



## **La fiebre como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos**

### **Índice**

1. Preámbulo
2. Definición de caso
3. Guías para la recogida, análisis y presentación de datos
4. Bibliografía

**Nota de agradecimiento.** El presente documento ha sido redactado y elaborado por el Grupo de Trabajo sobre la *Fiebre* de la "Brighton Collaboration", integrado por: Mike Marcy (Jefe de equipo), Katrin Kohl (Coordinadora), Michael Blum, Marcy Connell Jones, Ron Dagan, John Hansen, Jerry Labadie, Lucia Lee, Bryan Martin, David Nalin, Katherine O'Brien y Edward Rothstein. Los autores agradecen el apoyo y las valiosas observaciones del Comité Directivo y Grupo de Referencia de la "Brighton Collaboration", y de la correctora de publicaciones médicas Mary McCauley.

## 1. Preámbulo

Con el fin de mejorar la comparabilidad de los datos sobre inocuidad de las vacunas, el Grupo de Trabajo sobre la *Fiebre* de la "Brighton Collaboration" ha elaborado una definición de caso y guías relativas a la fiebre después de la inmunización, aplicables en condiciones de estudio con diversas disponibilidades de recursos, en condiciones de atención de salud con diversa disponibilidad y acceso a servicios de salud, y en diferentes regiones geográficas.

La definición y guías son fruto del consenso alcanzado por el grupo. Se basan en las opiniones de expertos y en el examen de más de cuatrocientos artículos relacionados con la evaluación de la fiebre como evento adverso después de la inmunización y con el diagnóstico de la fiebre en las personas.

### *Antecedentes sobre la fiebre y justificación de las decisiones sobre la definición de caso*

La fiebre se define como un aumento de la temperatura corporal con respecto a la temperatura normal. Habitualmente, está causada por una infección, pero puede también estar asociada con diversas afecciones de origen inmunitario, neoplásico, hereditario, metabólico y tóxico. La fiebre se genera de forma endógena y se distingue de la hipertermia (1), un calentamiento del organismo ocasionado por factores ambientales externos. Como la regulación de la temperatura se produce en el hipotálamo, el mejor indicador de la temperatura corporal interna verdadera es probablemente la temperatura de la sangre que riega los centros termorreguladores hipotalámicos (2, 3). Se han considerado como indicadores alternativos aceptables las temperaturas registradas en el interior de la arteria pulmonar y el esófago superior (3-6). Aunque estos puntos se consideran generalmente como los «patrones fisiológicos» para la medición de la temperatura corporal en las personas, sólo son accesibles en condiciones quirúrgicas o experimentales y no permiten la determinación práctica de la existencia de fiebre en un contexto clínico.

Es, no obstante, más difícil encontrar una definición clínica de la fiebre universalmente aceptable: un «patrón clínico» (7). Esto se debe en gran medida a que la temperatura corporal normal, el referente en el que se basa la definición de la fiebre, no es un valor único, sino una serie de valores que fluctúan en función del momento, el lugar y la persona, así como en función del lugar anatómico, por lo que existen criterios diferentes dependiendo de si la temperatura se mide en el recto, la cavidad bucal, la axila, la arteria temporal, el tímpano, el ombligo, la ingle o la interfaz entre la piel y el colchón. Aunque la comparación de las temperaturas medidas en estos lugares pone de manifiesto tendencias generales (por ejemplo, la temperatura bucal tiende a ser menor que la rectal y mayor que la axilar), se ha comprobado que las relaciones entre las temperaturas medidas en los diversos lugares mencionados no son regulares. Para comprender las recomendaciones siguientes, es fundamental tener en cuenta que ***no existen fórmulas matemáticas que permitan predecir de forma directa y fiable la temperatura en un lugar anatómico basándose en la registrada en otro lugar. Asimismo, no se ha determinado que exista un lugar anatómico que sea siempre óptimo para la medición de la fiebre en un contexto clínico*** (5, 8-37).

