

RESUMEN EJECUTIVO TÉCNICO

TECHNICAL EXECUTIVE SUMMARY

WHITE PAPER

Variabilidad de la frecuencia cardiaca medida por imágenes ópticas transdérmicas (T.O.I) como un factor pre-diagnóstico y de evolución en pacientes con SARS/COV2

PhD, Kang Lee¹, Andrés Cuestas², CEO, Prof, Daniel Cuestas,³⁻⁸MD

1. Professor Neuroscience, Tier 1 Canada Research Chair, OISE/University of Toronto.
2. CEO- Predicto Artificial Intelligence - Empresa Innpulsa Colombia – Aldea
3. Medico e investigador clínico. Universidad de La Sabana
4. Dermatólogo. Universidad El Bosque
- 5 Revisor académico International Journal of Dermatology
6. Revisor académico Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
7. Revisor académico Emerging Microbes & Infections
8. Revisor Medicine Journal

Introducción

La infección por SARS/COV2 se ha convertido en un reto epidemiológico que está cobrando cada día vidas, hasta la fecha de hoy se registran 4.782.539 contagios y 317.566 muertes. La apuesta a la implementación de herramientas tecnológicas que permitan el apoyo académico y científico para el discernimiento en detección de posibles casos, diagnóstico oportuno y monitoreo se convierte en una necesidad urgente. Por lo anterior, se han desarrollado herramientas que permitan establecer el uso recursos tecnológicos que tengan la posibilidad de apoyar a la población y la comunidad científica para la detección y control de casos.^{1,2}

La exponencial curva de contagios y muertes no se detiene y es de vital necesidad optimizar la sensibilidad de posibles casos y la detección oportuna, que de lo contrario, en su continuo retraso epidemiológico puede llevar a mayores gastos en el sistema de salud, colapso y aumento en la morbilidad y mortalidad de la población colombiana.

Objetivos Generales

1. Identificar posibles casos de COVID 19 en la población colombiana por métricas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través imágenes ópticas transdérmicas.
2. Monitorizar casos confirmados con COVID 19 en la población colombiana por métricas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través imágenes ópticas transdérmicas.

Objetivos específicos

1. Proporcionar seguimiento adecuado a cada uno de los casos definidos de COVID-19 en el territorio colombiano
2. Generar estrategias de detección temprana de síntomas sugestivos de COVID-19 en individuos que se encuentren laborando post-cuarentena o aquellos que se encuentren en aislamiento preventivo.
3. Generar estrategias para evitar el colapso de las unidades de cuidados intensivos de las diferentes instituciones hospitalarias en el escenario de la pandemia de SARS/COV2 que afecta el territorio colombiano.
4. Proponer el seguimiento ambulatorio de pacientes diagnosticados con COVID-19 a través de herramientas digitales integradas.

5. Disminuir la carga de pacientes que consultan por sospechas de síntomas de COVID 19 y que posiblemente no estén infectados con el fin de evitar exposición innecesaria.
6. Aprovechar las diferentes opciones que ofrecen los diversos dispositivos celulares (cámaras) para el seguimiento de pacientes con síntomas sugestivos de COVID-19
7. Fomentar el uso de las imágenes ópticas transdérmicas para la detección de pacientes con COVID-19
8. Mejorar de manera progresiva la calidad para detectar pacientes asintomáticos infectados con SARS/COV2
9. Implementar como herramienta predictiva diagnóstica para COVID-19 el uso de imágenes ópticas transdérmicas.
10. Proponer como ayuda diagnostica el seguimiento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como indicador de posible infección por SARS-COV 2/COVID-19.
11. Generar estudios a nivel nacional que involucren el uso de imágenes de ópticas transdérmicas para la evaluación medica de sujetos con SARS/COV2.
12. Resaltar la importancia de los dispositivos tecnológicos para llevar a cabo la detección temprana de pacientes infectados con SARS/COV2.
13. Analizar el grado de variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes infectados con SARS/COV2
14. Comparar los niveles de variabilidad de la frecuencia cardiaca por imágenes ópticas transdérmicas entre pacientes infectados, sospechosos o sanos
15. Constituirse como herramienta de diagnóstico de pacientes sospechosos de COVID-19 en los centros de atención del país que no cuenten con los suficientes recursos en infraestructura.

