.

DFA Detrended Fluctuation Analysis.

DF_c Dimensión fractal.

DMH Región dorsomedial del hipotálamo.

LPB Núcleo parabraquial lateral del mesencéfalo.

LPBd Región dorsal del núcleo parabraquial lateral.

LPBel Región lateral externa del núcleo parabraquial lateral.

LPS Lipopolisacárido.

MCT Sistemas de monitorización continua de la temperatura.

MnPO Región mediana del área preóptica anterior.

MPO Región medial del área preóptica anterior.

PCR Proteína C Reactiva.

PET Tomografía por emisión de positrones.

PGE₂ Prostaglandina *E*₂.

POA Área preóptica anterior del hipotálamo.

rMR Rafe rostral de la protuberancia.

rRPa Núcleo pálido rostral del rafe.

SampEn Sample entropy.

Parte I

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN. ANTECEDENTES.

Introducción y justificación

La determinación periódica de ciertas variables (las mal denominadas ‘constantes vitales’) en el entorno clínico es una práctica rutinaria, y su empleo resulta fundamental en la atención del enfermo con patología aguda (insuficiencia cardíaca, shock, sepsis, etc.). Los ejemplos más comunes son las determinaciones de presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, o glucemia capilar, entre otras.

Sin embargo, con frecuencia no se tiene en cuenta el hecho de que, por tratarse de variables continuas, su determinación puntual o periódica (habitualmente entre una y tres veces al día en el ámbito hospitalario) ofrece una aproximación grosera a los fenómenos fisiológicos subyacentes. Sin duda, este acercamiento es relativamente cómodo y tiene ventajas en la práctica clínica, pero no tiene en consideración la enorme complejidad de los sistemas reguladores de la homeostasis. Y lo que resulta más importante en este contexto, la omisión de numerosos valores entre determinaciones muy distantes en el tiempo supone a su vez la pérdida de información sobre la evolución temporal de la variable en cuestión.

En este sentido, la monitorización continua de estos parámetros mediante sistemas que permiten determinaciones a intervalos de tiempo muy cortos (entre pocos segundos y varios minutos, por ejemplo), supone sin duda una optimización en la vigilancia de estas señales, y puede tener implicaciones importantes en la atención de los pacientes con enfermedades agudas (como por ejemplo, el empleo de la monitorización electrocardiográfica por telemetría en pacientes con arritmias cardíacas, o la pulsioximetría en pacientes con insuficiencia respiratoria) [1, 2].

Por otro lado, cada vez se conocen mejor los mecanismos de regulación de estos sistemas fisiológicos. La cantidad de señales que participan en esta regulación fina (tanto de entrada como de salida) es enorme, y probablemente es inviable intentar conocer no sólo todos los factores implicados, sino las relaciones existentes entre ellos. Sin embargo, los análisis de complejidad de variables fisiológicas como la glucemia o la frecuencia cardíaca permiten una aproximación al funcionamiento ‘correcto’ del sistema, de modo que ha sido posible demostrar en distintos contextos cómo la pérdida de complejidad de algunas de estas va-

riables se asocia a estados patológicos o situaciones de mal pronóstico [3–7]. Más adelante se ofrecen algunos detalles sobre la cuestión de la complejidad y su utilización en algunos campos de la Medicina.

En el caso de la determinación de la temperatura corporal en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, existen algunos aspectos relevantes:

1. En primer lugar, resulta intuitivo pensar que la obtención de determinaciones puntuales de temperatura (entre dos y tres determinaciones diarias en pacientes ingresados, generalmente) supone una aproximación poco fiable a la complejidad real que implica la regulación de la temperatura corporal. Además, como ya se ha señalado, al omitir gran cantidad de las determinaciones puntuales intermedias, es muy probable que pasen desapercibidos cambios relevantes, como picos febriles (hasta 0.7 picos por paciente y día de monitorización en un estudio previo de nuestro grupo) [8]. Por este motivo, el empleo de sistemas de monitorización continua de la temperatura puede resultar útil en los casos en que se sospecha un proceso infeccioso que curse con fiebre.
2. En segundo lugar, el empleo de sistemas de monitorización continua de la temperatura corporal permite el análisis de parámetros de complejidad, que, hipotéticamente, podrían indicar la pérdida del control de la regulación fisiológica de la temperatura, lo que parece fundamental en las enfermedades que cursan con fiebre. De este modo, incluso sin conocer en todo detalle el funcionamiento de los mecanismos de regulación de la temperatura, podría relacionarse una pérdida en la complejidad de las curvas de temperatura con la aparición de la fiebre, al igual que ocurre con otras variables en otras enfermedades, como se ha señalado más arriba.
3. Por último, el concepto de la fiebre en sí mismo, aunque ampliamente utilizado, carece de una definición formal, y los médicos tienen dificultades para concretar su propia percepción de la fiebre de forma que en la práctica clínica el mismo paciente con una determinación de temperatura puede ser considerado como febril o afebril por dos médicos distintos.

Hasta el momento, no he encontrado en la literatura ningún trabajo que haya intentado anticipar, mediante el análisis de parámetros de complejidad sobre registros continuos de la temperatura corporal, la aparición de la fiebre. En caso de confirmarse la capacidad para predecir con unos minutos de antelación un pico febril mediante estos análisis, esto podría mejorar significativamente la capacidad para diagnosticar y tratar a pacientes con infecciones graves.

Tampoco he identificado ningún trabajo que haya evaluado la concordancia interobservador e intraobservador en la interpretación de la fiebre por los médicos. Si se comprueba la inconsistencia de este criterio, debería plantearse una reevaluación del concepto de la fiebre, con una mayor trascendencia de los aspectos fisiopatológicos subyacentes, más que la determinación aislada de la temperatura corporal.

Los siguientes apartados de la introducción hacen referencia a la situación actual del conocimiento en los campos fundamentales para el desarrollo de este trabajo: la fisiología de la regulación de la temperatura corporal, la termometría clínica y el análisis de la complejidad de variables fisiológicas, así como los aspectos teóricos básicos sobre el análisis estadístico multivariante (análisis discriminante y regresión logística).

Fisiología de la termorregulación

Conceptos básicos. Mecanismos de intercambio de calor

Los organismos homeotérmicos, como el hombre, necesitan mantener la temperatura en el interior del organismo (temperatura central) dentro unos márgenes apropiados para asegurar la homeostasis de muchos sistemas biológicos. Cuando se sobrepasan estos márgenes, se alteran distintas propiedades moleculares como la eficiencia enzimática, la capacidad de difusión o la fluidez de las membranas, con la repercusión que esto tiene sobre el funcionamiento celular.

Por otro lado, el hombre es un animal endotérmico, es decir, su fuente principal de calor es el propio organismo. Esto se debe a su capacidad de generar calor como consecuencia de la ineficiencia del metabolismo celular.

Por estos motivos, el cerebro ha desarrollado una serie de mecanismos de señalización y de integración neuronal muy precisos, que le permiten ejecutar respuestas rápidas ante oscilaciones de la temperatura ambiental, de forma que la temperatura central apenas se modifique y se mantenga constantemente dentro de esos márgenes. El objetivo final de estos procesos es regular la conservación o la pérdida del calor generado por el metabolismo en función de la temperatura ambiental: si ésta disminuye se activan mecanismos para generar y conservar calor (escalofríos, taquicardia, vasoconstricción cutánea, piloerección, respuestas conductuales de resguardo), y si aumenta, se responde disipando calor (vasodilatación cutánea, sudoración) o con conductas de protección frente al calor ambiental [9].

Los mecanismos referidos de disipación de calor son efectivos por distintos fenómenos físicos, a saber [9]:

Radiación La radiación es el fenómeno por el que se pierde calor en forma de rayos infrarrojos, y supone, en condiciones normales, la forma de disipación de un 60% del calor corporal.

Convección y conducción La conducción directa es la pérdida de calor hacia objetos sólidos en contacto con la superficie corporal, y supone, en condiciones normales, en torno a un 3% de la pérdida total de calor. Existe otra forma importante de conducción, hacia el aire adyacente a la piel, que se acompaña de un fenómeno de convección a medida que las moléculas de aire que se calientan y se alejan de la piel, estableciéndose contacto con aire nuevo que se vuelve a calentar, reiniciándose la pérdida de calor, que representa así un 15% del total. Además, la conducción aérea supone en torno a un 15% de la pérdida de calor.

Evaporación La evaporación del agua a través de la superficie corporal y de los alveolos pulmonares permite también la pérdida de calor, incluso de forma insensible (sin sudoración), aunque esta forma de evaporación no se puede controlar para regular la temperatura corporal, sino que obedece a una difusión continua de moléculas de agua por la piel y las superficies respiratorias. La sudoración permite optimizar este mecanismo y se puede regular a través de los mecanismos efectores que se exponen más adelante. Este mecanismo es el único medio del que dispone el organismo para perder calor cuando la temperatura ambiental supera la de la piel (en caso contrario, el cuerpo gana calor por radiación y conducción desde el entorno).

De entre estos sistemas, la regulación del tono vascular de las arterias de la piel y el tejido celular subcutáneo para facilitar la disipación o la conservación del calor tiene especial interés en el ámbito clínico por la posibilidad de realizar una aproximación a la pérdida de calor mediante la determinación de la temperatura superficial, además de ser uno de los primeros mecanismos que se activan en respuesta a cambios en la temperatura ambiental o en la aparición de la fiebre. Por lo tanto, la monitorización de la temperatura en la superficie cutánea podría ser útil en el desarrollo de un modelo para la predicción de la fiebre, puesto que de este modo se puede estimar el grado de vasoconstricción o vasodilatación cutánea (pérdida o conservación de calor).

Arquitectura funcional del sistema termorregulador

Clásicamente se ha considerado que la temperatura corporal era regulada por un sistema unificado con un único controlador. De algún modo, los termorreceptores codificaban las temperaturas de distintas regiones del organismo, las cuales se integraban a través una red independiente (constituida por varias neuronas), en una especie de ‘temperatura media’. Esta red comparaba la temperatura integrada con una señal de referencia (externa o interna) o ‘set point’, y en función de esos parámetros, generaba de alguna forma órdenes

individuales para los distintos termoefectores. Esta idea ha sido rechazada, y los últimos avances en este campo sugieren que la temperatura se regula a través de una serie de bucles termoelectores independientes, cada uno con sus propias vías aferentes y eferentes, como se explica más adelante [10]. Conceptualmente, el sistema termorregulador consta de tres partes [10–13]:

- Los termosensores y las vías sensitivas aferentes
- El área de integración
- Las vías eferentes y los termoelectores

TERMOSENSORES Y VÍAS AFERENTES

Termosensores periféricos Se trata de neuronas localizadas en la piel y las mucosas, la mayoría de ellas sensibles al frío (se activan en respuesta al descenso de la temperatura ambiental). Una característica importante de estas neuronas es que presentan una respuesta dinámica (fásica): responden rápidamente a los cambios de temperatura, y se adaptan y permanecen en reposo cuando la temperatura ambiental es estable. Esta respuesta permite al organismo reaccionar rápidamente a cambios en el entorno, manteniendo la temperatura central prácticamente sin variaciones.

Termosensores centrales Por otro lado, existen unas neuronas en el Área preóptica anterior del hipotálamo (POA) que actúan como detectores de la temperatura cerebral (termosensores centrales), en gran parte sensibles al calor (aumentan su actividad cuando aumenta la temperatura cerebral). Esto es así por dos hechos: la fisiología térmica del ser humano es asimétrica, puesto que la temperatura central se mantiene más cerca del límite superior de la supervivencia, y más alejado del límite inferior (el sobrecalentamiento es mucho más peligroso que el enfriamiento). Y segundo, los humanos son seres endotérmicos (es decir, su fuente de calor es el propio organismo), por lo que los sensores para limitar la ganancia de calor tienen que estar situados dentro del organismo. Se ha demostrado, mediante estudios experimentales en animales, que las neuronas sensibles al calor son mucho más relevantes en la regulación de la temperatura, manteniendo una actividad tónica en ambientes termoneutros para suprimir la termogénesis y disminuyendo su actividad para desencadenar respuestas frente al frío, como se explica más adelante. Además

hay un tercer tipo de termosensores (periféricos de localización profunda), que responden a la temperatura central, y que se localizan en el esófago, estómago, grandes vasos intraabdominales y otros órganos.

Estos avances sobre el funcionamiento de los termosensores han supuesto cambios conceptuales acerca de los mecanismos que rigen el sistema termorregulador. El modelo actual propuesto por S. Kobayashi [14] sugiere que las neuronas sensitivas se conectan a través de una serie de vías de transmisión e interneuronas a las células efectoras. De este modo, cuando un grupo de neuronas sensitivas se expone a una temperatura que supera su umbral de respuesta, se activan y envían señales a los termoefectores, produciéndose una respuesta ‘automática’, sin necesidad de una red de toma de decisiones ni señales de referencia. De acuerdo con este modelo, la sensación de frío es una consecuencia de la activación de esas neuronas que se conectan para desencadenar respuestas termoelectoras. Este modelo explica también que tanto la temperatura superficial como la temperatura central contribuyen a la termorregulación. Las señales de la temperatura central son muy estables y están muy reguladas, sirviendo como *feedback*. Las señales periféricas, en cambio, no están reguladas y oscilan ampliamente, actuando como señales de *feedforward*, lo que permite al organismo responder a cambios en la temperatura ambiental ‘por adelantado’, antes de que la temperatura central se modifique.

Vías aferentes Las señales generadas por los termosensores cutáneos activan neuronas somatosensoriales localizadas en el asta dorsal de la médula y los núcleos sensitivos del trigémino, de donde parten a su vez haces espinalámicos que envían las señales hasta la corteza somatosensorial primaria, lo que permite la percepción y la discriminación de la temperatura cutánea. Sin embargo, esta ruta no interviene en la señalización necesaria para la generación de respuestas termorreguladoras involuntarias. En cambio, parece que existen otras vías aferentes que envían información directamente al área de integración de la termorregulación (POA) [11, 12].

Estudios recientes de neuroanatomía funcional en animales han aportado pruebas que indican que las vías aferentes de la sensibilidad térmica que se dirigen directamente al POA se localizan en el Núcleo parabraquial lateral del mesencéfalo (LPB), constituyendo así una vía espino-parabraquio-preóptica. Los resultados indican que existen dos poblaciones de neuronas localizadas en dos áreas distintas del LPB (neuronas sensibles al frío en la Región lateral externa del núcleo parabraquial lateral (LPBe), y neuronas sensibles al calor en la región dorsal o Región dorsal del núcleo parabraquial lateral (LPBd)), que median la transmisión de señales de frío y de calor de la piel al POA mediante proyecciones directas [15].

En resumen, estos hallazgos sobre las vías aferentes de termorregulación indican que el

sistema espino-parabraquio-preóptico es el mediador de las señales cutáneas de sensibilidad al frío y al calor fundamentales para la generación de respuestas de *feedforward* que permiten mantener la temperatura central a pesar de cambios en la temperatura del entorno [11].

Por otra parte, el LPB recibe abundante información visceral relacionada con la tensión gástrica, la saciedad, el gusto, la sed, la natremia [16], la presión arterial y la temperatura, a través del núcleo del tracto solitario. De este modo, el LPB es un punto de modulación de las señales somatosensitivas mediante señales viscerales, lo que permite enviar al POA una señal integrada [11].

La disponibilidad de rutas aferentes distintas para la percepción térmica y la termorregulación permite que las señales de termosensibilidad que llegan a la corteza somatosensitiva sean moduladas a su vez por señales sensitivas de otras modalidades como la visión o la audición [17], a la vez que las señales de la vía espino-parabraquio-preóptica pueden integrarse con información sobre otros parámetros homeostáticos como la osmolalidad, la natremia o el balance del agua, o la ingesta de alimento y la disponibilidad de energía [18, 19]. Además, la vía espinotalamocortical puede jugar un papel en la inducción de respuestas termorreguladoras conductuales [12].

ÁREA DE INTEGRACIÓN

La información sobre la temperatura central y periférica, las señales del sistema inmune y otros parámetros homeostáticos como la osmolalidad es integrada en el centro termorregulador del POA, que responde a su vez a través de las vías termoelectoras y respuestas neuroendocrinas.

El POA recibe proyecciones desde los grupos neuronales del núcleo parabraquial lateral (LPB_{el} y el LPB_d), fundamentalmente hacia la Región mediana del área preóptica anterior (MnPO): las señales de enfriamiento de la piel se transmiten mediante proyecciones glutamatérgicas del LPB_{el}, y las señales de aumento de la temperatura de la piel, mediante proyecciones glutamatérgicas desde el LPB_d. En este sentido, el MnPO actúa regulando, mediante dos poblaciones distintas de interneuronas, la actividad de las vías electoras del sistema termorregulador.

La Región medial del área preóptica anterior (MPO), por su parte, contiene neuronas sensibles al calor. En ambientes termoneutros (cuando no son necesarias las respuestas de defensa al frío), estas neuronas mantienen una actividad tónica que inhibe la actividad de las neuronas localizadas en regiones caudales del cerebro (el hipotálamo dorsomedial o

Región dorsomedial del hipotálamo (DMH) y el Núcleo pálido rostral del rafe (rRPa)), que a su vez desencadenan respuestas de defensa al frío cuando son activadas.

La relación del MnPO y el MPO es básicamente la siguiente : en respuesta a las señales de enfriamiento de la piel, el MnPO es activado desde el LPBel y envía señales GABAérgicas al MPO. De este modo, las neuronas del MPO pierden su actividad inhibitoria sobre las vías eferentes, lo que permite la activación de respuestas al frío. En cambio, cuando el MnPO recibe señales de calentamiento de la piel, se activan interneuronas glutamatérgicas, sensibles al calor, que aumentan la actividad inhibitoria de las neuronas del MPO, manteniendo la inhibición de las respuestas termoelectoras (ver figura 1) [11, 12].

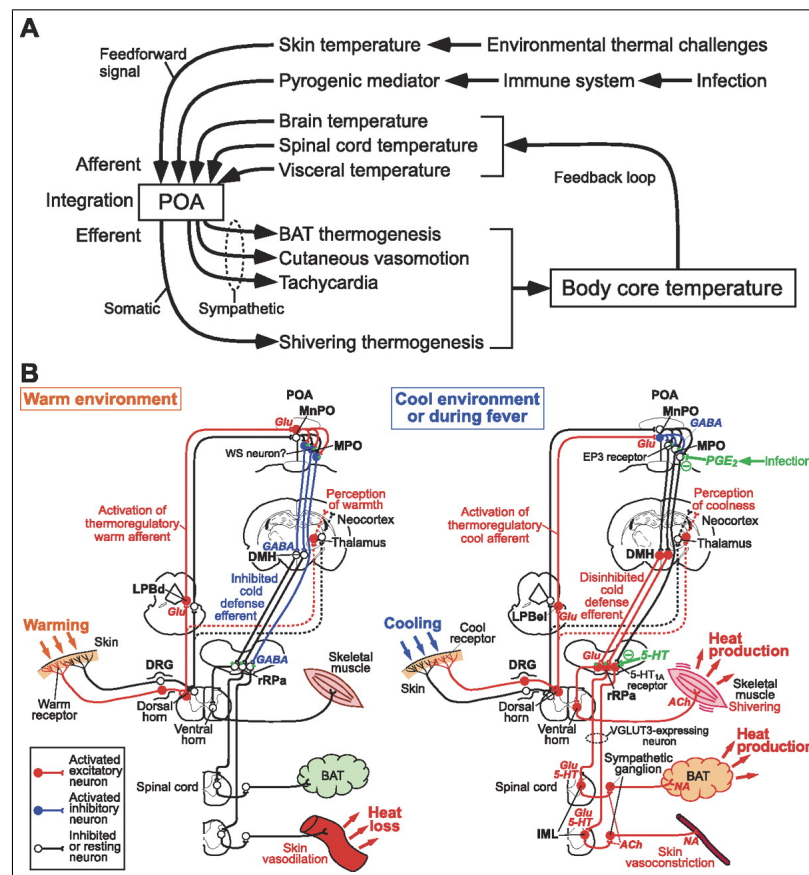


Figura 1: Modelo esquemático de los circuitos centrales que regulan las respuestas autonómicas y somáticas para la termorregulación y la fiebre. Tomado de Nakamura K, et al. [11]

El MPO ejerce su control sobre neuronas localizadas en áreas de excitación simpática del hipotálamo dorsomedial (DMH) y el Rafe rostral de la protuberancia (rMR), que incluye a su vez al rRPa. El rMR contiene neuronas simpáticas premotoras que controlan la termogénesis en el tejido adiposo pardo, la vasotonicidad cutánea y la frecuencia cardíaca para la termorregulación y la fiebre [20]. También se han identificado neuronas en el DMH que excitan las neuronas premotoras somáticas encargadas de la aparición de escalofríos [21]. El DMH se compone del núcleo hipotalámico dorsomedial y del área hipotalámica dorsal. Las neuronas del DMH se activan en respuesta a la exposición al frío, Lipopolisacárido (LPS), o estrés.

