

## Nota científica

### Variabilidad de la frecuencia cardíaca como método de diagnóstico precoz para sepsis en neonatos con factores de riesgo

### Variability of cardiac frequency as an early diagnostic method for sepsis in neonates with risk factors

Elizabeth Alexandra Fonseca Silva<sup>1</sup>, Sylvia Paulina Fonseca Silva<sup>1</sup>, Yesenia Castro<sup>1</sup>, Enrique Gea Izquierdo<sup>1</sup>, Alfredo Naranjo<sup>1</sup>, Miguel Hinojosa Sandoval<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina. Av. 12 de Octubre y Roca, Quito, Ecuador

Autor de correspondencia: elifon\_feliz@yahoo.com, sylvia\_paulina@hotmail.com

doi: 10.26807/remcb.v39i2.653

Recibido 25-06-2018; Aceptado 01-10-2018

**RESUMEN.-** La sepsis es una patología frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, por lo tanto, se requiere contar con marcadores predictores tempranos, no invasivos y de bajo costo para hacer el diagnóstico. Se pretendió validar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en recién nacidos (RN) con factores de riesgo de sepsis temprana, para su aplicación como método diagnóstico. Esta es una investigación descriptiva observacional individual transversal, en 100 neonatos a término y pretérminos tardíos, con riesgo de sepsis temprana y con otras patologías no infecciosas; se les monitoreó la VFC con el equipo Polar V800, en las primeras 24 horas de vida. Se utilizaron medidas estadísticas descriptivas, Mann-Whitney, Fisher, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud (RV) y curvas ROC (Característica Operativa del Receptor). El único parámetro estadísticamente significativo con una  $p$  0,043, que diferenció a los RN con y sin riesgo de sepsis, fue el promedio de la frecuencia cardíaca (FC). El único parámetro de la VFC que tuvo mayor sensibilidad (64 %) y especificidad (37 %) fue el número de intervalos R-R (m R-R), ésta es inversamente proporcional al promedio de la FC. La VFC, por sí sola, no es un dato consistente para el diagnóstico de sepsis temprana en RN con ruptura prematura de membranas (RPM) mayor a 18 horas, debido a su baja sensibilidad y especificidad; es decir debe ser valorada conjuntamente con los antecedentes, cuadro clínico y exámenes complementarios de laboratorio.

**PALABRAS CLAVES:** ruptura prematura de membranas, sepsis temprana, variabilidad de la frecuencia cardíaca

**ABSTRACT.-** Descriptive observational transversal research. Method: 100 newborns (NB) term and late pre-term at risk for early sepsis and other non-infectious pathologies were monitored to measure the variability of heart rate with a Polar V800 equipment, recording at least 1,000 consecutive r-r intervals, during the first 24 hours of life. Descriptive statistical measures, Mann-Whitney, Fisher, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), reason of likelihood (RL) and ROC (receiver operating characteristic) curves were used for statistical analysis. We found that the only statistically significant parameter with  $p < 0.05$  (95% CI 0.043), which differed amongst the NB with and without risk of sepsis, was the average of the heart rate (HR) and it was the only parameter of heart rate variability (HRV) which had higher sensitivity (64%) and specificity (37%), the number of r-r intervals (m r) were inversely proportional to the average of the HR. Conclusions: The HRV by itself is not a reliable parameter for the diagnosis of early sepsis in RN with premature rupture of membranes (PPROM) over 18 hours, since it has a low sensitivity and specificity, therefore, should be evaluated together with the background; as well as clinical and laboratory tests.

**KEYWORDS:** early sepsis, heart rate variability, premature rupture of membranes.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal ocupa el cuarto lugar de mortalidad infantil en el Ecuador (INEC 2014); requiere de un diagnóstico precoz, a partir de factores de riesgo (prenatal y perinatal), manifestaciones clínicas y exámenes complementarios.

