

PORTADA

**MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL**



TRABAJO FIN DE MASTER

**“CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDIACA (VFC) PARA LA INDICACIÓN DE LA RETIRADA DEL
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN INFECCIONES COMUNITARIAS NO
COMPLICADAS”**

ALUMNO: Bruno Pérez, Tomás¹;

TUTORA: Jimeno Almazán, Amaya^{2,3}

AFILIACIÓN:

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, 30202 Murcia, Spain.
2. Coordinación IRAS-PROA del Servicio Murciano de Salud, Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación. Servicio Murciano de Salud.
3. Human Performance & Sport Sciences Laboratory, Universidad de Murcia, 30720 Murcia, Spain.

FECHA: 31-08-2024

RESUMEN

JUSTIFICACIÓN: La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se ve afectada por procesos inflamatorios y es un predictor útil de sepsis y su pronóstico. **HIPÓTESIS:** La monitorización de la VFC puede servir como biomarcador en el seguimiento de infecciones comunitarias no complicadas.

OBJETIVO: Evaluar la correlación entre la VFC, la curación clínica y la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con infección comunitaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio aleatorizado, longitudinal, prospectivo y observacional en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (Murcia). Se incluirán pacientes con neumonía, infección urinaria o celulitis comunitaria no críticos en las primeras 24 horas de ingreso. Se recogerán datos demográficos, clínicos, analíticos y microbiológicos. La VFC se medirá diariamente con tres dispositivos en condiciones de vida real. Se analizará la correlación entre la VFC y la duración del tratamiento antibiótico hasta la curación. El estudio piloto estima una r de 0.45 con una muestra de 45 pacientes, considerando un 20% de pérdidas. El análisis se realizará con SPSS v24, Kubious v4.1 y RStudio. **DISCUSIÓN:** Este estudio evaluará si la monitorización no invasiva de la VFC es una herramienta válida para predecir la curación de infecciones comunitarias no complicadas. Los resultados podrían permitir optimizar el tratamiento y la individualización de su duración.

Palabras clave: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Infecciones Comunitarias Adquiridas, Programas de optimización del uso de antimicrobianos, Tratamiento Antibiótico, Estudios Longitudinales.

ABSTRACT

Background: Heart rate variability (HRV) is influenced by inflammatory processes and is a useful predictor of sepsis and its prognosis. **HYPOTHESIS:** HRV monitoring may serve as a biomarker for tracking uncomplicated community-acquired infections. **OBJECTIVE:** To assess the correlation between HRV, clinical recovery, and the duration of antibiotic treatment in patients with community-acquired infection. **MATERIAL AND METHODS:** This randomized, longitudinal, prospective, and observational study will be conducted at Hospital Universitario Santa Lucía in Cartagena (Murcia). Patients with pneumonia, urinary tract infection, or community-acquired cellulitis who are non-critical within the first 24 hours of admission will be included. Demographic, clinical, analytical, and microbiological data will be collected. HRV will be measured daily using three devices under real-life conditions. The correlation between HRV and the duration of antibiotic treatment until recovery will be analyzed. The pilot study estimates an r of 0.45 with a sample of 45 patients, considering a 20% dropout rate. Analysis will be performed using SPSS v24, Kubious v4.1, and RStudio. **DISCUSSION:** This study will evaluate whether non-invasive HRV monitoring is a valid

tool for predicting the recovery of uncomplicated community-acquired infections. The results could optimize treatment management and enable the individualization of treatment duration.

Keywords: Heart Rate Variability, Antimicrobial Stewardship, Community-Acquired Infections, Antibiotic Treatment, Longitudinal Studies.

FECHA: 31-08-2024



ÍNDICE

PORTADA	0
RESUMEN	1
ABSTRACT	1
ÍNDICE	3
JUSTIFICACIÓN	4
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO	7
OBJETIVOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
DISEÑO DEL ESTUDIO	8
POBLACIÓN A ESTUDIO	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	10
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	11
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	11
MATERIALES	11
RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS	12
RECOGIDA DE DATOS DE VARIABILIDAD DE FRECUENCIA CARDIACA	13
CRONOGRAMA INDIVIDUALIZADO Y SEGUIMIENTO	13
ASPECTOS ETICOS	14
ANÁLISIS DE DATOS	15
CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	16
PRESUPUESTO	16
ESTUDIO PILOTO	17
RESULTADOS	18
CÁLCULO MUESTRAL PARA EL ESTUDIO PRINCIPAL	21
DISCUSION	21
LIMITACIONES	24
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	33
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	33
ANEXO 2. INTERFAZ POLAR Y BANDA H10	34
ANEXO 3. INTERFAZ DE LA APP WELLTORY©	35
ANEXO 4. INTERFAZ DEL PROGRAMA WASPSS	36
ANEXO 5. CUESTIONARIO ACCESORIO	37
ANEXO 6. CRONOGRAMA DE RECOGIDA DE DATOS	38
ANEXO 7. MÉTRICAS DE VARIABILIDAD DE FRECUENCIA CARDIACA	41
ANEXO 8. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	42
ANEXO 9. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	43

JUSTIFICACIÓN

Según la organización mundial de la salud¹, la aparición y propagación de las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos es una de las diez principales amenazas a las que se enfrenta la salud pública mundial en el futuro^{1,2}. Una de las principales razones para ello, es que cada vez será mayor el número de microorganismos para los que las terapias disponibles no son efectivas³.

El aumento de las resistencias a los antimicrobianos viene acompañado de un aumento de la mortalidad atribuible a las infecciones causadas por estos patógenos multirresistentes. Se estima que, en Europa, en el año 2019, fallecieron casi 40.000 personas por este motivo. Adicionalmente, aunque la mayoría de estas infecciones se producen en el ámbito relacionado con la asistencia sanitaria, cada vez son más frecuentes en el ámbito comunitario⁴. En España, según el Registro del Conjunto Mínimo de Datos (CMBD), en el año 2016, fallecieron en nuestros hospitales casi 3000 personas por infecciones causadas por estos microorganismos multirresistentes^{5,6}. A nivel individual, este hecho se relaciona también con un aumento de la estancia hospitalaria^{7,8} y de la morbilidad asociada^{8,9,10}. De la misma manera, la cuantía de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se ha incrementado significativamente en el último lustro en relación con este tipo de infecciones. Un estudio publicado en el año 2022 se calculaba una ratio de 222,3 AVAD/100.000 habitantes¹⁰ mientras que en España se ha estimado en unas pérdidas de aproximadamente 115 AVAD/100.000 habitantes⁴.

Por otro lado, los costes de la atención de estas enfermedades causadas por microorganismos resistentes también se incrementan. Según una revisión reciente, este incremento del coste puede variar entre los 800\$ y los 180.000\$ según el país de hospitalización, el nivel de atención y el microorganismo implicado¹¹. Estudios en la última década estimaban incrementos entre 1.600 y 9.000 millones de euros en el continente europeo^{12,13} que podrían elevarse a los 55.000 millones de euros cuando se incluyen los costes de productividad¹⁴. En otras palabras, el problema de las resistencias antimicrobianas implica al individuo y la sociedad, comprometiendo la sostenibilidad del sistema sanitario.

Entre las causas prevenibles de la selección de resistencias a los antimicrobianos se encuentra el uso inadecuado de los antibióticos. Se trata de un problema global, que no afecta en exclusiva a la salud humana sino también a la salud animal y a la ganadería, la agricultura y el medio ambiente¹⁵. En el caso de la salud humana, la causa predominante es el sobretatamiento de las infecciones¹⁶. Además de las consecuencias ecológicas, a nivel individual, el uso inadecuado de los antimicrobianos tiene otras consecuencias negativas más allá de la selección de resistencias¹⁷. Entre ellas se encuentran los propios efectos secundarios de los fármacos¹⁷, la modificación de la microbiota¹⁸ o la infección por

otros microorganismos, entre los que la infección por *Clostridioides difficile* es la más representativa¹⁹.

En Europa, el primer Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos de la UE (EU-JAMRAI), publicado en junio de 2017, estableció el marco global para reducir la aparición y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos e instó a incrementar, dentro y fuera de la UE, la investigación en esta área de salud²⁰. De forma genérica, las tres líneas de respuesta más frecuentes podrían ser: el desarrollo de nuevos antibióticos, la limitación de la diseminación de las resistencias y la optimización del uso de los antimicrobianos.

En este contexto, en España, la última actualización del Plan Nacional contra las Resistencias (PRAN) 2022-2024, ha diseñado un plan de acción para conseguir este objetivo en nuestro país²¹. Entre las acciones estratégicas se encuentra mejorar el uso de la antibioterapia en salud humana, y entre las tareas diseñadas, el desarrollo de los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) en todos los ámbitos de salud, y específicamente, en el ámbito hospitalario. Mejorar los resultados clínicos en los pacientes con enfermedades infecciosas es su principal meta, contribuyendo con esto a la potencial reducción de los microorganismos resistentes²¹.

La optimización de la duración de los tratamientos es una de las principales intervenciones de la mejora de uso de antimicrobianos, tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario²¹. Sin embargo, es uno de los parámetros de la antibioterapia que más dudas e inquietudes genera en los prescriptores²². El mantenimiento del tratamiento durante periodos aleatorios de días (7 días, 14 días, múltiplos de 5 o 7 días), se fundamenta en una sensación de falsa seguridad, en la que el prescriptor, además, es ajeno^{23,24} o minusvalora el efecto que esto produce en el paciente^{25,26,27}. En consecuencia, la duración del tratamiento debe ser la mínima que consiga la curación con las mínimas tasas de recurrencia, pero adaptada a las circunstancias de cada paciente. Esto obliga a considerar que el mejor planteamiento, podría ser la individualización de las terapias²⁸.

Ante lo previamente expuesto, aumentan las publicaciones científicas a favor de un acortamiento de los tratamientos antibióticos²⁹. Estos estudios generalmente están basados en ensayos clínicos³⁰ que reducen el número de días de tratamiento para los mismos síndromes o los mismos patógenos, consiguiendo, en diferentes patologías, iguales o mejores resultados que con la duración clásica de los tratamientos, más larga³¹. En los últimos años se han estudiado también diferentes biomarcadores que puedan servir de guía para reducir el tiempo de antibioterapia³².

Entre estos marcadores destaca el uso de procalcitonina que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y el seguimiento³³, principalmente en las infecciones de vías respiratorias bajas como la

neumonía de adquisición comunitaria³⁴ o en la sepsis³⁵. No obstante, su uso está limitado tanto por factores no infecciosos que modifican sus niveles, como por la ausencia de evidencia que permita valorar su utilidad en ciertas situaciones como podría ser la inmunodepresión³⁶. Otras moléculas como la proteína C reactiva (PCR), habitualmente usada como marcador de inflamación, no han demostrado su efectividad en este contexto. Entre las razones para ello se encuentra, su baja especificidad y el retraso en su cinética respecto a la situación clínica del paciente³³.

Se ha teorizado previamente la relación entre el sistema nervioso autónomo y la inflamación³⁷. Un metaanálisis publicado en 2019 que tenía como objetivo dilucidar la relación existente entre variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC) e inflamación, analizó 159 artículos para llegar a la conclusión de que existe una correlación negativa entre ambas. Esta correlación se mantenía en los dominios de tiempo y en los de frecuencia asociándose con algunos marcadores de inflamación como son la interleucina-6 (IL6) o la PCR, en un grado de correlación débil de entre -0,1 y -0,2³⁸. Estudios experimentales han mostrado una mayor relación inversa con algunas citoquinas antiinflamatorias como la IL-1ra o IL-1B que con otras proinflamatorias como la IL-6³⁹.

A nivel clínico se han observado cambios en la variabilidad de frecuencia cardiaca tanto en estudios que valoran inflamación crónica de bajo grado^{40,41,42} como en episodios de pancreatitis aguda donde se produce una inflamación sistémica aguda⁴³. En el ámbito concreto de las infecciones, desde 2006⁴⁴ se han publicado sucesivos estudios que relacionan la sepsis con la VFC tanto a nivel experimental^{39,45} como en la práctica clínica⁴⁶. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de VFC como predictor de sepsis en urgencias y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), analizando tanto en parámetros de frecuencia^{47,48} como en el espectro temporal⁴⁹. *Chiew et al.* en 2019 publican un estudio donde se predice la mortalidad a 30 días en pacientes sépticos utilizando la VFC y señalan a la frecuencia cardiaca (FC), el espectro de baja frecuencia (LF) y a los parámetros no lineales de la VFC como el DFA-1a y el DFA-2a, como los mejores predictores de mortalidad a los 30 días⁵⁰.

