



# Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor temprano de mortalidad en pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos

Heart rate variability as an early predictor of mortality in patients with sepsis in the Intensive Care Unit

Variabilidade da frequência cardíaca como preditor precoce de mortalidade

em pacientes com sepse na Unidade de Terapia Intensiva

Diana Gabriela Ángeles Carreón,\* Karen Saraí Martínez Romero,\* Christian Ramírez Barba,\*  
Luz Ma. Adriana Balderas Peña\*

## RESUMEN

**Introducción:** el índice LF/HF se ha relacionado con incremento en la severidad de la enfermedad y mortalidad en pacientes con sepsis. La variabilidad de la frecuencia cardiaca podría identificar de manera temprana al paciente con riesgo de deterioro.

**Material y métodos:** estudio observacional de casos y controles con cálculo del riesgo de mortalidad. Se estableció el punto de corte de la variabilidad como predictor de mortalidad.

**Resultados:** determinamos la relación LF/HF utilizando un punto de corte de 1.7 como estimador de riesgo de mortalidad con un OR de 32.3 (IC95% = 1.1 a 914;  $p = 0.042$ ). Se estableció con una curva COR un punto de corte de 1.08, sensibilidad de 100% y especificidad de 68%. El análisis de la variabilidad con puntos de corte entre 1.08 y 1.4, valores mayores apuntan a un OR de 0.43 (IC95% = 0.26 a 0.7;  $p < 0.001$ ) y OR de 0.45 (IC95% = 0.29 a 0.72;  $p < 0.001$ ).

**Conclusión:** existe una asociación entre la pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como factor predictor de mortalidad en sepsis.

**Palabras clave:** sepsis, variabilidad de frecuencia cardiaca, índice LF/HF, mortalidad, paciente crítico.

## ABSTRACT

**Introduction:** the LF/HF index has been related to increased severity of illness and the mortality rate of patients with sepsis. The heart rate variability can identify early the risk of adverse outcomes and death in septic patients.

**Material and methods:** a case-control study with OR estimation for mortality and establishing a cutoff in the heart rate variability such as a mortality predictor.

**Results:** we determined the LF/HF index with a cutoff of 1.7, considering in the literature to predict mortality with OR 32.3 (95% CI = 1.1 to 914;  $p = 0.042$ ). Through a ROC analysis, we identified two cutoffs in our patient's group, one in 1.08 and the other in 1.4, both with a sensitivity of 100% and specificity of around 70%. The risk analysis showed that values over 1.08 and 1.4 were risk reduction estimators with OR 0.43 (95% CI = 0.26 to 0.7;  $p < 0.001$ ) and 0.45 (95% CI = 0.3 to 0.72;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** there is an association between the loss of heart rate variability and the mortality risk in patients with sepsis.

**Keywords:** sepsis, heart rate variability, LF/HF index, mortality rate, critically ill patient.

## RESUMO

**Introdução:** a relação LF/HF tem sido associada ao aumento da gravidade da doença e da mortalidade em pacientes com sepse. A variabilidade da frequência cardíaca pode identificar precocemente pacientes em risco de deterioração.

**Material e métodos:** estudo observacional caso-controle com cálculo de riesgo de mortalidad. O ponto de corte de variabilidade foi establecido como preditor de mortalidad.

**Resultados:** determinamos a relação LF/HF utilizando um ponto de corte de 1.7 como estimador de risco de mortalidade com OR de 32.3 (IC95% = 1.1 a 914;

$p = 0.042$ ). Estabeleceu-se com uma curva ROC um ponto de corte de 1.08, sensibilidade de 100% e especificidade de 68%. Na análise de variabilidade com pontos de corte entre 1.08 e 1.4, valores maiores apontam para OR de 0.43 (IC95% = 0.26 a 0.7;  $p < 0.001$ ) e OR de 0.45 (IC95% = 0.29 a 0.72;  $p < 0.001$ ).

**Conclusão:** existe associação entre a perda da variabilidade da frequência cardíaca como preditor de mortalidade na sepse.

**Palavras-chave:** sepse, variabilidade da frequência cardíaca, índice LF/HF, mortalidade, paciente em estado crítico.

## Abreviaturas:

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (evaluación de fisiología aguda y salud crónica).

HF = alta frecuencia.

IC95% = intervalo de confianza a 95%.

LF = baja frecuencia.

OR = odds ratio (razón de probabilidades).

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (evaluación secuencial de falla orgánica).

SRIS = síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

ULF = ultra baja frecuencia.

VLF = muy baja frecuencia.