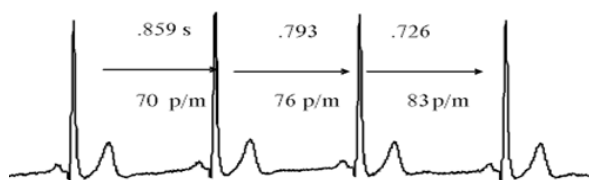
En la unidad de neonatología del hospital gineco obstétrico Luz Elena Arismendi, según datos obtenidos del departamento de estadística, las patologías prevalentes son: síndrome de distrés respiratorio (SDR) 68 %, ictericia 13 % y sepsis neonatal 8,4 %.

Al ser la sepsis una de las patologías más relevantes en neonatos, aún no se cuenta con un marcador diagnóstico con suficiente sensibilidad, especificidad y accesibilidad, que pueda identificar de forma precoz a los recién nacidos con esta patología.

Se conoce que la sepsis provoca cambios fisiológicos, que incluyen alteraciones en la presión arterial, respiración, temperatura y frecuencia cardíaca, efectos que hasta el momento no están bien definidos (Costa 2011).

A nivel cardiovascular, la infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica; esta que afecta al sistema nervioso autónomo, el cual enviará señales al sistema de conducción cardíaca y provocará disfunción del mismo (Cuestas et al. 2011). Con el fin de detectar alteraciones tempranas en la actividad cardíaca, se realizó una investigación clínica, basándose en la monitorización y análisis continuo de la frecuencia cardíaca de los recién nacidos con factores de riesgo para sepsis.

El análisis se fundamenta en la duración del intervalo entre latidos (complejos QRS), más que en la propia FC (Ortiz y Mendoza 2008), lo que se conoce como VFC. (Figura 1).



**Figura 1.** Variabilidad de la frecuencia cardíaca esquematizada en ciclos cardíacos.

Los parámetros de la VFC se pueden medir con diferentes índices (dominancia y espectrales) mediante un registro electrocardiográfico (Cuestas et al. 2011). (Tabla 1).

**Tabla 1.** Índices estadísticos de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

Índice (unidades)	Descripción
SDNN (ms)	El desvío estándar de todos los intervalos RR normales; del inglés: Estándar Deviation of all NN intervals
SDNN index (ms)	Promedio de los desvíos estándares de los intervalos RR tomados en segmentos de 5 min
RMSSD (ms)	Del inglés; Root-Mean-Square of Successive Differences (igual fórmula que SDNN pero sustituyendo la media del intervalo RR por el intervalo RR sucesivo). Estadísticamente equivalente al desvío estándar de las diferencias entre intervalos RR sucesivos (SDSD)
pNN50 (ms)	Es el porcentaje de diferencias de intervalos RR sucesivos cuyo valor es mayor a 50 ms

Tomado de: Contreras 2013

El efecto de la sepsis sobre la función mecánica del corazón (efecto inotrópico negativo) ha sido más estudiado que su efecto sobre el cronotropismo; por lo tanto, podemos encontrar aumento de la FC y la disminución de la VFC en la sepsis (Ortiz y Mendoza 2008). La disminución de la VFC en la sepsis podría explicarse, entonces, por un desequilibrio entre el sistema nervioso simpático y parasimpático; lo que provocaría desaceleraciones transitorias previas a la enfermedad (Uberos 2016).

Se desconocía si las alteraciones en la VFC en RN con factores de riesgo de sepsis temprana, en las primeras 24 horas de vida, servía como un predictor fisiológico precoz de dicha enfermedad; por lo que este estudio estuvo orientado a validar, interpretar y demostrar que la VFC es un predictor temprano de sepsis en neonatos con factores de riesgo; además si se lo podía implementar como método diagnóstico precoz.

Para esto se utilizó el equipo POLAR V 800, cuyo monitor registró la actividad cardíaca reflejada como VFC en un dispositivo digital

(Giles et al. 2016). El POLAR V 800, al igual que el de otras generaciones, ha sido avalado para monitorizar la VFC en deportistas para optimizar su rendimiento y se los ha utilizado en el estudio de algunas patologías en adultos y niños para determinar riesgo cardiovascular (Thieme y Stuttgart 2007).

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio.**- Estudio descriptivo observacional individual transversal.