Se ha comprobado que las neuronas del rMR se activan tras desinhibición de las neuronas del DMH (por desaparición de la señal tónica inhibitoria del MPO). Esto estimula la termogénesis en el tejido adiposo pardo, la aparición de escalofríos y el aumento de la frecuencia cardíaca a través de vías de señalización bulboespinales. Sin embargo, la regulación de la vasotonicidad cutánea en respuesta al frío o la fiebre está mediada por las neuronas del rRPa pero no por las del DMH, aunque éstas últimas sí parecen ser relevantes en respuesta a otros estímulos, lo que sugiere que existen poblaciones de neuronas simpáticas premotoras distintas para cada uno de estos sistemas termoefectores [22]. Una diferencia importante entre estas dos vías termoelectoras es la temperatura umbral a la que se activan, y que parece inversamente relacionada con el coste energético de cada una de ellas: la vasoconstricción cutánea, que requiere poco consumo energético se activa a una temperatura relativamente mayor que la termogénesis en el tejido adiposo pardo, lo que puede explicar la diferente regulación desde el área de integración de cada sistema.

De hecho, en general puede considerarse que cada efector tiene su propia ruta eferente. Así, las respuestas conductuales están más relacionadas con las señales de los termosensores periféricos y las respuestas autonómicas con los termosensores centrales. Esto refleja el hecho de que las respuestas conductuales habitualmente pretenden conseguir un alejamiento del insulto térmico. En cambio, las respuestas autonómicas de defensa frente al frío (que son costosas desde el punto de vista metabólico) y frente al calor (que implican consumo de agua) sólo se desencadenan cuando la temperatura central comienza a oscilar porque las respuestas conductuales no son suficientes o no se pueden emplear por otro motivo. Incluso entre estas respuestas autonómicas, los sistemas termoelectores responden de distinta forma ante determinados estímulos: puesto que los termosensores periféricos son fundamentalmente sensibles al frío, esta información desencadena respuesta de defensa al frío, mientras que los termosensores centrales (sensibles al calor), desencadenan respuestas de defensa al calor [10].

Termogénesis en el tejido adiposo pardo La termogénesis en el tejido adiposo pardo es una función metabólica específica de este tejido y se consigue mediante la capacidad de generar calor de los adipocitos pardos, facilitada por la expresión de la proteína desacopladora-1 (UCP-1 o termogenina) característica de las membranas mitocondriales de estas células [23], que permite la expulsión de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, generando calor en lugar de ATP.

Este mecanismo termorregulador es importante en roedores y pequeños mamíferos, pero se ha demostrado que también contribuye a la defensa frente al frío en los niños. Hasta hace pocos años se dudaba de su existencia en el ser humano adulto, pero estudios recientes mediante Tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG) como trazador habían sugerido su existencia (fundamentalmente en el espacio supraclavicular) y su activación en respuesta a entornos fríos [24], posteriormente confirmada mediante caracterización molecular al comprobarse un aumento de la expresión del gen de la UCP-1 en biopsias dirigidas [25]. Se ha sugerido, por otro lado, que tenga también un papel relevante en el metabolismo energético, al observarse una relación inversa entre su volumen y su actividad con el índice de masa corporal [26, 27].

En cuanto a las vías termoelectoras que regulan este proceso, las neuronas premotoras simpáticas que inervan el tejido adiposo pardo están localizadas en el bulbo rostral ventromedial, fundamentalmente en el rRPa [13]. Estas neuronas liberan noradrenalina, que estimula la termogénesis a través de interacciones con distintos receptores celulares de los adipocitos pardos, lo que a su vez regula la expresión de enzimas intracelulares como la UCP-1 [23].

Termogénesis cardiaca En todas las circunstancias (disminución de la temperatura ambiental, presencia de pirógenos) en que el sistema termorregulador estimula respuestas de defensa frente al frío, como la termogénesis en el tejido adiposo pardo o los escalofríos, se objetiva un aumento en la frecuencia cardiaca. Esta respuesta permite mantener el gasto cardiaco pese a la vasodilatación de los vasos del tejido adiposo pardo, distribuir eficientemente el calor generado y aumentar la disponibilidad de sustratos energéticos a los tejidos activos (el tejido adiposo pardo y el músculo esquelético).

Las vías que median la respuesta cardiaca en la exposición al frío y en la fiebre parecen similares a las que estimulan la termogénesis en el tejido adiposo pardo: señales aferentes de frío al asta dorsal de la médula, a través del LPBe1 hasta el MnPO, donde se activan

interneuronas GABAérgicas que a su vez inhiben las neuronas sensibles al calor del MPO. Esto permite la activación de neuronas simpáticas del DMH, que estimulan neuronas premotoras cardíacas en el rRPa, y finalmente neuronas preganglionares cardíacas [13].

Termogénesis mediada por escalofríos Cualquier tejido que emplea las reacciones moleculares para la obtención de energía (fundamentalmente a través del ATP), genera calor como un subproducto, consecuencia de la ineficiencia mitocondrial en la producción y utilización del ATP. Durante las contracciones musculares de los escalofríos, la producción de calor se debe al uso ineficiente de la energía y al secuestro de calcio, así como a la pérdida de iones a través de la membrana mitocondrial en la producción de ATP mediante oxidación de sustratos energéticos.

Las contracciones musculares de los escalofríos son el resultado de disparos rítmicos de las motoneuronas de las fibras del músculo esquelético. Las vías centrales del sistema termorregulador que controlan la producción de escalofríos no se conocen bien, aunque la activación de las motoneuronas parece depender de neuronas del rRPa.

En cualquier caso, la termogénesis mediada por escalofríos es la última respuesta que se activa como mecanismo de defensa frente al frío, pues tiene un umbral térmico menor que el de la termogénesis en el tejido adiposo pardo o la vasoconstricción cutánea, lo que probablemente refleja la existencia de una población distinta de neuronas sensibles al calor en el POA para este sistema efector. Además, el coste metabólico de esta respuesta es mucho mayor, y supone, desde el punto de vista evolutivo, una vulnerabilidad relativa para los animales, pues ralentiza las conductas de huida en caso de riesgo [13].

Enfriamiento por evaporación La evaporación aumenta la disipación de calor a través de la piel, y es un sistema de termorregulación fundamental en entornos donde la temperatura ambiental excede a la temperatura central del organismo. En el ser humano, dada la gran superficie corporal no cubierta por vello, la sudoración es un mecanismo de enfriamiento por evaporación muy eficiente [13].

No se conocen las vías neuronales que median la descarga colinérgica a las glándulas sudoríparas en condiciones de calor ambiental, pero probablemente interviene la vía aferente de percepción de calor en la piel a través del asta posterior de la médula y el LPBd, y el control de neuronas preganglionares espinales simpáticas de las glándulas sudoríparas.

Por otro lado, la pérdida de agua corporal por la sudoración, que además se suele acompañar de un aumento del flujo sanguíneo a la piel tiene un gran impacto en el volumen sanguíneo y la osmolalidad plasmática, lo que pone de manifiesto la estrecha relación del

sistema termorregulador y los circuitos de control del sistema cardiovascular con la osmorregulación durante la exposición al calor, la deshidratación o el ejercicio. El aumento de la osmolalidad tiene un efecto sobre las respuestas termorreguladoras al calor, provocando un aumento en el umbral de temperatura central necesario para la vasodilatación periférica [28], la sudoración [29] y la pérdida de calor por evaporación [13].

Activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La Prostaglandina E_2 (PGE_2) actúa sobre el POA produciendo una elevación de los niveles plasmáticos de Hormona adenocorticotropa (ACTH), al igual que ocurre durante la fiebre inducida por LPS o la exposición al frío. La ACTH estimula a su vez la síntesis de glucocorticoides, que aumentan la disponibilidad de glucosa y la lipólisis, fundamentales para la termogénesis [11].

Efectores conductuales El disconfort emocional relacionado con el calor o el frío es un factor significativo en la motivación de conductas para buscar o crear una temperatura ambiental más confortable.

En los animales, las conductas de termorregulación se desencadenan directamente a través de señales generadas por los termosensores cutáneos, puesto que la piel recibe generalmente la primera señal que indica un cambio en la temperatura ambiental que puede ser perjudicial para mantener la temperatura central.

El hombre, sin embargo, establece durante su desarrollo un repertorio de experiencias, respuestas aprendidas y alternativas para modificar las condiciones ambientales, de modo que existe una serie de señales no relacionadas directamente con la temperatura ambiental que pueden desencadenar conductas dirigidas a mantener la temperatura corporal.

La complejidad de los circuitos neuronales precisos para estructurar y ejecutar incluso las respuestas motoras más sencillas, y el hecho de que no haya ninguna alteración definida de la conducta de la termorregulación impiden una comprensión adecuada de los mecanismos neuronales subyacentes. Estudios en animales han demostrado que incluso tras la lesión de las neuronas del área de integración del POA, gran parte de las conductas termorreguladoras se mantienen intactas [13].

No queda claro si la información sensitiva cutánea que desencadena este tipo de respuestas conductuales es la que se transmite por la vía espinotalamocortical o por la vía espinoparabraquiopreóptica [15].

La regulación del tono vascular de las arterias de la piel Mediante la regulación del flujo sanguíneo cutáneo es posible precisar el intercambio de calor con el ambiente. En

situaciones de exposición a ambientes cálidos aumenta el flujo de sangre a la piel para facilitar la disipación del calor generado por el metabolismo y cuando la temperatura ambiental es fría, disminuye el flujo a la piel y se redistribuye hacia las vísceras para conservar el calor y mantener la temperatura central.

La vía efectora que regula este sistema está formada por neuronas localizadas en el rRPa, que se mantienen inhibidas de forma tónica desde el MPO (inhibición GABAérgica). Cuando se activan, las neuronas del rRPa estimulan a su vez, mediante serotonina (5-HT) y glutamato, a las neuronas simpáticas posganglionares de la médula encargadas de aumentar el tono vascular de las arteriolas de la piel para disminuir el flujo cutáneo y la disipación de calor. Esta vía es activada tanto por señales aferentes, que indican un enfriamiento de la piel, como por la acción de la PGE₂ sobre el MPO [13].

Desde el punto de vista fisiológico, se trata de un sistema de *feedforward* muy sensible y potente para responder a las alteraciones en la temperatura ambiental. Cuando la temperatura ambiental disminuye, la temperatura de la piel cae rápidamente, mientras la temperatura en el cerebro o el recto apenas se modifica, como se ha demostrado en ratones [30]. Esta respuesta rápida es fundamental para evitar los daños que una temperatura por encima o por debajo del rango adecuado pueden suponer sobre el cerebro u otros órganos.

En el hombre, se ha comprobado que esta regulación del tono vascular de la piel está mediada por el sistema nervioso simpático. Parece que la relajación del músculo liso está mediada por acetilcolina dependiente de prostanoïdes locales, aunque también podría jugar un papel la noradrenalina (a través del óxido nítrico) o el neuropéptido Y. La vasodilatación periférica se asocia a una vasoconstricción visceral (esplácnica y renal) mediada por angiotensina, aunque no queda claro si esta respuesta forma parte del sistema termorregulador del POA o es un reflejo secundario a la caída de las resistencias vasculares. También se ha comprobado en primates que, en respuesta al calor, se produce una taquicardia marcada, mediada por una caída en la actividad vagal, que contribuye a mantener el gasto cardíaco.

Termorregulación y fiebre

La fiebre es un aumento en la temperatura corporal que juega un papel significativo en la respuesta de fase aguda desencadenada por pirógenos que se liberan durante la infección. Se piensa que permite establecer un entorno de hipertermia que favorece la organización de la respuesta inmune y reduce la viabilidad de los patógenos.

Los pirógenos actúan sobre los circuitos centrales de regulación de la temperatura, fundamentalmente el área preóptica anterior (POA) del hipotálamo. Los pirógenos exógenos

(fundamentalmente componentes celulares como el LPS, o factores inflamatorios) estimulan la producción de citoquinas como IL-1, que a su vez actúan en el cerebro como pirógenos endógenos. En este proceso, se ha demostrado mediante estudios en ratones [31] que la PGE₂ es el mediador fundamental a nivel central en la aparición de la fiebre.

Por otro lado, se ha comprobado en animales que la inyección intravenosa de LPS provoca la aparición de fiebre en dos fases. Cada una de estas fases está mediada por una PGE₂ de distinto origen.

La fase temprana está mediada por PGE₂ sintetizada en los órganos periféricos. En animales de experimentación se ha objetivado un aumento de la temperatura central unos 40 minutos después de la administración intravenosa de LPS, coincidiendo con la estimulación de la expresión de COX-2 y PGE-sintetasa microsomal en el pulmón y el hígado, pero no en el hipotálamo, y con una elevación de los niveles de PGE₂ en plasma [32].

La fase tardía de la fiebre inducida por LPS está mediada por la producción de PGE₂ en los vasos cerebrales. Ocurre entre una y seis horas después de la inyección intravenosa de LPS. El endotelio de estos vasos responde sintetizando PGE₂ (mediante la inducción de la expresión de las enzimas para la síntesis de PGE₂: fosfolipasa A2, COX-2 y PGE-sintetasa microsomal) en respuesta a citoquinas producidas por las células del sistema inmune o por endotoxinas bacterianas.

El procesamiento a nivel central de las señales mediadas por pirógenos también ha sido estudiado en modelos experimentales. Mediante mapeo con inyecciones de PGE₁ en distintas regiones subcorticales del cerebro, el POA ha sido la única región capaz de producir una respuesta febril. La fiebre inducida por inyección de PGE en el POA se asocia con la generación de respuestas somáticas y simpáticas efectoras: escalofríos, termogénesis en el tejido adiposo pardo y vasoconstricción cutánea, así como una respuesta conductual de búsqueda de calor. Concretamente, los datos disponibles sugieren un modelo en el que, las neuronas del POA que expresan el subtipo EP3 del receptor de PGE (concretamente las neuronas sensibles al calor localizadas en el MPO) mantienen basalmente un estado tónico de inhibición GABAérgica de las neuronas termogénicas del DMH y del rRPa y que, durante la infección, la PGE₂ que se sintetiza a nivel local o sistémico se une a los receptores EP3 y atenúa esta actividad tónica reduciendo los niveles intracelulares de AMPc, lo que provoca la desinhibición de neuronas termogénicas y la activación de los termoelectores para aumentar la producción de calor y disminuir su pérdida, en una respuesta similar a la inducida por el frío, como se ha explicado previamente (ver página 36) [11, 13].

Termometría clínica

Orígenes: Carl A. Wunderlich. Los patrones de fiebre.

En un intento de encontrar la naturaleza precisa de la enfermedad, los médicos han intentado, a lo largo de la historia, identificar signos físicos relevantes. Entre estos, la fiebre siempre ha jugado un papel central. Antes de la invención del termómetro, los médicos empleaban distintos métodos para obtener una aproximación a la temperatura de los enfermos: la apariencia del paciente, la propia percepción que éste tenía de su temperatura corporal y la ‘mano educada’ para determinar el estado febril [33].

Sin embargo, la idea de que la medición precisa de la temperatura corporal podría ser útil para determinar la presencia de enfermedad se desarrolló a lo largo de los siglos XVIII y XIX, y precisaba de avances técnicos (instrumentos capaces de medir de modo preciso la temperatura) y teóricos (comprensión de los mecanismos de regulación de la temperatura corporal) [34].

Aunque se habían publicado algunos trabajos significativos en los años anteriores, el primer estudio detallado de la termometría clínica fue publicado por Carl A. Wunderlich en 1868 (*Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten* [35], primera edición en inglés en 1871 [36]). Wunderlich había comenzado a emplear el termómetro para determinar la temperatura de sus pacientes de forma rutinaria desde quince años antes, inicialmente dos veces al día, y posteriormente, entre 4 y 6 determinaciones diarias en los pacientes con fiebre, y en algunos casos especiales, incluso con más frecuencia, y registraba los datos en unas gráficas que permitían identificar la evolución en el tiempo (ver figura 2). Tras un extenso registro de determinaciones de temperatura en miles de pacientes, su aportación fundamental fue el planteamiento de que la temperatura se mantiene relativamente constante en los individuos sanos, y varía de forma significativa en los enfermos. Estableció, en base a sus datos, que la temperatura media en los individuos sanos era de 37°C, con un rango entre 36.2°C y 37.5°C y una oscilación circadiana con nadir entre las 2:00 y las 8:00 h y cenit entre las 16:00 y las 21:00 h. Además, concluyó que temperaturas por encima de

38°C son siempre ‘sospechosas’ y ‘probablemente febriles’, al considerar ese valor como el límite superior de la normalidad.

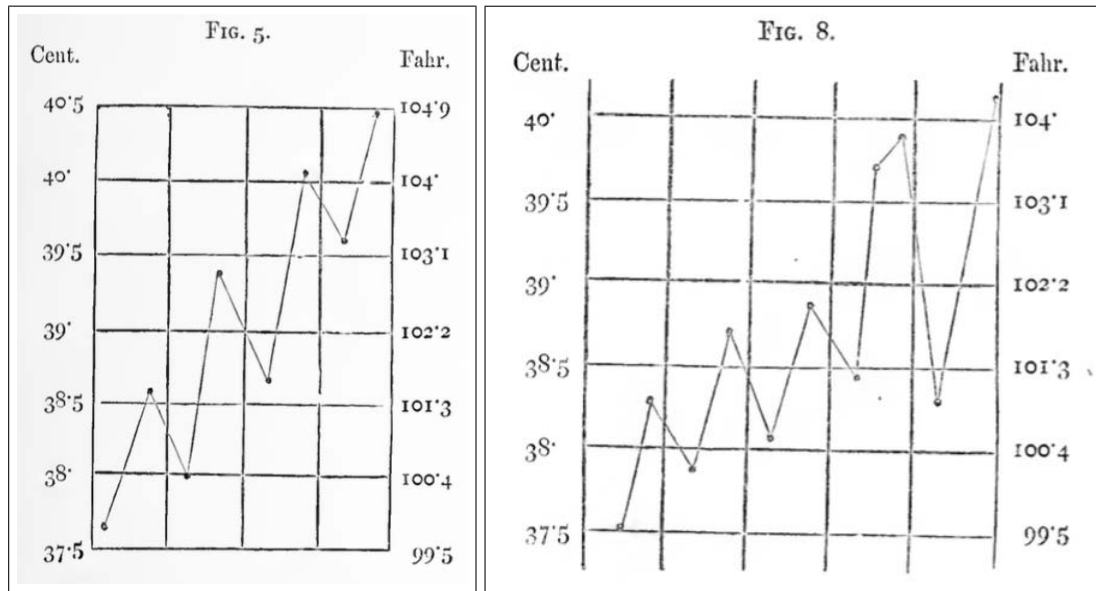


Figura 2: Curvas de temperatura recogidas en el libro de Carl A. Wunderlich, *On the temperature in diseases: a manual of medical thermometry*, que muestran distintas medidas de temperatura separadas habitualmente por varias horas o días. Tomadas de Wunderlich, CA [36].

Al margen de la determinación cuantitativa puntual de la temperatura corporal, durante años se describieron una serie de patrones de fiebre relativamente característicos, basados en las grandes oscilaciones de la temperatura a lo largo de unas horas o unos días, lo que dio lugar al desarrollo de una terminología abundante y habitualmente poco rigurosa, con descripciones como fiebre remitente, intermitente, agitada, sostenida, cuartana, etc. Como ejemplos, la fiebre de Pel-Ebstein en el linfoma, la fiebre recurrente de la borreliosis o la fiebre agitada en la neumonía. Sin embargo, estas categorizaciones son poco sistemáticas y se consideran obsoletas e inapropiadas para el diagnóstico clínico [37, 38].

Limitaciones de los postulados clásicos. P. Mackowiak: la consideración actual de la fiebre.

Posteriormente, estos conceptos apenas fueron contrastados o reevaluados hasta finales del siglo XX. En 1992, Philip Mackowiak publicó un trabajo observacional con los resultados de las termometrías realizadas sobre voluntarios sanos de entre 18 y 40 años que se disponían a participar en varios ensayos clínicos [39]. En total se registraron 700 determinaciones de temperatura oral en 148 individuos (entre una y cuatro determinaciones por persona y día durante los dos días previos a la entrada en el ensayo). La temperatura media fue de $36.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$, con un rango entre 35.6°C y 37.7°C . Por otro lado, observó un patrón de variación diurna, con nadir en torno a las 6:00 h (media de 36.4°C y máximo de 37.2°C) y cenit entre las 16:00 y las 18:00 h (media de 36.9°C y máximo de 37.7°C) y una variabilidad diurna media de 0.5°C . Las mujeres presentaban un temperatura media discretamente mayor que los varones (36.9°C frente a 36.7°C de media). Mackowiak concluyó, en base a estos datos, que la idea de Wunderlich de que la temperatura del organismo se mantiene en un punto fisiológico de 37°C , ampliamente aceptada en la literatura y la práctica médicas hasta ese momento, era incorrecta.

En cuanto a la definición de fiebre, también se había aceptado clásicamente que el límite superior de la normalidad, como había descrito Wunderlich, era 38°C . Sin embargo, los textos de referencia en ese momento empleaban valores distintos para definir la fiebre (entre 37.1 y 38°C). Mackowiak planteaba que, dada la variabilidad interindividual, las diferencias entre regiones del organismo y las oscilaciones a lo largo del día de la temperatura corporal, la aplicación de medias poblacionales a cada individuo no era adecuada. Con sus resultados planteó que, en individuos jóvenes y con determinaciones de temperatura oral, se debía considerar como fiebre una temperatura mayor de 37.2°C a primera hora de la mañana o de 37.7°C por la tarde [39].

