UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Efectos de la intervención musical en pacientes con ventilación mecánica ingresados en UCI

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Noelia Isabel Lázaro Martín

Directores

Juan Carlos Montejo González
María de las Mercedes Catalán González

Madrid

©Noelia Isabel Lázaro Martín, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

EFECTOS DE LA INTERVENCIÓN MUSICAL EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA INGRESADOS EN UCI

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Noelia Isabel Lázaro Martín

Directores

Dr. Juan Carlos Montejo González
Dra. María de las Mercedes Catalán González

Madrid, 2025

© Noelia Isabel Lázaro Martín, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

EFECTOS DE LA INTERVENCIÓN MUSICAL EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA INGRESADOS EN UCI

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Noelia Isabel Lázaro Martín

Bajo la dirección de los Doctores

Dr. Juan Carlos Montejo González
Dra. María de las Mercedes Catalán González

Madrid, 2025

AUTOR:

Noelia Isabel Lázaro Martín

TÍTULO:

EFECTOS DE LA INTERVENCIÓN MUSICAL EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA INGRESADOS EN UCI

DIRECTORES:

Dr. Juan Carlos Montejo González

Dra. María de las Mercedes Catalán González

CENTRO:

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

A mi familia que entiende el compromiso de la vocación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento a la Universidad Complutense de Madrid donde me formé como médico y al Departamento de Cirugía por generar en mi la motivación para la realización de una Tesis Doctoral.

Agradecimiento al Hospital Universitario 12 de Octubre donde aprendí a ser médico durante la carrera y que me recibió como Médico Especialista. La cultura investigadora está presente en la asistencia gracias a la actividad del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (Instituto i+12)

Agradecimiento al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre que ha sido mi casa durante muchos años. Representado por el Profesor Dr. Juan Carlos Montejo González, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre hasta 2022 y Codirector de esta Tesis Doctoral, que ha demostrado que la práctica asistencial es tan importante como el ejercicio de estudio, análisis y difusión del conocimiento científico.

Al Profesor Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal, Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario 12 de Octubre porque desde el comienzo de este trabajo, han sido fundamentales su apoyo y disposición continuos.

A la Profesora Dra. Mercedes Catalán González, Jefe de Sección de la Unidad Funcional de Prevención y Control de Infección del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre y Codirectora de esta Tesis Doctoral, por su profesionalidad y acompañamiento durante estos años. Su capacidad de trabajo y de investigación manteniendo la ilusión son ejemplares.

A la Jefa de Servicio de Responsabilidad Social Corporativa del Hospital Universitario 12 de Octubre, Ana María Díaz-Oliver Fernández-Hijicos por su entusiasmo para poner en marcha las alianzas estratégicas entre el hospital y la sociedad que generan cambios culturales y sostenibles.

A la "Fundación Cultura en Vena" que promovió el "Proyecto M.I.R.: Músicos Internos Residentes" desarrollado en el Hospital Universitario 12 de Octubre. El interés por conocer los efectos de la música en directo mediante una investigación rigurosa fue contagioso y ha permitido que se genere este trabajo y muchos más.

A las personas que han participado en el estudio a pie de cama, en especial al personal de enfermería del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre y a los músicos que han demostrado su profesionalidad, respeto y cuidado.

A los pacientes y sus familias, gracias por su confianza que ha permitido esta investigación.

A Cristina Martín-Arriscado Arroba por su ayuda en el tratamiento de la base de datos y el análisis estadístico, bases fundamentales en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A mi familia y amigos por comprender el tiempo que he dedicado a este trabajo restándoselo en cantidad. Su paciencia y su apoyo me han ayudado a poder culminar esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR....2
AGRADECIMIENTOS....5
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS....13
Tablas....*13*
Figuras....*14*
DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (*CEIm*)....19
ABREVIATURAS....21
RESUMEN....23
SUMMARY....25
1. INTRODUCCIÓN....28
1.1. Uso de la música durante la historia de la Medicina....*28*
1.2. Fisiología de la audición....*30*
1.2.1. Características de los sonidos....30
1.2.2. Anatomía del oído....32
1.2.3. Vía auditiva....33
1.3. Síndrome de respuesta sistémica a la agresión....*36*
1.3.1. Fisiopatología....38
1.3.2. Reacción de fase aguda....41
1.3.3. Manifestaciones del síndrome de respuesta sistémica a la agresión....43
1.3.4. Cortisol....45
1.3.5. Hormona del crecimiento humano (GH)....48
1.4. Aplicaciones terapéuticas de la música....*49*
1.4.1. Musicoterapia e intervención musical.....50
1.4.1.1.Musicoterapia....50
1.4.1.2.Intervención musical....52
1.4.2. Revisión de los efectos de la música en la bibliografía....53
1.4.2.1.Efectos de la música en las funciones cognitivas....54
1.4.2.2Efectos de la música en la frecuencia cardiaca....55
1.4.2.3.Efectos de la música en la presión arterial....56
1.4.2.4.Efectos de la música en el dolor....57
1.4.2.5.Efectos de la música en la ansiedad....61
1.4.2.6.Efectos de la música en los niveles de cortisol....62

1.4.2.7.Efectos de la música en los niveles de hormona de crecimiento.....63
1.4.2.8.Efectos de la música en la inmunidad.....64
1.5. Efectos de intervenciones musicales en pacientes críticos adultos ingresados en UCI tratados con ventilación mecánica invasiva.....66
1.5.1. Características de los pacientes críticos ingresados en UCI tratados con ventilación mecánica invasiva.....66
1.5.2. Evolución de los estudios relacionados con intervenciones musicales.....68
1.5.3. Estudios pendientes de publicación.....71
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....72
2.1. Hipótesis.....72
2.2. Objetivos.....72
2.2.1. Objetivo primario.....72
2.2.2. Objetivos secundarios.....72
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....73
3.1. Centro de estudio.....73
3.2. "Música en Vena" y "Músicos Internos residentes".....74
3.3. Fase piloto del estudio.....76
3.4. Tamaño muestral.....77
3.5. Periodo de estudio.....77
3.6. Criterios de inclusión y exclusión.....77
3.7. Grupos de estudio.....78
3.8. Tipo de intervención.....78
3.9. Variables.....79
3.10.Cuestionario.....80
3.11.Análisis estadístico.....81
3.12. Investigación.....82
3.13. Agradecimientos, acuerdos institucionales, entidades financiadoras proyecto M.I.R.....82
3.13.1. Agradecimientos.....82
3.13.2. Acuerdos institucionales.....82
3.13.3. Entidades financiadoras.....83
4. RESULTADOS.....84
4.1. Análisis descriptivo.....84

4.2 Efectos de las interpretaciones musicales en directo sobre las variables fisiológicas relacionadas con la ansiedad en los pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI. ***103***

4.2.1.Variables hemodinámicas (Anexo 14) ***103***

4.2.1.1Presión arterial (sistólica, diastólica y media) 103

4.2.1.2.Frecuencia Cardíaca 110

4.2.1.3.Medicación vasoactiva y antihipertensiva 112

4.2.2. Variables respiratorias (Anexo 15) **117**

4.2.2.1.Frecuencia respiratoria 117

4.2.2.2.Saturación de oxígeno 120

4.3. Efecto de las interpretaciones musicales en directo sobre los requerimientos de sedación y relajación en los pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI. (Anexo 16) ***121***

4.4. Efectos de la interpretación musical en directo sobre la ansiedad en pacientes con ventilación mecánica invasiva (Anexo 17) ***134***

4.5. Efectos de la interpretación musical en directo sobre el dolor en pacientes con ventilación mecánica invasiva (Anexo 18). ***142***

4.6. Efectos de la interpretación musical sobre las hormonas relacionadas con la ansiedad en los pacientes tratados con ventilación mecánica. ***150***

4.6.1 Cortisol sérico 150

4.6.2. Hormona de crecimiento (GH) 156

4.6.3. Requerimientos de insulina 160

4.7. Efecto de las interpretaciones musicales en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica sobre el tiempo de ventilación mecánica. ***164***

4.8. Efecto del momento de inicio de las interpretaciones musicales en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica. ***165***

4.9. Efecto acumulativo de las interpretaciones musicales en los pacientes tratados con ventilación mecánica ***167***

4.10.Duración del efecto de las interpretaciones musicales en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica. ***167***

4.11.Resumen de los efectos producidos por las interpretaciones musicales en directo en los pacientes del grupo intervención (A/B) tratados con ventilación mecánica a lo largo de los días del estudio con significación estadística. ***169***