**Muestra.**- Se estudió a 100 neonatos, nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi (HGOLEA) en el periodo de estudio.

**Criterios de inclusión.**- Los RN fueron elegidos aleatoriamente, incluimos a RN hospitalizados por: riesgo de sepsis temprana por ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas con clínica de sepsis, ictericia neonatal temprana, síndrome de distrés respiratorio y pretérminos tardíos y, a RN, en alojamiento conjunto a término con peso bajo y peso elevado sin criterio de hospitalización, en sus primeras 24 horas de vida.

**Criterios de exclusión.**- RN prematuros extremos, con inestabilidad hemodinámica patología cardíaca previamente conocida o diagnosticada y mayores de 24 horas de vida.

**Equipos utilizados.**- El Polar V800, que ha sido validado para medir con precisión, en reposo y durante la actividad física la VFC (POLAR 2017). Este equipo de última generación, puede reproducir grabaciones con un bajo rango de error y es comparable con un monitor de electrocardiografía (Giles et al. 2016). Consta de una banda elástica que se coloca en el pecho y un monitor que registra la VFC; los datos registrados son transferidos a un sistema operativo para poder analizar.

**Procedimiento.**- La banda y el monitor fueron colocados en el tórax anterior de los RN seleccionados, entre la región intermamilar. (Figura 2).

El registro de la VFC se hizo en el ambiente donde se encontró al RN (sala de neonatología o junto a sus madres); para ello se evitó el llanto y los movimientos excesivos para reducir el registro de artefactos. Se marcaron mínimo 1 000 intervalos R-R, en un tiempo comprendido entre 30 minutos y una hora según lo permitió el RN; la VFC se midió en segundos y la FC en latidos

por minuto. Por medio de un enlace *bluetooth* entre el equipo Polar V 800 y una aplicación específica, se registraron los índices de la VFC para, posteriormente, ser analizados.

En la unidad de neonatología, donde se realizó el estudio, el protocolo de sepsis indica: a todo recién nacido con riesgo o clínica de sepsis, realizar exámenes complementarios: IL 6, procalcitonina, PCR, realizar hemocultivo e iniciar tratamiento empírico antibiótico según la necesidad hasta obtener el resultado del hemocultivo; con esta consideración, fue indispensable fundamentarse en los datos de la historia clínica de los RN seleccionados para obtener los valores de la IL 6; se tuvo en cuenta que es el reactante de fase aguda, el cual se eleva de forma más temprana en relación a los demás, asimismo, se tomó en cuenta los valores de referencia del laboratorio del hospital para considerarlo como positivo o negativo.

Además, se verificaron a las 72 horas los resultados de los hemocultivos para corroborar o no la patología al ser el *gold* estándar para el diagnóstico, al final se descartó la posibilidad de contaminación.



**Figura 2.** Recién nacido en fototerapia con el equipo Polar V 800 colocado en el pecho

**Estadísticos:** Para el análisis univariar, se utilizó medidas estadísticas descriptivas (media,

mínimos, máximos, desviación estándar (DE) y porcentajes). En el análisis bivariado, para determinar la independencia de las variables: riesgo de sepsis, RPM mayor a 18 horas, IL6, hemocultivo y VFC, se utilizaron pruebas estadísticas de Mann-Whitney y Fisher; para la validación de la prueba diagnóstica, se utilizó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RV y curvas ROC.

Para la tabulación de datos, se empleó el programa Excel y para el análisis estadístico se recurrió al programa SPSS, versión 24.

## RESULTADOS

La patología de mayor prevalencia demostrada en los neonatos investigados fue el riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución general de la población.

Patología	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Riesgo de sepsis por ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas	28	28
Pretérmino tardío	18	18
Peso bajo	19	19
Peso elevado	20	20
Ictericia patológica	4	4
Síndrome de distrés respiratorio	11	11
TOTAL	100	100

Fuente: HGOLEA, febrero-junio 2017.