En 1994 Mackowiak publicó otro artículo donde hacía referencia a las inconsistencias de los postulados de Wunderlich, a saber: mediciones de temperatura axilar (posteriormente se prefirió la temperatura oral), no descripción de material y métodos, imposibilidad de analizar todos los registros adquiridos sin empleo de tecnología moderna (ordenadores), no disponibilidad de herramientas estadísticas y termómetros poco fiables y sin calibración adecuada [40].

Sin embargo, como se explica a continuación, los hallazgos de Mackowiak y de estudios similares, aunque más sistemáticos y rigurosos que los originales de Wunderlich, siguen siendo poco fiables y no reflejan la importancia de la evolución temporal de la temperatura, obviando su continuidad y limitándose a determinaciones puntuales, con la pérdida de información y de rigor que esto implica.

En cualquier caso, los libros de texto de referencia actuales se basan aún en estos postulados de Mackowiak. La última edición de los Principios de Medicina Interna de Harrison [41] hace referencia al trabajo citado más arriba [39], y concluye que ‘a la luz de estos estudios, una temperatura matutina mayor de 37.2°C o una vespertina mayor de 37.7°C, definen la fiebre’, y mantiene el concepto de ‘set point’ o punto de ajuste hipotalámico tan arraigado en la cultura médica.

La última edición en inglés de los Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas de Mandell incluye un capítulo sobre regulación de la temperatura y patogénesis de la fiebre, escrito por el propio Mackowiak, donde se atiende también a los resultados de sus estudios previos, y hace algunas consideraciones relevantes sobre las determinaciones de temperatura, que se comentan más adelante. Según refiere en el texto *‘en el ámbito clínico, la fiebre se define típicamente como un aumento de la temperatura corporal por encima del rango normal, mediado por pirógenos. A pesar de que esta definición es consistente con la percepción general de la fiebre, ignora el hecho de que un aumento de la temperatura corporal sólo es un componente de una respuesta multifactorial. Esta definición clínica común es además imprecisa porque implica que la temperatura corporal es una entidad única cuando, de hecho, es una mezcla de muchas temperaturas distintas, cada una reflejo de una región del organismo, y cada una con unas variaciones a lo largo del día en respuesta a la actividad habitual y a la influencia de ritmos circadianos endógenos’* [42].

La dificultad de la medida de la temperatura y la fiebre. Perspectivas: monitorización continua de la temperatura.

Lo cierto es que, hasta la actualidad, el desarrollo de la termometría clínica ha aportado poco más que la identificación de los pacientes con fiebre, con las dificultades implícitas de considerar un determinado valor de temperatura como febril. Si la temperatura es ‘normal’ (es decir, se encuentra dentro del rango de temperatura considerado como normal), la medición de la temperatura no ofrece ninguna información relevante. Si supera los límites de este rango, se considera que el paciente tiene fiebre, aunque generalmente no se pueda precisar más sobre el origen de tal elevación de la temperatura. Incluso con este objetivo, no es posible determinar un umbral de temperatura definitorio de fiebre en todos los casos, como ya ha postulado Mackowiak [42], por varios motivos:

- Localización anatómica. No existe una temperatura homogénea que represente la situación térmica del organismo, sino distintas temperaturas en distintas regiones

anatómicas. Generalmente, se acepta que la temperatura en el interior del organismo (temperatura central o del ‘núcleo’) está cuidadosamente regulada para mantenerse dentro de un rango estrecho que asegure el correcto funcionamiento de los procesos celulares, y por tanto, es controlada por los centros termorreguladores. Esta temperatura sería, probablemente, la que se obtiene a nivel de la arteria pulmonar, ya que en ese punto se recoge el flujo sanguíneo de todo el organismo. Por otro lado, la temperatura en la piel (temperatura superficial o periférica) reflejaría el intercambio de calor con el entorno. Sin embargo, incluso con esta diferenciación en compartimentos central y superficial, las determinaciones de temperatura en distintas localizaciones muestran una amplia variabilidad y poca homogeneidad, como se ha demostrado en diversos de estudios [43,44].

En cuanto a la temperatura central, varios estudios han comparado las determinaciones obtenidas en distintas regiones corporales, empleando como referencia el valor obtenido en la arteria pulmonar. Clásicamente, la cavidad oral o la ampolla rectal se han utilizado como aproximaciones adecuadas a este valor, lo que ha sido confirmado en comparaciones directas [43,45]. Sin embargo, estas localizaciones tienen algunos inconvenientes (incomodidad, contaminación, molestias para el paciente, etc.). Por este motivo, y porque permite una aproximación a la temperatura central, la membrana timpánica se ha convertido en una alternativa muy utilizada en el ámbito clínico, mediante el empleo de termómetros óticos de infrarrojos, y en algunos estudios ha ofrecido valores que se correlacionan muy bien con las determinaciones en la arteria pulmonar [42,43,45,46]. En cualquier caso, estas determinaciones tienden a mostrar mayor variabilidad que las obtenidas en otras localizaciones [43–45], e incluso algunos estudios han cuestionado su uso por ser menos fiables que las determinaciones orales o rectales [47,48].

- Variables fisiológicas. Existen numerosos estudios al respecto, que han demostrado oscilaciones de la temperatura en relación con muchas de estas variables, como la edad, el género, el índice de masa corporal o los niveles plasmáticos de distintas hormonas. Algunos de los más relevantes en este sentido son los siguientes:
 - Estudios con sistemas de monitorización continua de la temperatura han demostrado diferencias significativas de temperatura (determinada como temperatura superficial) entre géneros (34.79 °C de mediana para hombres y 35.49 °C para mujeres, con $p = 0.02$) [49].
 - En cuanto a la edad, parece existir un descenso progresivo de la temperatura con la edad. En un estudio donde se obtuvieron determinaciones de temperatura oral de 105 mujeres con edades entre los 61 y los 105 años, se observó

una temperatura media de 36°C, significativamente menor de lo esperado en individuos más jóvenes [50]. En otro estudio con un sistema de monitorización continua, se observó una tendencia a una correlación negativa entre la edad y la temperatura determinada en el conducto auditivo externo (CAE), aunque no alcanzaba la significación estadística ($r = -0.326$, $p = 0.079$) [51].

- En el mismo estudio, se demostró también la existencia de una correlación inversa entre temperatura determinada en el CAE y el índice de masa corporal ($r = -0.454$, $p = 0.012$) [51].
 - También se ha confirmado la existencia de un ritmo circadiano, que ya era apreciable en los estudios clásicos de Wunderlich y posteriormente de Mackowiak: la temperatura en el CAE presenta un ritmo circadiano significativo con baja amplitud (mediana 1.23 % del mesor) y una acrofase vespertina (21:00 h) [51]. En individuos que siguen un ritmo acoplado a las condiciones de luz y oscuridad (despertar a las 7:00 y hora de acostarse, 23:00 h), la temperatura rectal alcanza su mínimo (nadir) tres horas antes de despertarse y su máximo (acrofase) unas 12-14 horas más tarde. Las diferencias entre el nadir y la acrofase (amplitud) pueden alcanzar 1°C, aunque estas oscilaciones dependen de muchos factores [52].
- Oscilaciones en intervalos cortos de tiempo. Los análisis llevados a cabo con equipos Holter que permiten la monitorización continua de la temperatura (a intervalos en torno a un minuto) permiten identificar, a simple vista, oscilaciones importantes de la temperatura central, a veces mayores de 0.5°C en cuestión de pocos minutos.
 - Factores externos:
 - Termómetro. El sistema de medición empleado es un factor claramente determinante en la termometría. En la práctica clínica ha comenzado a extenderse el uso de los termómetros timpánicos por la comodidad y rapidez con la que se obtienen las determinaciones, pero su validez es dudosa, como se ha explicado anteriormente. Los termómetros timpánicos de infrarrojos pueden funcionar en dos modos distintos: uno detecta la energía radiante emitida desde la membrana timpánica y el CAE, procesa la información y muestra un valor que representa la temperatura local (modo no ajustado); el otro muestra una estimación de la temperatura central basada en una comparación con datos obtenidos de estudios previos (modo ajustado). Las determinaciones con los termómetros del primer tipo suelen ser más bajas que las determinaciones simultáneas de temperatura oral, y las realizadas con los del segundo, más altas [46].

-
- Temperatura ambiental. Es el determinante fundamental para la regulación del intercambio de calor del organismo. Por lo tanto, sus oscilaciones pueden influir en las determinaciones de la temperatura corporal -fundamentalmente de la temperatura superficial, ya que la central se mantiene, si el sistema termorregulador funciona, dentro de un rango estrecho-.
 - Actividad física. Un estudio que comparaba la temperatura oral de individuos jóvenes sanos con y sin actividad física habitual demostró que los individuos con más actividad física tenían una temperatura nadir más baja (0.4°C) y una máxima similar, por lo que la amplitud era mayor en los individuos más activos [53].
 - Empleo de fármacos antipiréticos o inmunosupresores. Su influencia es relevante en el ámbito clínico puesto que, por su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas o influir de algún modo sobre la respuesta inmunológica, pueden artefactar la aparición de fiebre en el contexto de una enfermedad infecciosa.

Todos los factores expuestos aquí limitan la fiabilidad y la utilidad clínica de las determinaciones de temperatura realizadas habitualmente en la práctica clínica. De hecho, siendo estrictos, al margen de las elevaciones francas de temperatura acompañadas de síntomas como escalofríos y en el contexto adecuado de sospecha de un proceso infeccioso, las determinaciones de temperatura consideradas como 'febrícula', o que ocurren en pacientes asintomáticos, o que varían ampliamente con distintos termómetros son de difícil interpretación y pueden generar confusión. Además, en ocasiones estos hallazgos pueden llevar a la indicación de pruebas complementarias (técnicas de imagen o de diagnóstico microbiológico) y a la instauración, en ocasiones, de tratamientos antimicrobianos empíricos.

Por todos estos motivos, los Sistemas de monitorización continua de la temperatura (MCT) central y superficial ofrecen ciertas ventajas que permiten superar algunas de las limitaciones de la termometría habitual.

1. Un análisis continuo de la temperatura en el conducto auditivo externo, como aproximación a la temperatura central. Esto permite identificar, en primer lugar, picos febriles que pasan desapercibidos mediante las determinaciones habituales, como ya se ha explicado (página 28), y en segundo lugar, es una aproximación mucho más real a la dinámica de regulación de la temperatura. Como se puede observar en cualquier serie temporal de un registro de monitorización continua de la temperatura (ver figura 3), las oscilaciones de la temperatura en el CAE son muy amplias, a veces de hasta $0.8-1^{\circ}\text{C}$ en intervalos de 30-60 minutos, por lo que las determinaciones

puntuales pueden no reflejar los valores de temperatura en los minutos anteriores o siguientes. Además, cambios en los patrones de las curvas de temperatura pueden ser un indicador precoz de la sepsis en pacientes ingresados en la UCI [54].

2. El registro en paralelo de la temperatura central y la temperatura superficial permite comparar las oscilaciones de ambas, y hacer una aproximación a los procesos de conservación y pérdida de calor a través de la piel, fundamentales en la termorregulación y en la patogenia de la fiebre.
3. Además, el empleo de medidas de complejidad de las series temporales puede aportar, como se explica más adelante, detalles sobre el funcionamiento ‘correcto’ del sistema termorregulador, y podría ayudar a predecir la aparición de la fiebre.

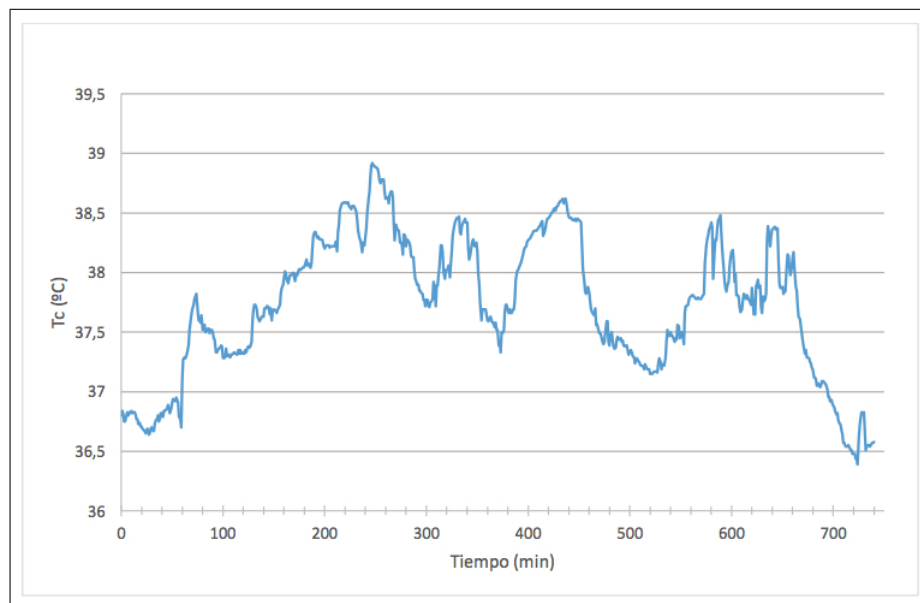


Figura 3: Registro de temperatura obtenido mediante un sistema de monitorización continua.

Recientemente, nuestro grupo ha publicado un artículo de revisión donde se resumen las aplicaciones y los resultados obtenidos en distintas áreas con el dispositivo de monitorización continua empleado en este trabajo [55].

Complejidad y variables fisiológicas

Aspectos teóricos

Los parámetros fisiológicos analizados de forma rutinaria en la práctica clínica son variables continuas reguladas por sistemas precisos que consiguen mantenerlas, en condiciones de normalidad, dentro de márgenes estrechos.

A pesar de esta continuidad, que implica pequeñas oscilaciones en intervalos de tiempo muy cortos, las determinaciones de estos parámetros en la clínica son habitualmente únicas o muy aisladas, muchas veces separadas por intervalos de varias horas o días, y la interpretación de los valores obtenidos se limita a la dicotomización entre normal y anómalo (en todo caso bajo-normal-alto). Como ejemplos, la diferencia entre febril y afebril; glucemia normal, hipoglucemia e hiperglucemia o frecuencia cardíaca ‘normal’, taquicardia y bradicardia, etc.

En este sentido, las técnicas derivadas de la dinámica no lineal y la geometría fractal permiten el análisis de la complejidad de estos parámetros. Lo cierto es que no existe una definición formal de complejidad, pero hay una serie de propiedades dinámicas características de las señales complejas en fisiología [56], que permiten al menos una aproximación a esta idea de complejidad:

No linealidad Las relaciones entre los componentes del sistema no son lineales, de modo que pequeñas perturbaciones pueden producir grandes cambios en el ‘output’.

No estacionalidad Las propiedades estadísticas (media y varianza) de la serie temporal cambian con el tiempo.

Asimetría o irreversibilidad temporal Los sistemas complejos disipan energía puesto que operan en situaciones de no-equilibrio, y presentan una especie de ‘flecha del tiempo’, que no se puede invertir.

Variabilidad multiescala Los sistemas complejos exhiben patrones en el espacio y el tiempo en un amplio rango de escalas. Esta variabilidad temporo-espacial multiescala puede tener una estructura de tipo fractal.

Las determinaciones estadísticas habituales o clásicas para describir una serie de datos permiten conocer aspectos referentes a la variabilidad de las determinaciones dentro de la serie, y se refieren a la varianza de la muestra (desviación estándar, error estándar de la media o coeficiente de variación). En todo caso, pueden detallarse más las características de la serie conociendo los valores mínimos, máximos, cuartiles, etc. Sin embargo, cuando se analizan series temporales, el análisis aislado de la variabilidad no aporta ninguna información sobre la evolución temporal de la serie, con la consiguiente pérdida de información que esto conlleva.

En este sentido, los análisis de complejidad aportan una serie de ventajas respecto a las determinaciones estadísticas de variabilidad ‘clásicas’:

- Los sistemas biológicos complejos se caracterizan por un output altamente elaborado y aparentemente aleatorio. El envejecimiento [57] o las agresiones a estos sistemas habitualmente disminuyen los input o deterioran el procesamiento de estas señales, simplificando de este modo el output generado por el sistema, lo que se suele expresar por una disminución de la (seudo)aleatoriedad y la aparición de patrones regulares (Cheyne-Stokes, temblor, ciclotimia...) [3, 58]. Por lo tanto, estos análisis de complejidad pueden ayudar a identificar información que no es evidente mediante las determinaciones habituales.
- Marcador fisiopatológico temprano. Como se ha demostrado en distintos estudios, la pérdida de complejidad puede suponer, no sólo un indicador de deterioro o pérdida de regulación de un sistema fisiológico, sino que además, puede ayudar a identificar tales alteraciones en una fase precoz, generalmente antes de la aparición de otros marcadores clínicos, bioquímicos o anatomopatológicos [3–7].

Medidas de complejidad

Básicamente, la complejidad de una serie temporal ofrece una idea de la cantidad de información necesaria para describir esa serie. A mayor estructuración interna de la serie, menos información es necesaria para describirla, esto es, menor complejidad. El extremo opuesto es la serie aleatoria (‘ruido blanco’), compuesta de puntos completamente independientes: para describir esta serie es necesario conocer todos los puntos, pues no es

posible extraer ninguna información de su evolución temporal conociendo sólo algunos de ellos [3].

Una cuestión relevante a la hora de analizar la complejidad de una serie temporal, teniendo en cuenta la dificultad de la propia definición del concepto, es cómo medirla de forma adecuada. Existen múltiples estrategias o aproximaciones a esta cuestión [56], pero en la práctica clínica está bien establecido el empleo de las siguientes:

- Técnicas derivadas del análisis de la entropía (Approximate entropy (ApEn), Sample entropy (SampEn)). Concretamente ApEn es un estadístico de regularidad, descrito por Steve Pincus en 1991 que cuantifica la impredecibilidad de las fluctuaciones de una serie temporal [59]. Se trata de medir hasta qué punto, conocidos un número sucesivo m de puntos de una serie, se puede predecir el siguiente punto con un error en un rango r . Por lo tanto, es una medida de la estructura interna de una serie temporal obtenida analizando su predecibilidad. A mayor complejidad (menor predecibilidad), mayor valor de ApEn.
- Detrended Fluctuation Analysis (DFA). Es una medida de la influencia de cada valor de la serie a lo largo de la misma, esto es, de la ‘memoria’ de la serie. Cuánto menor es la influencia de los puntos precedentes en los siguientes (menos ‘memoria’), mayor es la complejidad de la serie. Por lo tanto, los valores de DFA disminuyen a medida que aumenta la complejidad (con un mínimo de 0.5 para series completamente aleatorias). [60]
- Otras técnicas como la Dimensión fractal (DF_c) o el coeficiente de Lyapunov tienen algunos inconvenientes en el ámbito clínico. Exigen series muy largas, son muy sensibles a las determinaciones extremas (‘outliers’) o tienen unos requerimientos muy estrictos de estacionalidad, que frecuentemente las señales biológicas no cumplen.

Aplicaciones clínicas

Los sistemas fisiológicos presentan en condiciones normales, como se ha referido ya, una complejidad no lineal extraordinaria, que se degrada de modo característico con el envejecimiento y en distintas enfermedades, reduciendo la capacidad adaptativa del individuo [61].

Desde hace años, existen múltiples ejemplos en la literatura científica del empleo de estos análisis en el estudio de diversos fenómenos fisiológicos que demuestran su utilidad en la identificación de determinadas enfermedades o situaciones de ‘disregulación’ de algunos procesos biológicos.

Metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 Se ha demostrado que la complejidad del perfil glucémico en pacientes críticos varía de forma significativa entre aquellos que sobreviven y los que fallecen, de forma que la pérdida de complejidad se asocia con una mayor mortalidad [4]. Asimismo, existe una progresiva pérdida de complejidad del perfil glucémico desde individuos sanos a pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, que se observa antes de que se objetive hiperglucemia y que se correlaciona con otros marcadores de progresión de la enfermedad [62, 63]. La homeostasis a largo plazo normal de la glucemia se mantiene gracias a una dinámica de correlación negativa a largo plazo ('long-range correlation') del sistema regulador, que se debilita, se pierde por completo o se convierte en una correlación positiva determinada mediante DFA en pacientes con diabetes [5]. Por otro lado, incrementos en los valores de DFA de las curvas de glucemia reflejan anomalías en el control glucémico de pacientes diabéticos, como se demuestra en comparación con las determinaciones habituales de hemoglobina glicosilada o albúmina glicosilada [64].

Cardiopatías Múltiples estudios han analizado la variabilidad y la complejidad de la frecuencia cardiaca (intervalo entre latidos, o intervalo R-R del electrocardiograma) en pacientes con cardiopatías estructurales (insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, fundamentalmente) [6, 65–69]. En un estudio realizado entre pacientes con disfunción sistólica tras un infarto agudo de miocardio, el exponente *alpha* (un indicador de la correlación a corto plazo de tipo fractal) fue el marcador pronóstico más importante, observándose un aumento de más de 3 veces en el riesgo de muerte a los 4 años en pacientes con valores inferiores a 0.85 [70]. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, se ha objetivado una disminución de la multifractalidad en comparación con individuos sanos [67].