## INTRODUCCIÓN

La palabra «sepsis» se deriva del griego «descomposición»; la mención de este término se documenta hace más de 2,700 años en los poemas de Homero, siendo introducido posteriormente por Hipócrates y Galeno.<sup>1</sup> Desde entonces, dicho término se ha utilizado ampliamente durante décadas, sin una definición o criterios diagnósticos uniformes. En 1992, se estandarizaron los criterios diagnósticos y se formalizó una definición consensuada de sepsis.<sup>2</sup> En ese entonces, el término sepsis fue definido como una respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección, realizando el diagnóstico clínico a través de dos o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), así como sospecha o confirmación a través de cultivo. Se establecieron tres niveles de severidad ante una continuidad de severidad clínica y fisiopatológica: sepsis, sepsis grave y choque séptico.<sup>3</sup>

Derivado de las definiciones del consenso Sepsis-1, surgieron múltiples controversias, como el hecho de

\* Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 29/09/2023. Aceptado: 08/10/2023.

**Citar como:** Ángeles CDG, Martínez RKS, Ramírez BC, Balderas PLMA. Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor temprano de mortalidad en pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Crit. 2023;37(7):559-565. <https://dx.doi.org/10.35366/114857>

[www.medigraphic.com/medicinacritica](http://www.medigraphic.com/medicinacritica)

que las definiciones se centraban en la fisiología del SRIS con base en la respuesta inflamatoria, que forma parte de la respuesta inmune innata inespecífica de los pacientes ante cualquier agresión.<sup>4</sup> En 2016, se actualizó la definición de sepsis para describir un patrón de disfunción orgánica potencialmente mortal ocasionada por una respuesta desregulada del huésped a una infección, diferenciándose así de la respuesta inflamatoria que se presenta en una infección no complicada.<sup>5</sup> Clínicamente, se utilizó la puntuación SOFA, estableciendo el diagnóstico de sepsis ante un cambio de dos o más puntos en esta escala, dentro del contexto de una sospecha o evidencia de infección. El término de sepsis severa, al ser redundante se eliminó durante el consenso de Sepsis-3.<sup>6</sup>

Los criterios diagnósticos en Sepsis-3 para definir sepsis y choque séptico plantean dejar de lado el concepto de SRIS y reemplazarlo por la puntuación SOFA. Sin embargo, la definición sigue siendo subjetiva y es sinónimo de la presencia de un proceso inflamatorio asociado a una infección, lo que permite identificar de forma temprana aquél paciente portador de un cuadro de sepsis.<sup>4</sup>

Actualmente no existe una prueba o estándar de oro para identificar a los pacientes con sepsis de acuerdo con la nueva definición, lo que retrasa la identificación precoz de los pacientes y el inicio temprano del tratamiento; idealmente, antes de que se establezca la disfunción orgánica para evitar que ocurra una disfunción orgánica o sistémica permanente y, consecuentemente, la muerte.<sup>7</sup>

Se ha propuesto una amplia variedad que va desde las pruebas clínicas hasta las escalas (scores) como pruebas de tamizaje para la identificación temprana de la sepsis,<sup>8</sup> con variaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad de las mismas, y son consideradas componentes importantes en el diagnóstico e identificación oportuna de sepsis, como lo indican las guías más recientes.<sup>9</sup>

Los biomarcadores utilizados para el diagnóstico temprano de sepsis alcanzan cifras superiores a 170, e incluyen desde citocinas, proteínas del complemento, de la coagulación e incluso marcadores inflamatorios como los reactantes de fase aguda; entre ellos destacan la procalcitonina y los valores de proteína C reactiva, los cuales son indicadores de la síntesis de proteínas de fase aguda a nivel hepático y de la presencia de citocinas proinflamatorias como interleu-  
cina 6 (IL-6). Sin embargo, ninguno de ellos alcanza un desempeño óptimo como prueba diagnóstica (todos con especificidad menor a 100%), tampoco han mostrado sensibilidad para identificar adecuadamente a los pacientes y discriminar entre los que desarrollarán o no sepsis con una capacidad diagnóstica limitada para la sepsis.<sup>7</sup>

Para los pacientes en estado crítico que desarrollan sepsis, el poder hacer una evaluación precoz de sus condiciones con un diagnóstico temprano implica el po-

der contener la respuesta del hospedero ante una infección sistémica, limitando las interacciones inflamatorias y metabólicas que llevan a la disfunción sistémica, y en segundo lugar el permitir identificar aquellos marcadores fisiológicos que puedan predecir el desarrollo de enfermedad severa, identificando a los pacientes que deberán ser monitorizados y tratados de forma más estrecha y de forma continua. Ambas condiciones exigen que se desarrollen herramientas innovadoras y costo-efectivas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sepsis grave o muerte y que además permitan estratificar este riesgo.<sup>10</sup>