En el contexto de esta evidencia, en 2022⁵¹ se publican los resultados de un estudio en el que se establece la utilidad de la VFC para el seguimiento de los pacientes sépticos en una UCI pediátrica. En este estudio, observaron el beneficio de su uso con una disminución de la mortalidad, sin que esto determinara un aumento en el uso de antibióticos. En adultos, Liu et al. publican en 2021 un estudio de cohortes para optimizar las escalas tradicionales de mal pronóstico en sepsis mediante el uso de la VFC. Los resultados son positivos a nivel predictivo tanto para la VFC individualmente como en combinación con estas escalas⁵². Por otro lado, también en 2021, se publica un estudio donde comparan la evolución de VFC en una UCI de adultos entre pacientes con sepsis bacteriana y pacientes con infección por SARS-Cov2. En esta ocasión se constata la presencia de disfunción

autonómica en la infección por SARS-Cov2. Es interesante observar cómo, además, los parámetros de tendencia temporales de VFC (pNN50, S1:S2 o ApEn) tienden a la divergencia al 5° día de seguimiento en los pacientes con sepsis bacteriana frente al grupo con neumonía por SARS-Cov2. Los investigadores sugieren que la irregularidad en esta divergencia podría ser debida a la pérdida de seguimiento de aquellos pacientes con mejor evolución que fueron alta de la UCI⁵³.

Basándonos en estos estudios recientes hipotetizamos que la monitorización no invasiva de la VFC podría ser útil como biomarcador en el seguimiento dinámico de los pacientes hospitalizados no críticos con infecciones urinarias, cutáneas y respiratorias no complicadas, de adquisición comunitaria, con o sin sepsis.

HIPÓTESIS

En pacientes con neumonía, celulitis e infección urinaria de adquisición comunitaria que requieren ingreso hospitalario, se propone que los parámetros de tiempo-dominio y potencia-dominio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) muestran cambios significativos que coinciden con la mejoría clínica. Se plantea que estos cambios en la VFC pueden predecir de forma individualizada la mejora clínica y ser un indicador temprano de recuperación. Se hipotetiza que las variaciones en los parámetros de la VFC desde el momento del ingreso hasta el final del tratamiento antibiótico reflejan no solo la recuperación clínica, sino también la potencial seguridad y viabilidad del final del tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO

Determinar si la variación en los parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca se relaciona con la duración del tratamiento antibiótico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO

- Establecer la correlación entre el incremento en la VFC y el tiempo de estancia hospitalaria.
- Establecer la asociación entre el incremento en la VFC y la evidencia de la mejoría clínica, incluyendo la reducción de síntomas y la mejora en parámetros bioquímicos.
- Verificar la relación entre la variabilidad de frecuencia cardíaca y la presencia de sepsis.
- Calcular el valor predictivo negativo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca al alta para recurrencia de la infección clínica o analítica.
- Valorar la relación de la variabilidad de frecuencia cardíaca con la procalcitonina.
- Validar el uso de los dispositivos, Polar H10 y la fotopletismografía con cámara móvil en el registro de variabilidad de frecuencia cardíaca para la muestra seleccionada.

- Confirmar la consistencia y la fiabilidad de las mediciones de VFC intraindividuales utilizando diferentes dispositivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se propone un estudio de muestreo aleatorizado, longitudinal, prospectivo y observacional en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (HGUSL), en Murcia.

POBLACIÓN A ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ingresados en los servicios de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas o Neumología.
- Infecciones presentes al ingreso que no incluyan criterios de origen nosocomial según la definición del EPINE 2023⁵⁴.
- Presencia de un diagnóstico de infección entre los siguientes confirmada por el médico responsable⁵⁴.

Neumonía:

- Dos o más pruebas radiológicas (radiografía convencional, TAC) consecutivas con imágenes sugestivas de neumonía en pacientes con patología cardíaca o pulmonar subyacente. En pacientes sin patología cardíaca o pulmonar, con una prueba radiológica sugestiva es suficiente.
- Y al menos uno de los siguientes:
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa.
 - Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm³) o leucocitosis (>12.000 leucocitos/mm³).
- Y al menos uno de los siguientes:
 - Aparición de esputo purulento, o cambios en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia).
 - Tos o disnea o taquipnea.
 - Auscultación sugestiva (estertores o sonidos respiratorios bronquiales), roncus, sibilancias.
 - Empeoramiento del intercambio gaseoso (p.e., desaturación de O₂, aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria)

Infección del tracto urinario (ITU) (cistitis, pielonefritis aguda o prostatitis):

Infección sintomática de las vías urinarias confirmada microbiológicamente:

- El paciente tiene al menos uno de los siguientes síntomas o signos sin otra causa reconocida:
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), tenesmo vesical, polaquiuria, disuria, o tensión en zona suprapúbica y el paciente tiene un urocultivo positivo (cien mil o más colonias por ml de orina) a dos especies de microorganismos como máximo.

Infección sintomática de las vías urinarias sin confirmación microbiológica:

- El paciente tiene al menos dos de los siguientes síntomas o signos sin otra causa reconocida:
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), tenesmo vesical, polaquiuria, disuria, o tensión en zona suprapúbica Y al menos uno de los siguientes:
 - La tira reactiva es positiva en orina para la esterasa leucocítica y/o nitritos.
 - Piuria (10 leucocitos o más por ml, o 3 leucocitos o más por ml, al analizar con un objetivo de gran aumento una muestra de orina no centrifugada).
 - En una tinción Gram de orina no centrifugada se han visualizado microorganismos.
 - En dos cultivos de orina obtenida por punción suprapúbica se han aislado 100 o más colonias por mililitro del mismo uropatógeno (bacterias Gram-negativas o *S. saprophyticus*).
 - En un paciente sometido a tratamiento antibiótico correcto, el aislamiento en un urocultivo de cien mil o menos colonias por ml de un único uropatógeno (bacterias Gram-negativas o *S. saprophyticus*).
 - Existe un diagnóstico médico.
 - El médico ha prescrito el tratamiento antimicrobiano adecuado.

Infección de piel y partes blandas como celulitis o erisipela no complicadas, establecida por su médico responsable o en base a los siguientes criterios:

1. Drenaje purulento, pústulas, vesículas o forúnculos.
2. Al menos dos de los siguientes signos o síntomas sin otra causa que los explique: dolor o tensión, tumefacción localizada, eritema o calor, fiebre.
 - Debe estar presente al menos uno de los siguientes:
 - En el cultivo de un aspirado o de un drenaje de la zona afectada se ha aislado un microorganismo. Si este forma parte de la flora normal de la piel (p.e., *difteroides [Corynebacterium spp]*, *Bacillus [no B anthracis] spp*, *Propionibacterium spp*, estafilococos coagulasa negativos [*incluye S. epidermidis*], *estreptococos del grupo viridans*, *Aerococcus spp*, *Micrococcus spp*), debe ser un cultivo puro.
 - En un hemocultivo se ha aislado un microorganismo causante de infecciones cutáneas.

- Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos en el tejido infectado o en sangre (p.e., *H. influenzae*, *N. meningitidis*).
- En el estudio microscópico del tejido afectado se han observado células gigantes multinucleadas.
- Existe un diagnóstico médico.
- Estancia de menos 24 horas en el hospital en el momento del reclutamiento.
- Consentimiento informado por el paciente o un familiar habilitado legalmente para ello (Anexo 1).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Mujeres embarazadas.
- Demostración, al diagnóstico de la infección, de la presencia de complicaciones de la infección que requieran técnicas invasivas como, por ejemplo: empiema, derrame pleural, abscesos o fascitis necrotizante, abscesos prostáticos o complicaciones perirrenales u obstructivas del tracto urinario, bien demostrada por pruebas complementarias o a juicio del evaluador o del médico responsable (constancia en historia clínica).
- Consideración de otra causa de inflamación sistémica o fallo multiorgánico más probable que la infección. Incluimos aquí el cáncer activo y cualquier tipo de adyuvancia quimioterápica.
- Artefacto de las medidas de VFC:
 - Ausencia de ritmo sinusal.
 - Intubación endotraqueal del paciente con ventilación mecánica invasiva.
 - Uso de marcapasos.
- Presencia de enfermedades con efectos demostrados sobre VFC recientes y no controladas⁵⁵:
 - Infarto agudo de miocardio en los últimos tres meses.
 - Insuficiencia cardíaca aguda en el momento del ingreso.
 - Ictus o hemorragia cerebral en los últimos tres meses.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal no controlada.
 - Pancreatitis aguda concomitante.
 - Hipovolemia manifiesta.
 - Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.
 - Síndrome de apnea-hipopnea mal controlado (IAH>30 sin tratamiento).
- Esperanza de vida estimada <6 meses por otras causas diferentes a la infección.

- Enfermedad terminal orgánica a nivel renal (ERC estadios 4-5), hepático (cirrosis CHILD B-C), cardíaca (miocardiopatía con FEVI <40%) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC GOLD 3-4).
- El médico responsable no considera al paciente como subsidiario de entrar en el estudio.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se podría realizar una estimación inicial de la magnitud de efecto esperable de la correlación, infiriendo su valor del publicado para otros biomarcadores, asumiendo la relación entre VFC y dichos marcadores. Tomando como referencia la procalcitonina en la neumonía de adquisición comunitaria para la retirada de los antibióticos³³, el efecto esperable sería medio o medio-bajo. Sin embargo, al no existir estudios previos que relacionen específicamente la variabilidad de frecuencia cardíaca en el seguimiento las infecciones y en el alta hospitalaria, se decide realizar un estudio piloto para estimar el cálculo de tamaño muestral (ver apartado correspondiente pag. 17).

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se utilizará un muestreo aleatorio sistemático para seleccionar, diariamente, a los pacientes a partir del listado de números de historias clínicas (NHC) de los pacientes ingresados en los Servicios de Neumología y Medicina Interna y Sección de Enfermedades Infecciosas, del Hospital Universitario Santa Lucía, de Cartagena. El proceso de reclutamiento se llevará a cabo desde enero de 2024 hasta julio de 2025 o hasta completar el tamaño muestral estimado.

La selección de pacientes se realizará utilizando una secuencia aleatoria generada automáticamente. Posteriormente, se elegirán aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión según el orden establecido en la secuencia aleatoria. En caso de que el caso seleccionado no cumpla con los criterios de inclusión, se pasará al siguiente NHC en la secuencia. Se incluirán tantos pacientes como número de dispositivos haya disponibles en el día o hasta llegar al final del listado. Si no hay dispositivos disponibles, no se realizará reclutamiento ese día. Además, si alguno de los pacientes ya reclutados pasa a UCI o fallece, no se realizará otro reclutamiento hasta el día siguiente.

El proceso de muestreo lo llevará a cabo el investigador TBP. A lo largo del proceso de muestreo, se garantizará la confidencialidad y protección de los datos personales de los pacientes.

MATERIALES

Para la realización del presente estudio se utilizará una variedad de dispositivos de medida de la frecuencia cardíaca. Como “gold standard” de medida de la frecuencia cardíaca y de su variabilidad se utilizará un electrocardiograma (ECG) portátil con registro digitalizado (Holter).

Se realizarán medidas mediante los siguientes dispositivos:

- Registro mediante *Polar H10*©: Dispositivo de la compañía Polar comercializado en 2017. Permite registros de frecuencia cardíaca mediante dos electrodos integrados en una banda ajustable al pecho del paciente. Los datos se remiten a un teléfono móvil mediante bluetooth para su integración en la aplicación correspondiente^{56,57,58}. Su adjunta interfaz en el Anexo2.
- Teléfono móvil (*Xiaomi Mi9*©). Se utilizará tanto para la integración de datos en la aplicación *Welltory*© como para la medida de frecuencia cardíaca mediante fotopleletismografía^{59,60}. Adjuntamos capturas del software utilizado en el Anexo3.
- Holter cardiaco (*medilogAR*©): dispositivo de registro electrocardiográfico continuo que se empleará como “gold standard”⁶¹ para la medición y seguimiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Este dispositivo se adhiere al cuerpo del paciente mediante electrodos y es capaz de registrar la actividad cardíaca durante un período extendido, generalmente de 24 a 48 horas. Los datos recopilados se almacenarán en una memoria interna y posteriormente se descargarán para su análisis detallado desde el software *Darwin2*©.

RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

La recogida automatizada de datos clínicos se realizará en el entorno del aplicativo informático *WASPSS* © (*Wise Antimicrobial Stewardship Program Support System*) del Servicio Murciano de Salud (SMS) cuya interfaz se puede ver en el Anexo 4. Sobre la base de datos generada, se recogerán manualmente aquellas variables que *WASPSS* no puede obtener directamente desde la integración de datos procedentes de otros aplicativos propios de la Historia Clínica Electrónica (HCE) del SMS, tales como *Selene* ©, *Modulab* ©, *Gestlab*©, *Syngo* ©, *REC*© e *ICCA*©. La recogida manual de datos se llevará a cabo exclusivamente por el investigador TBP. En el Anexo 5, se pueden consultar las variables que precisan su obtención a través de un cuestionario accesorio. Tal como se refleja en el cronograma del Anexo 6, tras el reclutamiento, se recogerán datos demográficos y clínicos entre los que figuran las constantes vitales de manera diaria.

Se recogerán los datos analíticos realizados bajo condiciones de práctica en vida real correspondientes con la llegada a urgencias (primera analítica y considerada como analítica de ingreso o analítica 0) y en el seguimiento posterior:

- Analítica realizada entre las 24-48 h después de la llegada a urgencias.
- Analítica realizada entre las 48-72 h después de la llegada a urgencias.
- La primera analítica realizada a partir del 4º día de ingreso.
- La última disponible antes del alta hospitalaria.

Se definirá como curación del paciente a la siguiente situación:

- Estabilidad hemodinámica definida por una frecuencia cardiaca <100 lpm y una tensión arterial media superior a 65mmHg.
- Temperatura sin antitérmicos $<37,3^{\circ}\text{C}$ durante >24 horas
- Mejoría de los síntomas y signos que llevaron al diagnóstico de la infección.

Finalmente, se recogerán otras variables de resultado como muerte, necesidad de reingreso o consulta en urgencias por recaída, ingreso en UCI.

RECOGIDA DE DATOS DE VARIABILIDAD DE FRECUENCIA CARDIACA

Mediciones diarias

Antes de que el paciente desayune y se incorpore, se realizarán las medidas en cada paciente. Para ello, todas las mañanas hasta el día de alta del paciente, se equipará al paciente con un dispositivo Polar H10 (banda torácica de monitorización de FC) conectado vía bluetooth un reloj inteligente. Se comenzará la medida frecuencia cardiaca de forma sincrónica, tanto con estos dispositivos como con la “App” Welltory© a través de la cámara del teléfono móvil (fotopletismografía). Se realizará un registro simultáneo de 5 minutos de duración.

Reproductibilidad y validación

En los diez primeros pacientes reclutados se realizará un Holter cardiaco simultáneo a la aplicación de los otros dispositivos, para realizar una validación de los dispositivos portátiles de medida Polar H10 y la “App” Welltory© en el teléfono móvil.

Procesamiento de datos

Los datos obtenidos se procesarán con el software *Kubios*© para extraer parámetros dependientes de tiempo (meanRR, SDNN, rMSSD), dependientes de potencia (VLF, LF, HF, balance LF/HF) y no lineares (SD1, SD2, SampEN, DFA-1a, DFA-2a). Estos parámetros vienen definidos con mayor detalle en el Anexo 7.

CRONOGRAMA INDIVIDUALIZADO Y SEGUIMIENTO

Los sujetos del estudio se reclutarán en las primeras 24 horas desde su llegada al hospital siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Para la recogida de datos se seguirá el cronograma reflejado en el Anexo 6. En dicho anexo, se muestra la recogida de datos a lo largo del estudio indicando T_n como el tiempo a partir del diagnóstico de infección en urgencias siendo n igual al número de días transcurridos desde el diagnóstico. Así pues, T_0 sería el momento del diagnóstico

mientras que T4 tendría lugar 4 días después de este. Se establece TF como el momento de retirada de antibioterapia independientemente del tiempo pasado desde el diagnóstico.

Se considerará para efectos analíticos, que la duración del tratamiento óptima es la recogida en la última edición publicada de la Guía Hospitalaria de terapéutica antimicrobiana en adultos del Servicio Murciano de Salud⁶².

Finalmente, al cabo de 30 días del final de la antibioterapia se recogerán las variables resultado tales como muerte, necesidad de reingreso, reinfección, ingreso en UCI o consulta en urgencias, así como una nueva toma de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Se pondrá fin al seguimiento durante la evolución clínica antes del tiempo previsto en caso de: fallecimiento, ingreso en UCI, traslado de hospital, necesidad de intervención quirúrgica, evidencia de complicación propia de la infección o la presencia de otros cuadros infecciosos sobrevenidos, relacionadas con los cuidados sanitarios y concurrentes al proceso que motiva el seguimiento.

En resumen, los métodos de este estudio están diseñados para observar y registrar de manera precisa y objetiva los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes, sin influir en su tratamiento médico habitual. Todos los datos utilizados en este estudio son datos rutinarios recolectados durante la atención al paciente. La frecuencia cardíaca y su variabilidad se miden utilizando tecnología no invasiva y sin alterar las prácticas médicas estándar. Por lo tanto, este estudio no implica ninguna intervención adicional más allá de la atención médica estándar que ya se proporciona a los pacientes. La hipótesis y los objetivos del estudio se basan en el análisis de datos y no requieren intervenciones adicionales en los pacientes.

ASPECTOS ETICOS

El acceso a los datos de los pacientes y su almacenamiento estarán únicamente dedicados a fines relacionados con el presente proyecto de investigación. Los datos se almacenarán bajo un identificador anónimo en bases de datos separadas con un identificador común. Los datos registrados en el teléfono móvil se guardarán una aplicación con acceso a la nube (*Welltory*©) bajo un identificador anónimo. La relación entre este identificador y los datos del paciente estará disponible en una base de datos sólo accesible para los investigadores.

La gestión de los datos se realizará de acuerdo a la legislación vigente de protección de datos. El presente proyecto ha sido aprobado por un comité de ética cuya certificación se adjunta en el Anexo 8.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizará un análisis descriptivo que resuma las características demográficas y clínicas iniciales de los participantes. Las variables continuas se presentarán como medias y desviaciones estándar (SD) o medianas e intervalos intercuartílicos (IQR) dependiendo de si existe o no normalidad en la distribución de los datos. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias y porcentajes. Para evaluar la normalidad de las variables continuas, se emplearán métodos visuales (histogramas, gráficos Q-Q) y pruebas estadísticas (pruebas Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov). Si los datos no se distribuyen normalmente, se considerarán transformaciones apropiadas o se emplearán métodos no paramétricos en los análisis sucesivos.

Las características basales se compararán utilizando pruebas t de Student independientes para las variables paramétricas y el test de Mann-Whitney para las no paramétricas en las variables continuas y pruebas de chi-cuadrado o exactas de Fisher para las variables categóricas paramétricas o no paramétricas.

El análisis de los datos obtenidos de VFC se realizará con el software Kubios© HRV STANDARD (versión 4.2.1; Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finlandia) con un nivel medio de corrección de la señal y con corrección de artefactos mediante el método smoothness priors (λ 500) para eliminar las tendencias estacionarias de la señal.

De inicio se realizarán análisis de correlación entre las medidas obtenidas mediante los diferentes dispositivos (H10, pletismografía por telefonía móvil y ECG). Posteriormente se realizarán análisis de Bland-Altman entre los datos obtenidos mediante la pletismografía, el H10 y los obtenidos mediante el “gold-standard” que representa el Holter.

Finalmente, se determinará la correlación entre el cambio en la VFC y la retirada del tratamiento antibiótico utilizando análisis de correlación (por ejemplo, test correlación de Pearson o Spearman según la normalidad de los datos).

En un segundo tiempo, se realizarán análisis de regresión logística para verificar la relación entre la VFC alterada y sepsis y para establecer el valor predictivo del incremento de la VFC para el alta hospitalaria. Se empleará una regresión lineal para establecer la relación entre el incremento en la VFC y la mejoría clínica de la infección. En caso de ser posible, se realizarán análisis de subgrupos para explorar la posible modificación del efecto de factores demográficos y clínicos (por ejemplo, edad, sexo, comorbilidades) en la relación entre el tratamiento antibiótico guiado por la VFC y el resultado primario. Particularmente se examinará la correlación entre VFC y procalcitonina y la

relación de esta con el alta hospitalaria. Para todos los análisis se utilizará un nivel de significación alfa de 0,05.

Respecto a los datos perdidos, se evaluará el grado y el patrón de los datos perdidos. Dado el tamaño de la muestra los casos con más de un 20% de tomas pérdidas datos perdidos se excluirán del análisis final de correlación.

Se utilizarán los paquetes de software estadísticos RStudio© y SPSS v24©. El análisis de datos será realizado por el investigador principal del estudio.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

El cronograma del estudio queda expuesto a nivel mensual en el Anexo 9. El inicio del reclutamiento y la recogida de pacientes se emplaza a octubre de 2024 y la duración estimada para dos pacientes de manera simultánea será de 23 semanas.

PRESUPUESTO

Personal

- Gastos de desplazamiento si fuera preciso para un control posterior de los pacientes 450€. Salario del personal investigador: no se necesitan consideraciones adicionales. Costes de contratación de un estadístico para el análisis de datos: 1500€

Equipamiento y dispositivos:

- Cinta de pecho Polar H-10: 95 euros/banda. Suponiendo que se utilizarán 2 bandas (como máximo 2 dispositivos en uso de forma simultánea), el coste total sería de 2 x 95 euros = 190 euros. Teléfono móvil: cedido por el investigador.

Software:

- Welltory (Fotopletiografía): 4 euros por descarga y usuario. Suponiendo que se necesiten 45 descargas (tamaño de muestra ajustado por pérdidas), el coste total sería de 45 x 4 euros = 180 euros. Software Kubius scientific versión académica suscripción anual: 370€. Software estadístico SPSS, WAPSSP: Incluidos .

Otros componentes del presupuesto:

- Material de reprografía: Estimación de 100 euros para la impresión y preparación de documentos. Tarifas de derivadas de la publicación: 2000€.

Total estimado: Sumando los costes de los elementos mencionados, el presupuesto total revisado y estructurado para este estudio sería de 4790€ totales.

ESTUDIO PILOTO

Se planteó un estudio piloto que se ha llevado a cabo entre diciembre de 2023 y hasta la fecha de presentación del presente trabajo de fin de máster (TFM), con objeto de presentar algunos de los resultados preliminares que se hubieran obtenido durante este periodo.

Cabe destacar que el desarrollo del estudio ha sufrido diferentes limitaciones en su puesta en práctica relacionadas con los recursos asistenciales (el investigador principal, TBP, es el único responsable de la toma de datos) y materiales. Esto ha dado lugar a que, hasta el momento, se haya procedido al reclutamiento de 14 pacientes, lo que supone, aproximadamente, un promedio de 1 paciente cada 2 semanas y media, estimación por debajo de lo esperado inicialmente durante el diseño.

Así mismo, la capacidad para llevar a cabo las mediciones de la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC) de forma ambulatoria después del alta, tal y como se había proyectado (ver material y métodos), resultó inviable por la carga logística que supone y la recurrente falta de aceptación de los pacientes para realizar visitas frecuentes al hospital en condiciones óptimas de ayuno. Adicionalmente, conseguir la dotación de dispositivos portátiles como el Holter o las bandas para medición domiciliaria de VFC no fue posible.

En base a estas restricciones relacionadas con el reclutamiento, el objetivo principal (correlación entre los cambios de la VFC y la duración del tratamiento antibiótico) no se ha podido alcanzar hasta este momento. Esto nos llevó a seleccionar uno de los objetivos secundarios como objetivo principal, de cara a la consecución del TFM, y fue el establecerla correlación de la VFC con la duración de la estancia hospitalaria, asumiendo que esta duración podría servir como un marcador indirecto de la mejoría clínica del paciente, mientras continua el reclutamiento y la recogida sistemática de datos que permitan completar el estudio original. Este ajuste en el objetivo no solo responde a las limitaciones operativas encontradas, sino que también se alinea con la disponibilidad de datos que sí se pueden obtener de manera confiable durante el ingreso hospitalario actualmente. Este cambio permitirá evaluar la utilidad de la VFC como biomarcador de evolución en el contexto hospitalario, proporcionando una base de evidencia que podría extenderse en estudios futuros a escenarios ambulatorios.