Trastornos del movimiento Se ha demostrado que, en individuos sanos, el ciclo de la zancada fluctúa de un paso a otro de forma relativamente estable, y estas variaciones se correlacionan con las de ciclos ejecutados varios cientos de pasos antes. Esta relación se perpetúa en el tiempo, mostrando una propiedad fractal (medida a través de DFA) . Sin embargo, esta característica del aparato locomotor sano se pierde con el envejecimiento o en trastornos del movimiento como la enfermedad de Huntington, de forma que las fluctuaciones en el ciclo de la zancada se hacen más aleatorias, lo que se objetiva con un descenso del DFA [71].

Enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento Una característica del envejecimiento fisiológico es la pérdida de los mecanismos de adaptación a los cambios del en-

torno. Aunque se ha intentado cuantificar estos procesos, la amplia variabilidad interindividual ha dificultado la labor. En este sentido, la dinámica no lineal ofrece una visión nueva, que ha permitido incluso plantear que el envejecimiento se define por una pérdida de complejidad progresiva de los sistemas fisiológicos, bien por pérdida o deterioro de sus componentes o por un acoplamiento alterado entre los mismos [57].

A raíz de esto, otros estudios han analizado en detalle los cambios en los parámetros de complejidad durante el envejecimiento, y en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, en un estudio de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN), se ha identificado una correlación entre la complejidad estructural del cerebro y la situación cognitiva. Para ello, se recogieron imágenes de RMN cerebral de varios individuos, a los 68 y a los 73 años, y se comparó la complejidad de la estructura cerebral mediante la DF_c de la sustancia blanca, observando que la pérdida de complejidad se asociaba inversamente con la velocidad de procesamiento de la información, el aprendizaje auditivo-verbal y el razonamiento [72]. Otros trabajos, analizando la dimensión de correlación (D2) [73] o la complejidad del Lempel-Ziv [74] han comprobado que existe una pérdida de complejidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a ancianos sanos.

Epilepsia Las técnicas derivadas de la dinámica no lineal se han empleado para el análisis de los registros de electroencefalograma (EEG) en pacientes con epilepsia, con la intención de encontrar características de la actividad cerebral patológica que pudiera ayudar a entender los mecanismos subyacentes. Además, algunos estudios han permitido, mediante este tipo de análisis, predecir la aparición de crisis comiciales en pacientes epilépticos. Concretamente, se ha demostrado que la complejidad del EEG (analizada mediante la dimensión de correlación, D2), disminuye aproximadamente unos 25 minutos antes de una crisis [7]. En otro estudio, se pudieron identificar cambios en la dinámica del EEG antes del 83 % de las crisis comiciales observadas, con unos 7 minutos de antelación respecto al comienzo de las crisis [75].

Endocrinopatías Habitualmente, la secreción hormonal está estrechamente regulada por diversos mecanismos de control (feedback), lo que produce unos patrones relativamente regulares. La secreción de distintas hormonas ha sido estudiada mediante técnicas de análisis de complejidad (fundamentalmente ApEn), y se ha demostrado que en distintas enfermedades la secreción hormonal se hace más irregular, por ejemplo en tumores secretores que funcionan de forma autónoma, probablemente por una pérdida de los mecanismos de control [76–78].

Temperatura En lo referente a los análisis de complejidad de la temperatura corporal, se ha demostrado, por ejemplo, que la pérdida de complejidad de la curva de temperatura en pacientes críticos es un marcador de mal pronóstico, reflejando probablemente una incapacidad del organismo para mantener una regulación correcta de distintos sistemas en el contexto de una disfunción orgánica múltiple [3, 79].

Paciente crítico El paciente crítico se caracteriza por una situación de fracaso multi-orgánico, independientemente de la causa subyacente. En esta situación, los diferentes sistemas fisiológicos pueden ‘desacoplarse’ perdiendo sus conexiones, deteriorándose así el control fino de cada sistema, lo que se manifiesta como una pérdida de complejidad [80]. Diversos estudios han encontrado resultados que concuerdan con esta idea, analizando los resultados o ‘outputs’ de distintos sistemas como la frecuencia cardíaca, la glucemia o la temperatura [3, 4, 79, 81].

Análisis estadístico multivariante

Un aspecto fundamental de este trabajo es el desarrollo de modelos estadísticos de predicción de la fiebre. Para ello, se han empleado dos técnicas de análisis multivariante: el análisis discriminante y la regresión logística. En este apartado se revisan los aspectos teóricos fundamentales de ambas técnicas.

Análisis discriminante

El análisis discriminante pretende la obtención de un valor teórico a través de la combinación lineal de dos o más variables independientes (que deben ser cuantitativas), que discrimine entre los grupos definidos por la variable dependiente (que debe ser categórica). La discriminación se obtiene de la ponderación del valor teórico para cada variable independiente de forma que se maximice la varianza entre grupos frente a la varianza intra-grupos. La función discriminante toma la siguiente forma:

$$D = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (1)$$

Donde:

D variable dependiente que toma el valor del análisis discriminante

β_0 constante

β_k ponderación discriminante para la variable independiente k

X_k variable independiente k

El análisis discriminante multiplica cada variable independiente por su coeficiente de ponderación y suma todos los productos junto con la constante. El resultado es la puntuación D del discriminante para cada observación en el análisis. El promedio de las puntuaciones para un grupo se conoce como el centroide. Existen tantos centroides como grupos clasifica el discriminante. El contraste para la significación del discriminante de dos grupos es una medida entre la distancia de dos centroides, que se calcula comparando las distribuciones de las puntuaciones discriminantes D .

El análisis discriminante es muy sensible a la relación entre el tamaño de la muestra y el número de variables explicativas. En general, se utiliza una relación mínima de 20 observaciones por variable explicativa, aunque en ocasiones es difícil de conseguir. También es importante el tamaño de cada categoría, de forma que el tamaño del grupo menos numeroso debe ser mayor que el número de variables independientes.

Para su aplicación deben cumplirse cuatro condiciones:

1. Normalidad de las variables independientes.
2. Matrices de covarianzas iguales. El hecho de que sean distintas puede empeorar el proceso de clasificación del modelo. Si a este problema se añade un pequeño tamaño muestral, se verá también afectada la significación estadística de la estimación.
3. No multicolinealidad entre variables independientes. La multicolinealidad es un problema generado por la relación de dos o más variables independientes entre sí, que ocurre cuando estas variables toman valores similares o proporcionales, lo que afecta a la estimación de los coeficientes de ponderación de las variables independientes. Cuando existe multicolinealidad, suelen obtenerse modelos muy significativos, y parámetros que no lo son. Para evaluar la presencia de multicolinealidad entre las variables independientes se realizan tres análisis diferentes, y es suficiente que alguno de ellos cumpla las condiciones establecidas, para que se asuma la existencia de multicolinealidad:
 - La matriz de correlaciones, donde los coeficientes de correlación deben ser menores o iguales a $|0,7|$
 - La matriz inversa de correlaciones, donde los coeficientes de la diagonal principal deben ser menores o iguales a 10.
 - El índice de acondicionamiento, que debe ser menor o igual a 10.
4. Linealidad en las relaciones entre las variables.

La estimación del modelo discriminante puede llevarse a cabo de dos formas distintas. La estimación simultánea considera todas las variables independientes simultáneamente sin tener en cuenta la capacidad de clasificar los diferentes grupos. La estimación por etapas introduce las variables independientes de una en una según la capacidad de clasificar en grupos, entrando siempre primero las variables que mejor clasifican.

Una vez desarrollado el modelo, se debe comprobar su nivel de significación, mediante el estadístico lambda de Wilks, y su ajuste global. Finalmente se debe validar el modelo, bien sobre la muestra de análisis, mediante validación cruzada o con nuevas observaciones.

Regresión logística

A diferencia del análisis discriminante, el resultado de la regresión logística no es un valor que identifique alguno de los grupos de la variable dependiente, sino que obtiene directamente la probabilidad de que una observación pertenezca a uno de los grupos. Los dos grupos de la variable dicotómica se separan tomando una puntuación de 0 el primer grupo, y una puntuación de 1 el segundo grupo. Normalmente la puntuación de 0 se otorga a las observaciones en las que no se produce el suceso, y la puntuación de 1 a las observaciones en las que sí se produce el suceso. Esta probabilidad toma valores entre 0 y 1, y cuanto más se acerca la probabilidad al valor de 1 se interpreta que la observación se clasificará en el segundo grupo, mientras que si la probabilidad toma un valor cercano a 0 se interpretará que la observación se clasifica en el primer grupo. El modelo logístico tiene la forma:

$$L_n\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) = f(x) \quad (2)$$

Siendo:

$$f(x) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (3)$$

Donde:

P_i probabilidad de que la observación pertenezca al segundo grupo

β_0 constante

β_k ponderación discriminante para la variable independiente k

X_k variable independiente k

La regresión logística es mucho menos restrictiva en el cumplimiento de sus hipótesis que el análisis discriminante, ya que pueden emplearse variables independientes que no siguen una distribución normal, y no es necesario que las matrices de varianzas-covarianzas sean iguales.

La estimación del modelo logístico se realiza mediante iteraciones de máxima verosimilitud debido a la naturaleza no lineal de la transformación logística.

El siguiente paso, una vez desarrollado el modelo, es el contraste de significación tanto del modelo logístico en si, como de los coeficientes asignados a cada variable independiente. Para ello se emplea la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Posteriormente se debe establecer la probabilidad de corte, que es el valor que clasifica la observación en un grupo u otro. Convencionalmente la probabilidad de corte es de 0,5 siendo las observaciones con una probabilidad $> 0,5$ las que se clasifican de manera cualitativa con valor de 1 y por tanto pertenecen al segundo grupo de la variable dependiente, mientras que las observaciones con una probabilidad $< 0,5$ son las que se clasifican con valor de 0 y por tanto pertenecen al primer grupo de la variable dependiente. El criterio a seguir para la elección de la probabilidad de corte es el de equilibrio en los aciertos de ambos grupos de la variable dependiente, de manera que con una probabilidad P_i el porcentaje de aciertos del modelo logístico para el primer grupo sea igual al del segundo grupo. El empleo de probabilidades de corte más altas o más bajas puede ser conveniente si interesa adaptar el modelo para optimizar la predicción de uno de los dos grupos de la variable dependiente, es decir, aumentar la sensibilidad (umbrales más bajos) o la especificidad (umbrales más altos).

Parte II

OBJETIVOS. HIPÓTESIS OPERATIVA

OBJETIVOS

- Analizar la relación entre complejidad (medida mediante ApEn) y temperatura central, y comparar los resultados en un grupo de individuos sanos y pacientes con fiebre.
- Identificar, mediante un dispositivo de monitorización continua de la temperatura central y periférica, un modelo predictivo que permita anticipar la aparición de un pico febril en un intervalo breve de tiempo (unos 10 a 60 minutos).
- Comparar los resultados del modelo predictivo con la consideración de la fiebre por médicos con experiencia clínica.
- Evaluar el grado de concordancia en la consideración de la fiebre entre dichos expertos.
- Como objetivo secundario se pretende determinar el número de picos febriles identificados mediante la monitorización continua que pasan desapercibidos mediante el registro habitual.

HIPÓTESIS OPERATIVA

- La aparición de la fiebre debería implicar una alteración en los mecanismos de regulación de la temperatura corporal, lo que se manifestaría como una pérdida de complejidad, con la consiguiente caída en el valor de ApEn.
- La determinación de perfiles de temperatura central y periférica mediante monitorización continua permitiría prever la aparición de fiebre antes de que se objetive mediante las determinaciones habituales.
- Los modelos de predicción de la fiebre deberían mostrar una precisión adecuada en comparación con la valoración por expertos.
- La imprecisión del concepto de fiebre puede implicar que exista una discrepancia significativa intra e inter-experto a la hora de la interpretación de la fiebre.
- La monitorización continua de la temperatura permitiría identificar picos febriles que pasan desapercibidos mediante las determinaciones habituales.

Parte III

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos. Registros de temperatura

Al inicio de este trabajo se disponía de una serie de registros de temperatura corporal pertenecientes a dos grupos de individuos:

Serie de individuos sanos Estas termometrías se recogieron entre Octubre y Diciembre de 2007. Fueron las primeras series recogidas por nuestro grupo de trabajo con este dispositivo. Se trata de treinta voluntarios sanos, tres mujeres y tres hombres por cada década entre los 20 y los 70 años. Los participantes debían evitar la ducha y el ejercicio físico extenuante durante el registro, pero podían realizar su actividad física habitual sin ninguna otra restricción. Los resultados del primer análisis de estas termometrías se publicaron en 2009 [51].

Serie inicial de pacientes Esta serie incluye termometrías que fueron recogidas entre pacientes ingresados en las camas de hospitalización del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles, en Madrid, entre Noviembre de 2008 y Octubre de 2010. Debían haber presentado una determinación de temperatura ≥ 38 °C a lo largo del día previo a la monitorización. Se excluyeron pacientes menores de 18 años o mayores de 85 y aquellos que hubieran permanecido ingresados durante más de una semana. Por otro lado, se llevó a cabo un registro de la temperatura mediante un termómetro timpánico de infrarrojos (*GeniusTM 2 Tympanic Thermometer*; Covidien, Mansfield, MA), con entre dos y cuatro determinaciones diarias de rutina, y siempre que se considerase oportuno.

Se consideraba un pico febril siempre que la temperatura obtenida mediante la toma habitual fuera ≥ 38 °C. Para la serie temporal registrada con el dispositivo, se consideraba un pico cada vez que la temperatura central era ≥ 38 °C, con al menos una determinación < 37.5 °C en los 30 minutos previos.

Los resultados del primer análisis de estos registros fueron publicados en 2011 [8].

Estas termometrías se utilizaron para el desarrollo de los distintos modelos de predicción de la fiebre, como se explica más adelante.

Posteriormente se recogieron registros de temperatura de otra serie de pacientes para la validación de los modelos, cuyas características se describen a continuación.

Serie de validación Esta serie incluye pacientes con características clínicas similares a los de la serie original. Se incluyeron pacientes de entre 18 y 85 años, ingresados en el Servicio de Medicina Interna o la Unidad de Enfermedades Infecciosas o en áreas de preingreso hospitalario (Observación - Urgencias o Unidad de Alta Resolución), que hubieran presentado una determinación por termometría habitual $> 37.5^{\circ}\text{C}$ en las 24 horas previas. La inclusión de pacientes tuvo lugar entre los meses de Mayo y Julio de 2013. En todos los casos se realizaba también un registro de temperatura estándar mediante el termómetro timpánico de infrarrojos *GeniusTM 2 Tympanic Thermometer*.

En todos los casos, el registro se realizaba mediante la misma técnica. Tras realizar una otoscopia para comprobar la integridad de la membrana timpánica, se colocaba una sonda óptica de temperatura (*Mon-a-Therm Tympanic Temperature Probe*, Mallinckrodt) en el conducto auditivo externo. Al mismo tiempo, se colocaba una sonda cutánea de temperatura (*Mono-a-Therm Skin Temperature Probe*, Mallinckrodt) en la cara anterior del antebrazo. Ambas sondas se conectaban al dispositivo de monitorización, como se explica en la siguiente sección. El dispositivo se configuraba para realizar una determinación de temperatura central y periférica por minuto, e inicialmente se pretendía realizar una monitorización continua durante al menos 24 horas. En algunos casos se mantuvo el registro durante períodos más largos (hasta 28 o 30 horas) si no existía ninguna incidencia, y en otros se retiraba antes de lo previsto si se estaban produciendo desconexiones frecuentes o el registro presentaba artefactos significativos. En cualquier caso, antes de realizar cualquier análisis de los registros obtenidos, se procedía a revisar las gráficas obtenidas para comprobar que no existían alteraciones relevantes.

Todos los individuos participantes fueron informados previamente a su inclusión en el estudio, y otorgaron su consentimiento por escrito. El trabajo fue aprobado en sus distintas fases por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Móstoles, en Madrid.

Características técnicas del dispositivo

Thercom®

El dispositivo *Thercom*® es un termómetro de medición continua, propiedad de la empresa *InnovaTec Sensorización y Comunicación S.L.* Sus características técnicas básicas son las siguientes, según se indica en el manual del usuario del equipo [82]:

- Batería de litio 3,7V con una autonomía de entre 48 y 168 horas midiendo en tiempo real, dependiendo de la frecuencia de muestreo. La batería se recarga por USB en 60 minutos.
- Precisión de la medida de temperatura $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, aunque depende del sensor que se emplee.
- Resolución de la medida de temperatura $\pm 0,01^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia de muestreo seleccionable entre 30 segundos y 15 minutos a intervalos de 30 segundos.
- 4 canales de toma de datos. Cada uno de los canales puede tomar una medida independiente.
- Comunicación a PC mediante USB o Bluetooth®.
- Tamaño del dispositivo 28x66x66 mm.
- Peso del dispositivo 83 g.
- Rango máximo de medida de temperatura entre $-10,0^{\circ}\text{C}$ y $50,0^{\circ}\text{C}$.
- Sensores de temperatura YSI-400 e YSI-700, ambos con conexión hembra compatibles a *Thercom*®.

-
- Memoria interna de almacenamiento de datos para 6527 lecturas (acelerómetro y 4 canales). Útil si se corta la comunicación por Bluetooth® , ya que los datos se almacenan en la memoria interna y se transmiten al reanudarse la comunicación.
 - Permite la configuración de alarmas visuales, así como el aviso por envío de SMS o correo electrónico. El umbral de la alarma puede ser por encima o por debajo de límites.
 - El equipo dispone de autocalibración.

Para este trabajo, las determinaciones de temperatura central y periférica se obtienen en paralelo mediante dos sensores, como se ha explicado previamente. Las sondas de registro se conectan a través de un cable a uno de los cuatro canales de toma de datos del dispositivo, tal como se muestra en la figura 4.



Figura 4: Dispositivo de monitorización continua de la temperatura *Thercom*®.

Estos canales registran temperaturas en distintos rangos, concretamente:

Canal A Para registro de temperatura corporal, entre 31.0°C y 42.0°C.

Canal B Para registro de temperatura corporal, entre 31.0°C y 42.0°C.

Canal C Para registro de temperatura ambiental interior, entre 19.0°C y 42.0°C.

Canal D Para registro de temperatura ambiental exterior, entre -11.0°C y 50.0°C

El dispositivo tiene la posibilidad de almacenar los datos obtenidos durante la monitorización, para su exportación posterior a un ordenador, y también permite el envío de los registros en tiempo real, lo que permite analizar los datos simultáneamente en un ordenador con el software adecuado. Este programa muestra los datos obtenidos por el dispositivo (ver figura 5) y permite almacenar las series de temperatura en formato de texto para su procesamiento posterior.

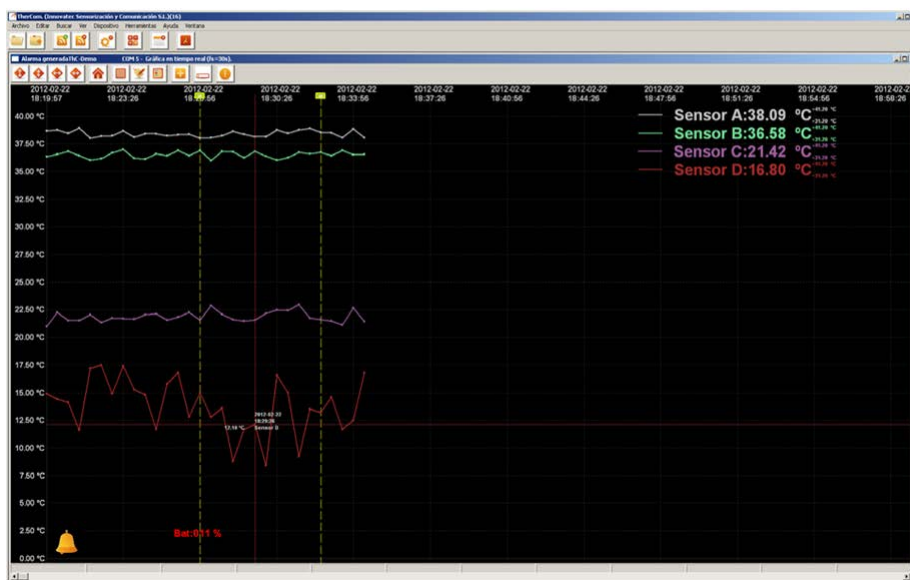


Figura 5: Captura de pantalla del software de *Thercom*[©] que muestra un registro de temperatura en tiempo real.

A continuación se describen los aspectos metodológicos de cada una de las tres partes de que consta este trabajo.

1. Análisis de complejidad (mediante ApEn) de series de temperatura de individuos sanos y pacientes con fiebre.
2. Desarrollo de modelos estadísticos de predicción de la fiebre, validación sobre una serie distinta de pacientes y validación por expertos.
3. Análisis de la concordancia interobservador e intraobservador en la consideración de la fiebre por expertos.