Este grupo de pacientes presentan un desbalance funcional entre los sistemas nervioso simpático y parasympático, que lleva a alteraciones de la autonomía cardiaca y vascular, por disfunción simpática, lo que conlleva falla en la respuesta fisiológica a las condiciones de estrés con pérdida de la variabilidad (falla en la respuesta taquicardizante) de la frecuencia cardiaca y tendencia a la hipotensión.<sup>11</sup> Estos fenómenos pueden ser evaluados en el ámbito clínico a través de la monitorización selectiva de la frecuencia cardiaca mediante métodos no invasivos, con la identificación temprana de pacientes con alteraciones autonómicas que se asocian a elevadas tasas de mortalidad en los pacientes con sepsis,<sup>12</sup> lo que permite plantear que la pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca pueda considerarse un factor predictor de mortalidad, y la preservación de la misma, un factor de reducción de riesgo de mortalidad.

La variabilidad de frecuencia cardiaca analiza la oscilación en el intervalo entre dos latidos consecutivos (intervalos RR), siendo considerada una medición indirecta de la regulación autonómica del sistema cardiovascular. Los datos recolectados de un trazo electrocardiográfico forman la base del análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca.<sup>13</sup> El análisis se divide entre métodos lineales y no lineales, para lo cual se emplean tres dominios en el análisis de la variabilidad de frecuencia cardiaca. Los métodos lineales son dos e incluyen parámetros medidos en dominios de tiempo y frecuencia.<sup>14</sup> Los dominios de parámetros de frecuencia miden la frecuencia específica y su señal recurrente a través de un análisis espectral.<sup>13</sup> Se identifican cuatro bandas espectrales o de frecuencia, medidas en Hertz. El consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología dividió las oscilaciones de la frecuencia cardiaca en bandas de ultra baja frecuencia (ULF), de muy baja frecuencia (VLF), de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF).<sup>10</sup> El poder de los componentes espectrales puede expresarse en unidades absolutas (ms<sup>2</sup>) y normalizadas, siendo el logaritmo natural de las unidades originales (nu).<sup>15</sup>

La banda de ultra baja frecuencia (ULF; < 0.003 Hz) evalúa fluctuaciones latido a latido con un periodo de

cinco a 24 horas, el cual se mide utilizando registros de 24 horas. Su principal representante es el ritmo circadiano, y factores neuroendocrinos.<sup>16</sup> La banda de muy baja frecuencia (VLF; 0.0033-0.04 Hz) comprende ritmos en períodos entre 25 y 300 segundos. Requiere un registro de al menos cinco minutos, pudiendo monitorizar hasta durante 24 horas y representa varios factores que influencian al corazón tales como termorregulación, sistema renina angiotensina y factores endoteliales; también se considera una medición de actividad simpática.<sup>15</sup> La banda de baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz) involucra ritmos con períodos entre siete y 25 segundos y se afecta con la respiración. El sistema simpático y parasimpático modulan el poder de esta banda espectral, vía barorreceptores.<sup>17</sup> La banda de alta frecuencia o respiratoria (HF; 0.15-0.40 Hz) convencionalmente se evalúa mediante registros con una duración de un minuto. La modulación vagal se considera el mayor contribuyente del componente de esta banda, y se denomina banda respiratoria porque corresponde a las variaciones de la frecuencia cardíaca relacionadas con el ciclo respiratorio.<sup>18</sup> Estas dos últimas bandas comprenden sólo 5% de los registros de dominio de frecuencia.<sup>19</sup>

La demanda metabólica del cuerpo cambia constantemente y la frecuencia cardíaca debe ser regulada para mantener la homeostasis; en condiciones fisiológicas, éstas son reguladas por la influencia del sistema nervioso autónomo en sus componentes simpático y parasimpático,<sup>17</sup> donde el primero marca la adecuada respuesta del cuerpo ante condiciones de estrés o de mayores demandas metabólicas.