16. Mejorar la precisión de imágenes de ópticas transdérmicas por medio de la recolección de datos en pacientes colombianos y analizar el grado de variabilidad de la frecuencia cardíaca en dicha población
17. Implementar el uso de imágenes de ópticas transdérmicas en sitios de atención donde el acceso a las pruebas de confirmación de infección no se encuentren disponibles

Justificación

La infección por SARS/COV2 se ha establecido como una pandemia con una gran dificultad diagnóstica debido a la variabilidad y amplia gama de constelaciones en su sintomatología y signos. Así mismo la posibilidad ambigua de generar altas complicaciones indiferentemente a cualquier raza, sexo y grupo etario. Aunque están bien establecidos algunos factores de riesgos clínicos y pronóstico no siguen deteniéndose casos en los que sin estos criterios se presentan morbi-mortalidad. ¹⁻³

Existe evidencia creciente como el uso de tecnología ha permitido cada vez más el mayor acercamiento diagnóstico y la adecuada monitorización, sin embargo la implementación de tecnología novedosa requiere años de investigación y este escenario no es posible ante una infección emergente que no da tiempo. Lo anterior obedece a la baja sensibilidad diagnóstica ya descrita en múltiples estudios al solo tener en cuenta los síntomas clásicos tales como fiebre mayor a 38C°, tos seca persistente, disnea persistente, adinamia y astenia, lo cual puede conllevar a diagnósticos sobrepuestos y la consulta innecesaria a centros de atención médica lo que supone un riesgo de contagio de no llegar a ser positivo o de diseminación del mismo¹⁻
⁵ Adicionalmente hay otra sintomatología que se sale por fuera de esta regla como son síntomas gastrointestinales, neurológicos, cutáneos y osteo-articulares. ¹⁻⁵

Por otra parte, se ha visto la capacidad de que portadores asintomáticos e individuos presintomáticos pueden eliminar el virus hasta 21 días que potencialmente puede infectar a las personas que entran en contacto. Se informa que el período de incubación estimado varía de 3 a 6 días, con un valor medio de 5,2 días e incluso hay evidencia que indica que un período de incubación variable en el rango de 1 a 14 días ¹⁻²⁷

Lo anterior se resume en que demasiado difícil estimar la prevalencia de los casos asintomáticos en la población. La mejor evidencia hasta ahora proviene del crucero Diamond Princess, que fue puesto en cuarentena con todos los pasajeros y miembros de la tripulación repetidamente examinados y estrechamente monitorizados ¹⁻²⁷ Un estudio de modelo encontró que aproximadamente 700 personas con infección confirmada (18%) eran asintomáticas Sin embargo, un estudio japonés de ciudadanos evacuados de la ciudad de Wuhan estima que la tasa está más cerca del 31% . ¹⁻²⁷ Los primeros datos de un pueblo aislado de 3000 personas en Italia estiman que la cifra es más alta, entre el 50% y el 75%. Un estudio chino de 36 niños con diagnóstico de COVID-19 que encontró que 10 (28%) de los pacientes fueron asintomáticos, por lo que actualmente se contempla la posibilidad que los niños podrían jugar un papel importante en la transmisión dada su significativa probabilidad de ser asintomáticos ¹⁻²⁷

En un estudio reciente publicado en Nature Medicine, con un total de 2.618.862 participantes informaron sus síntomas potenciales de COVID-19 en una aplicación basada en un teléfono inteligente. Los diez síntomas consultados (fiebre, tos persistente, fatiga, dificultad para respirar, diarrea, delirio, comidas omitidas, dolor abdominal, dolor en el pecho y voz ronca) haciendo regresión logística por etapas ajustando por edad, sexo e IMC, los únicos síntomas

que presentaron valores predictivos positivos fueron la pérdida del gusto y del olfato y a pesar de ellos no fueron significativos.⁵

Desde hace aproximadamente 30 décadas se vienen realizando investigaciones con la variabilidad de la frecuencia cardíaca como una herramienta que se suma a las predicciones para la evaluación y monitorización del sistema nervioso autónomo y cómo este interactúa y se integra armónicamente con cada uno de nuestros sistemas como el cardiovascular, inmunológico, endocrinológico e incluso osteomuscular. Las primeras investigaciones fueron realizadas en población pediátrica sin embargo en los últimos 20 años las publicaciones han avanzado exorbitantemente en población adulta y de ello se registra en diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis.²⁸⁻⁴⁸ *Esta evidencia se resume en el estado del arte a continuación y como cada una de ellas es posible contestar cada pregunta que surge en el escenario para la detección temprana de individuos asintomáticos, pre-sintomáticos y monitorización de aquellos con diagnóstico de COVID-19 para su adecuado seguimiento.*

Estado del arte

¿Qué es la variabilidad de la frecuencia cardíaca?