Habitualmente, la apreciación clínica tanto de la temperatura corporal normal como de la fiebre se realiza por medio de síntomas o signos (por ejemplo, piel caliente al tacto) y se confirman mediante medición con termómetro. La determinación de la trascendencia o gravedad de los

signos o síntomas de una supuesta afección febril es altamente subjetiva y sujeta a diversas interpretaciones, particularmente en niños de corta edad, como ocurre con la determinación táctil de la temperatura dérmica (38). Varios estudios han intentado definir la capacidad de los cuidadores no profesionales para diagnosticar la fiebre por palpación (39-46). Los resultados de las observaciones de estos estudios indican que cuando se intenta definir la presencia o ausencia de fiebre por palpación, se producen errores significativos, tanto de sobrediagnóstico como de subdiagnóstico.

Para decidir si el uso de termómetros proporciona una indicación exacta de la presencia de fiebre, es necesario tener en cuenta numerosos factores que son difíciles o imposibles de controlar. Por ejemplo, la temperatura corporal en lactantes, niños y adultos sanos se ve afectada por el grado de actividad (47, 48), las comidas (27, 48-50), la hora del día (9, 47, 48, 51) y las condiciones ambientales (52-54). En el caso de los lactantes pequeños, también afectan a la temperatura la edad gestacional (55) y la edad postnatal (22, 51, 52, 56). Se ha comprobado que la respiración por la boca durante la medición termométrica de la temperatura bucal, la posición incorrecta de los termómetros en el recto, la axila o el oído, la medición apresurada y la incorrecta normalización y mantenimiento de los instrumentos inciden de forma negativa en la exactitud y reproducibilidad de las mediciones. Para una descripción completa del aumento de la temperatura en un individuo debe indicarse, además del lugar anatómico de la medición, la colocación del termómetro en dicho lugar (1, 51, 55, 57-59) y la duración de la medición (17, 60). Debe especificarse el tipo de termómetro utilizado para medir la temperatura: de mercurio en vidrio, electrónico, de infrarrojo o de cristal líquido termofototrópico. Sólo deben considerarse aceptables las mediciones realizadas con instrumentos validados.

### ***Asociación temporal o causal con la vacunación***

Debe manifestarse claramente a los progenitores, a los pacientes, a los profesionales de la Salud y a todas las demás personas interesadas en la inocuidad de las vacunas que, según reconoce el Grupo de Trabajo sobre la *Fiebre*, este o cualquier otro evento adverso experimentado tras la administración de una vacuna elaborada con microorganismos vivos o con componentes inactivados puede estar ***asociado*** temporalmente a la administración de una vacuna, pero no necesariamente es ***consecuencia*** de dicha administración. Dadas las altas tasas de fiebre en la población general (61, 62), su incidencia debe compararse con la de un grupo de control —de forma ideal, mediante un estudio controlado con placebo, doblemente enmascarado y aleatorizado— o con la tasa de la población general.

Como la propia definición describe una entidad clínica que no implica una relación causal con una exposición determinada, el tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición del evento no puede ser parte de la propia definición, sino que debe evaluarse conforme se describe en las guías.

### ***Uso de las guías para la recogida, análisis y presentación de datos***

El Grupo de Trabajo sobre la *Fiebre* de la "Brighton Collaboration", reconociendo las numerosas variables e incertezas que afectan tanto a la definición como al diagnóstico de temperatura corporal normal o elevada, ha pretendido establecer unas guías útiles y prácticas para armonizar la recogida, análisis y presentación de datos de medición de la temperatura en los siguientes contextos: los estudios clínicos anteriores y posteriores a la obtención de la licencia de la vacuna,

los sistemas de vigilancia y los estudios epidemiológicos retrospectivos sobre la inocuidad de las vacunas. El objeto de las guías **no** es establecer criterios para la gestión sanitaria de lactantes, niños o adultos enfermos. Como constituyen guías de mínimos, pueden recogerse, analizarse y presentarse datos adicionales si lo consideran necesario los investigadores, lo cual es particularmente pertinente en la vigilancia de la fiebre como evento adverso en el caso de nuevas vacunas contra enfermedades crónicas (como la diabetes sacarina y la artritis reumatoide) y con vacunas terapéuticas (como vacunas antitumorales), así como con vacunas obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética, vacunas administradas por vía mucosal o vacunas administradas mediante sistemas de liberación lenta.