En el contexto de infección aguda, el incremento en la señal de las bandas de baja frecuencia se considera apropiado y refleja el esfuerzo por el sistema nervioso simpático para mantener una homeostasis fisiológica. El incremento en las bandas de alta frecuencia también se considera esperado, y se cree que representan en parte los esfuerzos del sistema nervioso autónomo a través del sistema nervioso parasimpático para contrarrestar la inflamación mediada por endotoxinas.<sup>10</sup> Por este motivo, estas mediciones se han propuesto para evaluar la severidad de la enfermedad (HF) y la capacidad de responder a un estresor sistémico (LF). La activación del sistema nervioso parasimpático resulta en liberación de acetilcolina, con lo cual el intervalo RR incrementa y el ritmo cardíaco disminuye. Por el contrario, el sistema nervioso simpático incrementa la secreción de catecolaminas, acelerando la frecuencia cardíaca y su contractilidad.<sup>17</sup>

En individuos sanos en reposo, el tono parasimpático es mayor que el tono simpático; la acción de las catecolaminas es más lenta en comparación con la acetilcolina, lo que genera un retraso entre la estimulación simpática y los cambios en la frecuencia cardíaca de aproximadamente cinco segundos, resultando en una

frecuencia cardíaca en reposo de 50 a 80 latidos por minuto en la mayoría de los humanos.<sup>18</sup>

En los dominios de frecuencia, predomina el poder de banda de baja frecuencia sobre el de alta frecuencia, motivo por el cual, este índice se encuentre generalmente entre 1 y 2 (1:2).<sup>17</sup> El índice LF/HF representa una relación entre la modulación parasimpática y sensibilidad de barorreceptores más que el balance simpático/vagal, utilizado para determinar el equilibrio y las condiciones que llevan a la homeostasis entre estos sistemas.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en particular ha demostrado un valor pronóstico en infarto al miocardio, sepsis y trauma. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha encontrado desregulada en la sepsis y se ha correlacionado de forma significativa con la mortalidad.<sup>12</sup>

La monitorización continua de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ha acortado la brecha entre el reconocimiento clínico de la sepsis y su instauración hasta por cinco horas, permitiendo a los médicos una intervención temprana en el tratamiento.<sup>13</sup>

Los autores que han descrito la utilidad de la medición de la variabilidad de frecuencia cardíaca en pacientes con sepsis describen que en aquellos sujetos con deterioro clínico o pobre pronóstico se observa una marcada disminución de la actividad simpática (LF, respuesta a estresor), con predominio de actividad parasimpática (HF, severidad de la enfermedad) y disminución del balance simpático/vagal (índice LF/HF).<sup>10</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de casos y controles, con base en el número de pacientes fallecidos y supervivientes, y el cálculo del riesgo de mortalidad a través de *odds ratio* (OR). El universo de estudio comprendió todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante un periodo de seis meses donde los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, pacientes admitidos en la UCI con infección aguda o sospecha de sepsis o que desarrollaran la misma durante su estancia, así como pacientes que cumplieron por lo menos dos criterios de SRIS. Se excluyeron aquellos pacientes que no presentaran un ritmo sinusal o fueran portadores de marcapasos, que hubieran recibido terapia antibiótica durante más de 48 horas previo a su ingreso a la UCI, así como aquellos pacientes que requirieron intervenciones críticas en las primeras dos horas de ingreso (intubación, ventilación no invasiva, soporte hemodinámico, reanimación cardiopulmonar). Las variables dependientes por tomar en cuenta fueron la sobrevivencia y el fallecimiento (puntos de corte: siete y 30 días). Se consideraron las siguientes variables independientes: variabilidad de la frecuencia cardíaca, la necesidad de ventilación

mecánica, el uso de soporte vasopresor, parámetros bioquímicos, gasométricos, así como escalas como SOFA y APACHE, de los cuales sólo la variabilidad de la frecuencia cardiaca tuvo un OR significativo y el resto de las variables se comportaron como variables confusoras. Las variables interviniéntes incluyeron comorbilidades, edad, género, índice de masa corporal (IMC).

El proyecto consistió en: 1) selección de los pacientes que cumplieron criterios previamente mencionados, a quienes, durante las primeras dos horas de estancia en la UCI, se les colocó un sensor de frecuencia cardiaca (POLAR H10) por una duración mínima de 15 minutos, tras lo cual se analizó en un software (Kubios HRV) la obtención de las variables de dominio de frecuencia de variabilidad de frecuencia cardiaca, principalmente LF, HF, así como el índice LF/HF. 2) Se recolectaron signos vitales, estudios de laboratorio (bioquímicos y gasométricos), se calcularon escalas pronósticas como SOFA y APACHE II. 3) Se dio seguimiento a 30 días y 4) elaboración de base de datos y análisis estadístico. Finalmente, una vez conformada la base de datos, se procedió al análisis estadístico.

**Análisis estadístico.** Se realizó estadística descriptiva con descripción de promedio y desviación estándar para las variables numéricas con distribución paramétrica y para aquellas con distribución no paramétrica se describieron en mediana e intervalos intercuartílicos (percentiles 25 y 75). Para estimar diferencias entre supervivientes y fallecidos se utilizaron las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney.