Análisis de complejidad, temperatura y fiebre

La primera parte del trabajo pretende evaluar la relación entre la temperatura central y la complejidad de la termorregulación, a través de ApEn. Para ello, se seleccionaron registros de temperatura de individuos de los tres grupos descritos previamente (individuos sanos, serie inicial y serie de validación).

Aunque este análisis se llevó a cabo después del desarrollo de los modelos predictivos, incluyendo individuos de las tres series descritas previamente, se describe en primer lugar aquí ya que los resultados obtenidos apoyan las hipótesis planteadas en el desarrollo de dichos modelos.

Análisis de complejidad. ApEn

ApEn varía inversamente con la regularidad de una curva. Proporciona información sobre la capacidad de predecir el valor de un punto subsiguiente, conocida una serie de valores sucesivos. Su valor aumenta a medida que los puntos sucesivos son más impredecibles. Por tanto, curvas más complejas (menos predecibles), presentan valores más altos de ApEn. Para su cálculo se precisa establecer tres parámetros:

m Longitud de los vectores de la curva que se van a comparar

r Rango que define dos puntos como similares. Generalmente se emplea un valor de 0.15 a 0.2 veces la desviación estándar.

N Número total de determinaciones consideradas. Por consenso, debe ser $N = 10^m$

Una limitación importante de estas medidas es que los valores de ApEn se ven muy afectados por la correcta recogida de los datos, es decir, las series muy artefactadas por desconexiones de los sensores o cualquier otro motivo no permiten realizar estos análisis. Por este motivo, antes de ejecutar los cálculos de ApEn, se revisaron manualmente los registros de temperatura, y se seleccionaron únicamente los que no presentaban alteraciones significativas. Finalmente, se consideraron válidas 44 series de temperatura, cuyos detalles se exponen en el apartado de resultados y en el anexo I.

Sobre estas series temporales se procedió a realizar tres análisis de ApEn con distintos valores de N , siempre con $m = 1$ y $r = 0,2 * SD$. Los cálculos se realizaron utilizando la librería *Practical Numerical Math Routines* (pracma) para R [83].

- ApEn de la serie completa ($N = 1260$). Puesto que las series tenían distintas longitudes (en torno a 1400 determinaciones, con un rango entre 1330 y 1500), se redujeron a $N = 1260$ (21 horas) para homogeneizar los valores de ApEn.
- ApEn para ventanas de 210 minutos ($N = 210$). Las ventanas de tiempo se solaparon a intervalos de 70 minutos, para un total de 16 intervalos. Puesto que los valores de estos intervalos generalmente no siguen la distribución normal, se calculó la mediana y el rango intercuartílico para cada individuo.
- ApEn para ventanas de 420 minutos ($N = 420$). Se obtuvieron tres intervalos de 420 minutos para cada serie, sin solapamiento. Como en el caso anterior, se calcularon la mediana y el rango intercuartílico para cada serie.

Con el empleo de distintas ventanas temporales para estos cálculos se pretende comprobar si los valores de ApEn resultan muy afectados por la longitud de las series. Dado que la monitorización continua es un proceso con algunas limitaciones técnicas, resultaba interesante averiguar si series más cortas podían proporcionar información válida.

Variables demográficas y clínicas

Para cada individuo, se registraron la edad y la temperatura central máxima (tmax) alcanzada durante la monitorización. En el grupo de pacientes ingresados en el hospital, se registraron también el diagnóstico (infección -bacteriana, vírica, otras-, fiebre tumoral o enfermedades inflamatorias) y una determinación de Proteína C Reactiva (PCR).

Análisis estadístico

En primer lugar, se comprobó si las variables continuas seguían la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables edad, ApEn1260, ApEn210.70 y ApEn420 seguían la distribución normal, mientras que tmax y PCR, no. La homogeneidad de las varianzas entre grupos (es decir, la existencia de homocedasticidad) se comprobó mediante la prueba F de Fisher para dos grupos o mediante la prueba de Fligner-Killeen para más de dos grupos.

Las comparaciones entre dos grupos se realizaron empleando el test de la t de Student para muestras independientes. Las comparaciones entre tres grupos se realizaron mediante la prueba de ANOVA si las variables seguían la distribución normal y existía homocedasticidad, y mediante el test de Kruskal-Wallis en caso contrario.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para comparaciones entre variables continuas que seguían la distribución normal, y la rho de Spearman si no la seguían.

En todos los casos, se consideró que existía significación estadística cuando el valor de la p fue < 0.05 .

La gestión de los datos, los análisis de complejidad, la ejecución de gráficos y modelos de regresión, así como el análisis estadístico de esta parte del trabajo se llevó a cabo en el entorno R para Mac (versión 3.0.3 (2014-03-06)) [84].

Desarrollo de modelos estadísticos de predicción de la fiebre

En primer lugar se analizaron las termometrías de la serie inicial de pacientes. Se procedió a la revisión manual de cada serie, para eliminar aquellas con desconexiones o alteraciones del registro que las inutilizaran para su análisis posterior. Como ya se ha comentado, es fundamental para el análisis de los parámetros de complejidad la continuidad de toda la serie temporal; en algunos casos los registros fueron correctos durante varias horas seguidas, por lo que algunas de las series pudieron incluirse parcialmente en el análisis.

Variables

Sobre estas series se identificaron, para cada determinación de temperatura central (tc) y temperatura periférica (tp), una serie de parámetros que se consideraban inicialmente como de relevancia desde el punto de vista de la fisiopatología de la fiebre, y que por tanto podían resultar útiles para su análisis posterior como variables independientes para los modelos predictivos:

Temperatura central ('tc') Determinación puntual de la temperatura en el conducto auditivo externo (una determinación por minuto), como subrogada de la temperatura central. Intuitivamente, la determinación de la temperatura central es un factor clave para intentar predecir la aparición de la fiebre, de forma que la elevación progresiva y sostenida por encima de 37°C permite prever la proximidad de un pico febril.

Temperatura periférica ('tp') Determinación puntual de la temperatura periférica en la cara anterior del antebrazo (una determinación por minuto). Aunque, como ya se ha referido, la tp depende fundamentalmente de la temperatura ambiental y no es

homogénea en toda la superficie corporal, su determinación permite calcular el gradiente con la temperatura central y obtener una aproximación al grado de disipación de calor, fundamental en la termorregulación y la fiebre.

Gradiente entre temperatura central y periférica ('grad') Diferencia entre cada determinación puntual de temperatura central y periférica (t_c , t_p). Desde el punto de vista fisiopatológico, la aparición de la fiebre se acompaña generalmente de un aumento del gradiente entre la temperatura central y la periférica (reflejando un estado de vasoconstricción cutánea para aumentar la temperatura central).

Gradiente medio ('grad.tot') Media del gradiente entre t_c y t_p en los 60 minutos previos.

Correlación t_c - t_p ('corcp.tot') Media del coeficiente de correlación entre t_c y t_p en los últimos 60 minutos.

Correlación t_c -grad ('coreg.tot') Media del coeficiente de correlación entre t_c y grad en los 60 minutos anteriores.

'Gradiente de correlación' ('grad.cor') Diferencia entre el valor de corcp.tot en el minuto n y corcp.tot en el minuto $n - 30$. Aparentemente, se identificaba antes de la fiebre una caída brusca en corcp, que se podía determinar mediante la diferencia entre valores separados por unos 30 minutos, no sólo como la media en los últimos 60 minutos (corcp.tot).

ApEn de t_c , t_p , grad ('apenc.t', 'apenp.t', 'apengt') Como parámetros de complejidad, interesaba introducir su cálculo con la hipótesis de que la fiebre supone un estado de pérdida de la regulación fina del control de la temperatura, por lo que era de esperar una caída en los valores de ApEn de t_c y t_p (y posiblemente también del gradiente). Para este análisis de ApEn se utilizó $N = 120$, $m = 1$ y $r = 0,2 * SD$.

Cross-ApEn t_c - t_p ('CA') Se trata de un parámetro relacionado con ApEn, y actúa como una medida del grado de previsibilidad de la temperatura periférica en función de la temperatura central. Al igual que para los cálculos de ApEn, se emplearon los valores $N = 120$, $m = 1$ y $r = 0,2 * SD$.

Todos los cálculos se llevaron a cabo en el entorno de computación R [84].

Por último, se generó una variable cualitativa dicotómica ('señal'), para identificar los minutos previos a la aparición de un pico febril. Para ello se concedía a cada determinación puntual de temperatura un valor arbitrario de 0, y a las determinaciones de los 60 minutos previos a la aparición de un pico febril, un valor de 1. La codificación de esta variable se

muestra en la figura 6. De este modo, en el análisis multivariante posterior se intentaría encontrar como se combinaban los valores de las variables independientes para obtener una probabilidad estimada de que apareciera un pico febril en esos minutos (señalizados con 1).

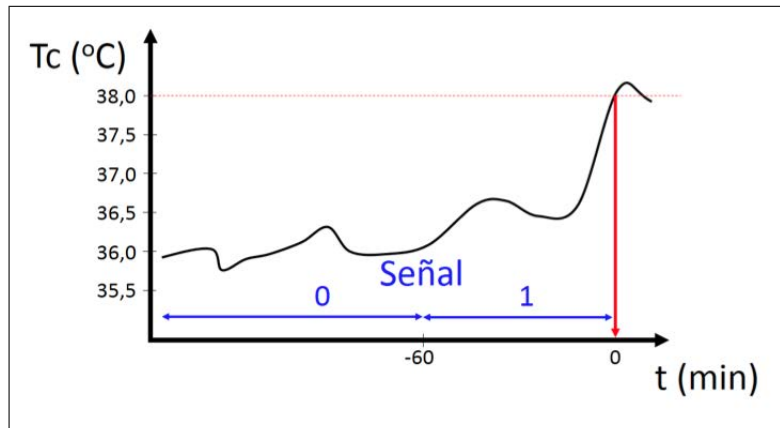


Figura 6: Codificación de la variable dependiente ‘señal’, en función de la presencia de una determinación de temperatura central $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

También se concretaron otros parámetros para la interpretación estandarizada de los datos generados por el modelo predictivo:

- Pico febril: se consideraba un pico febril la aparición de una determinación de $\geq 38^{\circ}\text{C}$, siempre que en los sesenta minutos previos no existiera ninguna determinación $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y hubiera, al menos una determinación $< 37,5^{\circ}\text{C}$, para separar aquellas determinaciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ muy cercanas, que podrían considerarse como el mismo pico.
- Regiones no analizables: los 120 minutos posteriores a una determinación de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no se consideraban para su análisis, ya que se asume que existe un período de difusión de calor para disminuir la temperatura central, por lo que las oscilaciones de t_c , t_p , grad y las otras variables analizadas están de algún modo artefactadas en ese intervalo.

Modelos de predicción de la fiebre

En este punto, se desarrollaron varios modelos discriminantes y logísticos para predecir el comportamiento de la variable ‘señal’ en función de las variables independientes descritas, es decir, la probabilidad de encontrarse en los minutos previos a un pico febril.

En primer lugar, las variables explicativas fueron analizadas para comprobar que cumplían las condiciones necesarias para la aplicación de estas técnicas de análisis multivariante.

- Normalidad: se comprobó que las variables independientes no tenían una distribución normal, incluso modificándolas con logaritmos neperianos. Posiblemente esto se debe a que las series están sesgadas tras los picos febriles, lo que dificulta enormemente que las variables sean realmente normales. En cualquier caso, existen trabajos que sugieren que se puede aplicar al análisis discriminante a pesar de que las variables explicativas no sigan la distribución normal, siempre que el ajuste del modelo sea adecuado [85].
- Matriz de covarianzas. Mediante la prueba M de Box se comprobó que la matriz de covarianzas no es igual, lo que puede afectar negativamente a la estimación de los modelos discriminantes.
- Multicolinealidad. Se comprobó que existía un problema de multicolinealidad que obligó a eliminar la variable ‘tp’ por su alta correlación con otras variables. Entre las variables ‘grad’ y ‘grad.tot’ existía un problema de multicolinealidad de relaciones por parejas. Este conflicto se resolvió eliminando la variable ‘grad’, puesto que generaba un modelo que explica un porcentaje menor de la variable dependiente (menor coeficiente R^2).

Los modelos de análisis discriminante se desarrollaron siguiendo un procedimiento de introducción de variables por etapas. En este proceso, se emplea el estadístico lambda de Wilks, que ofrece información sobre la capacidad predictiva de cada variable, de forma que las variables con más capacidad predictiva entran en el modelo en primer lugar.

Para el desarrollo de los modelos logísticos también se siguió un proceso de introducción de variables por etapas. La significación de los modelos logísticos desarrollados se calculó mediante el test de Hosmer y Lemeshow.

Para evaluar la capacidad predictiva de los modelos se comparaban los valores de la variable señal para cada punto de las series originales con los resultados ofrecidos por los modelos, es decir, si el modelo indicaba como ‘0’ los puntos alejados más de 60 minutos

de un pico febril, y como '1' los puntos que estaban a menos de 60 minutos de un pico febril. A continuación se muestra un ejemplo de cómo se cuantifican estos valores, con una serie de temperatura incluida en el análisis (figura 7).

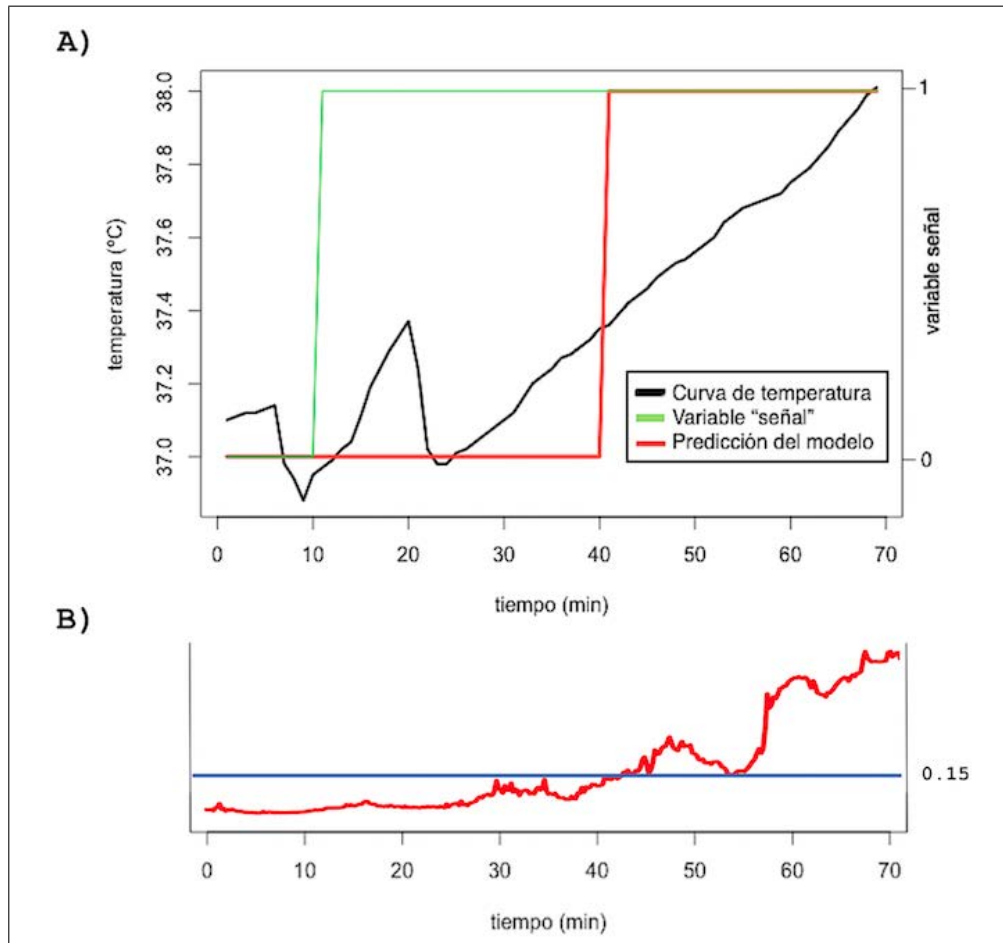


Figura 7: Predicción mediante el modelo logístico. A) La línea verde (variable señal) toma valor 1 durante los 60 minutos previos a la fiebre. En este caso, el modelo predictivo identifica los 30 minutos antes a la fiebre. B) Valor del análisis logístico en cada minuto, entre 0 y 1; la línea azul representa el umbral de 0.15. Los valores por encima del umbral se consideran como positivos.

Un problema a la hora de evaluar la precisión global de los modelos se debe a la difícil interpretación de los valores de sensibilidad y especificidad cuando se considera cada punto de la serie de forma independiente, y se considera si el modelo acierta o no para cada

valor de temperatura. Como se discutirá más adelante, la valoración de la sensibilidad está limitada porque sólo se tienen en cuenta como positivos los puntos en que la variable señal toma el valor 1 (es decir, los 60 minutos previos al pico febril), y el modelo puede acertar únicamente en los 10 o 20 minutos finales, por lo que los anteriores se considerarían falsos negativos. En cuanto a la especificidad, el problema es el inverso: existe un elevado número de valores de 0 para la variable señal, por lo que los pronósticos puntuales erróneos del modelo como 1 tienen poco peso sobre el total de determinaciones.

El siguiente paso en el desarrollo de los modelos fue un análisis de validación cruzada de cada modelo, que pretende comprobar su robustez. Para llevarlo a cabo, se extraen cierto número de datos de cálculo del modelo al azar, y después se comprueba el comportamiento del modelo con los datos eliminados. En concreto se hicieron tres pruebas, eliminando el 25, 50, y 75 % de los datos, y en todos los casos los modelos se mantienen robustos. Siempre se obtienen los mismos coeficientes, y el resultado de aciertos también es el mismo.

Serie de validación

A continuación se recogió una serie de validación (descrita más arriba), con intención de comprobar si los modelos mantenían su capacidad predictiva sobre una muestra distinta a la que se había empleado para su cálculo, esto es, si tenían validez externa. Los criterios de inclusión de los pacientes en esta serie fueron similares a los de la serie original, sin tener en cuenta la posibilidad de que la fiebre fuera de origen infeccioso o de otra causa (tumoral, por fármacos, etc.), ni tampoco el empleo de fármacos antipiréticos, antimicrobianos, inmunosupresores, u otros.

También se emplearon los mismos criterios para considerar los aciertos y errores de la predicción.

Validación por expertos

Como último paso para la validación de los modelos predictivos, se llevó a cabo un proceso de comparación con la valoración de series de temperatura por médicos con actividad asistencial (expertos).

Los participantes fueron cinco médicos especialistas en Medicina Interna del Hospital de Móstoles, todos ellos con más de diez años de experiencia clínica. Tres de ellos tienen actividad asistencial en una planta de hospitalización general de Medicina Interna, así como

en consultas externas. Los otros dos trabajan en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del mismo hospital.

Para este análisis, se solicitó a los participantes que observaran treinta series de temperatura central de unas 24 horas de duración, las cuales se habían utilizado para el desarrollo de los modelos predictivos, y señalaran sobre las mismas los puntos donde, a su criterio, el paciente presentaba un pico febril. En las series podía haber uno o más picos febriles, o ninguno. Seis series estaban duplicadas, pero los participantes no tenían conocimiento de esta circunstancia.

Como criterio para evaluar las valoraciones de los expertos, se consideró un pico febril cuando al menos tres de los expertos estaban de acuerdo en la existencia del mismo.

Concordancia inter e intraobservador

El proceso de validación por expertos permitió realizar un análisis de concordancia en la interpretación de la fiebre por los médicos participantes. Interesaba comparar el criterio de los distintos expertos, por una parte, y la concordancia de cada experto con sus propias determinaciones. Para esto se llevaron a cabo dos análisis distintos:

1. Para evaluar la concordancia interobservador se determinaron las medias, medianas y coeficientes de variación de cada experto, y se realizaron una técnica de ANOVA y un test LSD (Least Significant Differences) de Fisher sobre las medias y una prueba de Kruskal-Wallis sobre las medianas.
2. Para evaluar la concordancia intraobservador se compararon las respuestas de cada uno de los participantes sobre las seis gráficas repetidas, y se determinó el porcentaje de consistencia de dichas interpretaciones.

El desarrollo de los modelos predictivos, así como el análisis de la serie de validación y la comparación con el criterio de expertos se llevaron a cabo conjuntamente con Pau Miró Martínez y Jorge Jordán Núñez, del Departamento de Estadística e Investigación Operativa Aplicada y Calidad de la Universitat Politècnica de València, quienes han colaborado con los aspectos matemáticos y estadísticos.

Parte IV

RESULTADOS

Relación entre temperatura central y ApEn

Se analizó el valor de ApEn de los registros de temperatura de 44 individuos (23 hombres y 21 mujeres), pertenecientes a los grupos previamente descritos (individuos sanos, serie inicial de pacientes y serie de validación). El resto de las series disponibles se consideraron inadecuadas por presentar alteraciones en el registro que podían invalidar los análisis de complejidad. No hubo diferencias significativas en edad o género entre los individuos incluidos en el análisis y los excluidos.