En la población estudiada, hubo una distribución equitativa entre recién nacidos de sexo femenino o masculino; 3 de cada 4 fueron RN a término; solo el 18 % tuvieron peso bajo, de los 100 RN, 11 necesitaron oxígeno y/o CPAP por SDR; a 28 se les inició antibióticos por el riesgo de sepsis debido a RPM mayor a 18 horas y todos fueron evaluados dentro de sus primeras 24 horas de vida.

Del análisis de los parámetros (temporales y espectrales) de la VFC en los neonatos, el único de estos que tuvo diferencia estadísticamente significativa entre los RN con y sin riesgo de sepsis, fue el promedio de la FC (medido en latidos por minuto). Se utilizó Mann-Whitney, ya que en las pruebas de normalidad se encontró una

$p < 0,05$ . (Tabla 3; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

**Tabla 3.** Variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de sepsis.

Parámetros de la VFC	Riesgo de sepsis	Desviación estándar	Prueba de normalidad	Valor de p
FC promedio	Sí	19,545	0,016	0,043
	No	20,021	0,004	

Para la independencia entre RPM mayor a 18 horas y elevación de la IL6, se empleó Chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), porque se obtuvo un 0 % de casillas inferiores a 5. El resultado rechazó la independencia de las variables (Tabla 4).

Para la independencia entre RPM mayor a 18 horas y hemocultivo positivo, se recurrió a la prueba exacta de Fisher, dado que en el 50 % de casillas se obtuvo una frecuencia esperada inferior a 1 (0,97). El resultado aceptó la independencia de las variables. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Independencia entre ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y elevación de IL 6 y hemocultivo positivo

		RPM >18 horas		Total
		Sí	No	
Positivo	fi	20	9	29
	hi	71,4%	27,3%	47,5%
Negativo	fi	8	24	32
	hi	28,6%	72,7%	52,5%
Total	fi	28	33	61
	hi	100,0%	100,0%	100,0%
Fisher				0,001
		RPM >18 horas		Total
Positivo	fi	1	1	2
	hi	3,6%	3,3%	3,4%
Negativo	fi	27	29	56
	hi	96,4%	96,7%	96,6%
Total	fi	28	30	58
	hi	100,0%	100,0%	100,0%
Fisher				0,737

fi: frecuencia absoluta; hi: frecuencia relativa

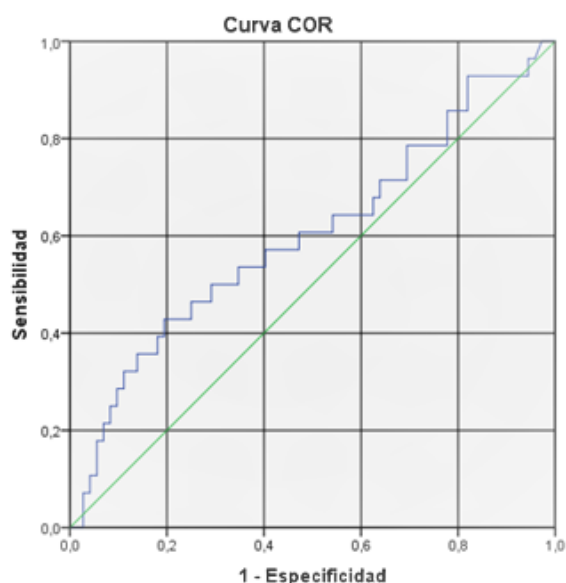
**Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Para la validación de la prueba diagnóstica se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos y de verosimilitud de algunos métodos diagnósticos convencionales (IL6 y hemocultivo) y de los

índices espectrales y de frecuencia de la VFC. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Evaluación entre IL 6 y riesgo de sepsis y entre hemocultivo positivo y sepsis

IL6	Riesgo de sepsis por RPM		Total
	Si	No	
Positivo	20	9	29
Negativo	8	24	32
Total	28	33	61
Sensibilidad: 71 %, Especificidad: 72.7 %, VPP: 68, VPN: 75, RV + 2.5, RV - 0.4.			
Hemocultivo	Sepsis		Total
	Si	No	
Positivo	1	1	2
Negativo	27	29	56
Total	28	30	58
Sensibilidad: 4 %, Especificidad: 97 %, VPP: 50, VPN: 52, RV + 1.3, RV - 0.98.			