En el caso de variables categóricas, se describieron en proporciones y porcentajes y se buscaron diferencias significativas entre ellas a través de prueba  $\chi^2$  y en caso de valores estimados menores de 5 mediante la prueba exacta de Fisher.

Se estableció el punto de corte de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor de mortalidad en 1.7 acorde a lo descrito en la literatura y, adicionalmente, se buscó el mejor punto de corte para la población estudiada a través de una curva COR, evaluando el área bajo la curva. Todos los valores  $p < 0.05$  fueron considerados significativos.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 40 pacientes, 31 varones (77.5%) y nueve mujeres (22.5%) sin encontrar diferencias significativas en cuanto a las tasas de mortalidad. De éstos, fallecieron 10 varones y dos mujeres que representan una mortalidad global de 30% ( $n = 12$ ). De los fallecidos, 83.3% fueron varones y 16.7% mujeres, sin existir diferencia significativa en cuanto a la mortalidad por género ( $p = 0.447$ ).

Respecto a las constantes vitales y el estado nutricio de los pacientes no observamos diferencias significati-

vas en la edad ( $44.2 \pm 16$  vs  $33.4 \pm 11.7$ ), IMC, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno por pulsioximetría, temperatura y  $\text{FiO}_2$  (Tabla 1).

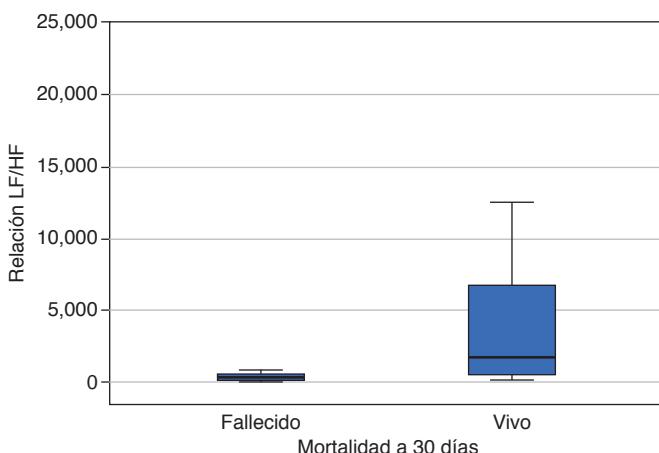
En cuanto a los parámetros bioquímicos y gasométricos se encontraron diferencias significativas en los valores de creatinina, urea, sodio, cloro y pH ( $p < 0.05$ ). En referencia a las variables que analizan los compo-

**Tabla 1:** Análisis comparativo de constantes vitales, parámetros bioquímicos, gasométricos y de funcionalidad cardiaca entre pacientes fallecidos y supervivientes a 30 días del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Pacientes críticos sometidos a monitoreo de frecuencia cardiaca ( $N = 40$ ).