Del resto de objetivos secundarios seleccionados, y con los datos disponibles, también ha sido posible obtener datos para validar el uso de los dispositivos Polar H10 y la fotopleitismografía con cámara móvil en el registro de variabilidad de frecuencia cardíaca para la muestra seleccionada y confirmar la consistencia y la fiabilidad de las mediciones de VFC intraindividuales utilizando diferentes dispositivos. También ha sido posible realizar un cálculo aproximativo sobre el tamaño muestral más

adecuado para el nuevo objetivo propuesto, y que podría ser adaptable al objetivo original, dada la evidencia obtenida.

RESULTADOS

Se realizó la selección de pacientes en 18 días durante el periodo evaluado. En estos días, se produjeron un total de 518 ingresos en los servicios indicados. El diagrama de flujo en el que se muestra la aleatorización, exclusión y finalmente inclusión de los pacientes se muestra en la figura 1. El porcentaje de pacientes evaluados que cumplieron criterios de inclusión fue del 11% y la tasa final de inclusión, del 22% (2% del total de pacientes aleatorizados). Las principales causas de exclusión fueron el uso de betabloqueantes (77%) y la existencia de insuficiencia cardiaca aguda en el momento del diagnóstico de la infección (14%).

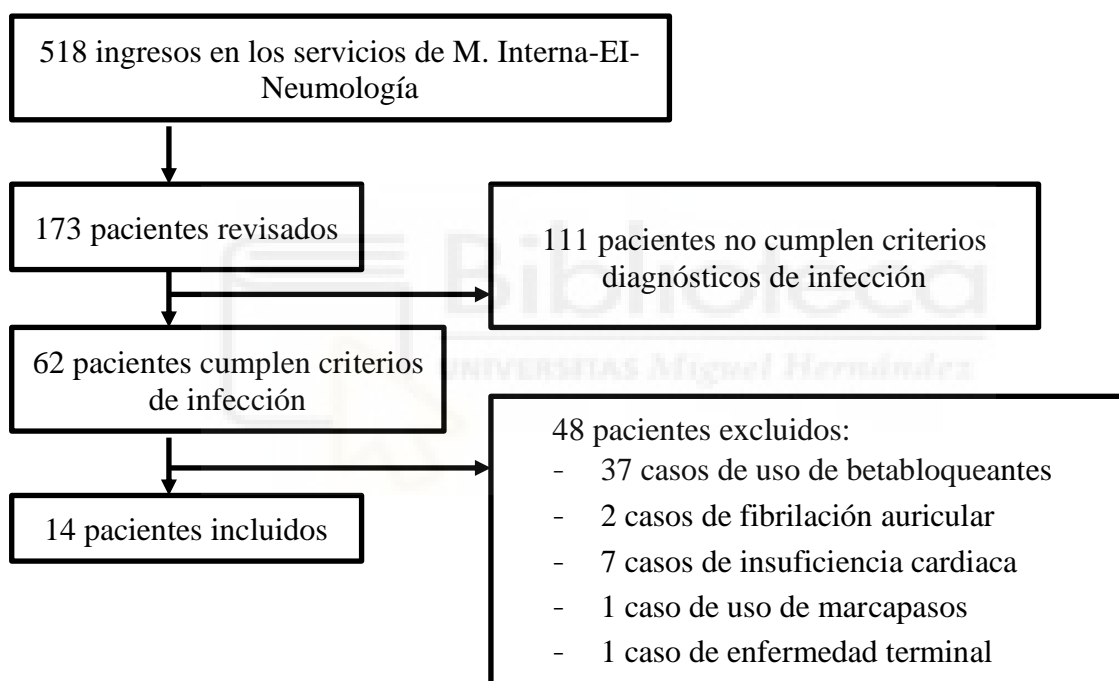


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la muestra

Los 14 pacientes finalmente incluidos en el estudio piloto se muestran con sus características demográficas en la tabla 1. De estos pacientes, en 10 casos se utilizaron Holter, fotopleletismografía y la banda H10, mientras que en 4 casos no fue posible la utilización del Holter debido al uso concomitante en otros pacientes. En 3 casos (21,4%) no se completó el seguimiento pasadas 24 o 48 horas después del reclutamiento por traslado a otro hospital de nuestra área.

De los 14 casos totales, había 11 hombres (78,5%) y 3 mujeres (21,5%), con una mediana de edad de 64 años y un rango intercuartílico (RIQ) de 61,5 a 77,5. La mediana de índice de Charlson (IC) entre los casos reclutados fue de 4 con RIQ de 2 a 5. El síndrome clínico más frecuente fue la neumonía (8

casos, 57,1%) seguido de la ITU (5 casos, 35,7%) y un caso de celulitis (7,1%). En 5 casos (35,7%) se produjo un aislamiento microbiológico y el antibiótico más utilizado fue ceftriaxona, en el 78,6% de los casos. Respecto a la estancia, la mediana fue de 5 con RIQ de 4 a 7.

Tabla 1. Características basales de los casos

Código	Sexo	Edad (años)	IC	Comorbilidades	Infección	Microbiología	Tratamiento	Estancia (días)	Fin de seguimiento
HRV001	Hombre	69	5	EPOC, Paraplejia	Neumonía	No	Ceftriaxona	10	Traslado
HRV002	Hombre	62	3	EPOC	Neumonía	No	Ceftriaxona	4	Alta
HRV003	Mujer	77	9	EPOC, ERC, DMII, DC	ITU	<i>E. coli</i>	Ertapenem	8	Traslado
HRV004	Hombre	74	3		ITU	No	Ceftriaxona	5	Alta
HRV005	Hombre	66	4	DMII	Celulitis	<i>S. aureus</i>	A/C	4	Alta
HRV006	Hombre	78	6	EPOC, ERC, DMII	Neumonía	No	Ceftriaxona	2	Alta
HRV007	Hombre	75	4	EPOC, DMII	ITU	<i>E. Coli</i>	Ceftriaxona	4	Alta
HRV008	Hombre	39	0		Neumonía	Neumococo	Ceftriaxona	4	Alta
HRV009	Hombre	59	1		Neumonía	No	Ceftriaxona	12	Alta
HRV010	Mujer	61	2	DC	ITU	No	Ceftriaxona	6	Alta
HRV011	Hombre	62	4	DC	Neumonía	No	Ceftriaxona	6	Alta
HRV012	Mujer	18	0		ITU	No	Ceftriaxona	5	Alta
HRV013	Hombre	82	5	EPOC, DC	Neumonía	Neumococo	Ceftriaxona	2	Traslado
HRV014	Hombre	78	4	ACV, DMII	Neumonía	No	Ceftriaxona	7	Alta

Abreviaturas: IC, Índice de Charlson; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ERC, Enfermedad Renal Crónica; DMII, Diabetes Mellitus Tipo II; DC, Deterioro Cognitivo; ITU, Infección de Tracto Urinario; A/C, Amoxicilina/Acido clavulánico

Considerando como medición posible, la que se podría haber realizado en cada paciente reclutado por cada mañana de ingreso en el hospital, de las 55 posibles, se realizaron finalmente 54 (98,2%) mediante fotopletismografía, 42 (76,4%) mediante Holter y 32 (58,2%) mediante la banda H10.

En la tabla 2 se pueden observar las medianas de las diferentes métricas obtenidas con los tres dispositivos y las correlaciones entre las mismas. Se indican en negrita las correlaciones significativas. Esta correlación es fuerte entre la mayoría de las métricas de Polar H10 y el Holter, con la salvedad del %LF y DFA- α 2. En el caso de la correlación entre la fotopletismografía y el Holter, la correlación está presente en las métricas del dominio de tiempo y no en el de potencia. De las medidas no lineales, presentan una correlación fuerte en el caso de DFA- α 1 entre el Holter y la banda H10 y en el caso de SD2 entre la fotopletismografía y el Holter.

En la tabla 3 se presentan los datos de correlación entre la estancia de los casos y la diferencia entre las métricas seleccionadas al ingreso y al alta. Se seleccionaron las métricas obtenidas mediante la banda H10 para las medidas de potencia y DFA- α 1 a la vista de los datos de correlación obtenidos

Tabla 2. Correlaciones de métricas entre los diferentes dispositivos

Métrica	Holter (mediana, RIQ)	H10 (mediana, RIQ)	F (mediana, RIQ)	Correlación H-H10		Correlación H-F		Correlación H10-F	
				ρ (r_s)	p	ρ	p	ρ	p
Constantes									
FR mínima	63,6 (55,1-71,2)	65,1 (56,8-73,1)	66 (56,6-76,5)	0,79	<0,01	0,93	<0,01	0,86	<0,01
FR media	71,8 (65,9-79,1)	71,2 (64,2-79,2)	71,2 (62,9- 80,6)	0,82	<0,01	0,98	<0,01	0,89	<0,01
FR máxima	83,7 (78,5-93,2)	82 (76-90,8)	78,7 (71,2-86,2)	0,36	0,06	0,57	<0,01	0,92	<0,01
Tiempo									
SDNN	34,3 (23,7-49,3)	21,8 (12,9-44,2)	28,6 (21,4-40,2)	0,93	<0,01	0,88	<0,01	0,84	<0,01
r-MSSD	19,3 (13,1-28,7)	19,23 (12,1-45)	38,5 (31,2-59,5)	0,81	<0,01	0,72	<0,01	0,64	<0,01
pNN50	1,1 (0,2-6,1)	1,3 (0-15)	15,5 (10,1-41,7)	0,81	<0,01	0,71	<0,01	0,56	<0,01
TINN		133 (72-231)	139 (117-191)					0,69	<0,01
Frecuencia									
%LF	24,7 (19,9-30,1)	57,4 (40,3-64,3)	31,7 (25,6-41,8)	-0,07	0,74	0,29	0,07	0,32	0,06
%HF	12,7 (5,8-20,4)	30,4 (21,4-49,5)	62,1 (52,1-68,3)	0,79	<0,01	0,2	0,22	0,18	0,3
Log LF/HF	0,31 (0,03-0,66)	0,73 (-0,33;-1,02)	-0,72 (-0,98; -0,27)	0,82	<0,01	0,36	0,02	0,2	0,25
No lineares									
DFA- α 1	1,21 (1,09-1,32)	1,11 (0,82-1,26)	0,60 (0,44-0,78)	0,76	<0,01	0,14	0,42	0,26	0,15
DFA- α 2	1,01 (0,93-1,16)	0,45 (0,32-0,61)	0,33 (0,22-0,45)	0,52	<0,01	-0,1	0,48	0,39	0,024
SD1		13,6 (8,6-31,8)	27,6 (22,5-42,3)					0,68	<0,01
SD2		27,8 (14,3-45,9)	27,5 (21,4-42,8)					0,89	<0,01

Abreviaturas: FR, frecuencia cardiaca; SDNN Desviación Estándar los intervalos RR; r-MSSD: Raíz Cuadrada de la Media Diferencias entre Intervalos RR; pNN50 Porcentaje de diferencias entre Intervalos RR Consecutivos que exceden 50 ms; TINN Rango Triangular de Intervalos NN; LF Porcentaje del Poder Espectral en la Banda de Baja Frecuencia; HF: Porcentaje del Poder Espectral en la Banda de Alta Frecuencia; Log HF/LF: Logaritmo Natural del Cociente entre las Potencias de Alta y Baja Frecuencia; DFA- α 1: Análisis de Fluctuación Detrended, Escala Corta; DFA- α 2: Análisis de Fluctuación Detrended, Escala Larga; SD: Desviación Estándar de la Proyección de los Puntos del Diagrama de Poincaré; H, Holter; H10, Banda H10; F, Fotopleletismografía

previamente. En la tabla se puede observar una correlación moderada positiva no significativa coherente en r-MSSD, SDNN, SD1 y SD2. También se observa una correlación negativa moderada no significativa entre el cociente LF/HF y la estancia. Finalmente, la correlación entre DFA- α 1 y la estancia resulta débil y no significativa.