4.12.Grado de satisfacción de los profesionales con la implementación de la música en directo *172*
5. DISCUSIÓN 181
6. FORTALEZAS DEL ESTUDIO 207
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO 208
8. Conflicto de intereses 208
9. CONCLUSIONES 209
10. BIBLIOGRAFÍA 210
11. ANEXOS 220
Anexo 1. Hoja de Información para el paciente, Formulario de Consentimiento Informado *220*
Anexo 1.1. Hoja de consentimiento informado para el paciente, y Formulario de Consentimiento Informado. *220*
Anexo 1.2. Hoja de consentimiento informado para el familiar /representante legal, y Formulario de Consentimiento Informado. *224*
Anexo 2. Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID) *228*
Anexo 3. "Richmond Agitation Sedation Scale" (RASS) *229*
Anexo 4. Índice Biespectral (BIS) / Grados de profundidad de sedación. *230*
Anexo 5. "Confusion Assessment Method for ICU Patients" (CAM-ICU) *231*
Acnexo 6. "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II" (APACHE II) *236*
Anexo 7. "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) *238*
Anexo 8. Glasgow Coma Scale (GCS) *239*
Anexo 9. Escala Karnofsky (KPS) *240*
Anexo 10. Escala de ECOG (Escala WHO o "Zubrod score") *241*
Anexo 11. Escala de Barthel.[153] *242*
Anexo 12. Cuestionario sobre la percepción y aceptación que tiene el personal sanitario y no sanitario de la intervención musial en directo en la UCI *243*
Anexo 13. Publicaciones / Comunicaciones a Congresos Nacionales/ Cursos *247*
Anexo 13.1. Publicaciones 247
Anexo 13.2. Comunicaciones 249
Anexo 13.3. Cursos 250
Anexo 14. Variables hemodinámicas *251*
Anexo 14.1. Presión arterial sistólica durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). 251

Anexo 14.2. **Presión arterial diastólica** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C) 257
Anexo 14.3. **Presión arterial media** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C) 264
Anexo 14.4. **Frecuencia cardiaca** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C) 271
Anexo 14.5. **Fármacos vasoactivos y antihipertensivos** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C) 278
Anexo 14.5.1. **Dosis de noradrenalina** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). 278
Anexo 14.5.2. **Dosis de dobutamina** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C) 283
Anexo 15. Variables respiratorias *288*
Anexo 15.1. **Frecuencia respiratoria** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). 288
Anexo 15.2. **Saturación arterial de oxígeno** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). 295
Anexo 16. Variables relacionadas con la sedación *302*
Anexo 16.1. Dosis horaria de midazolam en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). *302*
Anexo 16.2. Dosis horaria de propofol en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). *306*

Anexo 16.3. Dosis horaria de clonidina en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **311**

Anexo 16.4. Dosis horaria de dexmedetomidina en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **315**

Anexo 16.5. Evolución de los valores de BIS durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **319**

Anexo 17. Variables relacionadas con la agitación **324**

Anexo 17. Evolución de la escala RASS durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **324**

Anexo 18. Variables relacionadas con el dolor **330**

Anexo 18.1. Requerimientos de dosis de cloruro mórfico durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **330**

Anexo 18.2. Requerimientos de dosis de fentanilo durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **335**

Anexo 18.3. Requerimientos de dosis de remifentanilo durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **339**

Anexo 18.4. Evolución de la escala ESCID durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C). **345**

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1. Sequential organ failure assessment. (SOFA) 37

Tabla 2. Metaanálisis sobre efecto de la música en la recuperación postquirúrgica. 60

Tabla 3. Resultado de la búsqueda de estudios en clinicaltrials.gov 71

Tabla 4. Distribución de pacientes ingresados durante el periodo de estudio en el Servicio de Medicina Intensiva, en función del tipo de UCI. 85

Tabla 5. Diagnósticos desglosados de los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos y del total. 92

Tabla 6. Mortalidad en UCI, hospitalaria y mortalidad estimada en función de la escala de gravedad APACHE II, SAPS II y SOFA en el total de pacientes y en cada grupo de pacientes incluidos en el estudio 97

Tabla 7. Evolución de la dosis basal diaria de clorazepato intravenoso en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en cada grupo intervención A y B) durante los días de estudio. 138

Tabla 8. Evolución de la dosis basal diaria de haloperidol intravenoso en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en cada grupo intervención A y B) durante los días de estudio. 140

Tabla 9. Niveles de cortisol sérico en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 152

Tabla 10. Tratamiento con corticoesteroides en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio. 155

Tabla 11. Evolución de niveles de hormona de crecimiento sérico en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 156

Tabla 12. Requerimientos calóricos diarios de los pacientes totales y por grupos incluidos en el estudio durante todos los días de estudio. 161

Tabla 13. Requerimientos diarios de insulina vía intravenosa en los pacientes incluidos en los grupos intervención (A y B) y control en el estudio durante los días de estudio. 163

Tabla 14. Efectos producidos por la intervención musical en directo en las primeras 24 horas de la intervención. 166

Figuras

Figura 1. Esquema de la vía auditiva. 35
Figura 2. Efectos de la música sobre el ser humano. 53
Figura 3. Evolución de los artículos publicados en PubMed relacionados con la intervención musical y musicoterapia en salud. 54
Figura 4. Hipótesis de la acción de la música sobre la vía neurohumoral durante la respuesta al estrés en humanos. 65
Figura 5. Evolución de las publicaciones relacionadas con intervención musical a lo largo de los años. 69
Figura 6. Evolución de las publicaciones relacionadas con intervención musical centrada en las unidades de cuidados intensivos a lo largo de los años. 69
Figura 7. Evolución de las publicaciones relacionadas con intervención musical centrada en las unidades de cuidados intensivos en pacientes tratados con ventilación mecánica a lo largo de los años. 70
Figura 8. Distribución de pacientes ingresados durante el periodo de estudio en el Servicio de Medicina Intensiva, en función del tipo de UCI. 84
Figura 9. La distribución de los pacientes en las unidades del Servicio de Medicina Intensiva y por grupo de aleatorización. 86
Figura 10. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función del día de estudio. 87
Figura 11. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función del sexo. 87
Figura 12. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función de la edad media. 88
Figura 13. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función de la superficie corporal. 88
Figura 14. Origen de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total. 89
Figura 15. Tipo de admisión de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total. 89
Figura 16. Presencia y número de comorbilidades en los grupos de estudio y en el total de pacientes incluidos. 90
Figura 17. Tipo de comorbilidades en los grupos de estudio y en el total de pacientes incluidos. 90
Figura 18. Puntuaciones en escalas clínicas de los pacientes incluidos en función de los grupos y del total. 91
Figura 19. Diagnósticos principales de los pacientes incluidos en función de los grupos y del total. 92
Figura 20. Presencia de factores de riesgo IRAS en los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos y del total. 93
Figura 21. Factores de riesgo de IRAS en los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos y del total. 94
Figura 22. Día de intubación y conexión a ventilación mecánica de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 94

Figura 23. Motivo de intubación de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 95
Figura 24. Estado al alta de UCI de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 96
Figura 25. Estado al alta hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 96
Figura 26. Situación funcional según la escala de Karnofsky de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 97
Figura 27. Puntuación de la escala ECOG de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 98
Figura 28. Situación funcional según la puntuación de la escala ECOG de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 98
Figura 29. Situación funcional según escala de Barthel de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total. 99
Figura 30. Número de días de estudio con intervención musical del total de pacientes incluidos en el estudio. 99
Figura 31. Número de días de estudio con intervención musical de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 100
Figura 32. Número de días de intervención musical de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 100
Figura 33. Distribución del número de sesiones musicales durante los días del estudio en función del grupo intervención. 101
Figura 34. Distribución de las sesiones musicales a lo largo de los días de estudio en función del tipo de instrumento. 102
Figura 35. Distribución de las intervenciones musicales realizadas durante el estudio en función del grupo intervención y el tipo de instrumento. 102
Figura 36. Distribución del tipo de instrumentos utilizados en las intervenciones musicales realizadas durante el estudio en función del grupo intervención. 103
Figura 37. Evolución de la presión arterial sistólica, diastólica y media basal a lo largo de los días de estudio en el total de pacientes. 104
Figura 38. Evolución de la presión arterial sistólica, diastólica y media durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 105
Figura 39. Evolución de la Frecuencia Cardíaca basal en el total de pacientes incluidos durante los días del periodo de estudio. 110
Figura 40. Evolución de la frecuencia cardíaca basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 111
Figura 41. Evolución de las dosis basales de drogas vasoactivas (noradrenalina y dobutamina) durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los pacientes incluidos en el estudio. 113

Figura 42. Porcentaje de pacientes con requerimientos de drogas vasoactivas (noradrenalina y dobutamina) y antihipertensivos durante los días del estudio en todos los pacientes incluidos en el estudio. 114
Figura 43. Porcentaje de pacientes con requerimientos de drogas vasoactivas (noradrenalina y dobutamina) y antihipertensivos durante los días del estudio en todos los pacientes incluidos en los grupos intervención (A y B) y grupo control. 115
Figura 44. Evolución de la frecuencia respiratoria basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 119
Figura 45. Evolución de la saturación de oxígeno basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 120
Figura 46. Tiempo de sedación en perfusión de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 122
Figura 47. Tiempo de relajación neuromuscular en perfusión en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 123
Figura 48. Utilización de fármacos sedantes (midazolam, propofol, clonidina, dexmedetomidina) en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio. 123
Figura 49. Utilización de fármacos sedantes (midazolam, propofol, clonidina, dexmedetomidina) en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en cada grupo intervención A y B) durante los días de estudio. 124
Figura 50. Evolución de la dosis de midazolam en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio. 125
Figura 51. Evolución de la dosis horaria en perfusión de midazolam basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 126
Figura 52. Evolución de la dosis de propofol en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio. 127
Figura 53. Evolución de la dosis horaria en perfusión de propofol basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 128
Figura 54. Evolución de la dosis horaria en perfusión de clonidina basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 129
Figura 55. Evolución de la dosis horaria en perfusión de dexmedetomidina basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).131
Figura 56. Evolución del valor del BIS basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 133
Figura 57. Evolución del valor del RASS basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 135
Figura 58. Evolución de la dosis diaria y bolos de clorazepato administrado en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio. 137
Figura 59. Evolución de la dosis diaria y bolos de cloracepato administrado en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio. 140