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) se define como la variación entre cada latido cardíaco medido en tiempo y en frecuencia de acuerdo a las variables fisiológicas que se integran al estímulo que recibe el sistema nervioso autónomo de los demás sistemas tales como el cardiovascular, endocrinológico e inmunológico.²⁸⁻⁴⁸ Este concepto, se introduce con frecuencia como desequilibrios reflejos dentro del sistema nervioso autónomo y se basa en la evidencia creciente sobre la mayor activación del tono simpático o parasimpático, *como*

también de su niveles de co-activación, pero la HRV probablemente sea más que un indicador de posibles perturbaciones en el sistema autónomo.²⁸⁻⁴⁸ Al respecto, algunas perturbaciones desencadenan cambios no recíprocos, sino paralelos de actividad nerviosa vagal y simpática.²⁸⁻⁴⁸ El HRV se ha considerado como un parámetro sustituto de la compleja interacción entre el cerebro, el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso periférico y el sistema cardiovascular y como la biología de este sistema se enfoca en interacciones más complejas con otros sistemas con la ayuda de modelos computacionales, inteligencia artificial y análisis de series de tiempo, más allá de otros, lo que refleja su robustez y sensibilidad.²⁸⁻⁴⁸ El aumento de la variabilidad generalmente se considera asociado con un buen estado de salud, mientras que la disminución de la variabilidad puede significar cambios patológicos.²⁸⁻⁴⁸

Estos cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca se pueden explicar en cada uno de sus métricas (**Tabla 1**) y cómo estas responden armónicamente con los cambios que se producen en el sistema nervioso autónomo y como este recibe las señales de diferentes sistemas como el cardiovascular, nervioso, endocrinólogo e inmune.²⁸⁻⁴⁸ La infección, lesión o trauma causa una reacción inflamatoria en el cuerpo que tiene como objetivo restaurar la homeostasis. La respuesta inflamatoria del huésped se basa en una combinación compleja de diferentes mecanismos inmunes que contribuyen a la neutralización de los patógenos invasores como el **COVID 19**, la restauración de los tejidos lesionados y la curación de heridas. Los primeros pasos de las reacciones inflamatorias implican la liberación de mediadores proinflamatorios, especialmente interleucina (IL) IL-1, IL 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) pero también moléculas de adhesión, mediadores vasoactivos y especies reactivas de oxígeno. Esta primera liberación de citocinas proinflamatorias es iniciada por

macrófagos activados y se considera crucial para desencadenar la respuesta inflamatoria local como bien se conoce en el caso de **COVID 19**.²⁸⁻⁴⁸

Sin embargo, la producción excesiva de citocinas proinflamatorias como TNF, interleuquinas IL6, IL-1B1, generan más daño, como en el caso de la tormenta de citoquinas producida por el **COVID 19**. Así las reacciones inmunes causan daño tisular, hipotensión, coagulación intravascular diseminada y alta proporción de muerte. Por lo tanto, la respuesta inflamatoria debe equilibrarse, lo que se basa en la liberación casi simultánea de factores antiinflamatorios como las citocinas IL-10 e IL-4, los receptores solubles de TNF y el factor de crecimiento transformante (TGF-beta). Si la inflamación local aumenta, TNF e IL-1 β comienzan a circular en la sangre y otros fluidos corporales. Esto tiene consecuencias importantes para el SNC porque estas moléculas también son moléculas de señal para la activación de respuestas inmunomoduladoras neuroendocrinas derivadas del cerebro.²⁸⁻⁴⁸

Hay evidencia tras revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre la correlación significativa estadísticamente con la variabilidad de la frecuencia cardíaca que una relación inversa entre las métricas de HRV del dominio de frecuencia y PCR e IL-6.^{37,38} Estas asociaciones persistieron después del ajuste por otros factores de riesgo como fumar, hipertensión, diabetes, lipoproteína de alta densidad (HDL) y depresión. Adicionalmente IL-6 se correlacionó inversamente con SDNN ($r = -0.36$), con potencia total de las señales de frecuencia cardíaca y ULF ($r = -0.37$ y $r = -0.43$, respectivamente). Por otro lado, se ha visto que el poder de LF se correlacionó más estrechamente con los niveles circulantes de TNF- α que el componente de HF, mientras que el análisis de regresión lineal múltiple mostró que TNF- α era un predictor más fuerte de HRV reducido que los niveles circulantes de

noradrenalina. La evidencia concluye que la sobreexpresión de TNF- α y la posterior pérdida de la capacidad de respuesta β -adrenérgica contribuyen a la disminución de HRV. ²⁸⁻⁴⁸

Biomarcadores inflamatorios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca

LA enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un potente regulador negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pues degrada la angiotensina II que tiene acción vasoconstrictora, proinflamatoria y que favorece la fibrosis, y la convierte a otra forma de angiotensina llamada Ang (1-7) y Ang (1-9) las cuales tiene efectos vasodilatadores, anti-proliferativos y apoptóticos. Además de los efectos sistémicos en la regulación de la presión arterial, la ECA2 tiene efectos reguladores en los cambios patológicos observados en varios órganos, incluyendo el corazón, el riñón y los pulmones. (Pedersen et al , 2020; Li Y et al, 2020; Fu Y et al, 2020). ²⁸⁻⁴⁸ El SARS-CoV2 se une con la ECA2, lo que lleva a la privación sistémica de la ECA2. Estos receptores están altamente expresados en el endotelio vascular del sistema vascular del pulmón, riñón y corazón. Sin embargo cualquier célula que exprese este receptor es un blanco potencial que en cuyo caso donde se sobrepase la respuesta inmune protectora, el virus se propagara y ocurrirá la destrucción masiva de los tejidos afectados, de predominio en los órganos con mayor expresión de ECA2. ²⁸⁻⁴⁸ Sin embargo, en los casos asintomáticos aún sin generar toda esta cadena de sucesos, si es claro que el virus requiere de la infraestructura celular para su replicación y esto conlleva necesariamente a la utilización de ECA2 con su consecuente desbalance del eje renina angiotensina aldosterona, la activación de moléculas proinflamatorias que estimulan el

sistema nervioso autónomo, el cual se refleja a través de cambios de las métricas en el HRV y que se mencionan de forma sintetizada más adelante.²⁸⁻⁴⁸

Respecto a los niveles de proteína C reactiva (PCR) están correlacionados con el nivel de inflamación, y su nivel de concentración no se ve afectado por factores como la edad, el sexo y la condición física. Los niveles de PCR pueden activar el complemento y mejorar la fagocitosis, eliminando así los microorganismos patógenos que invaden el cuerpo. Los niveles de PCR se pueden utilizar para el diagnóstico precoz de neumonía.²⁸⁻⁴⁸ De hecho pacientes completamente asintomáticos con **COVID-19** se han visto que presentan cambios radiológicos consistentes con neumonía lo cual explica que estos mismos pacientes levantan una respuesta inmunológica que necesariamente dependen de la producción de reactantes de fase aguda como es la proteína C reactiva y citoquinas pro-inflamatorias que terminan explicando los cambios imagenológicos (Wang L. 2020; Xiaomin Luo et al. 2020).²⁸⁻⁴⁸ No hace falta agregar que se ha encontrado como un índice importante para el diagnóstico y la evaluación de enfermedades infecciosas pulmonares graves.²⁸⁻⁴⁸

Adicionalmente se ha visto como la PCR se correlaciona positivamente con la lesión pulmonar y la gravedad de la enfermedad. Esto sugiere que en la etapa temprana de COVID-19, los niveles de PCR podrían reflejar lesiones pulmonares y la gravedad de la enfermedad (Xiaomin Luo et al. 2020; Wang L. 2020).²⁸⁻⁴⁸ Por otro lado, el logaritmo natural de los niveles de PCR se ha visto correlacionado en estudios adelantados por Psychari et al. 2007, con asociaciones inversas con los siguientes índices logarítmicos transformados de HRV en el tiempo y en el dominio de frecuencia: SDNN, desviación estándar de todos los intervalos RR normales, ($r = -0.40$, $p < 0.001$); Índice SDANN, desviación estándar de los intervalos RR normales promedio para segmentos de 5 minutos, ($r = -0.46$, $p < 0.001$); Índice SDNN,

media de la desviación estándar de todos los intervalos RR normales para segmentos de 5 minutos ($r = -0.41$, $p < 0.001$); potencia total (TP) ($r = -0.38$, $p < 0.001$); potencia de alta frecuencia (HF) ($r = -0.31$, $p < 0.01$); potencia de baja frecuencia (LF) ($r = -0.45$, $p < 0.001$). La fuerte relación inversa entre PCR y SDNN, SDANN, índice SDNN, LF y TP persistió después del ajuste para la función ventricular izquierda. En un estudio similar, se informó una correlación negativa entre los componentes de frecuencia de CRP y HRV, mientras que se encontró una disminución de la potencia de HF (que refleja el tono vagal) en el cuartil de PCR alto, en comparación con el más bajo.²⁸⁻⁴⁸

La reducción de HRV y LF / HF está relacionada con una respuesta pro y antiinflamatoria mediada por marcadores inflamatorios y como esa se encuentra aumentada durante la sepsis, especialmente en pacientes con infecciones virales.²⁸⁻⁴⁸ Además, la gravedad de la enfermedad se asocia positivamente con las concentraciones séricas de IL6 e IL-10 y cambia inversamente con la variabilidad de las señales de frecuencia cardíaca.²⁸⁻⁴⁸ Otros hallazgos sustanciales corresponden con la asociación inversa con niveles de fibrinógeno, aunque de manera menos consistente que con el recuento de leucocitos, dímero D, PCR, e IL-6, cuando se toman en cuenta las co-variables (Tan, L. 2020; Kim HG, 2018; Williams DP et al., 2019).