Tabla 3. Correlaciones entre la estancia y la variación en VFC

Métrica	ρ (r_s)	p
SDNN (Fotopleletismografía)	0,44	0,13
r-MSSD (Fotopleletismografía)	0,36	0,22
LF/HF (H10)	-0,47	0,46
DFA- α 1 (H10)	-0,2	0,67
SD1 (Fotopleletismografía)	0,41	0,17
SD2 (Fotopleletismografía)	0,49	0,11

CÁLCULO MUESTRAL PARA EL ESTUDIO PRINCIPAL

En esta situación decidimos realizar las estimaciones muestrales oportunas para diferentes magnitudes de efecto (r) teniendo en cuenta un error alfa de 0,05. Para hacer una inferencia inicial con un efecto medio-bajo (r^2 0,2; $r=0,44$) realizamos un cálculo siguiendo la siguiente fórmula:

$$N = [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (1 + r) * (1 - r)] / r^2.$$

Donde: N es el tamaño de muestra requerido (número de participantes necesarios). $Z_{\alpha/2}$ es el valor crítico asociado con el nivel de significancia deseado (α); para una prueba bilateral con $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$ y Z_{β} es el valor crítico asociado con la potencia estadística deseada ($1-\beta$); para una potencia de 0.80, $Z_{\beta} = 0.84$. r es el coeficiente de correlación esperado (tamaño del efecto)

$$N = [(1,96 + 0,84)^2 * (1 + 0,44) * (1 - 0,44)] / 0,2 \approx 38$$

Tabla 4. Tamaños muestrales

$1-\beta$ \r	0,2 n(n+pérdidas)	0,4 n(n+pérdidas)	0,6 n(n+pérdidas)	0,8 n(n+pérdidas)
0,8	193 (231)	46 (55)	19 (23)	9 (11)
0,6	122 (146)	30 (36)	13 (15)	7 (8)
0,4	74 (89)	19 (23)	9 (11)	5 (6)
0,2	33 (39)	10 (12)	6 (7)	4 (5)

Si además asumimos un 20% de pérdidas durante el estudio ($38*0,2=7$), necesitaríamos 45 participantes para realizar un estudio de este tipo con la potencia y error aleatorio especificados asumiendo el tamaño de efecto observado en el estudio. Para realizar los cálculos definitivos utilizamos el software G*Power© de acceso libre. en la tabla 4 especificamos diferentes tamaños muestrales para diferentes valores de β y de r asumiendo un 20% de pérdidas y un error alfa de 0,05. Para alcanzar este tamaño muestral de 45 pacientes, de manera proporcional al trabajo realizado para el presente estudio y, en base a los porcentajes expuestos previamente (página 17), se necesitaría aleatorizar 1667 pacientes, revisar aproximadamente 557 pacientes de los que 199 cumplirían criterios de inclusión.

DISCUSION

Presentamos un estudio piloto, con datos preliminares, que tiene como objetivo correlacionar las variaciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) debidas a infecciones comunitarias

durante el ingreso y el tiempo de estancia hospitalaria en condiciones de vida real, así como validar el uso de dispositivos portátiles para la medición de la VFC en comparación con el Holter cardiaco.

Se reclutaron 14 pacientes, fundamentalmente varones, de edades comprendidas entre 60 y 70 años, con neumonía e ITU y con un alto índice de comorbilidad, a expensas, principalmente de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus y/o la EPOC. Cabe destacar el bajo porcentaje de diagnóstico etiológico-microbiológico (36%), lo que guarda relación con la sobre representación de la neumonía de adquisición comunitaria en la muestra^{64,65} y como, pese a la posibilidad de realizar tratamiento secuencial, especialmente en estos casos, el tratamiento se mantuvo con terapia intravenosa, fundamentalmente con ceftriaxona. Esto resalta las dificultades planteadas previamente en relación con el sobretratamiento de los procesos infecciosos⁶⁶, y el riesgo de aparición de resistencias.

Los resultados obtenidos permiten validar el uso de la banda Polar H10 como herramienta para la estimación de la VFC en pacientes con infecciones no críticas que precisan ingreso hospitalario mediante la utilización de métricas de tiempo y potencia, así como en el DFA- α 1. La correlación tan solo moderada que se observa en DFA- α 2 puede deberse al corto registro realizado (5 minutos), que no valora suficientemente el tipo de fluctuación medido por esta métrica⁶⁷. La falta de correlación en el caso de la LF también podría ser secundaria a este mismo motivo⁶⁷, haciendo este parámetro más sensible a las variaciones interdispositivos y al ruido de señal, al observarse un menor número de ciclos frente al observado en bandas de frecuencias altas (HF). Respecto a la fotopletimografía, destaca una correlación de menor intensidad y únicamente en el dominio de tiempo. Ha influido probablemente en estos resultados la falta de estandarización por tiempo de medición debida a las características del software utilizado por la aplicación Welltory©, ya que esta limita opción de registro a 300 latidos. Esta característica, genera variaciones en el tiempo de registro situándolo entre 3 minutos y 6 minutos según la FC de cada caso en el momento de la medición. Los registros más cortos, en pacientes con frecuencias cardiacas mayores, estarán sometidos a mayor probabilidad de error por ser la ventana de medición menor y detectar menos variaciones que aquellos pacientes en los que se puedan conseguir registros más largos.

En cuanto a las métricas obtenidas, nuestra mediana de SDNN es tres veces superior a la obtenida en otros estudios con pacientes sépticos⁶⁸. Esta diferencia es consistente con el hecho de que nuestra mediana abarca todos los registros durante el ingreso, además de que los pacientes no presentaban sepsis al momento de su inclusión. Según otros estudios, el SDNN parece tener una mayor correlación con la evolución clínica en comparación con el r-MSSD.⁶⁹ Respecto a los parámetros de potencia, el

ratio LF/HF evaluado al ingreso es ligeramente superior al obtenido en otros estudios, en los que se valoraba su capacidad predictora de sepsis en urgencias, donde se situaba entre los valores de 1 y 2^{48,70}. En la línea con lo referido previamente, esta diferencia tiene que ver con la utilización en nuestro caso de la mediana de valores a lo largo de todo el ingreso. En la continuación futura del presente estudio, se modificará la metodología para describir la evolución de las métricas de VFC de manera diaria y los cambios de las mismas respecto al momento de inclusión.

Respecto al objetivo descrito para este estudio piloto, las correlaciones observadas entre las diferencias de los parámetros de VFC y la estancia hospitalaria no alcanzan significación estadística. Se observa una correlación negativa entre el cambio en el cociente LF/HF y la duración de la estancia. Esto sugiere que un mayor incremento en LF/HF desde el ingreso hasta el alta, estaría asociado con estancias más cortas (lo cual podría indicar una recuperación del equilibrio autonómico hacia un predominio simpático normal⁶⁷). De esta manera, un restablecimiento más rápido del equilibrio autonómico puede reflejar una mejoría clínica más temprana, permitiendo un alta más precoz y la posibilidad de evaluar un cambio precoz y seguro del tratamiento a vía oral. Por otro lado, la correlación positiva entre el cambio en SDNN y la estancia sugiere que los pacientes que muestran un mayor incremento en la variabilidad global (SDNN) durante su hospitalización, tienden a estancias más largas. Esto podría reflejar una recuperación más gradual y prolongada. Según los datos presentados en la tabla 4, este estudio carece de la potencia suficiente para mostrar significación estadística por lo que estas tendencias no son concluyentes y precisarían de un mayor tamaño muestral, que se ha estimado en 45 pacientes.

El estudio presenta importantes fortalezas, destacando el potencial de la VFC como un biomarcador no invasivo para monitorizar la evolución de pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. La validación de dispositivos portátiles, como la banda Polar H10 y la fotopletiografía mediante teléfonos móviles, introduce una innovación significativa, facilitando el seguimiento en entornos hospitalarios, pero fundamentalmente ambulatorios, y potenciando el uso de la telemedicina. Además, nuevos dispositivos de la marca Polar© y de otras marcas comerciales como Suunto© o Garmin©, permiten el registro de la VFC sin necesidad de aplicar las bandas torácicas, con registros directos en muñeca, potenciando la independencia para realizar las mediciones y su disponibilidad en todo momento. Por otro lado, realizar las mediciones en condiciones de vida real mejora la aplicabilidad clínica de los dispositivos y la posibilidad de su generalización posterior. Metodológicamente, el uso de diferentes dispositivos de medición y el carácter prospectivo y longitudinal del estudio aportan robustez a los resultados obtenidos.

Este estudio sienta una base sólida para futuras investigaciones, permitiendo el desarrollo de estudios más amplios y controlados que exploren en mayor profundidad la utilidad de la VFC en el entorno de pacientes ingresados con procesos no críticos y de pacientes ambulatorios con infecciones comunitarias no graves.

El estudio preliminar que presentamos es, hasta nuestro conocimiento, el primero utilizado para validar el uso de fotopleletismografía mediante un teléfono móvil para el análisis de variabilidad de frecuencia cardíaca en pacientes ingresados por infecciones adquiridas en la comunidad⁷¹. Otros estudios, a diferencia del aquí presentado, se ha ejecutado en entornos de alta monitorización como unidades de cuidados críticos⁵³ o urgencias^{52,71}. Por otro lado, tampoco hemos encontrado publicaciones previas que validen el uso de la banda Polar H10 para la estimación de la VFC en pacientes ingresados por infecciones comunitarias no críticos. Los hallazgos en este sentido del estudio piloto abren la posibilidad de ampliar el estudio a más pacientes, utilizando dispositivos de mayor accesibilidad que el Holter como la fotopleletismografía y la banda H10 de polar©.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones de este estudio es la variabilidad en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la inclusión de los pacientes en el estudio, así como desde el inicio de la terapia antimicrobiana hasta la inclusión, que se estima que es prehospitalaria, en un 30% de los casos (datos no mostrados). Esta variabilidad podría introducir sesgos en los resultados, ya que los pacientes podrían estar en diferentes etapas de la infección y recuperación cuando se les comienza a monitorizar, lo que podría afectar de manera no uniforme las mediciones de la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC) y otros parámetros clínicos.

Por otro lado, la brevedad de alguna de las tomas de fotopleletismografía podría restar valor a medidas dependientes de potencia e incluso a algunas dependientes de tiempo como el r-MSSD. Sin embargo, otros estudios han demostrado influencia en la supervivencia con mediciones aún más cortas en función del SDNN⁷⁰.

Otra limitación importante a considerar es un posible sesgo de selección derivado de la pérdida de seguimiento de los participantes debido a su traslado a otros centros. Estas pérdidas de seguimiento, generalmente en pacientes con mayor comorbilidad, podría afectar a la representatividad de la muestra y la generalización de resultados. En futuros estudios, si no fuese posible la inclusión de todos los centros del área, un análisis de sensibilidad sería necesario para identificar si existe el mencionado sesgo de selección. A la hora de interpretar nuestros resultados también es importante considerar el sesgo de selección debido a la variabilidad en la cantidad de mediciones obtenidas con

los diferentes dispositivos. Aunque se completaron la mayoría de las mediciones previstas, la menor disponibilidad del Holter y la banda Polar H10 podría afectar a la validez de los resultados.

Adicionalmente, han sido evidentes las dificultades en el reclutamiento durante todo el ingreso. Una tasa final de inclusión que implica al 2% de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna-EI y Neumología, indica que los criterios de selección son estrictos, especialmente para una población hospitalaria envejecida con un uso frecuente de betabloqueantes e insuficiencia cardíaca. Esto afecta a la validez externa y generalización posterior de resultados. Sugiere, además, la necesidad de más tiempo del previsto, más personal investigador y mejorar los recursos técnicos para alcanzar los objetivos inicialmente propuestos de forma más ágil y con mayor seguridad y así para completar el proyecto original.

Además, la presencia de comorbilidades no diagnosticadas en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio podría influir en los resultados. Estas comorbilidades subyacentes afectarían de una manera no controlada a las métricas de VFC y tendrían impacto la evolución clínica de los pacientes. El estudio podría incurrir en un sesgo de confusión por este motivo. Para minimizar este riesgo hemos recogido las comorbilidades a la inclusión, pero también las detectadas durante todo el ingreso. En futuras evaluaciones de los datos, sería adecuada la realización de modelos multivariantes controlados por las comorbilidades que pudieran valorar su efecto confusor sobre los resultados.