### ***Examen periódico***

El Grupo de Trabajo sobre la *Fiebre* de la "Brighton Collaboration" recomienda que los estudios anteriores y posteriores a la obtención de la licencia de la vacuna se diseñen específicamente para la investigación de la fiebre como evento adverso después de la inmunización conforme se describe en el presente documento. Se prevé examinar la definición y las guías periódicamente (con una periodicidad de entre 3 y 5 años) o cuando sea necesario y, en caso oportuno, corregirlas.

## **2. Definición de caso de fiebre como evento adverso después de la inmunización**

### **Nivel 1 de certeza diagnóstica**

La fiebre se define como el aumento de origen endógeno de la temperatura corporal hasta una temperatura, observada en al menos una medición, igual o superior a 38 °C<sup>1,2</sup>.

### **Nivel 2 de certeza diagnóstica**

*No aplicable*

### **Nivel 3 de certeza diagnóstica**

*No aplicable*

### **Observaciones acerca de la definición de caso**

<sup>1</sup> Se acepta el **umbral  $\geq 38$  °C** como indicador de un aumento anormal de la temperatura, con independencia del instrumento utilizado, el lugar anatómico en el que se realiza la medición, la edad del paciente o las condiciones ambientales.

<sup>2</sup> Se reconoce que este valor es, en cierta medida, **arbitrario**, pero se basa en una interpretación conservadora de las definiciones propuestas y utilizadas por médicos prácticos, investigadores y la población general.

### 3. Guías para la recogida, análisis y presentación de datos sobre la fiebre como evento adverso después de la inmunización

El Grupo de Trabajo sobre la *Fiebre* de la "Brighton Collaboration" acordó recomendar las siguientes guías para posibilitar la recogida, análisis y presentación, de forma significativa y normalizada, de información sobre la fiebre después de la inmunización. No obstante, puede ser imposible aplicar todas las guías en todas las circunstancias. La disponibilidad de información puede variar dependiendo de los recursos disponibles, del lugar geográfico y de si la fuente de información es un estudio clínico con diseño prospectivo, un estudio de vigilancia o epidemiológico posterior a la autorización de la comercialización o un informe de un caso individual de aumento de la temperatura.

#### 3.1. Recogida de datos

Estas guías constituyen una norma mínima para la recogida de datos sobre la fiebre cuya finalidad es facilitar la comparabilidad de los datos. Puede obtenerse información adicional, en función del objetivo y las condiciones del estudio.

- 1) Debe disponerse de información documentada sobre el **estado de salud anterior a la vacunación** de la persona vacunada, incluidos los datos de la medición de su temperatura corporal, con el fin de documentar si se ha producido o no un aumento de la temperatura corporal.
- 2) Las **determinaciones de la fiebre mediante palpación** no son formas de medición aceptables, excepto si se confirman mediante medición con termómetro.
- 3) En estudios clínicos, debe **medirse la temperatura** siempre que se sospeche la existencia de fiebre, pero no menos de una vez al día, incluso cuando no se sospecha la existencia de fiebre. Si se detecta fiebre, debe medirse la temperatura al menos dos veces al día (por la mañana y por la tarde) o las veces oportunas desde el punto de vista clínico, hasta que se obtengan dos mediciones consecutivas inferiores a 38 C.
- 4) Cualquier **instrumento validado** que produzca resultados exactos y reproducibles es aceptable para la medición de la temperatura corporal. Debe especificarse y registrarse en la ficha de seguimiento, para cada uno de estos instrumentos, el lugar o lugares anatómicos adecuados para la medición, la duración óptima de la medición y los programas de mantenimiento y normalización del instrumento necesarios.
- 5) Cuando se registra en una ficha de seguimiento información sobre la fiebre como evento adverso especificado previamente en estudios clínicos anteriores y posteriores a la obtención de licencia, la **duración de la vigilancia** es, en cierta medida, arbitraria y es función de:
  - las características biológicas de la vacuna (por ejemplo, si se trata de vacunas vivas atenuadas o de vacunas de componentes inactivados);
  - las características biológicas de la enfermedad que previene la vacuna, y
  - las características biológicas de la fiebre, incluidas las observadas en estudios anteriores (por ejemplo, en los ensayos iniciales).