	Vivos N = 28 Media ± DE	Fallecidos N = 12 Media ± DE	p
Constantes vitales			
Edad [años]	$44.2 \pm 16$	$33.4 \pm 11.7$	0.062
Índice de masa corporal [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	$27.26 \pm 6.5$	$29.3 \pm 5.5$	0.347
Presión arterial sistólica (mmHg)	$120.8 \pm 15$	$112.5 \pm 10$	0.057
Presión arterial diastólica (mmHg)	$69 \pm 9.9$	$64.2 \pm 8.5$	0.131
Presión arterial media (mmHg)	$84.3 \pm 11$	$78.5 \pm 7$	0.063
Frecuencia cardiaca (lpm)	$95 \pm 22$	$103.6 \pm 18.4$	0.231
Frecuencia respiratoria (rpm)	$19 \pm 6$	$18 \pm 3$	0.612
Saturación arterial de oxígeno (%)	$95.5 \pm 3.2$	$95.3 \pm 2.4$	0.828
Temperatura (°C)	$37.4 \pm 1$	$37.6 \pm 1.2$	0.520
$\text{FiO}_2$ (%)	$48.1 \pm 17.2$	$54.2 \pm 17.4$	0.321
Parámetros bioquímicos y gasométricos			
Hemoglobina (gr/dL)	$10.3 \pm 2.1$	$10.3 \pm 2.4$	0.988
Hematocrito (%)	$32.3 \pm 6.2$	$32.3 \pm 7$	1
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ )	$309,633 \pm 182$	$222,250 \pm 166$	0.158
Leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	$38.9 \pm 9.8$	$13.8 \pm 10.4$	0.320
Neutrófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	$12.7 \pm 8.5$	$12 \pm 9.8$	0.828
Procalcitonina** (ng/mL)	$0.7 [0.14-24.2]$	$2.6 [0.12-25.4]$	0.090
Urea (mg/dL)	$43 \pm 24.9$	$83.4 \pm 55.8$	0.032
Creatinina** (mg/dL)	$0.7 [0.52-0.9]$	$0.9 [0.75-3.4]$	0.009
Sodio (mg/dL)	$141.3 \pm 6.4$	$147.1 \pm 6.9$	0.014
Cloro (mg/dL)	$109.1 \pm 7.5$	$114.5 \pm 8$	0.045
Potasio (mg/dL)	$3.9 \pm 0.3$	$4.5 \pm 1.3$	0.083
pH	$7.44 \pm 0.05$	$7.3 \pm 0.07$	0.003
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	$87 \pm 18.6$	$86.7 \pm 36.6$	0.972
$\text{pCO}_2$ (mmHg)	$36.9 \pm 7.2$	$37.3 \pm 10.1$	0.443
EB (mmol/L)	$1.16 \pm 1.5$	$1.9 \pm 2.5$	0.107
Lactato (mmol/L)	$1.3 \pm 0.6$	$2.4 \pm 1.7$	0.078
Variables de la función cardiaca			
Frecuencia cardiaca media	$100 \pm 22$	$98 \pm 30$	0.748
RR	$625.6 \pm 141.5$	$690.6 \pm 294$	0.478
SD1	$34.1 \pm 10.9$	$48.2 \pm 9.2$	0.000
SD2	$65.9 \pm 10.9$	$51.8 \pm 9.3$	0.000
Poder LF**	$29.5 [4-78.6]$	$2.9 [1.5-35]$	0.115
Poder HF**	$6.7 [1.47-52.4]$	$8.6 [3.4-152]$	0.590
Relación LF/HF	$2 \pm 0.55-6.8$	$0.36 \pm 0.9-0.6$	0.001

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos. EB = exceso de base. LF = baja frecuencia. HF = alta frecuencia.

\*\* mediana [rango].



**Figura 1:** Análisis comparativo de la variabilidad de frecuencia cardíaca (índice LF/HF) entre pacientes fallecidos y supervivientes a 30 días de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

nentes de la frecuencia cardíaca, encontramos diferencias significativas entre SD1, SD2 y la relación LF/HF (*Figura 1*).

El diagnóstico de ingreso, la presencia de enfermedades crónico-degenerativas tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal terminal, así como el soporte orgánico manifestado como la necesidad de ventilación mecánica invasiva o necesidad de soporte vasopresor no mostraron asociación significativa con la mortalidad. Tampoco mostraron valor predictivo las escalas de APACHE II y SOFA.

Al realizar el modelo multivariado de regresión logística, se identificaron los parámetros de función renal y gasométricos como factores de confusión, y a la relación LF/HF, utilizando un punto de corte de 1.7, como estimador de riesgo de mortalidad con un OR de 32.3 (IC95% = 1.1 a 914;  $p = 0.042$ ).

Se estableció, de acuerdo con una curva COR, un punto de corte de 1.08 con el que se logra sensibilidad de 100% y especificidad 68%, siendo éste el mejor desempeño de la prueba. Al realizar el análisis de la variabilidad con puntos de corte de 1.08 y 1.4, encontramos que los valores mayores a estos puntos de corte se comportan como un factor de reducción de riesgo con OR de 0.43 (IC95% = 0.26 a 0.7;  $p < 0.001$ ) y OR de 0.45 (IC95% = 0.29 a 0.72;  $p < 0.001$ ) (*Figura 2*).

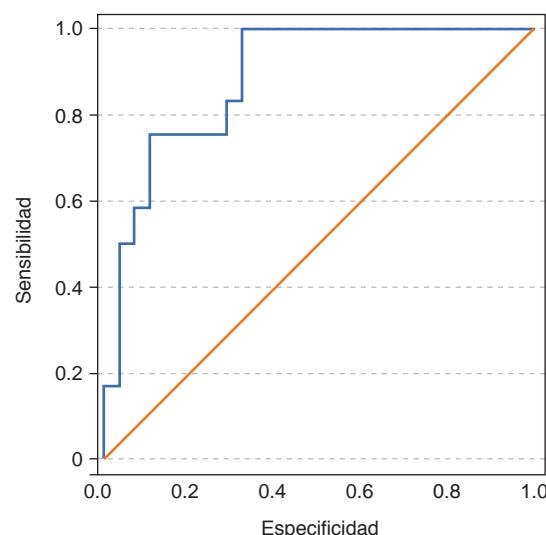
Se calcularon los coeficientes de correlación entre las variables que mostraron diferencias significativas entre sobrevivientes y fallecidos, seleccionando aquellas variables con significancia menor de 0.05 que implicaba un coeficiente de correlación significativa y se introdujeron en un modelo multivariado de regresión logística en el cual se observó que el único OR (*odds ratio*) con significancia estadística fue el asociado a un índice LF/HF mayor a 1.7.