Para el grupo de individuos sanos, la edad media fue de 42 años (desviación estándar 13.7 años), para el grupo de pacientes con fiebre, 59 años (desviación estándar 13.9) y para el grupo de pacientes sin fiebre 53 años (desviación estándar 14.7), con diferencias significativas en el test de ANOVA ($F_{(2,41)} = 7.217, p = 0.002$). También existen diferencias significativas en el valor de la temperatura máxima (χ^2 de Kruskal-Wallis 35.29, $p < 0.0001$) y para ApEn1260 ($F_{(2,41)} = 15.46, p < 0.0001$).

En la tabla 1 se resumen las características de los individuos incluidos en el análisis (edad, género, valores de temperatura corporal, ApEn1260 y PCR), y los resultados de las comparaciones entre grupos.

En los anexos I y II se detallan las características de los individuos sanos y de los pacientes: edad, resultados de los análisis de ApEn, valores de temperatura, PCR y diagnóstico (en el caso de los pacientes).

Existe una tendencia a la correlación negativa entre la edad y complejidad (coeficiente de Pearson para ApEn1260: -0.287, CI -0.538 to 0.011, $p = 0.059$). Aunque los individuos sanos (con valores más altos de ApEn) eran significativamente más jóvenes que los pacientes, cuando se analiza la relación entre edad y complejidad separando individuos sanos y pacientes, deja de ser significativa.

	Sanos	Pacientes con fiebre	Pacientes sin fiebre	Comparación
N (mujeres)	19 (11)	17 (6)	8 (4)	-
Edad	42 (21-62)	59 (31-81)	53 (22-70)	7.217*
Temp. máxima	36.59 (0.49)	38.73 (0.95)	37.38 (0.39)	35.29*
ApEn1260	0.318 (0.09)	0.163 (0.09)	0.286 (0.05)	15.46*
PCR	-	115 (138)	41.5 (45.5)	-

Tabla 1: Características de los grupos incluidos en el análisis. Se muestran la media y el rango para la edad, la media y la desviación estándar para ApEn1260 y la mediana y el rango intercuartílico para la temperatura máxima y PCR. Se muestra el valor de la F de Snédecor (ANOVA) para la comparación de la edad y ApEn1260 entre grupos y el de la χ^2 de Kruskal-Wallis para la comparación de la temperatura máxima. Todas las comparaciones son estadísticamente significativas.

Complejidad, fiebre y temperatura máxima

Los pacientes con fiebre tuvieron un valor de ApEn1260 significativamente menor que los pacientes sin fiebre (0.163 vs 0.286, *t* de Student: $t(21) = 4.35$, $p = 0.0002$). Las diferencias son también significativas para ApEn420 (0.215 vs. 0.35, $t(16) = 3.01$, $p = 0.008$), y están en el límite de la significación estadística para ApEn210.70 (0.242 vs 0.366, $t(10) = 2.22$, $p = 0.05$). Estos resultados se muestran en la tabla 2.

Cuando los pacientes fueron considerados como un grupo, independientemente de la existencia de fiebre, mostraban una complejidad menor que los individuos sanos (ApEn1260 0.202 vs. 0.318, $t(40) = -3.98$, $p = 0.0002$). Estas diferencias son también significativas para ApEn210.70 (0.282 vs. 0.377, $t(42) = -3.001$, $p = 0.004$) y para ApEn420 (0.258 vs. 0.348, $t(39) = 2.34$, $p = 0.02$), como se muestra en la tabla 3.

Las medidas de complejidad muestran una correlación inversa significativa con la t_{max} , para toda la muestra (ρ de Spearman -0.651, $p < 0.00001$ para ApEn1260 y t_{max} , -0.611, $p = 0.00001$ para ApEn210.70 y t_{max} y -0.523, $p = 0.0002$ para ApEn420). Cuando se separan los individuos sanos y los pacientes, la correlación sólo se mantiene para el grupo de pacientes (ρ de Spearman -0.645, $p = 0.0004$ para ApEn1260, también significativa

ApEn	Pacientes con fiebre	Pacientes sin fiebre	t de Student (p)
ApEn1260	0.163	0.286	4.35 (0.0002)
ApEn420	0.215	0.35	3.01 (0.008)
ApEn210.70	0.242	0.366	2.22 (0.05)

Tabla 2: Valores de los distintos análisis de ApEn para los grupos de pacientes con fiebre y sin fiebre, y resultado de la t de Student (entre paréntesis, la significación estadística alcanzada).

ApEn	Pacientes	Sanos	t de Student (p)
ApEn1260	0.202	0.318	-3.98 (0.0002)
ApEn420	0.258	0.348	-2.34 (0.02)
ApEn210.70	0.282	0.377	-3.001 (0.004)

Tabla 3: Valores de los distintos análisis de ApEn para el grupo de pacientes y el grupo de individuos sanos, y resultado de la t de Student (entre paréntesis, la significación estadística alcanzada).

para ApEn210.70 y ApEn420), pero no para los individuos sanos (ρ de Spearman -0.128, $p = 0.6$ para ApEn1260).

Los diferentes parámetros de ApEn muestran una correlación directa significativa entre ellos. El coeficiente de Pearson fue 0.719 (0.536 to 0.837, $p < 0.000001$) para ApEn1260 y ApEn210.70 y 0.798 (0.656 to 0.885, $p < 0.000001$) para ApEn1260 y ApEn420.

Se desarrolló un modelo de regresión lineal para evaluar la relación entre ApEn1260 y t_{max} . Esta relación, así como la línea de regresión y los intervalos de confianza del modelo se muestran en la figura 8.

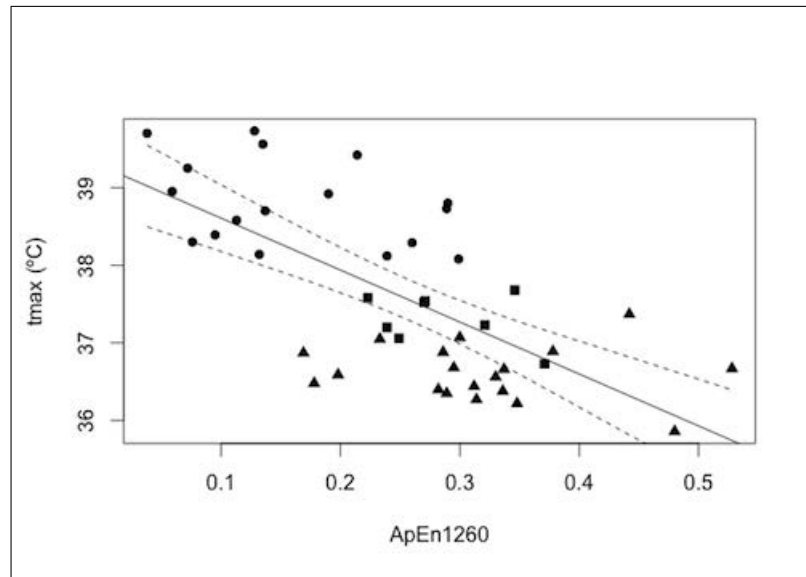


Figura 8: Valores de ApEn1260 y t_{max} para cada individuo incluido en el análisis. Se muestra la línea del modelo de regresión lineal y su intervalo de confianza. (Triángulos: individuos sanos; cuadrados: pacientes afebriles; círculos: pacientes con fiebre.)

Marcadores de inflamación

Se observó una correlación inversa significativa entre ApEn1260 y los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (ρ de Spearman -0.483, $p = 0.01$). La relación no es significativa con ApEn210.70 ni con ApEn420.

Modelos predictivos de la fiebre

En la serie inicial se incluyeron los registros de temperatura de nueve pacientes, seis varones y tres mujeres, con una mediana de edad de 56 años y un rango entre 32 y 81. Se registraron 6 picos de fiebre mediante termometría estándar y 20 picos febriles mediante el sistema de MCT, lo que supone una pérdida de 1.56 picos por paciente y día de monitorización. Las características clínicas de los pacientes y los resultados de la termometría están recogidos en la tabla 4. Como en otras partes del trabajo, se seleccionaron aquellas series que no contenían alteraciones del registro que impidieran realizar los análisis de complejidad y los cálculos de los modelos correctamente.

Id	Edad	Sexo	Temp. máx (°C)	PCR (mg/dL)	Diagnóstico	Picos de fiebre	
						Te	MCT
1	81	M	38.14	115	Neumonía	1	1
2	59	M	38.73	28	Infección por CMV	1	3
3	32	V	39.56	165	Tuberculosis diseminada	0	2
4	63	V	38.92	132	Viriasis	1	3
5	81	M	38.7	58	Pancreatitis aguda	1	4
6	52	V	39.25	227	Fiebre botonosa	1	2
7	47	V	38.3	88	Fiebre tumoral	0	1
8	55	V	38.08	104	Enfermedad de Still	0	2
9	56	V	38.39	208	Pericarditis aguda	1	2
					<i>Total</i>	6	20

Tabla 4: Características clínicas y resultados de las termometrías de los pacientes incluidos en la serie inicial.

De los picos de fiebre identificados mediante MCT, 18 pudieron ser utilizados para el desarrollo de los distintos modelos logísticos y discriminantes. Finalmente se seleccionaron los que presentaban mayor tasa de aciertos en su capacidad predictiva. Estos dos modelos se describen en los siguientes apartados.

Modelo logístico

El modelo logístico definitivo aparece representado en las ecuaciones (4) y (5).

$$P_i = \frac{1}{1 + e^{-\phi}} \quad (4)$$

Siendo el exponente ϕ de la función logit:

$$\begin{aligned} \phi = & -169,373 + 4,529tc - 2,058corcp.tot - 0,721corcg.tot \\ & -1,035grad + 0,815grad.cor + 1,621apenc.t + 1,158apenp.t \end{aligned} \quad (5)$$

Analizando los resultados de la predicción con distintos umbrales, se observó que la capacidad predictiva del modelo se optimizaba con un umbral de 0.15 para la identificación de una señal como positiva. Así, el modelo muestra una capacidad predictiva global del 84.58%. Entre los puntos "preferibles" (es decir, aquellos que corresponden a los 60 minutos previos a los picos febriles), el modelo clasifica correctamente un 84.31% (876 de 1039), y entre los puntos sin fiebre, un 84.61% (6165 de 7286). Los resultados de la clasificación del modelo para cada punto de la serie original se resumen en la tabla 5.

El modelo identifica los picos de fiebre con una anticipación media de 84 minutos (desviación estándar 44 minutos).

Resultados de la clasificación					
		Pronóstico			
		0	1	Total	
Serie original	Recuento	0	6165	1121	7286
		1	163	876	1039
	%	0	84.61	15.39	100
		1	15.69	84.31	100
Porcentaje correcto global					84.58 %

Tabla 5: Tabla de clasificación del modelo logístico para la serie original.

Modelo discriminante

El modelo discriminante definitivo se muestra en la ecuación (6).

$$D = -56,759 + 1,557tc - 0,385grad - 0,834corcp.tot - 0,344corcg.tot + 0,374grad.cor + 0,658apenc.t + 0,422apeng.t \quad (6)$$

Este modelo muestra una capacidad predictiva global del 84.76%, clasificando correctamente 880 puntos de 1039 entre los considerados ‘prefebriles’ (84.70%) y 6176 de 7286 (un 84.77%) de los puntos no ‘prefebriles’. Estos resultados se muestran en la tabla 6.

La anticipación media de este modelo es de 82 minutos, con una desviación estándar de 44 minutos.

Resultados de la clasificación					
		Pronóstico			
		0	1	Total	
Serie original	Recuento	0	6176	1110	7286
		1	159	880	1039
	%	0	84.77	15.23	100
		1	15.30	84.70	100
Porcentaje correcto global					84.76%

Tabla 6: Tabla de clasificación del modelo discriminante para la serie original.

Serie de validación

La serie de validación incluyó 8 pacientes, 6 varones y 2 mujeres, con una mediana de edad de 59 años, y un rango entre 31 y 63. Sus características clínicas están recogidas en la tabla 7. Se registraron 3 picos febriles mediante termometría estándar y 9 mediante el sistema de MCT, lo que supone una pérdida de 0,75 picos por paciente y día de monitorización.

Id	Edad	Sexo	Temp. máx (°C)	PCR (mg/dL)	Diagnóstico	Picos de fiebre	
						Te	MCT
1	63	V	39.73	56	Leishmaniasis visceral	1	2
2	63	M	36.73	72	Lupus eritematoso	0	2
3	31	V	38.12	93	Tuberculosis pulmonar	0	1
4	59	V	38.13	348	Infección urinaria	1	1
5	60	V	37.23	41	Diverticulitis aguda	0	0
6	59	V	38.29	193	Empiema pleural	1	1
7	63	M	38.8	13	Absceso pancreático	0	1
8	51	V	38.47	161	Infección urinaria	0	1
<i>Total</i>						3	9

Tabla 7: Características clínicas y resultados de las termometrías de los pacientes incluidos en la serie de validación.

En la tabla 8 se muestra la tasa de aciertos del modelo logístico sobre la serie de validación. En este caso, el modelo clasifica correctamente el 50.42% de los valores ‘prefebriles’ (238 sobre 472) y el 92.06% de los puntos no ‘prefebriles’ (6457 sobre 7014), para una capacidad predictiva global del 89.43% (6695 de 7486). El modelo sería capaz de anticipar la aparición de la fiebre con una media de 51 minutos y una desviación estándar de 30 minutos.

Resultados de la clasificación					
		Pronóstico			
		0	1	Total	
Serie de validación	Recuento	0	6457	557	7014
		1	234	238	472
	%	0	92.06	7.94	100
		1	49.58	50.42	100
Porcentaje correcto global					89.43%

Tabla 8: Tabla de clasificación del modelo logístico para la serie de validación.

En la tabla 9 se muestran los resultados del modelo discriminante sobre la serie de validación. La tasa global de acierto es del 89.29%, con un 50% para los puntos ‘prefebriles’ (236 de 472) y un 91.93% para los puntos no ‘prefebriles’ (6448 sobre 7014).

Resultados de la clasificación					
		Pronóstico			
		0	1	Total	
Serie de validación	Recuento	0	6448	566	7014
		1	236	236	472
	%	0	91.93	8.07	100
		1	50.00	50.00	100
Porcentaje correcto global					89.29%

Tabla 9: Tabla de clasificación del modelo discriminante para la serie de validación.

Este modelo es capaz de anticipar los picos febriles identificados en la serie de validación con una media de 49 minutos y una desviación estándar de 30 minutos.

En cuanto a la sensibilidad, teniendo en cuenta los picos febriles de forma global, no como determinaciones puntuales, y ampliando el período de identificación hasta los 120 minutos, los modelos serían capaces de prever todos los picos presentes en las series analizadas.

En cuanto a la especificidad, el problema radica en lo que se consideran falsos positivos, puesto que en ocasiones los modelos pueden identificar incorrectamente como ‘prefebriles’ puntos que están claramente alejados de un pico febril. Esto sería relevante si las predicciones de los modelos se emplearan para tomar decisiones en el ámbito clínico, y por tanto tendrán que ser evaluadas en ese sentido. En este trabajo, se llevó a cabo un análisis de validación por expertos, con intención de comprobar la capacidad predictiva de los modelos no en cada determinación puntual de temperatura, sino en cada pico febril, como se explica a continuación.

Validación por expertos

Aunque los resultados de la aplicación de los modelos sobre la serie de validación ofrecen una estimación de la consistencia y la validez externa del modelo, no permiten establecer su capacidad para identificar lo que el médico consideraría un pico febril en la práctica clínica habitual (que en ocasiones no tiene porque estar determinado por un valor de temperatura concreto) ni el valor real de los errores de predicción, esto es, las situaciones en las que el modelo predice un pico febril que no ocurre en los siguientes minutos.

Considerando el criterio de los expertos para la determinación de cada pico de fiebre, se identificaron en total 36 picos en las treinta series analizadas (debía existir acuerdo entre al menos tres de ellos). En dos de las series los expertos no identificaron ningún pico febril.

De los 36 picos identificados por los expertos, tanto el modelo logístico como el discriminante identificaron 35 (97.2%), con una anticipación media de 61.4 minutos (desviación estándar de 46.2 minutos) el primero y 61 minutos el segundo (desviación estándar 45.2).

En las dos series donde los expertos no identificaron ningún pico febril, los modelos predictivos tampoco consideraron la presencia de picos febriles.

Este criterio de validación tiene limitaciones por la propia variabilidad interobservador e intraobservador en la interpretación de las curvas de temperatura, pero ofrece una perspectiva más práctica en el entorno clínico que la valoración puntual expuesta previamente. En el apartado siguiente se ofrecen los resultados de los análisis de la consideración de la fiebre por los expertos participantes.

Consideración de la fiebre por expertos

A continuación se detallan los resultados del análisis de concordancia interobservador e intraobservador de los expertos sobre las series evaluadas.

Concordancia interobservador

En la tabla 10 se muestra un resumen de las detecciones de picos febriles de cada uno de los expertos.

Exp.	Media	SD	CV	Mediana	Error estándar	Mín.	Máx.
1	1	0.74	74.28 %	1	0.136	0	2
2	1.63	1.19	72.77 %	2	0.217	0	4
3	1.6	1.13	70.79 %	1	0.207	0	4
4	1.57	1.1	70.49 %	2	0.202	1	5
5	2.63	1.1	41.7 %	2.5	0.2	1	5

Tabla 10: Resumen de las detecciones de picos febriles de cada experto.

La prueba de ANOVA confirma que existen diferencias significativas en la media de detecciones entre los expertos ($F = 9,21$, $p = 0,000$). La tabla de medias y el test LSD de Fisher muestran que los expertos 2, 3 y 4 tienen un criterio similar entre ellos, y los expertos 1 y 5 muestran criterios distintos. En la figura 9 se muestra una representación gráfica de las medias con intervalos de confianza del 95 % obtenidos mediante el test LSD de Fisher.

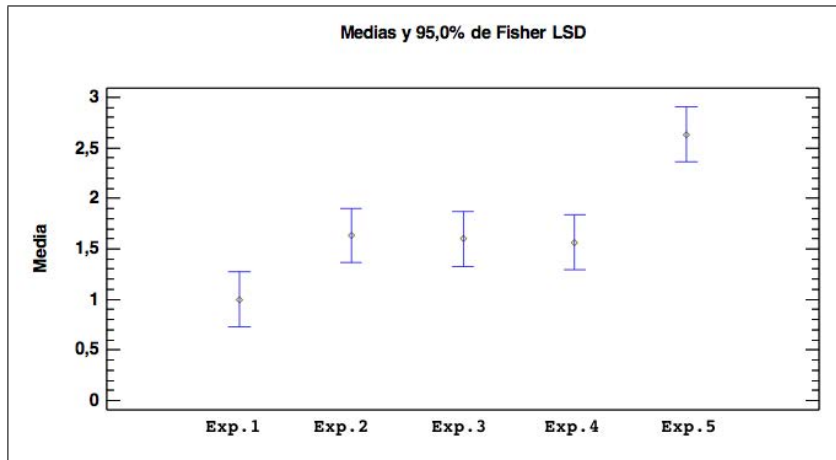


Figura 9: Medias de detección de cada experto, con intervalos de confianza al 95 %.

La prueba de Kruskal-Wallis sobre las medianas de cada experto confirma estas diferencias entre los patrones de identificación de los expertos (estadístico $H = 29,8$, con $p < 0,000001$). Una aproximación gráfica a este resultado se muestra en la figura 10.

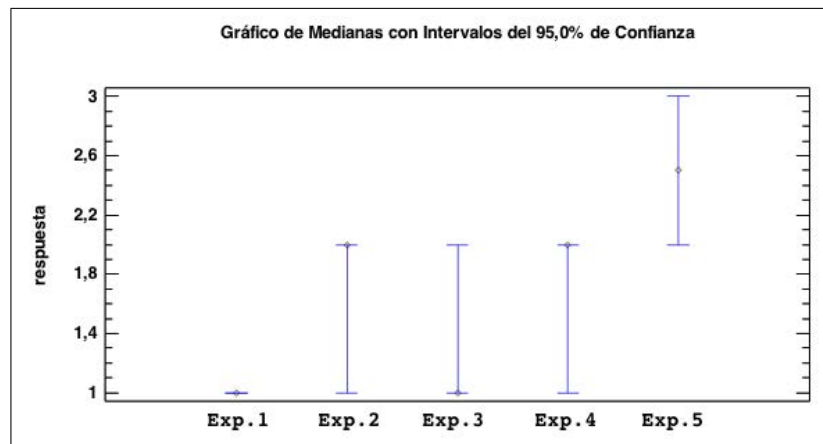


Figura 10: Medianas de detección de cada experto, con intervalos de confianza al 95 %.

Además, se observa que la mayoría de las concordancias se dan entre 3 expertos, con menos de un 20% de concordancia entre los cinco expertos (tabla 11).

Expertos coincidentes	5	4	3
Número coincidencias	17	15	56
Porcentaje	19.3%	17%	63.7%

Tabla 11: Concordancia interobservador.

Concordancia intraobservador

Como ya se ha explicado, seis de las series de temperatura ofrecidas a los expertos estaban repetidas, lo que permitía comparar su grado de consistencia al valorar las mismas en dos momentos distintos. Para este análisis, se compararon las identificaciones de picos febriles en cada una de las seis series en la primera ocasión (*'detecciones'*) con las de la segunda ocasión (*'concordancia'*). Como se muestra en la tabla 12, existe una concordancia entre el 58 y el 71%, con una media del 66.13% y una desviación estándar del 5.44%.

	Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.4	Exp.5
Detecciones	8	13	10	12	17
Concordancia	5	9	7	7	12
Porcentaje de concordancia	62.5%	69.2%	70%	58.3%	70.6%

Tabla 12: Concordancia intraobservador. Las detecciones hacen referencia al número de picos febriles identificados por cada experto entre las seis series originales, y la concordancia, a las identificaciones de las series repetidas que concuerdan con las originales.

Pérdida de picos febriles

Como objetivo secundario de este trabajo, se pretendía valorar si el sistema de monitorización continua de la temperatura permite identificar picos de fiebre que pasan desapercibidos con las determinaciones habituales. En el conjunto de las dos series de pacientes (la serie original y la de validación), se registraron 29 picos de fiebre con el sistema de MCT, y 9 mediante las determinaciones habituales, por lo que 20 picos pasaron desapercibidos con la estrategia común (ver tablas 4 y 7). Teniendo en cuenta que se trata de 16 pacientes con fiebre (uno de ellos no tuvo fiebre con el sistema de MCT, esto supone un promedio de 1.25 picos perdidos por paciente y día de monitorización).

En concreto, en 7 de los 16 pacientes que tuvieron fiebre (un 43.75%), no se identificó ningún pico mediante termometría estándar, por lo que estos pacientes hubieran sido considerados afebriles durante el período de monitorización.

Parte V
DISCUSIÓN

Relación entre ApEn y temperatura corporal

La fiebre es un proceso en el que los mecanismos fisiológicos de la termorregulación se ven afectados por la presencia de pirógenos que estimulan la producción de calor y por tanto, el aumento progresivo de la temperatura corporal. Tal como se planteaba en la hipótesis de este trabajo, era de esperar que, en estas circunstancias, la regulación fina, con subidas y bajadas rápidas, de baja amplitud, característica de la termorregulación fisiológica, desapareciera sustituida por una tendencia progresiva al aumento de la temperatura. Puesto que ApEn permite cuantificar esa tendencia a la ‘impredecibilidad’ (valores más altos de ApEn a mayor complejidad), la fiebre debería acompañarse de una caída en los valores de ApEn.

Efectivamente, se ha demostrado que los individuos sanos tienen una complejidad de la temperatura corporal significativamente mayor que los pacientes, independientemente de la temperatura máxima alcanzada por éstos, lo que sugiere la capacidad de ApEn para discriminar entre ambos grupos. Como ya se ha comprobado en otros trabajos, existe una pérdida de complejidad de la temperatura en pacientes graves, y esa pérdida de complejidad se asocia a un peor pronóstico [79]. Sin embargo, no he encontrado ningún estudio haya intentado correlacionar la pérdida de complejidad con la presencia de fiebre. Este hallazgo puede ofrecer información relevante sobre la termorregulación en estos pacientes, más allá de la existencia de fiebre por encima de un umbral predeterminado.

Debe hacerse una consideración a tener en cuenta a la hora de interpretar estos resultados: la complejidad de las señales fisiológicas depende en gran medida de la información (‘inputs’) que reciben los sistemas. En este caso, los individuos sanos que participaron en el estudio mantuvieron una actividad física prácticamente normal durante el período de monitorización, mientras que los pacientes suelen tener una restricción marcada de la actividad física por la propia enfermedad y el ingreso hospitalario (generalmente con reposo en cama por períodos largos de tiempo, con mínima actividad física). Se podría plantear que esto explica las diferencias encontradas entre estos grupos. No obstante, también se

observan diferencias dentro del grupo de pacientes, cuando estos se separan en febriles y afebriles, lo que sugiere que la pérdida de complejidad identificada realmente refleja el hecho de que la fiebre se acompaña de una alteración de la termorregulación, y que estas diferencias no se justifican únicamente por la restricción de la actividad física.

Otro resultado relevante es el hecho de que la correlación entre ApEn y la temperatura es progresiva, y se observa claramente en todo el grupo de pacientes, sin existir un umbral bien definido, lo que sugiere que, probablemente, el fenómeno de la fiebre no se limita a la identificación de un umbral concreto. Además, entre los individuos sanos, la correlación entre ApEn y temperatura máxima no es tan clara, lo que podría interpretarse como que, en condiciones normales, la complejidad de la termorregulación se mantiene intacta, sin que temperaturas más altas impliquen una pérdida del control fisiológico de la temperatura corporal.

También cabe destacar los resultados obtenidos con determinaciones de ApEn en intervalos más cortos. Aunque los cálculos realizados se basan en medidas de centralidad, es evidente que existe una variabilidad considerable entre los valores obtenidos en distintos intervalos dentro de la misma serie, lo que podría llevar a interpretaciones erróneas. En este sentido, podría plantearse un estudio dirigido a valorar si analizando intervalos de registro cortos (quizás entre 4 y 8 horas), se pueden realizar análisis de complejidad válidos, lo que podría facilitar enormemente su empleo en la práctica clínica rutinaria.

Existe también una correlación significativa entre ApEn y los valores de PCR en pacientes con fiebre. Teniendo en cuenta que se trata de un marcador de inflamación, involucrado en la respuesta inflamatoria sistémica y en la fisiopatología de la fiebre, tal como se explica más adelante, esta relación parece indicar que ambos parámetros reflejan distintos aspectos del mismo proceso.

Por último, cabe señalar que estos hallazgos pueden ofrecer otras aplicaciones de los análisis de complejidad de la temperatura en la práctica clínica. En concreto, si la fiebre se acompaña de una pérdida de complejidad, podría plantearse que la resolución de la causa subyacente (generalmente una patología infecciosa), podría ir acompañada de un aumento progresivo de los valores de ApEn. En este sentido, la monitorización de los valores de ApEn en pacientes ingresados podría tener interés pronóstico, por ejemplo si la normalización de los valores resultara un marcador temprano de respuesta al tratamiento.

Modelos de predicción de la fiebre

En primer lugar, los resultados sugieren la capacidad de los modelos descritos para predecir la aparición de picos febriles, como se había planteado inicialmente. En este sentido, creo que estos modelos son válidos desde el punto de vista clínico, por varios motivos:

1. Aunque inicialmente se desarrollaron intentando predecir la fiebre con unos 60 minutos de antelación, desde el punto de vista clínico un intervalo más amplio podría ser beneficioso (entre 120 y 10 minutos, aproximadamente), permitiendo una anticipación algo mayor, lo que podría repercutir en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Como se ha indicado, con este intervalo los modelos alcanzan una capacidad predictiva del 100%, por lo que parece indudable su utilidad en este sentido.
2. Un aspecto que a primera vista podría interpretarse como negativo es la existencia de falsos positivos, teniendo en cuenta que estos modelos podrían utilizarse en la práctica clínica para tomar muestras para cultivos o instaurar tratamientos antibióticos, por ejemplo. Sin embargo, la relevancia de estos falsos positivos es difícil de valorar con los resultados disponibles. En primer lugar, algunos de ellos se deben al empleo de unos criterios predeterminados y rígidos para el análisis: considerando un pico de fiebre como una determinación de $t_c \geq 38^\circ\text{C}$, algunos de los falsos positivos coinciden con determinaciones de temperatura central en torno a 37.8 o 37.9°C , y en ocasiones en relación con el empleo de antipiréticos. Por lo tanto, creo que los modelos son capaces de reflejar el proceso fisiopatológico subyacente de la fiebre, independientemente de la temperatura alcanzada, y por tanto algunos falsos positivos aparentes podrían no serlo en situaciones reales. De hecho, si realmente los modelos identifican la alteración de la termorregulación que precede a la fiebre y son capaces de prever picos de fiebre que no serían considerados como tal con los 'umbrales' habituales, podrían aportar incluso más información clínica. En cualquier caso, para confirmar esta hipótesis debería plantearse un estudio dirigido.

Por el momento, cabe señalar que seguramente el mejor criterio para comprobar la validez clínica de los modelos predictivos se conseguiría evaluando su capacidad para optimizar el manejo de pacientes con fiebre, por ejemplo anticipando la instauración del tratamiento de la sepsis, mejorando la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos, o minimizando la repercusión de la fiebre sobre el estado clínico de pacientes frágiles o inestables, como se detalla más adelante.

3. Los resultados del análisis sobre la serie de validación y la validación por expertos reafirman la consistencia de los modelos. En primer lugar, en la serie de validación los modelos mantienen una capacidad predictiva comparable a la de la serie original, lo que sugiere su validez externa, y que por tanto, podrían aplicarse a otros pacientes con características clínicas similares. La altísima tasa de acierto de los modelos en comparación con los expertos plantea su utilidad desde una perspectiva más real, no tanto en la valoración estadística de cada determinación puntual de temperatura sino en la interpretación de cada pico febril, lo que parece un factor más relevante en la práctica clínica habitual.

Optimización del modelo

El objetivo principal de esta tesis era desarrollar un modelo estadístico con capacidad predictiva para la fiebre. No se ha encontrado ningún trabajo similar en la literatura médica y por tanto, no es posible comparar los modelos desarrollados aquí con otros, como tampoco es posible precisar por el momento su utilidad real. No obstante, durante la ejecución del proyecto han surgido algunos aspectos que podrían introducirse en análisis posteriores con intención de optimizar estos modelos.

Registro de la temperatura corporal

En cuanto a la medida de la temperatura corporal, como se discute más adelante, la metodología seguida en este trabajo ha planteado problemas relevantes que dificultan la aplicación real de los modelos desarrollados, fundamentalmente debido a que las sondas de temperatura colocadas en el conducto auditivo externo y en la superficie cutánea se desprenden con facilidad. Por tanto, mejorar la obtención de estas medidas facilitaría en gran medida la aplicabilidad de los modelos:

- Por un lado, podrían emplearse sondas de temperatura colocadas de forma invasiva, en la arteria pulmonar o en la vejiga, lo que permitiría obtener medidas de tempera-

tura central más fiables. Sin embargo, esto sólo sería útil en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos en los que se precise de procedimientos como el sondaje vesical o la cateterización de la arteria pulmonar o de la vena cava superior por otros motivos.

- El desarrollo de sondas óticas sin cables y adaptadas a la morfología del conducto auditivo externo también facilitaría el proceso de monitorización.

Parámetros de medida del intercambio de calor

En el apartado sobre fisiología de la termorregulación se hace referencia a la regulación de la vasotonía cutánea en respuesta a cambios en la temperatura ambiental o en el comienzo de la fiebre (véase la página 32) y la posibilidad de registrar estas oscilaciones mediante un sensor cutáneo de temperatura en paralelo con un sensor de temperatura central. En este sentido, los modelos predictivos que se han desarrollado se sirven de una serie de medidas que intentan apreciar estos cambios, fundamentalmente el gradiente entre t_c y t_p , los coeficientes de correlación entre t_c y t_p y entre t_c y el gradiente y el llamado gradiente de correlación (véase página 78). No obstante, existe un parámetro fundamental en este intercambio de calor, que no había sido introducido en el modelo y cuya monitorización en paralelo con los anteriores (t_c y t_p) podría permitir una mejor definición del proceso: la temperatura ambiental.

Indudablemente, si la temperatura ambiental se mantuviese constante durante el proceso de monitorización, este parámetro podría obviarse en el análisis, pero lo cierto es que oscila a lo largo del día y de la noche, en función del tiempo atmosférico o de la climatización del recinto, y lógicamente, esto influye en el proceso de disipación y conservación de calor.

Cómo ya se ha comentado, no se dispone de estudios previos similares en humanos en la literatura, pero si hay estudios sobre termorregulación en animales donde se registra la temperatura central y periférica y también la temperatura ambiental. En este sentido, se ha descrito un Índice de Disipación de Calor (Heat Loss Index, HLI) [32], que se calcula como se muestra en la ecuación (7):

$$HLI = \frac{t_p - t_{amb}}{t_c - t_{amb}} \quad (7)$$

Aunque no se dispone de resultados por el momento, se han comenzado a registrar mediante *TherCom*® series de temperatura que incluyen determinaciones de temperatura

ambiental. En el futuro podría analizarse el valor de la temperatura ambiental, o algún índice similar al HLI que permita aproximar con más precisión el proceso de disipación de calor, lo que podría ayudar a optimizar los modelos predictivos.

Otras variables

- La frecuencia cardíaca, como se ha explicado al principio (ver página 38) es un factor relevante en la regulación de la temperatura, y la fiebre se caracteriza por una tendencia a la taquicardia. Por tanto, este parámetro, que se puede monitorizar de forma no invasiva, podría ser útil para optimizar la predicción de la fiebre.
- Algunos biomarcadores relacionados con la producción de la fiebre, podrían incluirse en los modelos predictivos. La IL-6, por ejemplo, juega un papel fundamental en el proceso fisiopatológico de la fiebre, como se ha demostrado en estudios en animales, donde se comprueba que ratones knockout para esta molécula no desarrollan respuesta febril al administrarles LPS por vía intravenosa [86]. Teniendo en cuenta que la IL-6 estimula la síntesis de la PCR, que se determina habitualmente en los laboratorios de Análisis Clínicos de los hospitales de nuestro entorno, sus niveles plasmáticos podrían ser un factor a incluir en los modelos.

Aspectos técnicos. Limitaciones

Un aspecto importante, que desgraciadamente puede limitar la utilidad del dispositivo *Thercom*[©] e incluso los resultados de este trabajo, tiene que ver con las dificultades técnicas que presenta la monitorización de los pacientes en las condiciones habituales, fundamentalmente la desconexión de la sonda timpánica por tracciones imprevistas del cable o de la sonda cutánea por despegamiento, especialmente cuando el paciente tiene fiebre y sudoración.

La trascendencia de estos inconvenientes es evidente, y de hecho han sido problemas muy relevantes durante el proceso de inclusión de los pacientes en todas las fases del trabajo. Lo cierto es que un gran número de series tuvieron que ser desechadas por presentar múltiples desconexiones de las sondas durante la monitorización, y algunas sólo pudieron analizarse parcialmente (las primeras o las últimas horas de la serie).

Existen varios problemas relevantes en relación con la pérdida total o parcial de los registros:

-
- Por un lado, los modelos predictivos, al incluir un análisis de medidas de complejidad, precisa el registro correcto de toda la serie. Los análisis de complejidad son muy potentes para detallar la evolución de series temporales, pero por este motivo también son muy sensibles a la pérdida de información.
 - Por otro lado, es necesario el registro de varias horas seguidas (al menos 120 minutos) antes de que los modelos puedan comenzar a hacer una predicción sobre la aparición de la fiebre, ya que los cálculos de ApEn y otras medidas de complejidad requieren al menos ese número de observaciones para ofrecer valores estimables. Por este motivo, los resultados obtenidos en el análisis de ApEn en individuos sanos y enfermos en ventanas cortas podría ofrecer una ventaja importante, facilitando la obtención de registros válidos y medidas apropiadas en períodos cortos de tiempo.
 - A pesar de la potencia de los modelos en la predicción de la fiebre, la pérdida de fragmentos o de registros enteros impediría su utilización en situaciones reales.

Utilidad futura del sistema de monitorización continua de la temperatura y de los modelos predictivos

Aunque actualmente los sistemas de MCT tienen poca relevancia en el ámbito clínico, ya que sigue establecida la determinación puntual de la temperatura mediante los termómetros habituales, y la interpretación de los valores obtenidos se sigue limitando a la consideración dicotómica de fiebre o ausencia de fiebre, es de esperar que estos dispositivos tengan en el futuro una utilidad mayor, al menos en pacientes con fiebre o que puedan desarrollar fiebre previsiblemente en las siguientes horas. Además, los modelos predictivos aquí presentados podrían optimizar la atención médica a estos pacientes, por varios motivos:

En primer lugar, la fiebre es un fenómeno costoso desde el punto de vista metabólico, que aumenta la demanda de oxígeno de forma significativa (cada grado centígrado por encima de 37 aumenta el consumo de oxígeno un 13%) [41], y por tanto, en determinados individuos puede tener consecuencias devastadoras, como los ancianos o los pacientes con disfunción cardíaca, respiratoria o del sistema nervioso. Además, en los pacientes con infecciones más graves (sepsis grave o shock séptico), esta bien establecida la importancia del tratamiento precoz, ya que mejora el pronóstico [87]. Por lo tanto, anticiparse a la aparición de la fiebre puede permitir optimizar el manejo de estos pacientes y establecer el tratamiento adecuado lo antes posible.

En segundo lugar, y en relación con lo anterior, la anticipación de la fiebre podría mejorar el diagnóstico de las infecciones. En este sentido, es fundamental el empleo de los hemocultivos, una técnica sencilla y de enorme utilidad, pero con una rentabilidad diagnóstica habitualmente pobre. Desgraciadamente, existen pocos parámetros clínicos fiables que permitan optimizar la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos, especialmente en infecciones que cursan con invasión intermitente de la sangre por patógenos. De hecho, estudios experimentales en animales han demostrado que la sangre suele ser estéril en el momento de la aparición de la fiebre. En concreto, en un estudio publicado en 1954, Bennett y Beeson demostraron que la mayor concentración de microorganismos en la sangre durante la bacteriemia ocurre entre una y dos horas antes de la aparición de fiebre o tiritona, y sugerían que, en pacientes con escalofríos intermitentes, los cultivos se debían obtener durante la hora previa al pico febril esperado [88]. Puesto que no es posible obtener muestras de sangre antes de la aparición de los síntomas, se recomienda la toma de los cultivos tan pronto como éstos aparezcan [89]. En este sentido, encontrar un mecanismo que permitiera anticiparse en unos minutos a la aparición de un pico febril podría ser fundamental para aumentar la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos.

Otro aspecto relevante del empleo de los sistemas de MCT y de los modelos predictivos de la fiebre puede ser su capacidad para identificar patrones de fiebre causados por patologías distintas. Aunque este tipo de clasificaciones se ha intentado previamente, utilizando determinaciones aisladas y representaciones gráficas puntuales, la monitorización continua y el análisis de parámetros de complejidad, de intercambio de calor u otros que pueden aportar información sobre los mecanismos fisiopatológicos, podrían aportar una nueva perspectiva en este ámbito.

Por último, la disponibilidad de un sistema de registro continuo de la temperatura puede ser de gran utilidad en pacientes ambulatorios, como aquellos ingresados en unidades de hospitalización domiciliaria o en pacientes neutropénicos o con alto riesgo de desarrollar infecciones graves tras recibir tratamientos inmunosupresores. La identificación precoz de la fiebre o su predicción mediante los modelos descritos podría mejorar la atención a estos pacientes, por ejemplo, indicándoles la necesidad de acudir al hospital ante la aparición confirmada o esperada de un pico febril.

Consideración sobre el concepto de fiebre

Tras una revisión de la literatura médica, no he conseguido encontrar ningún estudio que haya analizado la consistencia del concepto de la fiebre entre los médicos. Partiendo del hecho de que ni siquiera existe una definición formal de la fiebre en los textos de referencia, como se explica en la introducción de este trabajo (ver página 46), parecía relevante intentar analizar de forma objetiva cómo valoran, distintos médicos, la presencia o ausencia de fiebre observando varias gráficas de temperatura.

Los resultados de las encuestas realizadas demuestran la existencia de una gran discordancia interobservador e intraobservador, lo que parece reflejar que, efectivamente, el concepto de fiebre no es consistente, y los médicos no pueden seguir un criterio uniforme a la hora de interpretar el significado de la elevación de la temperatura corporal evaluando únicamente los valores absolutos.

Aunque debe matizarse que, para este análisis se solicitaba a los médicos participantes que valorasen la presencia de la fiebre sobre gráficas de temperatura, y por tanto en condiciones muy distintas a las de la práctica habitual, las discrepancias observadas son considerables. Es cierto también que se trata de una muestra pequeña, y por lo tanto sería conveniente realizar un estudio dirigido a confirmar estos resultados, sobre una muestra más amplia, con médicos de distintas especialidades, años de experiencia o entorno de trabajo.

Evidentemente, se trata de resultados preliminares, pero estas inconsistencias en la interpretación de la fiebre por expertos reafirman la imposibilidad de establecer un ‘umbral’ concreto, bien definido, y deben hacer replantear el concepto de fiebre en sí mismo. Quizás, la idea dicotómica de la fiebre (febril/afebril) debe ser abandonada, sustituida por una consideración más amplia y detallada de la temperatura corporal, que incluya la monitorización continua, la comprensión de los mecanismos fisiológicos subyacentes, y el empleo de análisis de complejidad, y que tenga en cuenta que la complejidad del proceso no puede reducirse a la determinación puntual de la temperatura.

La termometría clínica actual se basa en postulados establecidos hace casi 25 años, fundamentalmente en los trabajos de Phillip Mackowiak. En su artículo de 1992 [39], se establecen unos umbrales de la temperatura considerada ‘normal’, extrapolándolos de determinaciones puntuales de temperatura de voluntarios sanos. Estos umbrales todavía sirven de referencia en ocasiones, considerando como ‘febres’ las determinaciones que los superan.