Si aún existe fiebre el último día del seguimiento, éste debe continuar hasta que se alcance la normalidad.

- 8) Debe **anotarse la siguiente información** correspondiente a todos los casos o a todos los participantes en el estudio, según proceda:
- ✓ temperatura;
  - ✓ método de medición de la temperatura: lugar y instrumento;
  - ✓ fecha de nacimiento, sexo e identidad étnica;
  - ✓ fecha y hora de vacunación;
  - ✓ descripción de la vacuna o vacunas (nombre, fabricante, número de lote, dosis y número de dosis);
  - ✓ vía y método de administración (intramuscular, intradérmica, subcutánea, oral o intranasal; inyección sin aguja o mediante otro tipo de dispositivo de inyección);
  - ✓ longitud y calibre de la aguja hipodérmica;
  - ✓ lugar anatómico (indicando si es el lado izquierdo o derecho) en el que se aplica la vacuna (por ejemplo: vacuna A en región superoexterna del muslo izquierdo, vacuna B en deltoides izquierdo);
  - ✓ descripción clínica pormenorizada del patrón de aumento de la temperatura;
  - ✓ signos, síntomas y enfermedades concurrentes;
  - ✓ administración concurrente de productos biológicos y medicamentos de venta con o sin receta, particularmente antipiréticos;
  - ✓ resultados y diagnósticos de exámenes de laboratorio o anatomopatológicos;
  - ✓ identificación e información de contacto de la persona que mide la temperatura, la que la notifica, o ambas, en su caso (por ejemplo, el proveedor de servicios de salud, el paciente o su progenitor, o una tercera persona que notifica la información);
  - ✓ fecha o fecha y hora del diagnóstico<sup>1</sup> y del fin del episodio<sup>2</sup>, y
  - ✓ antecedentes de vacunación: vacunaciones anteriores y eventos adversos ocurridos tras las vacunaciones.
- 9) **Otros datos** que es deseable, pero no esencial, recoger son los siguientes:
- ✓ colocación del instrumento de medición en o sobre el lugar anatómico;
  - ✓ grado de actividad anterior o relación con una ingesta de alimentos;
  - ✓ hora del día y condiciones ambientales;
  - ✓ duración de la medición;
  - ✓ edad gestacional y peso al nacer de lactantes (gestación inferior a 37 semanas)
  - ✓ tiempo transcurrido entre el nacimiento y la vacunación, en vacunaciones neonatales, y
  - ✓ existencia o no de epidemias locales concurrentes.
- 10) En la observación rutinaria de la temperatura, deben utilizarse **los mismos instrumentos, métodos, duraciones y horarios de medición en cada grupo de estudio y entre unos grupos y otros.**
- 11) Mediante el **seguimiento de los casos**, se debe intentar comprobar y completar la información recogida de conformidad con las guías 1 a 10.

### **3.2. Análisis de datos**

Estas guías constituyen una norma mínima para permitir la comparabilidad en el análisis de datos sobre la fiebre. Puede analizarse información adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio.