## DISCUSIÓN

Con base en estos antecedentes, en el año 2001 Barnaby y colaboradores realizaron un estudio piloto de 14 pacientes que ingresaron a la UCI con sepsis, y encontraron que todos los que presentaron deterioro funcional que derivó en la necesidad de soporte ventilatorio o el fallecimiento del paciente en las primeras 48 horas de hospitalización, presentaban un valor de LF por debajo de 0.5 y un índice LF/HF menor de 1.0.<sup>20</sup> Ante estos resultados, se intentó replicar por parte de los mismos investigadores este estudio, con una mayor población de estudio en el año 2017. En este estudio se examinaron a 466 pacientes que ingresaron a una sala de urgencias bajo diagnóstico de sepsis, utilizando como punto de corte un índice LF/HF por debajo de 1.0 como predictor de deterioro clínico. Barnaby y colaboradores encontraron que la sensibilidad y especificidad del índice LF/HF < 1 fue de 34% (IC95% 19-53%) y 82% (IC95% 78 a 85%), respectivamente. Utilizando un índice < 1 en pacientes en riesgo de deterioro deben de haber mal diagnosticado 21 de 32 (66%) pacientes que subsecuentemente cumplen uno de los objetivos secundarios.<sup>21</sup>

En este estudio, se identificó un punto de corte alternativo para el índice LF/HF mediante curvas ROC. El máximo índice de Youden identificó un punto de corte igual de 1.7. Utilizando este punto de corte se identificó sensibilidad y especificidad de 66% (IC95% 47 a 81%) y 69% (IC95% 65 a 74%), respectivamente.<sup>21</sup>

Desde este estudio realizado por Barnaby y colaboradores en 2001, se han replicado múltiples estudios que intentan asociar una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el deterioro clínico o la



**Figura 2:** Curva COR para establecimiento de punto de corte en índice LF/HF.

mortalidad en el paciente con sepsis. La principal limitación que se presenta al momento de replicar estos estudios es la poca disponibilidad de un monitoreo Holter.

Una opción para la monitorización no invasiva de la frecuencia cardiaca la representan los dispositivos portátiles para la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Éstos se presentan como una alternativa sencilla, barata y ampliamente disponible.<sup>19</sup> Estos dispositivos que pueden ser brazaletes o bandas de pecho, han demostrado una adecuada correlación comparados con un electrocardiograma de 12 derivaciones y muestran un buen desempeño tanto en atletas como en sujetos en condiciones críticas al poder evaluar más variables, incluida la variabilidad de frecuencia cardiaca.<sup>18</sup>

El índice LF/HF se ha utilizado como una medida indirecta de la función autonómica. Su disminución se asocia con severidad de la enfermedad, el desarrollo de falla orgánica múltiple, o de estado de choque y, finalmente, con la mortalidad hospitalaria.

Al ser una herramienta no invasiva obtenida de manera rápida y sencilla, que se altera de forma temprana en el paciente con sepsis, se correlacionan adecuadamente con la mortalidad. El uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca puede mejorar la capacidad diagnóstica y la eficacia terapéutica al identificar al paciente con riesgo de mayor deterioro clínico, falla en la respuesta autonómica y mayor riesgo de muerte.

Nuestros hallazgos concuerdan con lo descrito previamente por Barnaby y colaboradores en el año 2017, donde establecieron un punto de corte de 1.7 del índice LF/HF. Para el caso de nuestra población, se determinaron dos puntos de corte más bajos con sensibilidad de 100% y especificidades que rondan el 70% (1.08 y 1.4), demostrando una importante relación de este índice como estimador de riesgo de mortalidad, manteniendo esta asociación a los siete y 30 días de seguimiento.

En el contexto de nuestro objetivo de estudio, se confirmó que la variabilidad de la frecuencia cardiaca posee capacidad para predecir el resultado final en nuestro medio hospitalario al obtener punto de corte de 1.08 y de 1.4, menores al propuesto en la literatura, con una mejor sensibilidad y especificidad moderadamente satisfactoria, ya que no alcanza la prueba perfecta. Sin embargo, con un mejor desempeño, por lo que lo proponemos como un predictor de supervivencia, pues la pérdida de la variabilidad se asocia a mayores tasas de mortalidad.