Sin embargo, los resultados de esta tesis reafirman los obtenidos en trabajos recientes sobre monitorización continua y análisis de complejidad de la temperatura, y demuestran que la interpretación de la fiebre exige una aproximación mucho más global a la cuestión. Esto, junto al gran desarrollo del conocimiento de los mecanismos de regulación de la temperatura y la fiebre plantean la necesidad de una consideración nueva de la termometría clínica y de los postulados clásicos.

Pérdida de picos febriles

Se ha objetivado una pérdida de picos febriles que pasarían desapercibidos con las determinaciones habituales, similar al descrito en un trabajo previo de nuestro grupo [8], como se ha señalado más arriba (ver página 28). Estos resultados confirman la capacidad de los sistemas de MCT para proporcionar una información más relevante sobre la regulación de la temperatura y la aparición de la fiebre. Aunque en algunas ocasiones los pacientes presentaron fiebre también mediante termometría estándar, en siete casos (más del 40 %) fueron considerados afebriles, lo que agrava aún más la limitación de la estrategia habitual, ya que generalmente la ausencia de fiebre en un paciente con un proceso infeccioso sugiere al médico que el cuadro está remitiendo o que la respuesta al tratamiento está siendo favorable.

En resumen, estos datos demuestran que la termometría clínica requiere la monitorización continua de la temperatura corporal, no sólo por la información que puede aportar sobre el proceso de termorregulación, sino también por la propia identificación apropiada sobre las oscilaciones de la temperatura y la presencia de la fiebre.

Aunque se ha avanzado enormemente desde los trabajos de Carl Wunderlich, con el desarrollo de termómetros precisos, de fácil manejo, y que ofrecen determinaciones prácticamente inmediatas, la valoración correcta de la temperatura corporal debería basarse, como se hace con otras variables fisiológicas, en la monitorización continua.

Parte VI

CONCLUSIONES

-
1. Los pacientes ingresados por síndromes febriles presentan una complejidad de la temperatura significativamente menor que los individuos sanos en la muestra analizada, medida por ApEn, independientemente de la presencia de fiebre durante la monitorización.
 2. Existe una correlación negativa significativa entre complejidad y temperatura corporal entre los pacientes incluidos en el estudio, pero no entre los individuos sanos.
 3. Se han desarrollado dos modelos de análisis multivariante para la predicción de la fiebre, que han demostrado una capacidad predictiva adecuada:
 - El modelo logístico permite predecir la aparición de fiebre, en los pacientes incluidos en la serie original, con una tasa de acierto global del 84.58 %.
 - El modelo discriminante muestra una capacidad predictiva global del 84.76 %.
 4. Ambos modelos tienen una media de anticipación de unos 80 minutos a los picos febriles en la serie inicial.
 5. La validación de estos modelos sobre una serie de registros de temperatura distintos demuestra que mantienen su capacidad predictiva:
 - El modelo logístico presenta una tasa de acierto global del 89.43 % en la serie de validación.
 - El modelo discriminante presenta una tasa de acierto global del 89.29 % en la misma serie.
 6. El tiempo medio de anticipación a los picos febriles de ambos modelos se sitúa en torno a los 50 minutos en la serie de validación.
 7. Cuando se comparan los modelos predictivos con la opinión de expertos, ambos mantienen una capacidad predictiva del 97.2 %.
 8. La consideración de la fiebre por los médicos con experiencia clínica evaluados en este trabajo es altamente inconsistente, con dos resultados muy significativos:
 - La discrepancia interobservador dentro del grupo es muy alta, con una tasa de concordancia global menor del 20 % en las series evaluadas.
 - La tasa de concordancia de cada experto en la valoración de series repetidas es inferior al 70 %, lo que manifiesta una alta variabilidad intraobservador.

-
9. En el conjunto de los pacientes incluidos, se objetivaron 29 picos de fiebre con el sistema de MCT y 9 mediante las determinaciones habituales, lo que supone que 20 picos febriles pasaron desapercibidos, es decir 1.25 picos de fiebre por paciente y día de monitorización, con las determinaciones habituales, en comparación con el sistema de monitorización continua.
 10. Concretamente, en siete casos los pacientes presentaron al menos un pico de fiebre mediante el sistema de MCT, mientras que no se objetivó fiebre mediante las determinaciones habituales.

Parte VII

ANEXOS

ANEXO I

Id	Edad	Sexo	apen1260	apen210	apen420	tmax (°C)
1	21	M	0.528	0.45	0.46	36.67
2	23	M	0.233	0.28	0.18	37.05
3	30	M	0.337	0.31	0.31	36.66
4	32	M	0.169	0.26	0.2	36.87
5	37	M	0.286	0.38	0.34	36.88
6	43	M	0.48	0.54	0.61	35.86
7	45	M	0.378	0.36	0.41	36.89
8	51	M	0.348	0.36	0.28	36.22
9	53	M	0.312	0.31	0.34	36.44
10	60	M	0.314	0.48	0.47	36.27
11	62	M	0.336	0.37	0.35	36.38
12	21	H	0.198	0.29	0.17	36.59
13	28	H	0.178	0.41	0.17	36.48
14	33	H	0.3	0.3	0.27	37.07
15	42	H	0.295	0.36	0.29	36.68
16	45	H	0.289	0.31	0.35	36.35
17	52	H	0.442	0.43	0.4	37.37
18	58	H	0.282	0.4	0.47	36.4
19	59	H	0.33	0.56	0.55	36.56

Tabla 13: Características clínicas, valores de ApEn y temperatura máxima de los individuos sanos en el análisis.

ANEXO II

Id	Edad	Sexo	Diagnóstico	Grupo	apen1260	apen210	apen420	tmax (°C)	PCR (mg/dL)
1	81	M	IB	febril	0.132	0.2	0.12	38.14	115
2	46	H	I	afebril	0.346	0.53	0.41	37.68	69
3	51	H	IB	afebril	0.271	0.28	0.36	37.54	143
4	59	M	IV	febril	0.289	0.3	0.26	38.73	28
5	32	H	IB	febril	0.135	0.24	0.2	39.56	165
6	63	H	IV	febril	0.19	0.26	0.25	38.92	132
7	58	M	IB	febril	0.214	0.34	0.32	39.42	228
8	61	H	IB	afebril	0.249	0.58	0.5	37.06	26
9	81	M	IB	febril	0.137	0.12	0.15	38.7	58
10	69	M	IB	febril	0.059	0.11	0.06	38.95	242
11	52	H	IB	febril	0.072	0.15	0.06	39.25	227
12	70	M	IB	afebril	0.223	0.16	0.18	37.58	42
13	47	H	T	febril	0.076	0.2	0.15	38.3	88
14	22	M	IV	afebril	0.239	0.3	0.29	37.2	3.3
15	55	H	I	febril	0.299	0.42	0.39	38.08	104
16	70	H	IB	febril	0.038	0.13	0.06	39.7	70
17	70	H	IV	febril	0.113	0.13	0.12	38.58	221
18	56	H	IV	febril	0.095	0.36	0.37	38.39	208
19	52	M	IB	afebril	0.27	0.26	0.28	37.52	19
20	63	H	IO	febril	0.128	0.29	0.14	39.73	56
21	60	H	IB	afebril	0.321	0.37	0.41	37.23	41
22	63	M	IB	febril	0.29	0.31	0.34	38.8	13
23	59	H	IB	febril	0.26	0.25	0.32	38.29	193
24	63	M	I	afebril	0.371	0.45	0.37	36.73	72
25	31	H	IB	febril	0.239	0.31	0.35	38.12	93

Tabla 14: Características clínicas, valores de ApEn y biomarcadores de los pacientes incluidos en el análisis. Las abreviaturas corresponden a: infección bacteriana (IB), infección vírica (IV), otras infecciones (IO), fiebre tumoral (T), fiebre de origen inflamatorio (I).

Bibliografía

- [1] Boudoulas H, Schaal SF, Lewis RP, Robinson JL. Superiority of 24-hour outpatient monitoring over multi-stage exercise testing for the evaluation of syncope. *J Electrocardiol.* 1979 Jan;12(1):103–108. PMID: 422911.
- [2] Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension.* 2005 Apr;45(4):499–504. PMID: 15753229.
- [3] Varela M, Churruca J, Gonzalez A, Martin A, Ode J, Galdos P. Temperature curve complexity predicts survival in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug;174(3):290–298. PMID: 16690981.
- [4] Lundelin K, Vigil L, Bua S, Gomez-Mestre I, Honrubia T, Varela M. Differences in complexity of glycemic profile in survivors and nonsurvivors in an intensive care unit: a pilot study. *Crit Care Med.* 2010 Mar;38(3):849–854. PMID: 20068460.
- [5] Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Ando A, Kusaka I, Sato N, et al. Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Dec;291(6):R1638–1643. PMID: 16873556.
- [6] Mäkikallio TH, Seppänen T, Airaksinen KE, Koistinen J, Tulppo MP, Peng CK, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997 Sep;80(6):779–783. PMID: 9315590.
- [7] Elger CE, Lehnertz K. Seizure prediction by non-linear time series analysis of brain electrical activity. *Eur J Neurosci.* 1998 Feb;10(2):786–9.
- [8] Varela M, Ruiz-Esteban R, Martinez-Nicolas A, Cuervo-Arango JA, Barros C, Delgado EG. 'Catching the spike and tracking the flow': Holter-temperature monitoring

-
- in patients admitted in a general internal medicine ward. *Int J Clin Pract.* 2011 Dec;65(12):1283–1288. PMID: 22093535.
- [9] Guyton AC, Hall JE. Capítulo 73. Temperatura corporal, regulación de la temperatura y fiebre. In: *Tratado de Fisiología Médica*, 10 ed. Madrid (España): McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 989 – 1001.
- [10] Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jan;292(1):R37–46. PMID: 17008453.
- [11] Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 Nov;301(5):R1207–1228. PMID: 21900642.
- [12] Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol.* 2008 Jul;93(7):773–797. PMID: 18469069.
- [13] Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci.* 2011;16:74–104. PMID: 21196160.
- [14] Kobayashi S, Okazawa M, Hori A, Matsumura K, Hosokawa H. Paradigm shift in sensory system - Animals do not have sensors. *J Therm Biol.* 2006;31:19–23.
- [15] Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci.* 2008 Jan;11(1):62–71. PMID: 18084288.
- [16] Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol.* 2008 Feb;93(2):177–209. PMID: 17981930.
- [17] Driver J, Noesselt T. Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron.* 2008 Jan;57(1):11–23. PMID: 18184561.
- [18] Wang L, Cardin S, Martínez V, Taché Y, Lloyd KC. Duodenal loading with glucose induces fos expression in rat brain: selective blockade by devazepide. *Am J Physiol.* 1999 Sep;277(3 Pt 2):R667–674. PMID: 10484482.
- [19] Wilson JD, Nicklous DM, Aloyo VJ, Simansky KJ. An orexigenic role for mu-opioid receptors in the lateral parabrachial nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003 Nov;285(5):R1055–1065. PMID: 14557237.

-
- [20] Nakamura K, Matsumura K, Hübschle T, Nakamura Y, Hioki H, Fujiyama F, et al. Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. *J Neurosci*. 2004 Jun;24(23):5370–5380. PMID: 15190110.
- [21] Nakamura K, Morrison SF. Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. *J Physiol (Lond)*. 2011 Jul;589(Pt 14):3641–3658. PMID: 21610139.
- [22] Rathner JA, Madden CJ, Morrison SF. Central pathway for spontaneous and prostaglandin E2-evoked cutaneous vasoconstriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Jul;295(1):R343–354. PMID: 18463193.
- [23] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004 Jan;84(1):277–359. PMID: 14715917.
- [24] Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Aug;293(2):E444–452. PMID: 17473055.
- [25] Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(15):1518–1525. PMID: 19357407.
- [26] van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JMAFL, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(15):1500–1508. PMID: 19357405.
- [27] Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(15):1509–1517. PMID: 19357406.
- [28] Shibasaki M, Aoki K, Morimoto K, Johnson JM, Takamata A. Plasma hyperosmolality elevates the internal temperature threshold for active thermoregulatory vasodilation during heat stress in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Dec;297(6):R1706–1712. PMID: 19812357.
- [29] Takamata A, Mack GW, Gillen CM, Jozsi AC, Nadel ER. Osmoregulatory modulation of thermal sweating in humans: reflex effects of drinking. *Am J Physiol*. 1995 Feb;268(2 Pt 2):R414–422. PMID: 7864236.

-
- [30] Bratincsák A, Palkovits M. Evidence that peripheral rather than intracranial thermal signals induce thermoregulation. *Neuroscience*. 2005;135(2):525–532. PMID: 16125855.
- [31] Ushikubi F, Segi E, Sugimoto Y, Murata T, Matsuoka T, Kobayashi T, et al. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature*. 1998 Sep;395(6699):281–284. PMID: 9751056.
- [32] Steiner AA, Ivanov AI, Serrats J, Hosokawa H, Phayre AN, Robbins JR, et al. Cellular and molecular bases of the initiation of fever. *PLoS Biol*. 2006 Sep;4(9):e284. PMID: 16933973.
- [33] Haller JS. Medical thermometry—a short history. *West J Med*. 1985 Jan;142(1):108–116. PMID: 3883656.
- [34] Dominguez EA, Bar-Sela A, Musher DM. Adoption of thermometry into clinical practice in the United States. *Rev Infect Dis*. 1987 Dec;9(6):1193–1201. PMID: 3321368.
- [35] Wunderlich CA. *Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten*. Leipzig, Alemania: Wingard, O; 1868.
- [36] Wunderlich CA. *On the temperature in diseases: a manual of medical thermometry*. Londres: The New Sydenham Society; 1871.
- [37] Musher DM, Fainstein V, Young EJ, Pruett TL. Fever patterns. Their lack of clinical significance. *Arch Intern Med*. 1979 Nov;139(11):1225–1228. PMID: 574377.
- [38] Mackowiak PA, Durack DT. Chapter 51. Fever of unknown origin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7e*. New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 779–789.
- [39] Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA*. 1992 Sep;268(12):1578–1580. PMID: 1302471.
- [40] Mackowiak PA, Worden G. Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry. *Clin Infect Dis*. 1994 Mar;18(3):458–467. PMID: 8011836.
- [41] Dinarello CA, Porat R. Chapter 16. Fever and Hyperthermia. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. .

-
- [42] Mackowiak PA. Chapter 50. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7e*. New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 765–778.
- [43] Erickson RS, Kirklin SK. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med*. 1993 Oct;21(10):1528–1534. PMID: 8403963.
- [44] Rabinowitz RP, Cookson ST, Wasserman SS, Mackowiak PA. Effects of anatomic site, oral stimulation, and body position on estimates of body temperature. *Arch Intern Med*. 1996 Apr;156(7):777–80.
- [45] Milewski A, Ferguson KL, Terndrup TE. Comparison of pulmonary artery, rectal, and tympanic membrane temperatures in adult intensive care unit patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1991 Apr;30(4 Suppl):13–6; discussion 34–5.
- [46] Klein DG, Mitchell C, Petrincic A, Monroe MK, Oblak M, Ross B, et al. A comparison of pulmonary artery, rectal, and tympanic membrane temperature measurement in the ICU. *Heart Lung*. 1993 Oct;22(5):435–441. PMID: 8226008.
- [47] Hooker EA, Houston H. Screening for fever in an adult emergency department: oral vs tympanic thermometry. *South Med J*. 1996 Feb;89(2):230–4.
- [48] Modell JG, Katholi CR, Kumaramangalam SM, Hudson EC, Graham D. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J*. 1998 Jul;91(7):649–654. PMID: 9671836.
- [49] Varela M, Jimenez L, Fariña R. Complexity analysis of the temperature curve: new information from body temperature. *Eur J Appl Physiol*. 2003 May;89(3-4):230–7.
- [50] Howell TH. Oral temperature range in old age. *Gerontol Clin (Basel)*. 1975;17(3):133–6.
- [51] Varela M, Cuesta D, Madrid JA, Churruca J, Miro P, Ruiz R, et al. Holter monitoring of central and peripheral temperature: possible uses and feasibility study in outpatient settings. *J Clin Monit Comput*. 2009 Aug;23(4):209–16.
- [52] Kelly G. Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Altern Med Rev*. 2006 Dec;11(4):278–93.

-
- [53] Atkinson G, Coldwells A, Reilly T, Waterhouse J. A comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects. *Ergonomics*. 1993;36(1-3):273–81.
- [54] Drewry AM, Fuller BM, Bailey TC, Hotchkiss RS. Body temperature patterns as a predictor of hospital-acquired sepsis in afebrile adult intensive care unit patients: a case-control study. *Crit Care*. 2013;17(5):R200.
- [55] Cuesta-Frau D, Varela-Entrecanales M, Valor-Perez R, Vargas B. Development of a novel scheme for long-term body temperature monitoring: a review of benefits and applications. *J Med Syst*. 2015 Apr;39(4):209.
- [56] Goldberger AL, Moody GB, Costa MD. PhysioNet: the research resource for complex physiologic signals. *Variability vs. Complexity*; 2012 [cited 2014]. Available from: <http://physionet.incor.usp.br/tutorials/cv/>.
- [57] Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992 Apr;267(13):1806–9.
- [58] Goldberger AL. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med*. 1997;40(4):543–61.
- [59] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Mar;88(6):2297–301.
- [60] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82–7.
- [61] Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb;99 Suppl 1:2466–72.
- [62] Churruca J, Vigil L, Luna E, Ruiz-Galiana J, Varela M. The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2008;1:3–11.
- [63] Varela M, Rodriguez C, Vigil L, Cirugeda E, Colas A, Vargas B. Glucose series complexity at the threshold of diabetes. *J Diabetes*. 2015 Mar;7(2):287–93.

-
- [64] Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Tsuchita T, Kusaka I, Ishibashi S, et al. The lack of long-range negative correlations in glucose dynamics is associated with worse glucose control in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 2012 Jul;61(7):1041–50.
- [65] Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett*. 1993 Mar;70(9):1343–6.
- [66] Mäkikallio TH, Seppänen T, Niemelä M, Airaksinen KE, Tulppo M, Huikuri HV. Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Oct;28(4):1005–11.
- [67] Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999 Jun;399(6735):461–5.
- [68] Lopera GA, Huikuri HV, Mäkikallio TH, Tapanainen J, Chakko S, Mitrani RD, et al. Is abnormal heart rate variability a specific feature of congestive heart failure? *Am J Cardiol*. 2001 May;87(10):1211–3; A7.
- [69] Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001 Jan;87(2):178–82.
- [70] Mäkikallio TH, Høiber S, Køber L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*. 1999 Mar;83(6):836–9.
- [71] Hausdorff JM, Mitchell SL, Firtion R, Peng CK, Cudkowicz ME, Wei JY, et al. Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease. *J Appl Physiol (1985)*. 1997 Jan;82(1):262–9.
- [72] Sandu AL, Staff RT, McNeil CJ, Mustafa N, Ahearn T, Whalley LJ, et al. Structural brain complexity and cognitive decline in late life—a longitudinal study in the Aberdeen 1936 Birth Cohort. *Neuroimage*. 2014 Oct;100:558–63.
- [73] Jelles B, van Birgelen JH, Slaets JP, Hekster RE, Jonkman EJ, Stam CJ. Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls. *Clin Neurophysiol*. 1999 Jul;110(7):1159–67.

-
- [74] Abásolo D, Hornero R, Gómez C, García M, López M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys*. 2006 May;28(4):315–22.
- [75] Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, et al. Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3):640–55.
- [76] Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, Matthews DH, Faunt LM, Vance ML, et al. Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest*. 1994 Sep;94(3):1277–88.
- [77] Siragy HM, Vieweg WV, Pincus S, Veldhuis JD. Increased disorderliness and amplified basal and pulsatile aldosterone secretion in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jan;80(1):28–33.
- [78] van den Berg G, Pincus SM, Veldhuis JD, Frölich M, Roelfsema F. Greater disorderliness of ACTH and cortisol release accompanies pituitary-dependent Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 1997 Apr;136(4):394–400.
- [79] Varela M, Calvo M, Chana M, Gomez-Mestre I, Asensio R, Galdos P. Clinical implications of temperature curve complexity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12):2764–71.
- [80] Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 1996 Jul;24(7):1107–16.
- [81] Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM. Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26(2):352–7.
- [82] Innovatec Sensorización y Comunicación S L. THERCOM. Manual del usuario. Monitor de temperatura corporal ambulatorio. Alcoi, Spain; 2012.
- [83] Borchers HW. *pracma: Practical Numerical Math Functions*; 2014. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=pracma>.
- [84] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria; 2014. Available from: <http://www.R-project.org/>.

-
- [85] Gessner G, Malhotra NK, Kamakura WA, Zmijewski ME. Estimating models with binary dependent variables: Some theoretical and empirical observations. *Journal of Business Research*. 1988;16(1):49 – 65.
- [86] Nilsberth C, Elander L, Hamzic N, Norell M, Lönn J, Engström L, et al. The role of interleukin-6 in lipopolysaccharide-induced fever by mechanisms independent of prostaglandin E2. *Endocrinology*. 2009 Apr;150(4):1850–60.
- [87] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296–327.
- [88] Bennett IL, Beeson PB. Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects. *Yale J Biol Med*. 1954 Feb;26(4):241–262. PMID: 13147262.
- [89] Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Mar;19(3):157–63.