Figura 60. Evolución del porcentaje de pacientes con analgesia en perfusión intravenosa y en bolos administrados durante los días de estudio. 142
Figura 61. Evolución del porcentaje de pacientes con analgesia en perfusión intravenosa y en bolos administrados durante los días de estudio en función del grupo de estudio. 143
Figura 62. Tiempo de analgesia en perfusión en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 145
Figura 63. Evolución del valor de ESCID basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C). 149
Figura 64. Evolución de los niveles de cortisol en los 10 primeros días de estudio en el grupo control y en el grupo de intervención (A+B). 150
Figura 65. Niveles de cortisol en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en el grupo intervención) durante los días de estudio. 151
Figura 66. Niveles de cortisol en los pacientes incluidos en el grupo intervención durante los días de estudio. 153
Figura 67. Niveles de hormona de crecimiento en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en el grupo intervención) durante los días de estudio. 157
Figura 68. Niveles de hormona del crecimiento en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en el grupo intervención) durante los días de estudio. 159
Figura 69. Evolución de los requerimientos calóricos y de insulina diarios de los pacientes incluidos en el estudio a lo largo de los días de estudio. 160
Figura 70. Tiempo de ventilación mecánica en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento. 165
Figura 71. Respuestas al cuestionario. Unidad de trabajo. 172
Figura 72. Respuestas al cuestionario. Turno de trabajo. 172
Figura 73. Respuestas al cuestionario. Edad de los profesionales. 173
Figura 74. Respuestas al cuestionario. Sexo de los profesionales. 173
Figura 75. Respuestas al cuestionario. Categorías profesionales. 173
Figura 76. Respuestas al cuestionario. ¿Le gusta/gustaría que se haga una intervención musical en la UCI? 174
Figura 77. Respuestas al cuestionario. ¿Cree que a los pacientes les gusta/gustaría que se haga una intervención musical en directo en el hospital? 174
Figura 78. Respuestas al cuestionario. ¿Cree que a los familiares de los pacientes les gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en la UCI? 175
Figura 79. Respuestas al cuestionario. ¿La música en directo le ayuda/ayudaría a encontrarse mejor en su lugar de trabajo (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla? 175

Figura 80. Respuestas al cuestionario. ¿Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los pacientes a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla? 176
Figura 81. Respuestas al cuestionario. ¿Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los familiares a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla? 176
Figura 82. Respuestas al cuestionario. ¿Es necesario que usted se sienta con ánimo para que la música resulte placentera? 177
Figura 83. Respuestas al cuestionario. ¿La sonoridad (tipo de sonido) de los instrumentos utilizados es adecuada? 177
Figura 84. Respuestas al cuestionario. ¿El tipo de música que se ofrece es adecuado? 178
Figura 85. Respuestas al cuestionario. ¿La actitud y el comportamiento de los músicos son adecuados? 178
Figura 86. Respuestas al cuestionario. ¿la intervención musical en directo interrumpe/interrumpiría su trabajo como profesional sanitario? 179
Figura 87. Respuestas al cuestionario. ¿La intervención musical en directo le distrae/distraería de su trabajo? 179
Figura 88. Respuestas al cuestionario. De forma global, ¿cuál es su grado de acuerdo con respecto a que la música en directo ayuda/ayudaría a que la estancia en UCI sea más amena? 180
Figura 89. Respuestas al cuestionario. Por último, indique su grado de acuerdo con la implantación de la intervención musical en directo como técnica complementaria a los protocolos médicos. 180

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (*CEIM*)

Hospital Universitario 12 de Octubre

i+12 Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre

Nº CEIm: 16/128

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. MARÍA UGALDE DÍEZ, Secretaria del Comité de Ética de Investigación Clínica del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE.**

CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión celebrada el día ***31/05/2016***, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

MÚSICA EN VENA EN LA UCI

Del cual es el Investigador Principal la Dra. ***CATALAN GONZALEZ, Maria de las Mercedes*** del Servicio de ***MEDICINA INTENSIVA***

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité ***INFORMA FAVORABLEMENTE*** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 3 de Junio del 2016,

Hospital Universitario 12 de Octubre
SaludMadrid Comunidad de Madrid
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS - CEIM

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.

***Nota: Este dictamen es una versión actualizada de la emitida en la reunión del 31/05/2016 para subsanar errores tipográficos.**

Comité de Ética Investigación, Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • Telf. 91 779 26 14 • e-mail: ceic@h12o.es

Hospital Universitario 12 de Octubre

i+12 Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre

ANEXO I: COMPOSICIÓN DEL CEIm

Nº CEIC: ***16/128***
TITULO: *MÚSICA EN VENA EN LA UCI*
Investigador Principal: CATALAN GONZALEZ, Maria de las Mercedes

Dª MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:

1. En la reunión ordinaria celebrada el día ***31/05/2016***, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
3. La composición del Ceic del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:

PRESIDENTE	Dra. Mª del Puy Goyache Goñi	Farmacéutico Adjunto de Farmacia Hospitalaria
VICEPRESIDENTA	Dra. Carmen Jiménez López-Guarch	Medico Cardiología
SECRETARIA	Dra. María Ugalde Díez	Dra. en Ciencias Biológicas
VOCALES:	Dª Mª Luisa Albelda de la Haza	Licenciada Derecho
	Dra. Mª de las Mercedes Catalán González	Medico Medicina Intensiva
	Dr. Luis Manuel Manso Sanchez	Medico Oncología
	Dr. Rafael Delgado Vázquez	Jefe de Sección de Microbiología Molecular
	Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez	Medico Nefrología
	Dra. María del Pilar Martínez Sanchez	Medico Hematología
	Sr. Francisco Javier Mazuecos Gómez	Auxiliar Administrativo Endoscopia
	Dr. Cesar Minué Lorenzo	Médico de Familia de Atención Primaria
	Dra. Teresa Yolanda Revilla Ostolaza	Medico Radiología
	Dra. Gloria Orejón de Luna	Pediatra de Atención Primaria
	Dª. Montserrat Pilas Pérez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dr. Santiago Ponce Aix	Medico Oncología
	Dra. María del Carmen Riesco Martínez	Medico Oncología
	Dra. Yolanda Rodríguez Gil	Médico Anatomía Patológica
	Dr. Roberto Rodríguez Jiménez	Médico Psiquiatría
	Dra. Belén Ruiz Antoran	Farmacóloga clínica (Hospital Universitario Puerta de Hierro)
	Dra. Raquel Siguín Gómez	Farmacéutica Atención Primaria
	Dª Rosa Mª Vega Viaña	Plataforma de Ensayos Clínicos SCReN
	Dr. Alberto Villarejo Galende	Medico Neurología
	Sra. Mª Pilar Hernández Suarez	Diplomado Universitario en Enfermería

Que en el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentara de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

ABREVIATURAS

a.C.:	Antes de Cristo
a.m.:	*ante meridiem* (latín)
ACTH:	*"Adrenocorticotropic hormone"*
ADH:	*"Antidiuretic hormone"*
AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
AMPc:	*"Cyclic Adenosine Monophosphate"*
AMTA:	*"American Music Therapy Association"*
APACHE II*:*	*"Acute Physiology And Chronic Health Evaluation"*
BIS	*"Bispectral Index"*
BPS:	*"Behavioural Pain Scale"*
CAM-ICU*:*	*"Confusion Assessment Method for ICU Patients".*
CARS:	*"Compensatory anti-inflammatory response syndrome"*
COPT:	*"Critical-Care Pain Observation Tool"*
CRH:	*"Corticotropin releasing hormone"*
dB:	Decibelio
DHEAS:	Dehidroepiandrosterona
Dr.:	Doctor
Dra.:	Doctora
DE	*Desviación estándar*
DEM-5:	*"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition"*
ECOG	*"Eastern Cooperative Oncology Group"*
ESCID:	Escala de Conductas Indicadoras de Dolor
et al.:	abreviatura de *et alii* (latín). Y otros
EVA:	Escala visual analógica
GCS:	*"Glasgow Coma Scale"*
GH:	*"Growth hormone".*
GRH:	*"Growth hormone releasing hormone"*
HDL:	*"High-density lipoprotein"*
Hz:	*Hertz.* Hercios
Ig:	Inmumoglobulinas.
IGF:	*"Insulin-like growth factor"*
IL:	*Interleukin*
IRAS	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
JAMA:	*"Journal of the American Medical Association"*
Kcal	Kilocalorías
lpm:	Latidos por minuto.
MARS:	*"Mixed antagonist response síndrome"*
MICA:	Unidad de Medicina Intensiva de pacientes Cardiológicos
M.I.R.	Músicos Internos Residentes
mmHg	Milímetros de mercurio
NAMT:	*"National Association for Music Therapy"*
NK:	Células "*natural killer"*