- 12) Los eventos notificados deben **clasificarse** en una de las dos categorías siguientes. Los eventos que cumplen la definición de caso deben clasificarse en el nivel 1 de certeza diagnóstica según se especifica en la definición de caso; los niveles 2 y 3 no son aplicables en el caso de la fiebre. Los eventos que no cumplen la definición de caso deben clasificarse en la categoría adicional para el análisis.

<b>Clasificación de los eventos en dos categorías</b>
---

**El evento cumple la definición de caso**

1) Nivel 1: *según se especifica en la definición de caso de fiebre*

**El evento no cumple la definición de caso**

***Categoría adicional para el análisis***

2) Evento de fiebre notificado que no reúne pruebas suficientes para cumplir la definición de caso

Se asignan a esta categoría los eventos que no reúnen pruebas suficientes porque falta información (por ejemplo, sólo se dispone de información de la temperatura obtenida mediante palpación y no de datos efectivos de temperatura  $\geq 38$  C medida con un instrumento validado).

- 13) En los estudios clínicos y, siempre que sea posible, en los sistemas de vigilancia, la temperatura debe medirse en **intervalos de tiempo definidos**, que pueden variar en función de la actividad biológica de la vacuna objeto de estudio. El **tiempo transcurrido entre la vacunación y el acceso de fiebre** debe determinarse basándose en la fecha de vacunación y en la fecha de diagnóstico.

Por ejemplo:

Número (n/N [%]) de personas con fiebre  
de 0 a 24 horas desde la hora de vacunación (día 1)  
de 24 a 48 horas (día 2)  
días 3 a 7  
días 8 a 14  
días 15 a 21  
días 22 a 28, etc.

- 14) En el análisis, la **duración de la fiebre** debe calcularse como el **número de días** en los que se registra al menos una medición de temperatura  $\geq 38$  C.

- 15) El análisis de los datos de mediciones de la temperatura debe hacerse por **intervalos de 0,5 °C** y como porcentaje de personas cuya **temperatura más alta** se mantuvo en dicho intervalo durante un período especificado.

<u>Intervalos de temperatura</u>		<u>Personas (n/N [%]) en el intervalo</u>
<u>en °C</u>	<u>(en °F)</u>	
<38,0°C	(<100,4)	n/N_____ (%)
38,0 °C - 38,4 °C	(100,4 - 101,1)	n/N_____ (%)
38,5 °C - 38,9 °C	(101,3 - 102,0)	n/N_____ (%)
39,0 °C - 39,4 °C	(102,2 - 102,9)	n/N_____ (%)
39,5 °C - 39,9 °C	(103,1 - 103,8)	n/N_____ (%)
40,0 °C - 40,4 °C	(104,0 - 104,7)	n/N_____ (%)
40,5 °C - 40,9 °C	(104,9 - 105,6)	n/N_____ (%)
≥41,0 °C	(≥ 105,8)	n/N_____ (%)

Si no es posible analizar los datos de forma pormenorizada por intervalos, la incidencia y la prevalencia deben analizarse al menos basándose en el número total de personas con temperatura  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ .

- 16) En los estudios clínicos, los datos de temperatura deben analizarse **por grupos y por dosis**.
- 17) Lo ideal es **comparar** los resultados obtenidos en las personas a las que se ha administrado una vacuna objeto de estudio con los resultados obtenidos en uno o más grupos de control.

### **3.3. Presentación de datos**

Estas guías constituyen una norma mínima para permitir la comparabilidad en la presentación y publicación de datos sobre la fiebre. Puede presentarse información recogida y analizada adicional, en función del objetivo y las condiciones del estudio. La función de las guías NO es la notificación primaria de casos de fiebre a un sistema de vigilancia o al monitor de un estudio. Se recomienda consultar también las guías existentes (como CONSORT y MOOSE) sobre presentación y publicación de estudios sobre inocuidad de las vacunas (63).