Por otro lado, se ha encontrado puntajes de estrés (basados en HRV, específicamente el puntaje z invertido de pNN50) con niveles estandarizados de neutrófilos, monocitos y linfocitos (cada uno como puntaje z del porcentaje de células inmunes obtenidas de muestras de sangre), como también una correlación positiva estadísticamente significativa entre el estrés y el recuento de neutrófilos ($r = 0.21$, $p < 0.01$).²⁸⁻⁴⁸ Otros datos de interés muestran una correlación negativa estadísticamente significativa entre el estrés y los monocitos ($r = -$

0.16, $p < 0.05$) así como los linfocitos ($r = -0.18$, $p < 0.05$) (Kim HG, 2018; Williams DP et al., 2019).²⁸⁻⁴⁸

Llamativamente, Los pacientes que han requerido ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos tienen niveles significativamente mayores de IL-6, IL-10 y TNF α lo que tiene relación inversa con el recuento de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, confirmando estudios en modelos animales previos en cuanto a que la tormenta de citoquinas disminuye la inmunidad adaptativa a la infección por SARS-CoV (Tan, L. 2020; Pedersen SF., 2020; Luo H, 2019).

²⁸⁻⁴⁸ En este sentido, el análisis espectral de Fourier en el dominio de la frecuencia se ha utilizado a menudo como una herramienta de pronóstico para la predicción del resultado del paciente en la UCI . En un estudio, que involucró a 52 pacientes de una UCI adulta, se encontró que una disminución progresiva (tendencia a la baja) en las densidades de potencia de los espectros de baja frecuencia de Fourier (LF) y de muy baja frecuencia es un marcador significativo de deterioro y mortalidad (Williams DP et al. 2019; von Känel R, 2011; Papaioannou V, 2013).²⁸⁻⁴⁸ Así mismo, es de conocimiento actual que los pacientes con COVID-19 muestran niveles plasmáticos más altos de citocinas proinflamatorias junto con quimiocinas como IFN-, IL-1, IP-10 y MCP-1, mientras que los casos graves que han requerido ingresos en la UCI tuvieron concentraciones más altas de TNF- α , G-CSF, MCP-1, IP-10, IL-8, IL-10 y MIP-1A, lo cual refleja la adecuada correlación con la literatura descrita (Herold T et al. 2020; Papaioannou V, 2013; Williams DP et al., 2019; Luo H, 2019).

El hecho de que estas moléculas pro- inflamatorias se eleven requiere de otros biomarcadores que inicien esta cadena sucesiva de señales tales como la proteína amiloide A, la cual permite la liberación de interleuquina 6 entre otros (Huang C, 2020).²⁸⁻⁴⁸ Estos marcadores han sido previamente destacados en individuos sanos y se han estudiado su correlación con HRV,

encontrando asociación negativa entre sus niveles, posicionando así la variabilidad de la frecuencia cardíaca como una posibilidad científica y robusta para la integración.²⁸⁻⁴⁸

Tecnología T.O.I

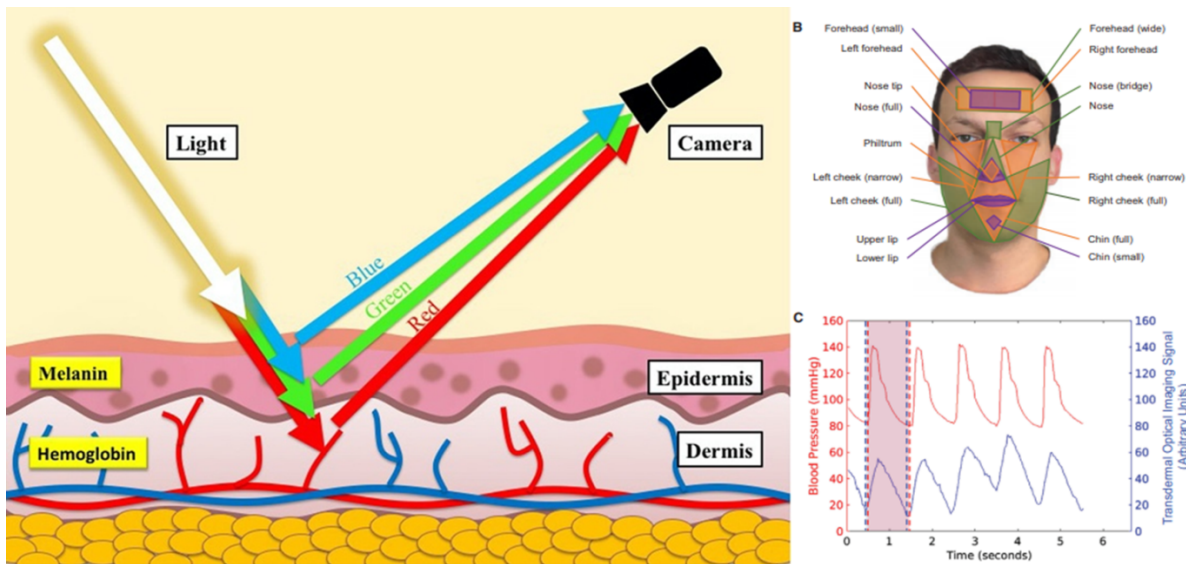
El advenimiento del incremento de la capacidad de computo de la humanidad y la metodología de retropropagación de errores han llevado a las redes neuronales, un algoritmo del campo de machine learning a tomar un nuevo impulso, optimizando los tiempos del proceso de entrenamiento mediante descenso del gradiente⁴⁹, posibilitando la variación de los parámetros de la red neuronal de manera eficiente, dejando atrás las limitaciones de los perceptrones, precursores de las redes neuronales que tenían importantes limitaciones.⁵⁰