NYHA	"*New York Heart Association*"
ºC:	Grado Celsius o centígrado
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD:	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PaO_2:	Presión parcial de oxígeno
PAS:	Presión arterial sistólica.
PET:	*"Positron Emission Tomography"*
RAE:	Real Academia Española.
RASS:	*"Richmond Agitation Sedation Scale"*
RMN:	Resonancia magnética nuclear
rpm:	Respiraciones por minuto
SAA:	*"Serum amyloid A"*
SAPS II:	*"Simplified Acute Physiology Score"*
SEEIUC	Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva Y Unidades Coronarias
$SatO_2$:	Saturación de oxígeno
SDMO:	Síndrome de Disfunción Multiorgánica
SDRA:	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SIRS:	*"Systemic inflammatory response syndrome"*
SMI	Servicio de Medicina Intensiva
SOFA:	*"Sequential organ failure assessment"*
SRA:	Sistema reticular ascendente
TCAE:	Técnico en Cuidados Auxiliares en Enfermería
TNF-α:	*"Tumor Necrosis Factor Alpha"*
TSH:	*"Thyrotropin"*
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
UCITE:	UCI de Trauma y Emergencias
Vs:	*versus*

RESUMEN

***Introducción*:** Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que reciben ventilación mecánica necesitan medicación sedante y analgésica a dosis altas que no están exentas de efectos secundarios. A pesar de ello muchos pacientes experimentan además ansiedad y estrés añadido. Las intervenciones musicales son una medida no farmacológica sin efectos adversos, segura y fácil de proporcionar que debería ser considerada como medida de control de la ansiedad y el ruido en la UCI, además contribuye a la humanización de la asistencia sanitaria de los pacientes, de las familias y personal sanitario.

Hipótesis: La intervención musical es una herramienta no farmacológica útil para los pacientes adultos con ventilación mecánica ingresados en las UCI. Su implementación reduce el uso y las dosis de sedantes y disminuye el estrés.

***Objetivo*:** El *objetivo principal* es analizar si la implementación de una intervención musical en directo puede ser una intervención no farmacológica eficaz en la terapia de los pacientes tratados con ventilación mecánica ingresados en una unidad de cuidados intensivos de un Hospital de alta Complejidad.

Material y métodos*:** Se llevó a cabo un ***estudio prospectivo y aleatorizado en un Servicio de Medicina Intensiva, aprobado por el CEIM. El *periodo de estudio* fue desde el 1 de febrero de 2017 hasta el 28 de febrero de 2020. El estudio se interrumpió por la pandemia producida por SARS-CoV2.

Los ***criterios de inclusión*** fueron pacientes adultos ingresados en UCI con requerimiento de ventilación mecánica prevista superior a 48 horas. Los ***criterios de exclusión*** fueron la supervivencia previsible inferior a 48 horas y la negativa del paciente y/o representante legal a firmar el consentimiento informado.

Se *aleatorizaron* en tres grupos: ***Grupo A***: *Grupo de intervención* en el que se aplicó la intervención musical *a partir del primer día de ventilación mecánica*. ***Grupo B***: *Grupo de intervención* en el que se aplicó la intervención musical *a partir del tercer día de ventilación mecánica*. ***Grupo C***: Grupo control *con tratamiento estándar*.

Se ***interpretó música en directo*** en sesiones de ***30 minutos todos los días de la semana por músicos profesionales*** de la asociación sin ánimo de lucro Música en Vena (MeV) ***hasta la retirada de ventilación mecánica***. El tipo de música se seleccionó por la asociación MeV.

Las ***variables*** que se analizaron fueron: sexo; edad; motivo de ingreso en UCI; escalas de gravedad al ingreso en UCI [SAPS II / APACHE II]; GCS ingreso; tipo de vía aérea; modalidad respiratoria; tiempo de ventilación mecánica; tiempo de extubación. Tipo de sedoanalgesia en perfusión; dosis diaria de sedoanalgesia; tiempo de sedoanalgesia; requerimientos de bolos extras de sedoanalgesia; dosis total de bolos extras. Nivel de

sedación diario; calidad de sedación y grados de calidad de sedación. Necesidad de relajación; dosis diaria de relajación y horas de relajación neuromuscular. Calorías diarias administradas y los requerimientos de insulina. Además, se analizó la estancia en UCI; estancia hospitalaria; mortalidad en UCI; mortalidad hospitalaria y calidad de vida al alta hospitalaria***. Se realizó una encuesta a los profesionales sanitarios.***

Las ***variables analizadas*** a tiempo ***basal***, al ***finalizar la intervención musical***, a los ***30 minutos, 60 minutos y a las 8 horas*** de ***finalizada la intervención*** fueron: escalas de monitorización; requerimientos de sedoanalgesia total y extra; constantes fisiológicas: FC; FR; presión arterial sistólica, diastólica y media; requerimientos de medicación vasoactivas; requerimientos de antihipertensivos.

Se realizaron ***niveles de cortisol y hormona de crecimiento*** a las **9 horas previa a la implementación de la intervención musical,** y a los ***30 minutos tras finalizar la intervención*** los ***días 1, 3, 7 y 10***.

Resultados: Se trata del ***primer estudio aleatorizado*** que incluye la ***aplicación diaria de música en directo en pacientes con ventilación mecánica*** desde el primer y tercer día con criterios amplios de inclusión durante un periodo tan prolongado. ***Los efectos de las intervenciones musicales en directo se analizaron en diferentes momentos y se compararon con la evidencia previa cuando la metodología similar lo permitió***. En las primeras 24 horas de estudio los efectos de las intervenciones musicales en el grupo de inicio de las intervenciones musicales desde el primer día se objetivaron sobre las variables fisiológicas y en el grupo que inició las intervenciones musicales el tercer día de ventilación mecánica sobre los efectos biológicos. Las intervenciones musicales durante el primer proceso de retirada de ventilación mecánica favorecieron un despertar más tranquilo y con menos dolor. El inicio precoz de las intervenciones musicales tuvo un mayor efecto a nivel electroencefalográfico. Los principales efectos de las intervenciones musicales a partir del sexto día fueron un descenso mantenido y acumulado de la presión arterial y de la puntuación en la escala RASS. El grupo B que inició las intervenciones musicales al tercer día tuvo un patrón evolutivo de tratamiento sedante y analgésico diferentes. Las intervenciones musicales en directo produjeron una disminución del cortisol sérico y un incremento de la hormona de crecimiento. No hubo efectos sobre los requerimientos de insulina.

La ***encuesta realizada a los profesionales sanitarios*** detectó las principales barreras para la implantación de la música en directo como parte del tratamiento, que fueron el estado de ánimo del profesional, las posibles distracciones e interrupciones en el trabajo y la resistencia al cambio. A pesar de ello ***la percepción del impacto de la intervención musical en directo sobre el paciente y su familia fue positivo***.

Conclusiones: En las ***primeras 24 horas***, la *intervención musical en directo produjo un efecto beneficioso sobre las variables fisiológicas* analizadas y una *reducción del nivel de*

cortisol. La ***precocidad en el inicio de la intervención musical en directo*** demostró un *mayor efecto beneficioso en la actividad cerebral*. Los ***principales efectos de las intervenciones musicales en directo a partir de sexto día*** fueron una *disminución mantenida de la presión arterial y de la puntuación de la escala RASS*. ***La cinética de la hormona de crecimiento demostró un aumento de sus valores tras la intervención musical en directo***. La ***interpretación musical en directo*** fue *percibida* como una *intervención positiva por la mayoría de los profesionales sanitarios, el propio paciente y sus allegados.* ***La incorporación de la intervención musical en directo en el ámbito de los Servicios de Medicina Intensiva no solo ofrece consuelo y alivio emocional, sino que además puede jugar un importante papel en la mejora de la salud física y mental de los pacientes.***

SUMMARY

Introduction: Patients admitted to Intensive Care Units (ICU) who receive mechanical ventilation need high doses of sedative and analgesic medication that is not free of side effects. Despite this, many of the patients also experience anxiety and added stress. Musical interventions are a non-pharmacological measure with no adverse effects, safe and easy to provide, which should be considered as a measure to control anxiety and noise in the ICU and also contribute to the humanization of healthcare for patients, families and healthcare personnel.

***Hypothesis*:** Musical intervention is a useful non-pharmacological tool for adult patients with mechanical ventilation admitted to ICUs. Its implementation reduces the use and dosage of sedatives and decreases stress.

Objectives: The aim of the study is to analyze whether the implementation of a live musical intervention can be an effective non-pharmacological intervention in the therapy of patients undergoing mechanical ventilation admitted to an Intensive Care Unit of a High Complexity Hospital.

Patients and MethoDE: A ***prospective and randomized study*** was carried out in an Intensive Medicine Service, approved by the Ethics Committee for Investigation. The study period was from February 1, 2017, to February 28, 2020. The study was interrupted by the SARS-Cov-2 pandemic.

The ***inclusion criteria*** were adult patients with a predicted mechanical ventilation requirement of more than 48 hours. The ***exclusion criteria*** were predicted survival of less than 48 hours and the refusal of the legal representative to sign the informed consent.

They were *randomized into three groups*: ***Group A***: Intervention group in which the musical intervention was applied from the first day of mechanical ventilation. ***Group B:*** Intervention group in which the musical intervention was applied from the third day of mechanical ventilation. ***Group C:*** Control group with standard treatment.