- 18) Todos los casos de fiebre notificados deben presentarse clasificados en las **categorías** descritas en la directriz 12.
- 19) Los datos sobre la fiebre deben presentarse de conformidad con las **guías sobre recogida de datos** 1 a 10 y las **guías sobre análisis de datos** 12 a 17.
- 20) Los **términos** utilizados para describir la fiebre (como «de baja intensidad», «leve», «moderada», «alta», «grave» o «considerable») son altamente subjetivos y sujetos a diversas interpretaciones, por lo que deben evitarse.



- 21) Los datos deben presentarse acompañados del **numerador** y el **denominador** (n/N) y no únicamente en forma de porcentajes.

Habitualmente, en los sistemas de vigilancia no se dispone de información sobre los denominadores, por lo que debe intentarse calcular sus valores aproximados. Debe notificarse la fuente de los datos de los denominadores y deben describirse los cálculos en los que se basan los valores estimados (por ejemplo, obtenidos del fabricante o del Ministerio de Salud, o datos de cobertura o demográficos).

- 22) Si la **distribución de los datos** es sesgada y la mediana y el rango son descriptores estadísticos más adecuados que la media, deben proporcionarse también la media y la desviación estándar para permitir el metanálisis. Los valores modales proporcionarían información útil sobre la causa de la fiebre después de la inmunización, particularmente para el análisis de la fiebre cuando la distribución es bimodal.
- 23) Toda publicación de datos sobre la fiebre después de la inmunización debe incluir una **descripción** lo más detallada posible **de los métodos** utilizados en la recogida y análisis de los datos. Es fundamental especificar:
- el diseño de los estudios clínicos;
  - la estrategia de búsqueda en las bases de datos de vigilancia utilizada;
  - el perfil del estudio, indicando el flujo de participantes durante el mismo, incluidos los abandonos y retiradas, para indicar el tamaño y la naturaleza de los diferentes grupos estudiados;
  - el grupo(s) de comparación utilizado para el análisis, en su caso, y
  - si el día de la vacunación se consideró el «día uno» o el «día cero» en el análisis.
- 24) Deben notificarse e identificarse claramente como tales en el texto del estudio la **incidencia y la prevalencia** de casos en la población estudiada.
- 23) Debe **mencionarse en el resumen o en la sección de métodos** de una publicación el uso de la definición de caso de fiebre de la "Brighton Collaboration", y debe hacerse referencia al presente documento.

---

### **Observaciones acerca de las guías**

<sup>1</sup> La **fecha y hora de diagnóstico** de un episodio se refieren al momento en que el evento cumplió la definición de caso.

<sup>2</sup> El **fin de un episodio** se define como el momento en que el evento dejó de cumplir la definición de caso (es decir, en que la medición de la temperatura alcanzó un valor < 38°C).