Es probable que la especificidad mejore al incrementar el tamaño de la muestra de nuestra población para discriminar cuál de los dos puntos de corte obtenidos se desempeña mejor como factor de reducción de riesgo.

Respecto a marcadores clínicos para denotar severidad y pronóstico, se ve reflejado en este estudio que los niveles de procalcitonina, así como escalas pronósticas SOFA y APACHE II, muestran un desempeño su-

bóptimo con respecto a la predicción de la gravedad y la mortalidad en los pacientes con sepsis, pues en el grupo estudiado, sus puntajes fueron heterogéneos en supervivientes y fallecidos, sin permitir identificar un punto de corte asociado a mayores tasas de mortalidad.

Por el contrario, el deterioro agudo de la función renal, las alteraciones del balance hídrico y del equilibrio ácido-base se encuentran mayormente implicados en la predicción de la mortalidad de los pacientes más que el antecedente de patologías crónico-degenerativas de base, teniendo sustento fisiopatológico en la falla orgánica múltiple que acontece al paciente con sepsis (a pesar de que en el análisis multivariado se comportaron estadísticamente como variables de confusión).

En la población estudiada, se identificaron múltiples diagnósticos de ingreso. Éstos comprendieron desde pacientes con trauma, hasta sujetos con patología infecciosa o metabólica.

Dada la diversidad de los diagnósticos en estos pacientes, una propuesta útil puede ser separarlos de acuerdo con la patología que condicionó su ingreso a la UCI, agrupando a todos los pacientes con antecedente de traumatismo independientemente de la región anatómica afectada, aquellos con causas metabólicas y, por último, los que tuvieron patología infecciosa; esto con el objetivo de determinar si el análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca es más específico en cierta población de pacientes.

La variabilidad de frecuencia cardiaca puede ser considerada como una herramienta fundamental en la monitorización del paciente crítico, ya que es un método no invasivo, poco costoso y altamente reproducible en todos los centros hospitalarios; además de optimizar y disminuir los tiempos en la toma de decisiones y tratamiento en los pacientes con sospecha, diagnóstico y desarrollo de sepsis en la UCI.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio infieren que existe una asociación entre la pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como factor predictor de mortalidad en pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos.

## REFERENCIAS

1. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: the evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med. 2019;7:2050312119835043.
2. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Neira-Sánchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? Acta Med Peru. 2016;33(3):217-222.

4. Cortés-Puch I, Hartog CS. Opening the debate on the new sepsis definition change is not necessarily progress: revision of the sepsis definition should be based on new scientific insights. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(1):16-18.
5. Salomao R, Ferreira BL, Salomao MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
7. Mierczala-Pasierb M, Lipinska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring - procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(4):299-305.
8. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock - basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am.* 2020;104(4):573-585.
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247.
10. Arbo JE, Lessing JK, Ford WJH, et al. Heart rate variability measures for prediction of severity of illness and poor outcome in ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(12):2607-2613.
11. Samsudin MI, Liu N, Prabhakar SM, et al. A novel heart rate variability based risk prediction model for septic patients presenting to the emergency department. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(23):e10866.
12. Liu N, Chee ML, Foo MZQ, et al. Heart rate n-variability (HRnV) measures for prediction of mortality in sepsis patients presenting at the emergency department. *PLoS One.* 2021;16(8):e0249868.
13. Wee BYH, Lee JH, Mok YH, Chong SL. A narrative review of heart rate and variability in sepsis. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):768.
14. Chiew CJ, Wang H, Ong MEH, et al. Serial heart rate variability measures for risk prediction of septic patients in the emergency department. *AMIA Annu Symp Proc.* 2020;2019:285-294.
15. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. In: *Handbook of clinical neurology.* Amsterdam: Elsevier; 2013. pp. 379-393.
16. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017;5:258.
17. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(5):e160721189770.
18. Alugubelli N, Abuissa H, Roka A. Wearable devices for remote monitoring of heart rate and heart rate variability-what we know and what is coming. *Sensors (Basel).* 2022;22(22):8903.
19. Mageed NA, El Baser IIA. Predictive and prognostic value of heart rate variability analysis in early bedside diagnosis and management of COVID-19 patients. *Anaest & Sur Open Access J.* 2020;1(5). ASOAJ.MS.ID.000522.
20. Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med.* 2002;9(7):661-670.
21. Barnaby DP, Fernando SM, Ferrick KJ, 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.

**Patrocinios:** declaramos no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

**Conflictos de intereses:** declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Diana Gabriela Ángeles Carreón**

**E-mail:** diana.angelesc@outlook.com