Live music was played in ***30-minute sessions every day of the week*** by professional musicians from the non-profit association "Música en Vena" (MeV) ***until mechanical ventilation was withdrawn.*** The type of music was selected by the MeV association.

The ***variables analyzed*** were sex; age; reason for admission to ICU; severity scales on admission to ICU [SAPS II / APACHE II]; GCS admission; type of airway; respiratory modality; mechanical ventilation time; extubation time. Type of perfusion sedation-analgesia; daily dose of sedation-analgesia; sedation-analgesia time; extra bolus requirements of sedation-analgesia; total dose of extra boluses. Daily sedation level; sedation quality and sedation quality grades. Need for relaxation; daily dose of relaxation and hours of neuromuscular relaxation. Daily calories administered and insulin requirements. In addition, the stay in ICU; hospital stay; ICU mortality; hospital mortality and quality of life at hospital discharge were analyzed. ***A survey was conducted among health professionals.***

The *variables analyzed* ***at baseline***, at the ***end of the musical intervention***, at ***30 minutes, 60 minutes and 8 hours after the end of the intervention*** were: monitoring scales; total and extra sedation and analgesia requirements; physiological constants: HR; RR; systolic, diastolic and mean blood pressure; vasoactive medication requirements; antihypertensive requirements.

Cortisol and growth hormone levels were measured ***9 hours, prior to the implementation of the musical intervention, and 30 minutes after the end of the intervention on days 1, 3, 7 and 10***.

Results**:** This is the ***first randomized study*** that includes the ***daily application of live music in patients with mechanical ventilation*** from the first and third day with broad inclusion criteria for such a long period. ***The effects of live musical interventions were analyzed at different times and compared with previous evidence when similar methodology allowed***. In the first 24 hours of the study, the effects of musical interventions in the group that started musical interventions from the first day were observed on the physiological variables and in the group that started musical interventions on the third day of mechanical ventilation on the biological effects. Musical interventions during the first process of mechanical ventilation withdrawal favored a calmer and less painful awakening. The early start of musical interventions had a greater effect at the electroencephalographic level. The main effects of musical interventions from the sixth day onwarDE were a sustained and accumulated decrease in blood pressure and the score on the RASS scale. Group B that started musical interventions on

the third day had a different evolutionary pattern of sedative and analgesic treatment. Live musical interventions produced a decrease in serum cortisol and an increase in growth hormone. There were no effects on insulin requirements.

The survey of healthcare professionals identified the main barriers to the implementation of live music as part of treatment, which were the mood of the professional, possible distractions and interruptions at work and resistance to change. Despite this***, the perception of the impact of live music intervention on the patient and their family was positive.***

Conclusions: In the ***first 24 hours***, live musical intervention produced a beneficial effect on the physiological variables analysed and a reduction in cortisol levels. The ***earlier the live musical intervention began,*** the greater the beneficial effect on brain activity. The ***main effects of live musical interventions from the sixth day*** onwarDE were a sustained decrease in blood pressure and RASS score. ***Growth hormone kinetics showed an increase in its values after the live musical intervention***. ***Live musical performance*** was *perceived as a positive intervention by most healthcare professionals, the patient and his relatives.* ***The incorporation of live musical intervention in the Intensive Care Units not only offers comfort and emotional relief, but can also play an important role in improving the physical and mental health of patients***.

1. INTRODUCCIÓN

La música es una expresión artística que forma parte de la vida de todas las personas desde el principio y a lo largo de la historia. La música es un lenguaje presente en todas las culturas que contiene elementos universales sin límites de edad, sexo, raza, religión, nacionalidad[1].

La palabra música proviene del griego "*μουσικός mousikós"* que se traduce como "el arte de las musas", de este término se derivó al latín "*musĭcus"*. Existen diferentes definiciones de música que intentan explicar su concepto. El Diccionario de la Real Academia Española (RAE)[2] define la música como:

- Melodía, ritmo y armonía, combinados.
- Sucesión de sonidos modulados para recrear el oído.
- Concierto de instrumentos o voces, o de ambas cosas a la vez.
- Arte de combinar los sonidos de la voz humana o de los instrumentos, o de unos y otros a la vez, de suerte que produzcan deleite, conmoviendo la sensibilidad, ya sea alegre, ya tristemente.
- Sonido grato al oído.

1.1. Uso de la música durante la historia de la Medicina

La música nos ha acompañado a lo largo de la historia y ha evolucionado en cada una de las civilizaciones. El origen de la música es incierto, aunque muchos autores lo asocian al momento de aparición del ser humano. En algunas pinturas rupestres se representaron músicos y danzas, también se han encontrado instrumentos musicales rudimentarios. En esta época inicial las canciones se asocian a rituales relacionados con los momentos más importantes, buscando alejar los efectos malignos y atraer los benignos (caza, ritos funerarios, nacimientos, cosechas, enfermedades…).

La evidencia más antigua conocida del uso curativo de la música se encuentra en las descripciones de intervenciones musicales terapéuticas en escritos cuneiformes en Mesopotamia desde el 4000 antes de Cristo (a.C.).[3]

Los médicos de la antigüedad utilizaron la música como parte del tratamiento de muchas enfermedades. El *I Ching* o "El Libro de los Cambios" que data de aproximadamente 3000 años a.C. hace referencia a la música: "La música tiene el poder de aliviar la presión dentro del corazón y de disminuir y aflojar las emociones oscuras".

En la Grecia Antigua el término griego de música ["*μουσικός mousikós"*] se refería a los sonidos e incluía la poesía y la danza. En el siglo VI a.C. Pitágoras analizó melodías agradables y descubrió que representaban relaciones matemáticas particulares que reconoció como armonía. Consideraba que el uso de la música podía restablecer la armonía de las funciones corporales. Sus discípulos recetaron melodías y bailes específicos como cura para los trastornos del estado de ánimo.[4,5]

Durante la civilización romana se utilizaba la música como tratamiento para las picaduras de serpientes, las patologías mentales y el insomnio; especialmente el canto y la lira.

Durante la Edad Media se atribuía al canto gregoriano efectos beneficiosos aparte de su propia función religiosa.

En el Renacimiento se produjo un mayor desarrollo instrumental. Se publicaron tratados para difundir y establecer criterios de cientificidad de los efectos de la música que estaban previamente basados en la filosofía antigua.

A partir del Barroco en el siglo XVII se produjo el mayor desarrollo instrumental, la aparición de la ópera y posteriormente la música de cámara. Las obras musicales tenían como objetivo crear una respuesta emocional en la audiencia.

En el siglo XIX se fue definiendo el papel de la música y su relación con la salud mental predominantemente, con la publicación de Tesis Doctorales y su inclusión en tratados y programas de tratamiento.[4,5]

Uno de los primeros casos documentados del uso de música en el contexto de la cirugía ocurrió en 1914, Evan O'Neil Kane remitió una carta a la revista "*Journal of the American Medical Association"* (*JAMA*) sobre el uso del fonógrafo dentro de la sala de operaciones describiendo que casi todos los pacientes toleraban mejor la inducción anestésica y se beneficiaban de una menor ansiedad antes de la cirugía.[6,7]

En España, el médico y catedrático de la Universidad de Madrid, Francisco Vidal y Careta, en 1882 leyó la primera tesis sobre las relaciones entre la música y la medicina, "La música en sus relaciones con la medicina. Estudio especulativo, fisiológico, higiénico y terapéutico". En 1920 el Dr. Candela Ardid publicó el libro "La música como medio curativo de las enfermedades nerviosas. Algunas consideraciones sobre la Musicoterapia". En 1935 la apertura del curso de la Academia de Medicina de Zaragoza fue llevada a cabo por Víctor Marín Corralé titulada "La música como agente terapéutico".[7]

Las experiencias terapéuticas del uso de la música durante la I Guerra Mundial se realizaron por enfermeras de hospitales de campaña algunas de ellas fueron Margareth Anderton, Isa M. Ilsen y Jarriet A. Seymour. La Universidad de Columbia de Nueva York organizó un curso de musicoterapia en 1919 impartido por Margaret Anderton en el que se trataron de forma diferenciada las necesidades de los pacientes psiquiátricos y de los pacientes con problemas físicos.[8]

La musicoterapia se constituyó como disciplina a mediados del siglo XX. El tipo de música que se emplea varía según la enfermedad, las personas y la profesión de cada caso.

La música nos rodea casi constantemente de forma voluntaria e involuntaria. Es un lenguaje no verbal abierto que permite que el oyente se proyecte en la música, dándole un significado personal. Permite llegar a todas las personas en diferentes condiciones sin necesidad de recurrir a las palabras. Muchas personas usan la música para regular el estado de ánimo y el nerviosismo, del mismo modo que usan la cafeína o el alcohol. Los cirujanos la usan en los quirófanos para mejorar la concentración. Los atletas utilizan la música para aumentar la resistencia y la motivación. Los supermercados utilizan la música para promover las ventas y regular el tiempo que permanecen los clientes.