El único parámetro encontrado con una mayor sensibilidad y especificidad en los neonatos con riesgo de sepsis, fue el número de intervalos R-R (m R-R) medido en milisegundos. El punto de corte tomado fue 573,8 ms, con el cual se obtuvo una sensibilidad del 64,3 % y una especificidad del 37,0 %. Dado que el área obtenida bajo la curva es 0,6, este parámetro de la VFC tuvo baja exactitud para discriminar a los RN con riesgo de sepsis. (Figura 3).



**Figura 3.** Sensibilidad y especificidad del parámetro m R-R y riesgo de sepsis

## DISCUSIÓN

El 28 % de los RN tuvieron riesgo de presentar sepsis temprana por RPM mayor a 18 horas, del total de población estudiada. El riesgo de sepsis temprana fue la patología con mayor porcentaje.

A 62 RN (62 % de la muestra), se les realizó IL 6, de los cuales 29 (47 %) tuvieron un valor mayor a 7 pg/ml, equivalente a positivo y 32 (53 %) un valor negativo menor a 7 pg/ml.

Los RN con riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas tuvieron incremento de la IL 6,  $p < 0,001$ , IC 95 %, por lo tanto, la IL 6 aumentó en aquellos RN con dicho riesgo. (Arnon y Litmanovitz 2008).

La probabilidad de que un RN con riesgo de sepsis tenga IL 6 positiva o negativa fue casi la misma (sensibilidad 71 %, especificidad 72,7 %, VPP 68 %, VVN 75 %). Es decir que la exactitud de la prueba fue igual en RN con o sin riesgo de infección; sin embargo, hubo 3 veces más probabilidad de que aquellos con riesgo de sepsis tuvieran IL 6 positiva (RV + 2,5).

Se tomaron hemocultivos a 58 RN (58 % de la muestra) y se encontró 2 resultados positivos (3,4 %) y 56 negativos (96,6 %) a las 72 horas de incubación.

La RPM mayor a 18 horas y el hemocultivo positivo fueron independientes,  $p > 0,05$  (1,0, IC 95 %); entonces, los hemocultivos pudieron ser positivos tanto en RN con RPM mayor a 18 horas, como en la otra población, o que los hemocultivos requirieron optimizarse técnicamente para asegurar su confiabilidad.

La probabilidad de que un RN con sepsis tuviera hemocultivo positivo fue 4 % (sensibilidad 4 %), y hemocultivo negativo fue 97 % (especificidad 97 %); lo que indicó que en la sepsis, hasta el 25 % tienen una bacteriemia de conteo de colonias baja ( $\leq 4$  UFC / mL), por ello, este método devela una baja sensibilidad (Polin et al. 2012). Además, en los dos grupos estudiados, la probabilidad de tener un hemocultivo positivo o negativo fue casi la misma (VPP 50 % y VPN 52 %); tal hecho indicó que la RPM no es un factor de riesgo importante para desarrollar sepsis.

Los RN con riesgo de sepsis tuvieron frecuencias cardíacas menores (107, DE 19 latidos por

minuto) que los sin riesgo (115, DE 20 latidos por minuto),  $p < 0,05$  (0,043, IC 95 %); lo que corrobora que la bradicardia y la disminución de la VFC pueden encontrarse de manera temprana en RN con riesgo de sepsis, previa a su instauración clínica (Uberos 2016). El resto de parámetros de la VFC (de dominancia y temporales) no tuvo una diferencia significativa.

El número de intervalos R-R (m R-R) fue el único parámetro que demostró una sensibilidad (64 %) y especificidad (37 %); algo mayor en relación con los otros. El punto de corte del parámetro m R-R fue 573 ms, de donde se obtuvieron la sensibilidad y especificidad mencionadas, que, en comparación con otros estudios, fue elevada en los RN con riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas, si se los coteja con los sanos (Sudhir 2003); pero no es confiable por su baja sensibilidad y especificidad.