La investigación científica ha permitido que mediante el uso de estas redes neuronales se incorporen nuevas metodologías para analizar patrones ofreciendo al mundo soluciones revolucionarias, dentro de ella la tecnología T.O.I de imágenes transdérmicas ópticas.⁴²

La tecnología T.O.I utiliza una cámara digital convencional para procesar la cara de personas, analizando la información del flujo sanguíneo facial para obtener la frecuencia cardíaca y el HRV.⁴⁰⁻⁴²

Durante un proceso de captura de video se pueden establecer cambios en el flujo sanguíneo, esto es posible a los cambios en la cantidad y las firmas de color de la luz reflejada por la piel del rostro.⁴⁰⁻⁴² Los cambios en el flujo sanguíneo facial pueden usarse para establecer métricas cardiovasculares ya que el movimiento de la sangre en el rostro tiene conexidad evidente sobre el sistema cardiovascular y es parte de los principios que vemos en por ejemplo en la fotopletimografía, tecnología que valiéndose de parámetros ópticos infieren la actividad cardiovascular.⁴⁰⁻⁴²

Se ha aplicado Machine Learning a la interpretación de la variación de flujo sanguíneo para poder establecer parámetros cardiovasculares y de presión sanguínea, dando capacidad a la humanidad de medir estos parámetros por ejemplo con cámaras de video convencionales, por ejemplo de un Smartphone de manera remota y a distancia.^{40,42}



Señal de imagen óptica transdérmica extraída, regiones de extracción de señal y comparación con la señal de presión arterial.

Visualización correspondiente de la señal de hemoglobina usando la tecnología de imagen óptica transdérmica (a). Diecisiete regiones de interés de diferentes tamaños se encuentran en la frente, nariz, mejilla, labio, mentón y filtrum (b). Característica del pulso de la presión arterial. Tomada, adaptada y autorizada de Hong Luo et al (2029).

La tecnología T.O.I ha logrado demostrar que es posible calcular métricas cardiovasculares de HRV a partir del procesamiento de imágenes faciales que pueden tener la aplicabilidad descrita como estrategia de detección y monitorización de enfermedades infecciosas dentro de ellas COVID19.^{40,42}

Conclusiones:

La posibilidad de dotar a millones de personas reutilizando el hardware de sus teléfonos celulares para tomar métricas de HRV abre nuevas posibilidades para enfrentar el reto del COVID19, tanto en etapas diagnosticas como evolutivas de personas diagnosticadas, así como una estrategia de

información para toma de decisiones por parte de los gobiernos y empresas en el proceso de apertura a las actividades económicas, apoyados en datos objetivos como marcadores de infección inferidos a partir de un deterioro en un periodo de tiempo continuo de las métricas HRV como SDNN.

Recomendaciones finales

Proponemos proveer la tecnología necesaria para que las entidades de gobierno, empresas o entidades puedan incorporar T.O.I como estrategia de rastreo de deterioro en un periodo de tiempo de HRV siguiendo las siguientes recomendaciones:

1. Mediante su teléfono celular o webcam.
2. Mediciones de al menos 30 segundos.
3. Durante varios días consecutivos y a la misma hora aproximada.
4. Después de haber ido al baño.
5. Debe haber estado en reposo al menos 5 minutos antes de la medición.

Rastrear dichas mediciones en el tiempo para establecer la probabilidad del deterioro del indicador de HRV durante varios días consecutivos como un sistema de detección temprana y de monitorización de la infección de COVID19.