Actualmente las propuestas musicales son variadas coexistiendo la música popular con nuevos instrumentos, música electrónica y estilos musicales muy diferentes. La forma de acceso a la música también ha cambiado, se continúan realizando conciertos y es habitual el uso de dispositivos electrónicos de forma individual. Se estima que el consumo medio de música en el mundo el año 2022 fue de 20,1 horas semanales por persona.[9]

La evolución de la música como terapia comenzó como un elemento fundamental para la cura en un contexto mágico o ritual. Hoy en día, la música se considera un complemento para mejorar la humanización del entorno clínico y una herramienta para influir positivamente en la respuesta al estrés de los pacientes. Sin embargo, la investigación aún está en desarrollo. No solo se deben estudiar los efectos fisiológicos considerados beneficiosos de la música, sino también los posibles efectos adversos asociados con su uso.

1.2. Fisiología de la audición

1.2.1. Características de los sonidos

La palabra sonido proviene del latín "*sonitus"*, que significa ruido o chirrido. La definición de la RAE de sonido es: Sensación producida en el órgano del oído por el movimiento vibratorio de los cuerpos, transmitido por un medio elástico, como el aire.[10]

El sonido se propaga en forma de onda a través del aire, se produce por la vibración que puede provenir de la vibración de las cuerdas vocales o de objetos.

El sonido es una sensación: lo que se oye. En el proceso de percepción se necesita la presencia de al menos estos elementos: un foco emisor que produzca una perturbación, un medio por el que se pueda propagar y un receptor que capte las ondas y que pueda interpretarlas.[11]

Los sonidos se caracterizan por los siguientes elementos físico-acústicos:

- La ***frecuencia*** es el número de ondas que pasan por un punto por unidad de tiempo, se mide en hercios (Hz). Produce la sensación de tono o altura musical, cuanto más agudo es un sonido su frecuencia será mayor. El oído humano percibe

sonidos entre 16 y 20.000 Hz, aunque de forma óptima los del rango de 1.000-4.000 Hz. De acuerdo con su frecuencia los sonidos se clasifican en agudos, medios o graves.

- La ***amplitud* o *intensidad*** es la elongación máxima de la onda del punto de reposo. La intensidad se mide en decibelios (dB). El oído puede discriminar diferencias en la intensidad del sonido desde un susurro hasta el ruido más fuerte posible, esta gran diferencia en el nivel de sonido puede suponer un cambio de 10.000 veces. Por este motivo la intensidad se expresa en términos de logaritmo de la intensidad real, un decibelio representa un aumento real en la energía del sonido de 1,26 veces. En una conversación normal la intensidad suele ser de 50 dB.

- El ***timbre de un sonido*** está compuesto por una frecuencia fundamental y otra serie de sonidos de menor intensidad denominados armónicos (su frecuencia es múltiplo de la frecuencia fundamental) y sobretonos (frecuencias superiores a la fundamental). El timbre depende de la cantidad de armónicos que tenga y de la intensidad de cada uno de ellos. Aunque la mayoría de los sonidos no son puros, sino que están compuestos por varias ondas simultáneas, nosotros las percibimos como una sola. Cada instrumento y cada voz tiene un timbre que lo identifica o lo diferencia de los demás.

- La ***duración*** es el tiempo en el que se mantienen las vibraciones que produce un sonido. El sonido tarda aproximadamente 12-15 centésimas de segundo en llegar al cerebro, todo sonido de menor duración produce una sensación de chasquido.

Existen otros tipos de sonidos que se han utilizado en los estudios junto con el uso de la música o como control.

El *ruido* es una oscilación errática o estadísticamente aleatoria; es un sonido desagradable, fuerte, irregular, de altura indefinida o que interfiere un componente subjetivo. El *ruido de banda ancha* es un ejemplo de ruido filtrado, solo contiene un segmento de todo el rango de frecuencia auditiva y puede sonar en frecuencia más alta o baja dependiendo de los límites de la banda de ruido. El *ruido blanco* se refiere a un sonido que tiene la misma intensidad en cada frecuencia en el rango de frecuencia del oído humano (aproximadamente de 20 Hz a 20.000 Hz), se percibe como un sonido de silbido. El *ruido rosa* es aquel cuya densidad espectral de potencia es inversamente proporcional a la frecuencia, es de carácter más bajo y profundo (las frecuencias más bajas son proporcionalmente más intensas que las frecuencias más altas).

Algunos ejemplos de estos tipos de ruidos podrían ser algunos sonidos de la naturaleza (lluvia, olas del mar, grillos), ruidos de maquinaria (lavadora, lavavajillas, aire acondicionado, secador de pelo) y ambientes sonoros (interior de un avión, multitud).

El *silencio* es la ausencia de sensación sonora por falta de sonido o de atención del oyente.[5,12]

1.2.2. Anatomía del oído

Desde un punto de vista mecánico, el oído es un transductor de señal que capta una perturbación del medio, la propaga, la modifica y la transforma en señal eléctrica para enviarla al cerebro que la procesa, la interpreta y le da sentido.

La vía de entrada del sonido es el pabellón auricular, que mediante las rugosidades cartilaginosas dirige el sonido desde el orificio externo del conducto auditivo hasta el tímpano. El tímpano es una membrana flexible que vibra al recibir el impacto de las ondas.

A partir del tímpano termina el oído externo y comienza el oído medio. El oído medio está formado por: la caja del tímpano que es atravesada por la cadena de huesecillos (de lateral a medial: martillo, yunque y estribo), las cavidades mastoideas y la trompa de Eustaquio (que se comunica con la rinofaringe). Las funciones del oído medio en la audición son transformar las ondas acústicas en vibraciones mecánicas, adaptar las impedancias entre el medio aéreo y el líquido del oído interno, proteger el oído interno frente a sonidos de gran intensidad y mantener el equilibrio de presiones a ambos lados de la membrana timpánica.

El oído interno está compuesto por una serie de cavidades excavadas en el hueso temporal o laberinto óseo, que contiene una estructura interna delimitada por membranas denominada laberinto membranoso. El laberinto membranoso contiene dos receptores sensoriales; el receptor del equilibrio formado por el vestíbulo y los canales semicirculares (situado en la parte más posterior) y el receptor auditivo o cóclea (que se sitúa en el laberinto anterior). La cóclea es un tubo en espiral que se relaciona anatómicamente con el oído medio mediante la ventana oval (unida al estribo y la ventana redonda). El laberinto óseo contiene la perilinfa cuya composición es similar a la de cualquier líquido extracelular (mayor concentración de sodio que de potasio), por otra parte, el laberinto membranoso contiene la endolinfa con una composición similar al líquido intracelular (rica en potasio y poco concentrada en sodio); de esta manera se genera un potencial endococlear que es la base de la activación electrofisiológica de las células sensoriales del órgano de Corti.

El órgano de Corti es el núcleo central del receptor auditivo de los mamíferos es el lugar donde se encuentran las células sensoriales auditivas que son mecanorreceptores, traducen las señales mecánicas a señales eléctricas que se transmiten al sistema nervioso. El órgano de Corti está inervado por tres tipos de fascículos cuyas fibras llegan a las células sensoriales auditivas.

1. *Fascículo aferente:* constituido por las neuronas del ganglio espiral coclear cuyas dendritas inervan a las células ciliadas; sus axones forman la parte auditiva del VIII par nervioso, contactan con los núcleos cocleares del tronco cerebral.
2. *Fascículo eferente:* formado por neuronas del complejo olivar superior cuyos axones inervan a las fibras aferentes de tipo I o células ciliadas externas.
3. *Fascículo simpático:* procedentes de neuronas de la cadena de los ganglios cervicales. En el receptor auditivo su distribución es eminentemente perivascular.[11,13]

1.2.3. Vía auditiva

La vía auditiva comienza con las neuronas del ganglio espiral coclear, sus axones forman la parte auditiva del VIII par nervioso, el nervio vestibulococlear, que entra en el cráneo por el conducto auditivo interno. La disposición de los axones en el nervio se ordena de forma que las fibras más profundas provienen de las zonas apicales de la cóclea, mientras que las fibras más superficiales proceden de la base coclear (disposición tonotópica).

A través del conducto auditivo interno la señal llega al VIII par craneal o vestíbulo-acústico en forma de impulso nervioso que se transporta primero a los núcleos cocleares que se encuentran en el tronco cerebral, se dividen en dos zonas: dorsal y ventral; allí todas las fibras hacen sinapsis. La disposición tonotópica genera que las frecuencias graves se sitúen en las regiones superficiales mientras que las agudas se analizan en las regiones profundas de los núcleos cocleares permitiendo la activación de las neuronas situadas en una banda concreta. El análisis comparativo de las señales recibidas desde ambos lados en ambos núcleos cocleares (análisis binaural) permite la localización de la fuente del sonido gracias al transvase de información entre ambos lados de la vía auditiva.

Las fibras que salen de los núcleos cocleares cruzan, en su mayoría, la línea media y se dirigen a diferentes núcleos de la vía contralateral formando las estrías acústicas:

- Estría acústica dorsal que se dirige al colículo inferior contralateral, pasando por el fascículo del lemnisco lateral.
- Estría acústica intermedia que sube por el lemnisco lateral hasta su núcleo.
- Estría acústica ventral o fascículo del cuerpo trapezoides que envía sus axones a las neuronas de los núcleos del complejo olivar superior de ambos lados, ascienden por el lemnisco lateral y contactan con las neuronas de su núcleo y con las del colículo inferior.