En cuanto a la generalización de los resultados, la aplicación de criterios de exclusión rigurosos ha limitado la participación de un número significativo de posibles sujetos, especialmente aquellos con comorbilidades cardíacas como insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, así como aquellos que utilizan betabloqueantes de forma concomitante. Esta restricción afecta la validez externa del estudio, dificultando la aplicabilidad de los resultados a una población más amplia. Para futuros estudios, sería recomendable flexibilizar estos criterios, particularmente en lo que respecta al uso de betabloqueantes, siguiendo el ejemplo de otros estudios en el mismo campo que han adoptado enfoques más inclusivos⁴⁸.

CONCLUSIÓN

Este estudio preliminar permite afirmar que la medición de la VFC en pacientes ingresados con procesos infecciosos comunitarios no complicados se puede realizar mediante dispositivos de bajo coste y accesibles como son la banda Polar H10 y aplicativos móviles como Welltory©, sin necesidad de utilizar registro o monitorización continua mediante Holter. El estudio orienta a que la evolución de la VFC guarda relación con el alta hospitalaria y, por ende, posiblemente con la buena evolución clínica de los pacientes. Sin embargo, se requiere un tamaño muestral mayor que permita subsanar las limitaciones metodológicas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>.
2. United Nations Environment Programme. Frontiers 2017: emerging issues of environmental concern. Nairobi: United Nations Environment Programme; 2017. Disponible: <https://www.unenvironment.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Ginebra: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Acceso 25 Feb 2023].
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Report T. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 [Internet]. ECDC Technical Report. 2020. 18 p. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Annex_2_burden_estimates_countery_sheets.pdf.
5. Cantón R, Lifschitz E, Aranaz JM, Ferrer R, Ramírez P, Salavert M, et al. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. Madrid, España: Hiris Innovation Technologies; 2022. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/10/Informe-RAM-2021.pdf>
6. López Navas A, Muñoz Madero C, Aguilera Moyano C, Alonso Herreras M, Bueno Parralo R, Sacristán Álvarez S, et al. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019. Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/pran_2019-2021_0.pdf.
7. Barrasa-Villar JI, Aibar-Remón C, Prieto-Andrés P, Mareca-Doñate R, Moliner-Lahoz J. Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Ago 15;65(4):644–52. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cix411>
8. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2018 Dic 25;7(1):58. Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0336-y>
9. Shamsrizi P, Gladstone BP, Carrara E, Luise D, Cona A, Bovo C, et al. Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(1):1–10.
10. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629–55.
11. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(1).
12. KPMG. El impacto económico de la resistencia a los antimicrobianos. Londres: KPMG; 2014. Disponible en: <https://home.kpmg.com/content/dam/kpmg/pdf/2014/12/amr-report-final.pdf>
13. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathog Glob Health. 2015;109(7):309. doi:10.1179/2047773215Y.0000000030
14. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. Infect Drug Resist. 2019 Dic 20;12:3903-3910.

15. O'Neill J, Resistance R on A, Wellcome Trust (London E). Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations [Internet]. Review on Antimicrobial Resistance; 2016. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
16. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–25.
17. Li J, Xiong T, Yue Y, Choonara I, Qazi S, Tang J, Shi J, Wang H, Qu Y, Mu D. Secondary Effects from Mass Azithromycin Administration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2022 Ago 15;107(4):904–911. doi: 10.4269/ajtmh.22-0134.
18. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. *Genome Med*. 2020;12(1):1–12.
19. Webb BJ, Subramanian A, Lopansri B, Goodman B, Jones PB, Ferraro J, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Hospital-Associated *Clostridioides difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 Mar 24;64(4):1–8. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02169-19>
20. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) [Internet]. Brussels. 2017. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action_plan_0.pdf
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Plan estratégico 2022-2024 del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-09/Plan_Nacional_Resistencia_Antibioticos_PRAN_2022-2024.pdf
22. Livorsi D, Comer A, Matthias MS, Perencevich EN, Bair MJ. Factors Influencing Antibiotic-Prescribing Decisions Among Inpatient Physicians: A Qualitative Investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2015 Sep 16;36(9):1065–72. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X15001361/type/journal_article
23. Vázquez-Lago JM, Montes-Villalba RA, Vázquez-Cancela O, Otero-Santiago M, López-Durán A, Figueiras A. Knowledge, Perceptions, and Perspectives of Medical Students Regarding the Use of Antibiotics and Antibiotic Resistance: A Qualitative Research in Galicia, Spain. *Antibiotics*. 2023;12(3):558.
24. McCullough AR, Rathbone J, Parekh S, Hoffmann TC, Del Mar CB. Not in my backyard: A systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2465–73.
25. Sun KS, Lam TP, Chan TH, Lam KF, Kwok KW, Chan HY, Ho PL. Medical interns' views on the strategies for reducing antibiotic misuse in the hospitals-what guidelines do they follow? *J Infect Prev*. 2022 Sep;23(5):214–221. doi: 10.1177/17571774221094154. Epub 2022 May 11.
26. Liu C, Wang D, Duan L, Zhang X, Liu C. Coping With Diagnostic Uncertainty in Antibiotic Prescribing: A Latent Class Study of Primary Care Physicians in Hubei China. *Front Public Heal*. 2021;9(Diciembre):1–11.
27. Björkman I, Berg J, Röing M, Erntell M, Lundborg CS. Perceptions among Swedish hospital physicians on prescribing of antibiotics and antibiotic resistance. *Qual Saf Health Care*. 2010 Dic;19(6):e8.
28. Grant J, Saux N Le. Duration of antibiotic therapy for common infections. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Canada*. 2021;6(3):181–97.
29. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):674–87.

30. Turjeman A, von Dach E, Molina J, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia - Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101750. Publicado 2022 Dic 1. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101750
31. Davar K, Clark D, Centor RM, Dominguez F, Ghanem B, Lee R, Lee TC, McDonald EG, Phillips MC, Sendi P, Spellberg B. Can the Future of ID Escape the Inertial Dogma of Its Past? The Exemplars of Shorter Is Better and Oral Is the New IV. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Dic 29;10(1):ofac706. doi: 10.1093/ofid/ofac706.
32. Haag E, Molitor A, Gregoriano C, Müller B, Schuetz P. The value of biomarker-guided antibiotic therapy. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2020;20(8):829–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1782193>
33. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* [Internet]. 2017;15(1):1–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7>
34. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Oct 12;2019(5). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007498.pub3>
35. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, Marousis K, Chrysos G, Spyrou A, Alexiou N, Symbardi S, Alexiou Z, Lagou S, Kolonia V, Gkavogianni T, Kyprianou M, Anagnostopoulos I, Poulakou G, Lada M, Makina A, Roulia E, Koupetori M, Apostolopoulos V, Petrou D, Nitsotolis T, Antoniadou A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Ene 15;203(2):202–210. doi: 10.1164/rccm.202004-1201OC.
36. Rhee C, Mansour MK. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections. In: UpToDate, Ramirez JA, File TM Jr (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2023. Consultado en Abril 17, 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections?search=procalcitonina%20falso%20positivo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4074677597.
37. Tracey, K.J., 2007. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Investig*. 117 (2), 289–296.
38. Williams DWP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2019;80(Feb 2019):219–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.009>
39. Ziegler D, Strom A, Strassburger K, Nowotny B, Zahiragic L, Nowotny PJ, et al. Differential patterns and determinants of cardiac autonomic nerve dysfunction during endotoxemia and oral fat load in humans. *PLoS One*. 2015;10(4):1–14.
40. Ackland GL, Minto G, Clark M, Whittle J, Stephens RCM, Owen T, et al. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: A multi-center, blinded observational cohort study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2018;67(2018):47–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.010>
41. Kon H, Nagano M, Tanaka F, Satoh K, Segawa T, Nakamura M. Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum C-reactive protein level in a general population in Japan. *Int Heart J*. 2007;47(6):867–76.
42. Young LC, Roediger MP, Grandits G, Baker J, Somboonwit C, Williams I, et al. Relationship between inflammatory and coagulation biomarkers and cardiac autonomic function in HIV-infected individuals. *Biomark Med*. 2014;8(9):1073–83.

43. Zhang L, Zhou J, Ke L, Nie Y, Tong Z, Li W, et al. Role of heart rate variability in predicting the severity of severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2557–64.
44. Moorman JR, Lake DE, Griffin MP. Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006;53(1):126–32.
45. Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, et al. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: Results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med.* 1996;24(7):1117–24.
46. Brämer D, Günther A, Rupprecht S, Nowack S, Adam J, Meyer F, et al. Very Low Frequency Heart Rate Variability Predicts the Development of Post-Stroke Infections. *Transl Stroke Res.* 2019;10(6):607–19.
47. Amiri P, Derakhshan A, Gharib B, Liu YH, Mirzaaghayan M. Identifying Optimal Features from Heart Rate Variability for Early Detection of Sepsis in Pediatric Intensive Care. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS.* 2019;1425–8.
48. Barnaby DP, Fernando SM, Ferrick KJ, Herry CL, Seely AJE, Bijur PE, et al. Use of the low-frequency/high-frequency ratio of heart rate variability to predict short-term deterioration in emergency department patients with sepsis. *Emerg Med J.* 2018;35(2):96–102.
49. Bonjorno JC, Caruso FR, Mendes RG, Da Silva TR, de Campos Biazon TMP, Rangel F, et al. Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14(3):1–16.
50. Chiew CJ, Wang H, Ong MEH, Wong TH, Koh ZX, Liu N, et al. Serial Heart Rate Variability Measures for Risk Prediction of Septic Patients in the Emergency Department. *AMIA . Annu Symp proceedings AMIA Symp.* 2019;2019(September 2018):285–94.
51. Kurul Ş, van Ackeren N, Goos TG, Ramakers CRB, Been J V., Kornelisse RF, et al. Introducing heart rate variability monitoring combined with biomarker screening into a level IV NICU: a prospective implementation study. *Eur J Pediatr [Internet].* 2022;181(9):3331–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04534-4>
52. Liu N, Chee ML, Foo MZQ, Pong JZ, Guo D, Koh ZX, et al. Heart rate n-variability (HRnV) measures for prediction of mortality in sepsis patients presenting at the emergency department. *PLoS One [Internet].* 2021;16(8 Ago):1–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249868>
53. Kamaleswaran R, Sadan O, Kandiah P, Li Q, Coopersmith CM, Buchman TG. Altered Heart Rate Variability Early in ICU Admission Differentiates Critically Ill Coronavirus Disease 2019 and All-Cause Sepsis Patients. *Crit Care Explor.* 2021;3(12):e0570.
54. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria. Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España 2023 (EPINE-EPPS 2023). Protocolo versión 1.0 [Internet]. Madrid: EPINE; 2023 [citado 13 Jun 2023]. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/01b%20EPINE-EPPS%2024032023%20Parte%20II.pdf/documentation>
55. Faust O, Hong W, Wen H, Xu S, Tan R, Chakraborty S, et al. Heart rate variability for medical decision support systems : A review. *Comput Biol Med [Internet].* 2023;145(Diciembre 2021):105407. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2022.105407>
56. Gilgen-Ammann R, Schweizer T, Wyss T. RR interval signal quality of a heart rate monitor and an ECG Holter at rest and during exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2019 Jul;119(7):1525–1532. doi: 10.1007/s00421-019-04142-5. Epub 2019 Abr 19.
57. Polar. Polar H10 Heart Rate Sensor System [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.polar.com/en/img/static/whitepapers/pdf/polar-h10-heart-ratesensor-white-paper.pdf> Consultado en 17 Oct 2022.
58. Schaffarczyk M, Rogers B, Reer R, Gronwald T. Validity of the Polar H10 Sensor for Heart Rate Variability Analysis during Resting State and Incremental Exercise in Recreational Men and Women. *Sensors (Basel).* 2022 Ago 30;22(17):6536. doi: 10.3390/s22176536.