Referencias

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020 05; 20(5):533-534
2. Menni, C., Valdes, A.M., Freidin, M.B. *et al*. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
5. Dhama K. Patel SK. Pathak M. et al. An Update on SARS-COV-2/COVID-19 with Particular Reference on Its Clinical Pathology, Pathogenesis, Immunopathology and Mitigation Strategies – A Review. Preprints 2020, 2020030348 (doi: 10.20944/preprints202003.0348.v1)
6. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
7. Hu Z, Song C, Xu C et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020. doi: 10.1007/s11427-020- 1661-4
8. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public health Ontario). “What we know so far about... Asymptomatic infection and asymptomatic transmission.” Toronto, ON: Queens’s Printer for Ontario; 2020
9. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*. 2020 Available from:
<https://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>

10. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Rabenau H, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001899>
11. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*. 2020.. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30147-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30147-X/fulltext)
12. Istituto Superiore di Sanità, Department of Infectious Diseases and the IT Service, COVID-19 Task Force. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy: daily infographic. Rome, Italy: Istituto Superiore di Sanità; [updated 2020 Mar 27]. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_19marzo%20ENG.pdf
13. Kam K, Yung CF, Cui L, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin Infect Dis*. 2020. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advancearticle/doi/10.1093/cid/ciaa201/5766416>
14. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR*. 2020 Mar 27. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6913e1-H.pdf>
15. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10):2000180. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
16. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*. 2020. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30119-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30119-3/fulltext)
17. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *CCDC Weekly*. 2020;2(x):1-10. Available from: <https://github.com/cmriivers/ncov/raw/master/COVID-19.pdf>

18. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019- nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. NEJM. 2020.<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001468>
19. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article
20. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-10). Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-chinajoint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
21. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020. Available from:<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761659>
22. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int J Infect Dis. 2020
23. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. BMJ. 2020;368:m1165.
24. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA. 2020. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>
25. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
26. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020. Available from: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
27. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. Emerging Infect Dis. 2020 Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
28. von Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from

- the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(3):241-247. doi:10.1007/s00392-010-0236-5
29. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):332-334. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007
 30. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258. Published 2017. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
 31. Papaioannou V, Pneumatikos I, Maglaveras N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. *Front Physiol*. 2013;4:174. doi:10.3389/fphys.2013.00174
 32. Tan L, Wang Q, Zhang D. *et al*. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
 33. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J Clin Invest*. 2020. 10.1172/JCI137647
 34. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res*. 2020;157:104833. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>
 35. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin [Internet]*. 2020;12250. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
 36. Tostmann et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020 Apr 23; 25(16): 2000508. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508
 37. Williams DP et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019;80:219-226. doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.00
 38. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):235-245. doi:10.30773/pi.2017.08.17

39. Xiaomin Luo et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. medRxiv and bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040360>
40. Luo H, Wei J, Yasin Y. Stress Determined through Heart Rate Variability Predicts Immune Function. Neuroimmunomodulation. 2019;26(4):167-173. doi: 10.1159/000500863
41. Luo H. Yang D, Barszczyk A, et al.. *Smartphone-Based Blood Pressure Measurement Using Transdermal Optical Imaging Technology*. *Circulation: Cardiovascular Imaging* (2019); 12(8). doi:10.1161/circimaging.119.008857
42. Wei J, Luo H, Wu SJ, Zheng PP, Fu G, Lee K. Transdermal Optical Imaging Reveal Basal Stress via Heart Rate Variability Analysis: A Novel Methodology Comparable to Electrocardiography. Front Psychol. 2018;9:98. Published 2018. doi:10.3389/fpsyg.2018.00098
43. Xiaomin Luo et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. medRxiv and bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040360>
44. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats?. Front Public Health. 2017;5:240. doi:10.3389/fpubh.2017.00240
45. Ernst G. Hidden Signals-The History and Methods of Heart Rate Variability. Front Public Health. 2017;5:265. doi:10.3389/fpubh.2017.00265
46. Chaochao Tan et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. Journal of medical virology. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
47. Psychari et al. Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarction. Hellenic J Cardiol. 2007;48(2):64-71.
48. Herold T et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381
49. Rumelhart, D., Hinton, G. & Williams, R. Learning representations by back-propagating errors. Nature 323, 533–536 (1986). <https://doi.org/10.1038/323533a0>
50. Marvin Minsky and Seymour A. Papert. Perceptrons Book.