El complejo olivar superior está constituido por un conjunto de núcleos (oliva superior lateral, oliva superior medial, núcleos del cuerpo trapezoides, y campos perinucleares) dispuestos en la zona ventral de la protuberancia del tronco cerebral simétricamente a ambos lados de la línea media. Participa en la localización espacial de

la fuente del sonido. Las fibras ascendentes transmiten el mensaje auditivo de los núcleos cocleares hacia la vía auditiva. Las fibras descendentes se proyectan al receptor auditivo y los núcleos cocleares. Otras fibras hacen sinapsis con distintos sistemas y vías del sistema nervioso como: el nervio facial y el nervio trigémino (reflejo estapedial y reflejo del músculo del martillo); el nervio motor ocular lateral, para la localización visual del origen del sonido; los núcleos de la formación reticular, para las reacciones vegetativas, sistemas de alerta, etc.; y la modulación de la actividad del órgano de Corti.

El núcleo del lemnisco lateral es alcanzado por fibras que ascienden información en la vía auditiva y que proceden del núcleo coclear dorsal, ventral y del complejo olivar superior. Se organiza en dos regiones: el complejo ventral que está implicado en el análisis de la duración de un sonido complejo; y el núcleo dorsal que recibe información procedente de ambos oídos.

El colículo inferior o tubérculo cuadrigémino posterior, situado en el techo del mesencéfalo recibe contactos directos desde los núcleos cocleares, el complejo olivar superior y el núcleo del lemnisco lateral. Participa en el análisis de la frecuencia, el análisis interaural (la diferencia de tiempo de llegada de un sonido a cada oído), de la duración y la intensidad sonora. Estas neuronas responden a estímulos auditivos, visuales y táctiles; es decir, participan en el análisis complejo del lenguaje y en la recepción de sonidos nuevos.

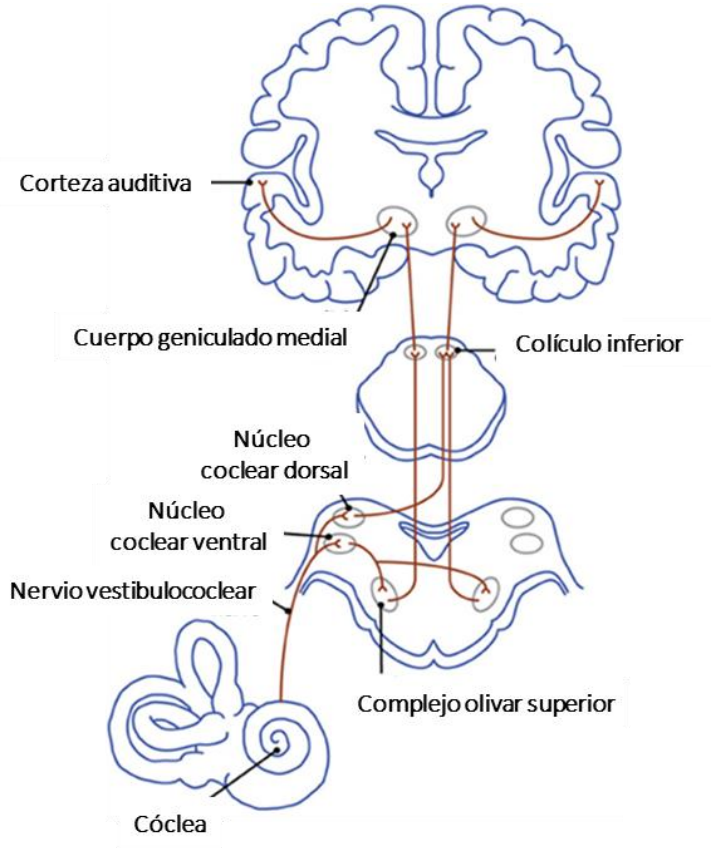
El cuerpo geniculado medial del tálamo recibe proyecciones ascendentes desde el colículo inferior ipsilateral. Sus neuronas están implicadas en el análisis de las diferencias interaurales de tiempo e intensidad, responden a sonidos complejos, y envían proyecciones a la amígdala que participa en el procesamiento emocional de los sonidos.

La corteza auditiva de los humanos se distribuye en el "*gyrus de Heschl"*, en la zona superior del lóbulo temporal, el "*gyrus angularis"* y hacia el interior de la cisura de Silvio, donde coincide con los "*gyrus transversos de Heschl"*. Se divide en dos áreas: El área auditiva primaria AI o *"koniocórtex"*, está situada en el área 41 de Brodman, adyacente al área de Wernicke, es la región central del córtex auditivo y recibe proyecciones directas de la vía auditiva ascendente desde la región ventral del cuerpo geniculado medial del tálamo. El área auditiva secundaria AII, de ubicación más rostral en el lóbulo temporal, en el área 42 de Brodman, tiene funciones de localización del sonido, análisis de sonidos complejos. La región periférica tiene funciones de análisis e integración de la audición con el resto de los sistemas sensoriales. Las neuronas de la corteza auditiva están organizadas funcionalmente en circuitos columnares que reciben contactos de ambos cuerpos geniculados, por lo que todas las neuronas corticales son binaurales.

La corteza auditiva realiza el procesamiento final de la localización tridimensional de la fuente sonora, la identificación definitiva de las características del sonido y la integración de los datos auditivos con los del resto de los sistemas sensoriales.[13]

La figura 1 muestra un esquema de la vía auditiva.[14]

Figura 1. Esquema de la vía auditiva.[14]



No todos los sonidos que se oyen son conscientes, sólo somos conscientes de aquellos que se procesan en la corteza cerebral. Las señales auditivas que alcanzan la corteza auditiva primaria se analizan e integran en las áreas de asociación auditivas junto con las señales procedentes de áreas corticales visuales superiores. Algunas áreas son responsables de la memoria de los sonidos, otras procesan los sonidos relacionados con las palabras y el lenguaje (área de Wernicke) y otras al vermis cerebeloso.[15]

Ambos hemisferios cerebrales son necesarios para una experiencia musical completa. La corteza frontal tiene un papel importante en la percepción del ritmo y la melodía. Los centros para percibir el tono y ciertos aspectos de la armonía y el ritmo se localizan en el hemisferio derecho. El hemisferio izquierdo es importante para procesar cambios rápidos en la frecuencia y la intensidad de la melodía.

La evidencia sugiere que la percepción del tono y los patrones simples del tono están sustentados por redes situadas en las cortezas auditivas, mientras que el análisis cognitivo de los patrones del tono y el tiempo requiere de redes más distribuidas que incluyen la corteza frontal.[16]

La música no sólo activa la corteza auditiva, también se activan otras regiones del cerebro especializadas en otras tareas: las que controlan los músculos, los centros del

placer que se activan durante la alimentación y el sexo, las regiones asociadas con las emociones y las áreas encargadas de interpretar el lenguaje. Además, la música produce cambios en sistema nervioso autónomo y endocrino.[4,11,17]

1.3. Síndrome de respuesta sistémica a la agresión[18,19,20,21]

La respuesta biológica al estrés es el resultado de la interacción de los sistemas neuroendocrino, autónomo, metabólico e inmunológico con múltiples circuitos de retroalimentación sobre los sistemas nerviosos central y periférico[15].

El término de síndrome de respuesta sistémica a la agresión integra los conceptos de síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y respuesta endocrino-metabólica a la amenaza corporal[19].

El estudio teórico de la respuesta sistémica a la agresión se inició con los estudios de Walter Cannon en una monografía que describió la reacción simpático-adrenérgica asociada a las situaciones de emergencia. Posteriormente, el clínico alemán Ferdinand Hoff desarrolló el concepto de esquema circular de cambios vegetativos de fase, en el que oscilan la simpaticotonía al inicio y la parasimpaticotonía posteriormente. Hans Zailet acuñó el término de síndrome general de adaptación y utilizó la denominación de estrés a los agentes agresores, incluyendo al eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal en los mecanismos efectores. Mc Ewen definió posteriormente el concepto de alostasis como la capacidad para alcanzar la estabilidad a través del cambio, que si no es adaptado por el organismo supone una sobrecarga[18,19,20].

La definición de SDMO se estableció en la conferencia de Consenso del "*American College of Chest Physician"* y de la "*Society of Critical Care Medicine"* de 1992. Se caracteriza por el desarrollo de disfunción fisiológica progresiva y potencialmente reversible en dos o más órganos, se desencadena por una amplia variedad de agresiones (infección grave, shock de distintas etiologías, traumatismos y quemaduras) y es una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI)[19].

Desde un punto de vista clínico, R. C. Bone propuso una definición del SIRS, que incluía la respuesta orgánica a diferentes agresores. Sepsis como el SIRS secundario a una infección. El SIRS se definió por la presencia de dos o más de los siguientes criterios diagnósticos[19]:

- Temperatura superior a 38ºC o inferior a 36ºC.
- Frecuencia cardiaca superior a 90 latidos por minuto (lpm).
- Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto (rpm).
- Recuento leucocitario superior a 12.000/µl, inferior a 4.000/µl o porcentaje de cayados superior al 10%.