La elección de un punto de corte óptimo debería realizarse con una medida de referencia estándar; lo que implicaría monitorizar a RN con sepsis temprana diagnosticados con hemocultivo positivo; datos que no se disponen hasta la actualidad.

Un RN seleccionado al azar del grupo de enfermos tuvo el 60 % de las veces un m R-R disminuido en relación con uno del grupo de los sanos (área bajo la curva 0,6 o baja exactitud); por lo tanto, este parámetro de la VFC por sí solo no fue un marcador determinante para el diagnóstico de sepsis temprana en RN con riesgo por RPM mayor a 18 horas. Podría ser útil asociado a otros métodos diagnósticos, pero no es útil para realizar *screening* en esta población de riesgo.

## CONCLUSIONES

Los parámetros de la VFC por sí solos no pueden ser aplicados como único método diagnóstico en sepsis temprana.

Los parámetros relevantes fueron la FC promedio; el número de intervalos R-R (FC promedio es inversamente proporcional al m R-R). Sin embargo, la disminución de la VFC mostró baja exactitud diagnóstica.

La RPM mayor a 18 horas es un factor de riesgo de sepsis ya documentado, además la IL 6 y el hemocultivo son herramientas útiles; aunque no siempre certeras.

Se recomienda tomar en cuenta antecedentes prenatales, datos clínicos y pruebas de laboratorio complementarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDES. 2017. La Maternidad Luz Elena Arismendy, en el sur de Quito, cumple un año de funcionamiento. Agencia pública de noticias del Ecuador y Suramérica. Available from: <http://www.andes.info.ec/es/noticias/maternidad-luz-elena-arismendy-sur-quito-cumple-ano-funcionamiento.html>

Arnon S, Litmanovitz I. 2008. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.*;21(3):223. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=1844896>

Costa M. 2011. Marcadores biológicos de infección neonatal. Análisis sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: Un nuevo enfoque en la metodología de la investigación clínica de la sepsis neonatal. *Rev Pediatr Res.*;109 (4):114-117: 333-338.

Cuestas B, Rizzottia A, & Agüeroa, G. 2011. Análisis sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: un nuevo enfoque en la metodología de la investigación clínica de la sepsis neonatal. *Arch. argent. Pediatr.*; 109(4):125-145. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752011000400009](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000400009)

Giles D, Draper N, Neil W. 2016. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest *Rev. Eur J Appl Physiol.*; 116(4); 563-571.

Ortiz J, Mendoza D. 2008. Variabilidad de la frecuencia cardíaca, una herramienta útil. [Revista Digital Buenos Aires]. 13(121):35-56. Available from: <http://www.efdeportes.com/efd121/variabilidad-de-la-frecuencia-cardiaca-una-herramienta-util.htm>

POLAR. 2017 Conceptos y procedimientos de la grabación de RR. Available from: [http://support.polar.com/es/support/how\\_to\\_record\\_heart\\_rate\\_with\\_polar\\_v800\\_rr\\_recording](http://support.polar.com/es/support/how_to_record_heart_rate_with_polar_v800_rr_recording)

Polin R, Lu-Ann P, Chairperson E, William B, Waldemar C, James C, Praveen K, Rosemarie T, Kasper W, Kristi W, et al. 2012. Management of neonates with suspected or

proven early-onset bacterial sepsis; 129(5): 1006-15. doi: 10.1542/peds.2012-0541. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22547779>

Sudhir M. 2003. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en recién nacidos sanos. Rev SIIC;7(3):45. Available from: <http://www.trabajosdistinguidos.com/pediatrica/expertospedia73.php>

Thieme G, Stuttgart V. 2007. Validity of the Polar S810 to Measure R-R Intervals in Children

Rev. Int J Sports Med.; 29(5);134-138. Available from: [http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision\\_variabilidad119\\_124.pdf](http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision_variabilidad119_124.pdf).

Uberos J. 2016. Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor precoz de sepsis neonatal. Rev. SEPEAP.; 7(11):12. Available from: <http://juberros3.blogspot.com/2016/07/variabilidad-de-la-frecuencia-cardiaca.html>