#### 4. Bibliografía seleccionada

1. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *New Engl J Med* 2002;346:1978-88.
2. Benziger TH. Clinical temperature: new physiologic basis. *JAMA* 1969;209:1200-6.
3. Dinarello CA. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. *Inf Dis Clin N Amer* 1996;10:433-49.
4. Benziger M. Tympanic thermometry in surgery and anesthesia. *JAMA* 1969;209:1207-11.
5. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, et al. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 1998;133:553-6.
6. Romano MJ, Fortenberry JD, Autrey E, et al. Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:1181-5.
7. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92:1-12.
8. Agarwal N, Garg RK, Arora RC, Gandhi RK, Kapoor M. Oral versus axillary temperatures in human volunteers. *J Assoc Physicians India* 1990;38:541.
9. Anagnostakis D, Matsaniotis N, Grafakos S, Sarafidou E. Rectal-axillary temperature difference in febrile and afebrile infants and children. *Clin Pediatr* 1993;32:268-72.
10. Barrus DH. A comparison of rectal and axillary temperatures by electronic thermometer measurement in preschool children. *Pediatr Nursing* 1983;9:424-5.
11. Bliss-Holtz J. Comparison of rectal, axillary, and inguinal temperatures in full-term newborn infants. *Nurs Res* 1989;38:85-7.
12. Brown RD, Kearns G, Eichler VF, Wilson JT. A probability nomogram to predict rectal temperature in children. *Clin Pediatr* 1992;31:523-31.
13. Brown PJ, Christmas BG, Ford RP. Taking an infant's temperature: axillary or rectal thermometer? *N Z Med J* 1992;105:309-11.
14. Buntain WL, Pregler M, O'Brien PC, Lynn HB. Axillary versus rectal temperature: a comparative study. *J Louisiana State M Soc* 1977;129:5-8.
15. Chamberlain JM, Grandner J, Rubinoff JL, Klein BL, Waisman Y, Huey M. Comparison of tympanic thermometer to rectal and oral thermometers in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr* 1991;30(Suppl):24-9.
16. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, et al. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet* 2002;360:603-9.
17. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *Brit Med J* 2000;320:1174-8.
18. Erickson RS. The continuing question of how best to measure body temperature. *Crit Care Med* 1999;27:2308-10.
19. Fraden J, Lackey RP. Estimation of body sites temperatures from tympanic measurements. *Clin Pediatr* 1991;30(Suppl):65-70.
20. Jaffe DM. What's hot and what's not: the gold standard for thermometry in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1995;25:57-9.
21. Leick-Rude MK. A comparison of temperature-taking methods in neonates. *Neonatal Netw* 1998;17:21-37.
22. Loveys AA, Dutko-Fioravanti I, Eberly SW, Powell KR. Comparison of ear to rectal temperature measurements in infants and toddlers. *Clin Pediatr* 1999;38:463-6.
23. Morley CJ, Hewson PH, Thornton AJ, Cole TJ. Axillary and rectal temperature

- measurements in infants. *Arch Dis Child* 1992;67:122-5.
24. Muma BK, Treloar DJ, Wurmlinger K, Peterson E, Vitae A. Comparison of rectal, axillary and tympanic membrane temperatures in infants and young children. *Ann Emerg Med* 1991;20:41-4.
  25. Osinusi K. Comparison of body temperatures taken at different sites and the reliability of axillary temperature in screening for fever. *Afr J Med Med Sci* 1997;26:163-6.
  26. Peterson-Smith A, Barber N, Coody DK, West MS, Yetman RJ. Comparison of aural infrared with traditional rectal temperatures in children from birth to age three years. *J Pediatr* 1994;125:83-5.
  27. 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; 156: 777-80.
  28. Roll C, Wallot M, Hannsler L. Axillary versus rectal temperature measurement in premature and newborn infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202: 207-11.
  29. Romanovsky AA, Quint PA, Benikova Y, Kiesow LA. A difference of 5 degrees C between ear and rectal temperatures in a febrile patient. *Amer J Emerg Med* 1997;15:383-5.
  30. Sganga A, Wallace R, Kiehl E, Irving T, Witter L. A comparison of four methods of normal newborn temperature measurement. *Am J Matern Child Nurs* 2000;25:76-9.
  31. Shann F, Mackenzie A. Comparison of rectal, axillary and forehead temperatures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:74-8.
  32. Talo H, Macknin ML, Medendorp SV. Tympanic membrane temperatures compared to rectal and oral temperatures. *Clin Pediatr* 1991;30(Suppl):30-3.
  33. Treolar D, Muma B. Comparison of axillary, tympanic membrane, and rectal temperatures in young children. *Ann Emerg Med* 1988;17:435.
  34. Weisse ME, Reagen MS, Boule L, France N. Axillary vs. rectal temperatures in ambulatory and hospitalized children. *Pediatr Inf Dis J* 1991;10:541-42.
  35. Wilshaw R, Beckstrand R, Waid D, Schaalje GB. A comparison of the use of tympanic, axillary and rectal thermometers in infants. *J Pediatr Nurs* 1999;14:88-93.
  36. Yetman RJ, Coody DK, West MS, Montgomery D, Brown M. Comparison of temperature measurements by an aural infrared thermometer with measurements by traditional rectal and axillary techniques. *J Pediatr* 1993;122:769-73.
  37. Jean-Mary MB, Dicanzio J, Shaw J, Bernstein HH. Limited accuracy and reliability of infrared axillary and aural thermometers in a pediatric outpatient population. *J Pediatr* 2002;141:671-6.
  38. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *Pediatr Inf Dis J* 1990; 9:158-60.
  39. Banco L, Veltri D. Ability of mothers to subjectively assess the presence of fever in their children. *Amer J Dis Child* 1984;138:976-8.
  40. Bergeson PS, Steinfeld HJ. How dependable is palpation as a screening method for fever. Can touch substitute for thermometer readings? *Clin Pediatr* 1974;13:350-1.
  41. Einterz EM, Bates ME. Fever in Africa: do patients know when they are hot? *Lancet* 1997; 350:781.
  42. Ernst TN, Philip M. Temperature assessment by parental palpation. *Amer J Dis Child* 1985; 139:546.
  43. Graneto JW, Soglin DF. Maternal screening of childhood fever by palpation. *Pediatr Emerg*