59. Lu JK, Sijm M, Janssens GE, Goh J, Maier AB. Remote monitoring technologies for measuring cardiovascular functions in community-dwelling adults: a systematic review. *Geroscience*. 2023 Oct;45(5):2939-2950. doi: 10.1007/s11357-023-00815-4. Epub 2023 May 18.
60. Himariotis AT, Coffey KF, Noel SE, Cornell DJ. Validity of a Smartphone Application in Calculating Measures of Heart Rate Variability. *Sensors (Basel)*. 2022 Dic 15;22(24):9883. doi: 10.3390/s22249883.
61. Hinde K, White G, Armstrong N. Wearable Devices Suitable for Monitoring Twenty Four Hour Heart Rate Variability in Military Populations. *Sensors (Basel)*. 2021 Feb 4;21(4):1061. doi: 10.3390/s21041061.
62. Arenas Diaz CA, Calle Urrea JE, Alcaraz Vidal B, Blázquez Garrido R, Cámara Simón M, Iniesta-Pino Alcaraz I, Jimeno Almazán A et al. Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana en Adultos. 4^a ed. Murcia: Servicio Murciano de Salud; 2024. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/documents/6961173/6968675/Gu%C3%ADa+hospitalaria+de+terap%C3%A9utica+antimicrobiana+en+adultos.+4+edici%C3%B3n.pdf/c63ed02c-9c87-21d0-7ac7-f9fd02a9fcfa>
63. Chen WL, Kuo CD. Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med*. 2007 May;14(5):392-7. doi: 10.1197/j.aem.2006.12.015. Epub 2007 Mar 26.
64. Haessler S, Lindenauer PK, Zilberberg MD, Imrey PB, Yu PC, Higgins T, Deshpande A, Rothberg MB. Blood Cultures Versus Respiratory Cultures: 2 Different Views of Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):1604-1612. doi: 10.1093/cid/ciz1049.
65. Wojno KJ, Baunoch D, Luke N, Opel M, Korman H, Kelly C, Jafri SMA, Keating P, Hazelton D, Hindu S, Makhloof B, Wenzler D, Sabry M, Burks F, Penaranda M, Smith DE, Korman A, Sirls L. Multiplex PCR Based Urinary Tract Infection (UTI) Analysis Compared to Traditional Urine Culture in Identifying Significant Pathogens in Symptomatic Patients. *Urology*. 2020 Feb;136:119-126. doi: 10.1016/j.urology.2019.10.018. Epub 2019 Nov 9.
66. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN, McLaughlin E, Bloemers S, Srinivasan A, Nagel J, Kaatz S, Osterholzer D, Thyagarajan R, Hsaiky L, Chopra V, Gandhi TN. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019 Ago 6;171(3):153-163. doi: 10.7326/M18-3640. Epub 2019 Jul 9.
67. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
68. Mol MBA, Strous MTA, van Osch FHM, Vogelaar FJ, Barten DG, Farchi M, Foudraine NA, Gidron Y. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS One*. 2021 Oct 28;16(10):e0258841. doi: 10.1371/journal.pone.0258841.
69. De Couck M, Maréchal R, Moorthamers S, Van Laethem JL, Gidron Y. Vagal nerve activity predicts overall survival in metastatic pancreatic cancer, mediated by inflammation. *Cancer Epidemiol*. 2016 Feb;40:47-51. doi: 10.1016/j.canep.2015.11.007. Epub 2015 Nov 24.
70. Hsu CT, Tai HC, Chung JY, Chen JH, Chen WL. Depressed sympathovagal modulation indicates sepsis in patients with suspected infection. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Ene;99(4):e18961. doi: 10.1097/MD.00000000000018961.

71. Adam J, Rupprecht S, Künstler ECS, Hoyer D. Heart rate variability as a marker and predictor of inflammation, nosocomial infection, and sepsis - A systematic review. *Auton Neurosci.* 2023 Nov;249:103116. doi: 10.1016/j.autneu.2023.103116. Epub 2023 Ago 12.



ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACION

Título del Proyecto de Investigación: _____

Yo, D/D^a _____¹

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con _____²
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Así pues, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, recibiendo copia firmada y fechada de la hoja de Información y consentimiento informado, estando conforme con su contenido.

Firma del participante/representante
Fecha:

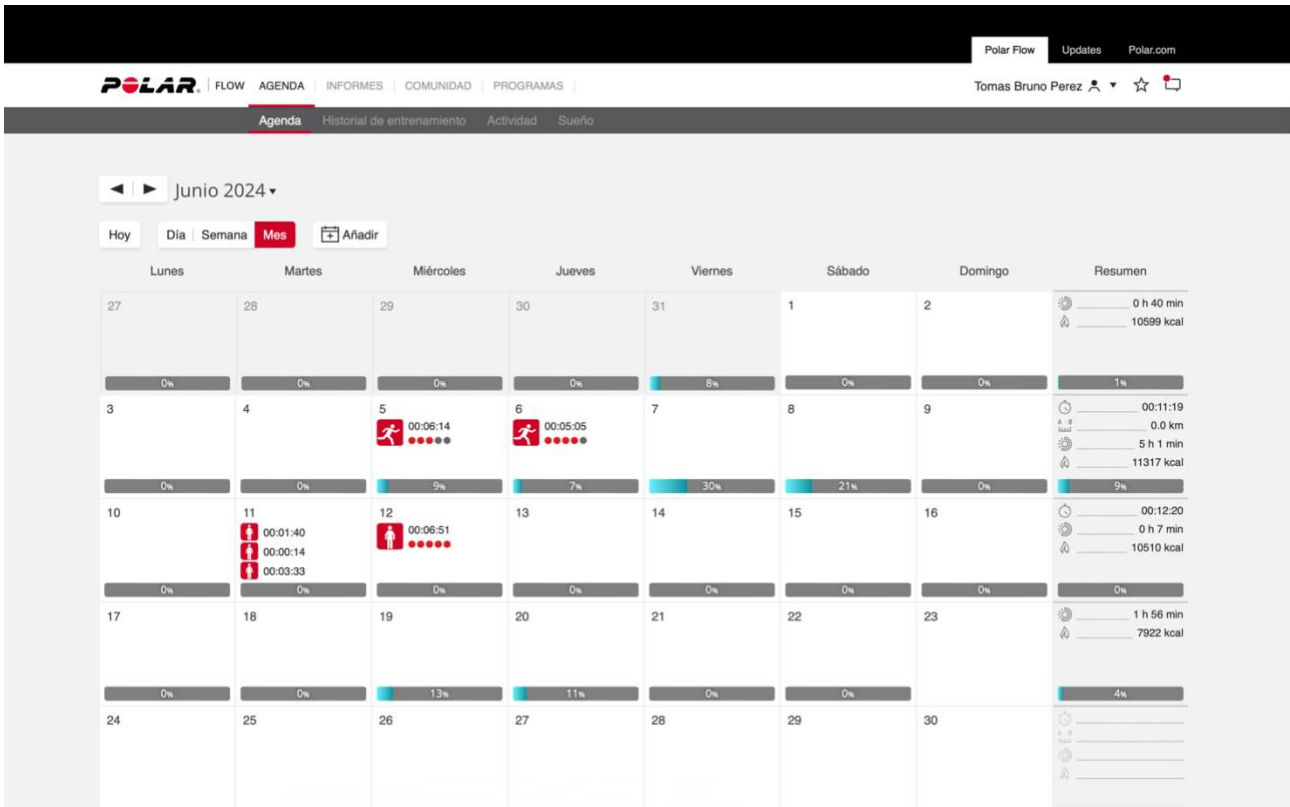
Firma del Investigador
Fecha:

Finalmente, deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
--

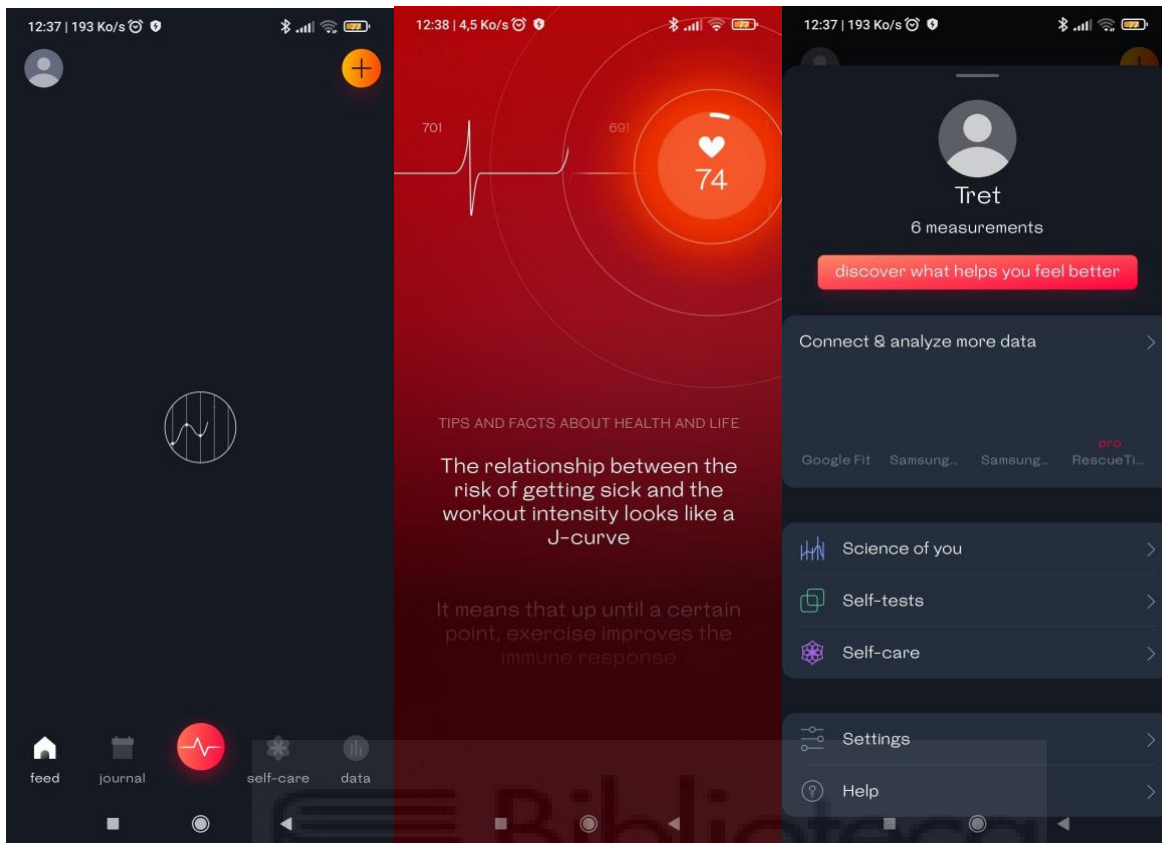
¹ Nombre y apellidos del sujeto participante.

² Nombre y apellidos del Investigador.

ANEXO 2. INTERFAZ POLAR Y BANDA H10



ANEXO 3. INTERFAZ DE LA APP WELLTORY©



ANEXO 4. INTERFAZ DEL PROGRAMA WASPSS

Otros focos

Tratamiento empírico:

Tratamiento semidirigido:

Tratamiento dirigido:

Tratamiento definitivo (previo al alta):

Microorganismos aislados:

Evaluación de la infección y terapia

Motivo inicial de la valoración:

Existe infección: Sí No

Datos de la infección:

Fecha de inicio de la infección:

¿Es una infección recurrente?: Sí No

Adquisición:

Se ha realizado algún procedimiento invasivo relacionado con esta infección: Sí No

Gravedad inicial de la infección: Sepsis (qSOFA2) o shock séptico: Sí No

Foco:

Localización:

3. Escalas de evaluación de gravedad

SOFA:

Valor SOFA:

Respiración (PaO2/FiO2 mmHg):

Renal (Creatinina mg/dL o Diuresis mL/día):

Coagulación (Plaquetas 10³mm³):

Neurológico (Glasgow):

Hepático (Bilirrubina mg/dL):

Cardiovascular (Hipotensión o tto):

NEWS:

Puntuación NEWS:

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto):

SpO2 Escala 1 (%):

SpO2 Escala 2 (%):

¿Oxígeno o aire?:

Presión arterial sistólica (mmHg):

Pulsaciones por minuto:

Nivel de conciencia:

Temperatura (°C):

qSofa:

Puntuación qSofa:

Valoración:

1. Antecedentes, comorbilidades

Factores de riesgo de resistencia antibiótica: Sí No

> 24 h de antibiótico en los últimos 3 meses: Sí No

Fecha de inicio:

Antibiótico:

Ingreso hospitalario previo (duración superior a 48 h hace menos de 3 meses): Sí No

Fecha de ingreso:

Alta previo de MR (1 año): Sí No

Fecha de alta:

Microorganismos:

Procedente de centro con alta prevalencia de MR: Sí No

Material protésico: Sí No

Dispositivo intravascular: Sí No

Comorbilidad: Cáncer/Inmunosupresión: Sí No

Quimioterapia: Sí No

Cáncer activo: Sí No

Localizado: Sí No

Metastásico: Sí No

Enfermedad oncohematológica:

Neutropenia: Sí No

Tratamientos con Biológicos: Sí No

Tratamientos con Corticoides a dosis equivalentes: Sí No

Asplenia anatómica o funcional: Sí No

IBC (incluye hemodilisis): Sí No

Infección por VIH con menos de 350 CD4 células/L: Sí No

Trasplante de órgano sólido o hematológico: Sí No

Comorbilidad: Resto de órganos: Sí No

Enfermedad respiratoria crónica: Sí No

EPOC: Sí No

Otra enfermedad respiratoria: Sí No

Enfermedad hepática crónica: Sí No

Cirrosis: Sí No

Función hepática:

Enfermedad pléptica: Sí No

Enfermedad autoinmune sistémica: Sí No

EB (Enfermedad inflamatoria intestinal): Sí No

Demencia: Sí No

Situación funcional (Karnovsky):

2. Evaluación de la calidad de la prescripción y del manejo clínico:

Servicio:

Indicación:

Procedimiento quirúrgico:

¿Estaba la terapia (profilaxis/tratamiento) indicada?: Sí No

Inicio adecuado de terapia: Sí No

Motivo inicio no adecuado:

Para la selección del tratamiento empírico ¿Se han seguido las recomendaciones regionales?: Sí No

¿Es adecuada la terapia en la cobertura y la posología (dosis, intervalo, vía de administración y duración)?: Sí No

En caso negativo:

Para el manejo óptimo, ¿se hubiera precisado alguna medida adicional?: Sí No

¿Cuál?:

Comentarios adicionales:

Evaluación del proceso de registro y diagnóstico (en el servicio evaluado):

¿Se ha registrado el síndrome en la historia clínica?: Sí No

Si el paciente ha estado séptico, ¿se ha registrado la gravedad en la historia clínica?: Sí No

¿Se ha registrado la duración prevista del tto en la historia clínica?: Sí No

Indicar si se han obtenido los cultivos adecuados al cuadro clínico: Sí No

2. Antecedentes, comorbilidades

Alergia a los antibióticos:

Otros:

Comorbilidad: Sí No

MacCabe:

Charlson (puntuación total):

Charlson (% supervivencia a los 10 años):

Comorbilidad: Cardiovascular: Sí No

Diabetes sin afectación de órgano diana: Sí No

Diabetes con afectación de órgano diana: Sí No

Insuficiencia cardíaca crónica: Sí No

Cardiopatía isquémica: Sí No

Arteriopatía periférica: Sí No

Enfermedad cerebrovascular: Sí No

Hemiplejía: Sí No

AIT o Ictus: Sí No

Hipertensión arterial: Sí No

Dilipemia: Sí No

Obesidad (IMC>30): Sí No

Paciente: -428369 - GARCIA LORCA, FEDERICA - Mujer, 77 años - MIR - MEDICINA INTERNA - 2502-2

Paciente

GARCIA LORCA, FEDERICA N° Historia: 428369

Sexo: Mujer CIP auto: 428369

F. nacimiento: 7/09/45 Edad: 77

ALERGIAS Y OTROS PROBLEMAS

Episodio ★

✎ Editar

Institucionalizado: Fecha ingreso: 5/01/23 10:51 Fecha alta:

N° episodio: -116555 Servicio-Cama: MIR - MEDICINA INTERNA - 2502-2

Altura (cm): 152 Peso (kg): 84

Médico de contacto: Personal médico

ANEXO 5. CUESTIONARIO ACCESORIO

Figura 2. Cuestionario inicial de recogida de datos

Datos demográficos:

Peso:

Altura:

Edad y Sexo recogidos en WASPSS

Historial de hábitos:

¿Fuma actualmente?

Si fuma o ha fumado número paquetes/día

¿Ha fumado en el pasado?

Si ha fumado número paquetes/día

Medida de unidades básicas de etanol día

Antecedentes médicos a rellenar en el formulario de datos clínicos de WASPSS

¿Padece alguna enfermedad cardiovascular?

¿Tiene algún antecedente de arritmia?

¿Tiene algún marcapasos o desfibrilador implantable?

¿Tiene alguna otra enfermedad crónica? En caso afirmativo, ¿cuál?

¿Padece alguna enfermedad inmunosupresora? (VIH, lupus, artritis reumatoide, etc.)

Historial de medicación:

¿Toma algún medicamento actualmente? En caso afirmativo, ¿cuál?

¿Ha tomado algún medicamento en el pasado para tratar una enfermedad cardiovascular?

¿Ha tomado algún medicamento que afecte la frecuencia cardíaca? (beta-bloqueantes, antiarrítmicos, etc.)

¿Está recibiendo tratamiento inmunosupresor actualmente?

Otros datos clínicos recogido automáticamente en WASPSS

¿Ha sido sometido a alguna cirugía reciente?

¿Tiene alguna alergia conocida a medicamentos?

¿Ha tenido alguna hospitalización previa?

Diagnóstico actual, a rellenar en el formulario de evaluación y terapia del WASPSS

¿Cuál es el motivo de su ingreso en el hospital?

¿Desde cuándo presenta los síntomas?

¿Ha sido diagnosticado previamente con una infección urinaria o respiratoria?

¿Qué tratamiento ha recibido para su infección? (antibióticos, antivirales, etc.)

¿Recibe algún tratamiento inmunosupresor en el pasado o actualmente?

¿Cuál es el SOFA actual? ¿Cumple criterios de SIRS?

ANEXO 6. CRONOGRAMA DE RECOGIDA DE DATOS

Tabla 5. Cronograma de recogida de datos.

Ámbito	Subapartado	Momento						
		T0	T2	T4	Tn	T7	TF	TF30
Information general	Datos demográficos	X						
	Comorbilidades: Índice de charlson.	X						
	Comorbilidades relacionadas con VFC	X						
	Inmunodepresion	X						
	Medicación previa.	X						
	Cirugías previas	X						
Datos al ingreso	Escalas: qSOFA, SOFA, SIRS	X						
	Antibioterapia empirica	X						
Tratamientos durante el ingreso	Antibioterapia definitiva			X				
	Betabloqueantes	X						
	Digoxina	X						
	Otros antihipertensivos	X						
	Alfabloqueantes	X						
	Otros antiarritmicos	x						
Constantes vitales	Frecuencia cardiaca	X	X	X	X	X	X	
	Tension arterial media	X	X	X	X	X	X	
	TAS/TAD	X	X	X	X	X	X	
	Temperatura	X	X	X	X	X	X	
Microbiologia	Hemocultivos			X				
	Cultivo de orina			X				
	Cultivo de esputo			X				

Tabla 5. Cronograma de recogida de datos.

Ámbito	Subapartado	Momento						
		T0	T2	T4	Tn	T7	TF	TF30
	Antígenos <i>legionella</i> y <i>pneumococo</i>			x				
	Cultivo de absceso o lesión			x				
Laboratorio	Hemograma	X	X	SP			SP	
	Coagulación básica	X	X					
	Creatinina	X	X	SP			SP	
	Bilirrubina	X	X	SP			SP	
	PCR	X	X	SP			SP	
	PCT	X	X	X				
	pH	X						
	paO2	X						
	PAFI	X						
	Lactato	X						
VFC	HF	X	X	X	X	X	X	X
	LF	X	X	X	X	X	X	X
	HF/LF	X	X	X	X	X	X	X
	Pnn50	X	X	X	X	X	X	X
	rMSSD	X	X	X	X	X	X	X
	SD1	X	X	X	X	X	X	X
	SD2	X	X	X	X	X	X	X
	DFA-1a	X	X	X	X	X	X	X
	DFA-2a	X	X	X	X	X	X	X
Resultado	Muerte						X	X
	Recaida							X

Tabla 5. Cronograma de recogida de datos.

Ámbito	Subpartado	Momento						
		T0	T2	T4	Tn	T7	TF	TF30
	Reingreso							X
	Consulta en urgencias							X
	Ingreso en UCI						X	X
	Estancia hospitalaria						X	
Abreviaturas	<p>VFC: Variabilidad de frecuencia cardiaca. SOFA: Sepsis organ failure related assessment. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. LDH: Lactato deshidrogénala. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. paO2: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial. PAFI: Índice de presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de O2. HF: Alta frecuencia. LF Baja frecuencia. rMSSD: media cuadrática de diferencias sucesivas. SD: desviación estándar. DFA: Detrended fluctuation análisis. UCI: unidad de cuidados intensivos. SP: Si disponible</p>							



ANEXO 7. MÉTRICAS DE VARIABILIDAD DE FRECUENCIA CARDIACA

Tabla 6. Métricas de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca

Nombre acortado	Nombre completo	Descripción
SDNN	Desviación estándar de los intervalos RR normales	Mide la variabilidad general del ritmo cardíaco. Valores más altos indican mayor variabilidad.
RMSSD	Raíz cuadrada de la media de las diferencias cuadradas sucesivas	Evalúa la variabilidad de corto plazo en la frecuencia cardíaca. Se asocia con la actividad parasimpática.
pNN50	Porcentaje de intervalos RR sucesivos con diferencias mayores de 50 ms	Refleja la cantidad de cambios rápidos en la frecuencia cardíaca. Valores más altos sugieren mayor actividad parasimpática.
LF	Potencia en la banda de baja frecuencia	Indica la actividad del sistema nervioso simpático y parasimpático. Se relaciona con la regulación a largo plazo.
HF	Potencia en la banda de alta frecuencia	Relacionada con la actividad parasimpática y la respiración. Valores altos indican buena adaptación del corazón.
LF/HF	Ratio de baja a alta frecuencia	Proporciona una medida de equilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático. Un valor alto puede sugerir un predominio simpático.
TP	Potencia total	Representa la variabilidad total de la frecuencia cardíaca en el periodo analizado.
VLF	Potencia en la banda de muy baja frecuencia	Asociada con la regulación a largo plazo y factores como la temperatura corporal.
DFA-a1	Análisis de fluctuaciones detrend A1	Mide la correlación a corto plazo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Un valor más bajo indica mayor complejidad.
DFA-a2	Análisis de fluctuaciones detrend A2	Mide la correlación a largo plazo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se utiliza para evaluar la complejidad en escalas de tiempo más largas.
SD1	Desviación estándar de la dispersión perpendicular a la línea de identidad	Cuantifica la variabilidad a corto plazo de la frecuencia cardíaca. Está relacionado con la actividad parasimpática.
SD2	Desviación estándar de la dispersión a lo largo de la línea de identidad	Cuantifica la variabilidad a largo plazo de la frecuencia cardíaca. Se asocia con la actividad simpática.
APEN	Entropía aproximada	Evalúa la regularidad y la complejidad de la serie temporal de la frecuencia cardíaca. Un valor más bajo indica mayor regularidad.
SAMPEN	Entropía muestral	Mide la complejidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca. Valores más altos sugieren mayor complejidad.
SD1/SD2	Relación entre SD1 y SD2	Proporción de la variabilidad a corto y largo plazo. Indica el balance entre los dos tipos de variabilidad.

ANEXO 8. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI en reunión celebrada el 18/07/23 ha evaluado la propuesta del Promotor/Investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Proyecto de investigación**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
VFC-Infecciones	No procede
CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC) PARA LA INDICACIÓN DE LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN INFECCIONES COMUNITARIAS NO COMPLICADAS	
Protocolo	Vs. DE 14/06/23
HIP	Vs. DE 14/06/23
Promotor:	No consta

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

D^a Amaya Jimeno y D. Tomás Bruno, Sº Medicina Interna del HGUSL

Lo que firmo en Cartagena, 31 de julio de 2023.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

CEI.23-47. VFC-Infecciones

1 de 2



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia
Tlf 968 110752 hguslinvestigacion@gmail.com

ANEXO 9. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Tabla 7. Cronograma del estudio

Cronograma del estudio															
Mes 2024-2025	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
Análisis de la literatura															
Establecimiento de un marco de referencia															
Deteminar hipótesis y objetivos															
Definición de variables															
Finalización del protocolo de estudio															
Valoración por el comité de ética															
Revisión del protocolo															
Formación en el uso de dispositivos															
Reparto de tareas en el estudio															
Inicio del reclutamiento															
Recogida de datos															
Análisis de datos															
Redacción de resultados															
Análisis de la literatura															
Comparación de resultados															
Redacción del artículo															
Revisión del artículo y corrección de errores															