ID Variable	Variable	Descripción
BP_DIASTOLIC	Presión arterial diastólica	La presión arterial diastólica es la cantidad de presión en las arterias braquial cuando está diástole , medida en milímetros de mercurio (mmHg). los niveles de presión arterial diastólica: por debajo de 60 mmHg se considera hipotenso
BP_DIASTOLIC_CONF	Confianza presión diastólica de la sangre	La confianza en la predicción de la presión arterial diastólica (0-100%). 0% significa que no hay confianza en la predicción para la presión arterial diastólica. 100% significa absoluta confianza en la predicción para la presión arterial diastólica.
BP_HEART_ATTACK	Riesgo de ataque cardíaco	Riesgo de ataque cardíaco es la probabilidad (expresada en porcentaje) para que pueda experimentar un ataque al corazón en los próximos 10 años. Esta puntuación de riesgo se basa en el método de Framingham y deriva de un algoritmo desarrollado en base a los datos del formulario estudios prospectivos que siguieron a los participantes en términos de su salud cardiovascular desde hace más de diez años.
BP_MAP	La presión arterial media	La presión arterial media (MAP) es la presión media en las arterias de una persona durante un ciclo cardíaco, medida en milímetros de mercurio (mmHg).
BP_MAP_CONF	Mean Arterial confianza Presión	La confianza en la predicción de la presión arterial media (0-100%). 0% significa que no hay confianza en la predicción para la presión arterial media. 100% significa absoluta confianza en la predicción para la presión arterial media.
BP_PP	La presión del pulso	Presión de pulso (PP) es la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica, medida en milímetros de mercurio (mmHg). Representa la fuerza que el corazón genera cada vez que se contrae.
BP_PP_CONF	La confianza de la presión del pulso	La confianza en la predicción de la presión de pulso (0-100%). 0% significa que no hay confianza en la predicción para la presión del pulso. 100% significa absoluta confianza en la predicción para la presión del pulso.
BP_RPP	Carga de trabajo cardíaco	Carga de trabajo cardíaco, o más precisamente la carga de trabajo del miocardio, es una medida de la tensión puesta sobre el músculo cardíaco. Cardíaca carga de trabajo se puede calcular usando la fórmula: Heart Rate (bpm) x la presión arterial sistólica (mmHg). Cuando se mide en reposo, este índice se puede utilizar como un indicador de la salud cardiovascular. Por ejemplo, una persona que hace ejercicio con regularidad puede tener una menor carga de trabajo cardíaco que otra persona que tiene un estilo de vida sedentario. Durante el ejercicio físico intenso, el trabajo cardíaco puede aumentar, pero debe disminuir después del ejercicio.
BP_SYSTOLIC	Presión arterial sistólica	La presión arterial sistólica es la presión máxima en las arterias braquial durante la contracción del músculo del corazón, medida en milímetros de mercurio (mmHg). los niveles de presión arterial sistólica: por debajo de 90 mmHg se considera hipotensor

BP_SYSTOLIC_CONF	La confianza de la presión arterial sistólica	La confianza en la predicción de la presión arterial sistólica (0-100%). 0% significa que no hay confianza en la predicción para la presión arterial sistólica. 100% significa absoluta confianza en la predicción para la presión arterial sistólica.
BP_TAU	Capacidad vascular	Capacidad Vascular, o Tau, es una medida de la elasticidad de los vasos sanguíneos. Capacidad Vascular se puede calcular usando la fórmula: $R \text{ (Resistencia Vascular)} \times C \text{ (Arterial Compliance)}$ Cuando se mide en reposo, este índice se puede utilizar como un indicador de la salud cardiovascular, ya que está fuertemente correlacionada con la rigidez vascular. Una persona con un alto Tau tiene una mejor salud vascular que una persona con una baja Tau. Además, ciertas actividades transitorias y eventos fisiológicos pueden conducir a cambios inmediatos en Tau (por ejemplo, beber alcohol, fumar).
BR_BPM	La frecuencia respiratoria (lpm)	Tasa de respiración en respiraciones por minuto (BPM). Medible Rango: 9-40bpm (0.15-0.67Hz).
BR_ENVELOPE	respirar Wave	Esto indica el rango de amplitud de la señal dentro de la banda de frecuencia de respiración (señal 0.15-0.67Hz ocurre). Momento por la señal de tasa de respiración momento.
BR_HERTZ	Respiración Rate (Hz)	Tasa en Hz respiración. Medible Rango: 9-40bpm (0.15-0.67Hz).
HR_HERTZ	Heart Rate 140 (Hz)	La frecuencia cardíaca en Hz. Medible Rango: 40-140bpm (0.67-2.33Hz).
HRV_SDNN	HR variabilidad (SDNN)	La desviación estándar de los intervalos NN (SDNN) es una medida de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV). intervalos NN se refieren a intervalos de latido a latido. Es el intervalo de tiempo entre cada latido del corazón. SDNN es la desviación estándar de los intervalos de tiempo entre cada latido del corazón, expresado en milisegundos (ms).
IHB_COUNT	Los latidos del corazón irregulares	El número de latidos que faltan durante un minuto.
MSI	Índice de estrés	Índice de estrés según lo determinado por las características de variabilidad del ritmo cardíaco. El rango es [1,0 a 5,9], mayor es el valor, mayor es el estrés.
SNR	Relación señal-ruido (SNR)	El flujo de sangre señal SNR largo de la duración de la medición con ventana móvil cuando la duración de la medición sobre 30s.

Tabla 1. Características de cobertura en métricas de variabilidad de la frecuencia cardíaca y demás variables cardiofisiológicas integradas a T.O.I.