- Care 1996;12:183-4.
44. Hooker EA, Smith SW, Miles T, King L. Subjective assessment of fever by parents: comparison with measurement by noncontact tympanic thermometer and calibrated rectal glass mercury thermometer. *Ann Emerg Med* 1996;28:313-7.
  45. Singhi S, Sood V. Reliability of subjective assessment of fever by mothers. *Indian J Pediatr* 1990;27:811-5.
  46. Whybrew K, Murray M, Morley C. Diagnosing fever by touch: observational study. *Brit Med J* 1998;317:321-2.
  47. Wailoo MP, Petersen SA, Whittaker H, Goodenough P. Sleeping body temperatures in 3-4 month old infants. *Arch Dis Child* 1989;64:596-9.
  48. Anderson ES, Petersen SA, Wailoo MP. Factors influencing the body temperature of 3-4 month old infants at home during the day. *Arch Dis Child* 1990;65:1308-10.
  49. Sugarek NJ. Temperature lowering after iced water: enhanced effects in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:526-9.
  50. Terndrup TE, Allegra JR, Kealy JA. A comparison of oral, rectal, and tympanic membrane-derived temperature changes after ingestion of liquids and smoking. *Am J Emerg Med* 1989; 7:150-4.
  51. Cone TE Jr. Diagnosis and treatment: children with fevers. *Pediatrics* 1989;43:290-3.
  52. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr* 1993;32:1452-6.
  53. Sequin J, Terry K. Neonatal infrared axillary thermometry. *Clin Pediatr* 1999;38:35-40.
  54. Zehner JW, Terndrup TE. The impact of moderate ambient temperature variance on the relationship between oral, rectal, and tympanic membrane temperatures. *Clin Pediatr* 1991; 30(Suppl):61-4.
  55. Mayfield SR, Bhatia J, Nakamura KT, et al. Temperature measurement in term and preterm neonates. *J Pediatr* 1984;104:2712-6.
  56. Watson EH. Growth and development of children. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, Inc, 1978.
  57. Blainey CG. Site selection in taking body temperature. *Am J Nursing* 1974;74:1859-61.
  58. Erickson RS, Woo TM. Accuracy of infrared thermometry and traditional temperature methods in young children. *Heart & Lung* 1994;23:181-95.
  59. Karlberg, P. The significance of depth of insertion of the thermometer for recording the rectal temperature. *Acta Paediatr Scand* 1949;38:359-66.
  60. Stephen SB, Sexton PR. Neonatal axillary temperature: increases in readings over time. *Neonatal Network* 5;1987:25-28.
  61. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, et al. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106:e62.
  62. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine: a double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986;1:939-42.
  63. The CONSORT statement (declaración CONSORT) y MOOSE. Disponibles en: <http://www.consort-statement.org/>.

Los resultados completos de la búsqueda bibliográfica están disponibles en la Secretaría de la "Brighton Collaboration":  
[secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org).