El SDMO se entiende como un continuo creciente de trastornos fisiológicos que evolucionan desde la disfunción celular al fracaso orgánico. De una forma muy general consiste en una alteración de la regulación de la respuesta inmune a la agresión que progresa a un estado de inmunoparálisis, con pérdida de la homeostasis entre la reacción proinflamatoria y la antiinflamatoria. En la respuesta fisiológica a la agresión están implicados el sistema inmunológico, el sistema neuro-hormonal, la coagulación, las alteraciones macro y microcirculatorias, las alteraciones mitocondriales y la apoptosis. Algunos individuos son más proclives que otros por su base genética[18,21].

La mortalidad de los pacientes con SDMO está directamente relacionada con el número y grado de disfunción de los órganos afectados. Se han descrito diferentes escalas de puntuación que valoran la disfunción orgánica y permiten caracterizar la gravedad de la enfermedad y seguir la evolución clínica de estos pacientes. Una de las escalas más utilizadas es el "*Sequential organ failure assessment"* (*SOFA)*.[22] (Tabla 1)

Tabla 1. Sequential organ failure assessment. (SOFA)[22]

Puntuación SOFA		1	2	3	4
RESPIRATORIO	**PaO_2/FiO_2**	<400	<300	<200	<100 -con soporte respiratorio-
COAGULACIÓN	**Plaquetas** x 10^3mm^3	<150	<100	<50	<20
HEPÁTICO	**Bilirrubina** mg/dl μmol/L	1,2-1,9 20-32	1-5,9 33-101	6-11,9 102-204	>12 >204
HEMODINÁMICO	**PAm**[(a)] mmHg **Aminas**[(b)] μg/Kg/min DA: Dopamina A: Adrenalina NA: Noradrenalina	<70	DA ≤ 5 o Dobutamina (cualquier dosis)	DA > 5 A≤ 0,1 NA ≤ 0,1	DA > 15 A≤ 0,1 NA ≤ 0,1
NEUROLÓGICO	**Escala de Glasgow** [(d)]	13-14	10-12	6-9	<6
RENAL	**Creatinina** mg/dl mmol/L	1,2 110-170	2-3,4 171-299	3,5-4,9 300-440	>5 >400
	Diuresis ml/hora			< 500 ml/día	< 200 ml/día

Leyenda: [(a)]PAm: Presión arterial media= $\frac{\text{PA sistólica+2xPA diastólica}}{3}$

[(b)] Aminas: Inotrópicos administrados durante al menos una hora

[(c)] Escala de Glasgow / GCS: Glasgow Coma Scale= **A+B+C**

A	Apertura de ojos	Puntuación
	Espontáneamente	4
	A mandatos verbales	3
	Al dolor	2
	Sin respuesta	1
B	Mejor respuesta verbal	
	Conversa y orientado	5
	Conversa, pero desorientado	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos inapropiados	2
	Sin respuestas	1
C	Mejor respuesta motora	
	Obedece órdenes verbales	6
	Localiza el dolor	5
	Flexión- retirada	4
	Flexión anormal (rigidez de decorticación)	3
	Extensión (rigidez de descerebración)	2
	Sin respuesta	1

La puntuación obtenida por la escala SOFA se relaciona con una probabilidad de mortalidad. Una puntuación de 0-6 puntos se asocia a una mortalidad menor del 10%; de 7-9 puntos 15-20%; de 10-12 puntos 40-50%; de 13-14 puntos 50-60%; de 15 puntos >80%; y de 15-24 puntos > 90%.[23]

1.3.1. Fisiopatología

La agresión al organismo, de forma aguda o continuada, desencadena cambios fisiológicos y psicológicos importantes. Los agentes estresantes son de dos tipos fundamentales: orgánicos y psicológicos. Los agentes orgánicos incluyen los desencadenantes de inflamación y fiebre (traumatismos graves, hipertermia o hipotermia, electrocución, tóxicos e infecciones) y otras situaciones graves (hipovolemia o acidosis intensas). La respuesta biológica al estrés es altamente adaptativa a corto plazo; sin embargo, cuando se prolonga la situación estresante esta respuesta tiene consecuencias perjudiciales por una activación crónica.

La agresión genera una información que accede al sistema nervioso central: mediante la vía humoral (las citocinas inflamatorias, los tóxicos exógenos, las variaciones del medio interno) y la vía nerviosa (aferencias desde centros superiores o receptores periféricos). Ambos tipos de estímulos actúan sobre los sistemas principales mediadores de estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el complejo "*locus coeruleus*" (situado en el tronco del encéfalo). Estos dos sistemas se activan de forma recíproca, de tal forma que, aunque el estímulo inicial active solo uno de estos sistemas, inmediatamente se estimula el otro.

En resumen, el hipotálamo produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis. La ACTH activa la corteza suprarrenal y se produce la libración del cortisol. El *locus coeruleus* formado por neuronas noradrenérgicas activa la corteza suprarrenal y también produce activación del sistema nervioso simpático con el resultado de la liberación de catecolaminas.

Otros neurotransmisores modulan el sistema de estrés. Así, la hormona antidiurética (ADH), producida por el núcleo paraventricular, potencia los efectos de la CRH. Por otro lado, ambos componentes del sistema del estrés son estimulados por neurotransmisores colinérgicos y serotoninérgico e inhibidos por el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) y opioides endógenos[18,19,20,21].

A la fase inflamatoria que caracteriza el síndrome de respuesta sistémica a la agresión le sigue una fase antiinflamatoria de inmunosupresión generalizada que algunos autores denominan síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS). La teoría dual que enfrenta SIRS y CARS se basa en que las interleucinas (IL) que inducen el SIRS, pueden inhibir la actividad de las células B, T y del monocito/macrófago. Además, los mediadores inflamatorios pueden inhibir su propia síntesis y estimular la de sus antagonistas. El CARS puede producir desde hiporreactividad hasta anergia e incrementar la susceptibilidad a las infecciones y desencadenar un nuevo SIRS. El síndrome de respuesta intermedia (MARS) se define como una respuesta equilibrada entre SIRS y CARS que lleva a la curación. Una respuesta inadecuada en intensidad y duración determina una evolución desfavorable que conduce al SDMO, al fallo orgánico simple o múltiple y a la muerte. [24]

El SDMO es un proceso sistémico en el que la gravedad y la contribución de los diferentes órganos varía según la agresión o la etiología precipitante, la etapa de la enfermedad, la reserva funcional de los órganos y la adecuación del tratamiento administrado. La patogenia se entiende como un sistema complejo y dinámico que implica un gran número de variables altamente interdependientes. Se resume en los siguientes apartados[18,19].

1. Inflamación

El paradigma del desarrollo del SDMO está desencadenado por la sepsis. En la primera hora del inicio de la infección, las citocinas factor de necrosis tisular alfa (TNF-α) e IL-1β son liberadas por los macrófagos activados y las células T CD4. Estos mediadores primarios inducen la liberación de varios mediadores secundarios que amplifican la inflamación mediante la activación del sistema del complemento por complejos antígeno-anticuerpo, azúcares de la superficie bacteriana y por endotoxinas.

Para asegurar una respuesta inflamatoria controlada, las células inflamatorias también liberan mediadores con efectos antiinflamatorios. El desequilibrio pro y

antiinflamatorio es determinante para que reacciones inflamatorias inicialmente locales se generalicen y se desarrolle el SDMO. Algunos mediadores proinflamatorios son contrarrestados por moléculas antiinflamatorias, como la IL-4 y la IL-10. De esta forma, las células T-CD4 pueden cambiar la producción de citocinas inflamatorias para producir citocinas antiinflamatorias. También se produce la liberación de receptores solubles del TNF-α y del receptor antagonista de IL-1 que inhiben las acciones del propio TNF-α y de la IL 1. Las células T, los neutrófilos y los macrófagos también pueden modificar su respuesta y participar en el proceso antiinflamatorio.

2. Coagulación

El sistema de coagulación se estimula por el factor tisular, endotoxinas, antígenos bacterianos y citocinas. Se produce una activación de la cascada de la coagulación, la fibrinolisis, y del sistema plaquetario que producen la liberación de mediadores inflamatorios y proteasas.

3. Alteraciones neuro-hormonales

El sistema nervioso autónomo está estrechamente entrelazado con la respuesta inflamatoria. Los sistemas nervioso simpático y parasimpático inervan los órganos linfoides, las células inmunitarias poseen receptores de neurotransmisores. Que por la estimulación neuronal modifica la liberación de citocinas y por tanto la respuesta inmune.

El SDMO se caracteriza por un estado de resistencia periférica a la insulina, dependiente de las hormonas contrarreguladoras, a pesar de que se produce una mayor secreción de insulina. De forma similar se puede observar una resistencia relativa a los glucocorticoides. La respuesta adenohipofisaria y tiroidea tras la agresión produce aumentos de ACTH, hormona del crecimiento (GH), prolactina, vasopresina y alteraciones irregulares en la secreción de gonadotrofinas, hormona tirotrópica (TSH) y oxitocina.

Los mediadores del estrés actúan sobre el tejido periférico y los receptores diana de regiones del cerebro que median la función cognitiva, la emoción, la recompensa y los centros de sueño-vigilia del cerebro.

4. Alteraciones mitocondriales

Las alteraciones mitocondriales se desencadenan por la hipoperfusión y la hipoxia tisular. La falta de aporte de oxígeno a las mitocondrias conduce a la alteración de la fosforilación oxidativa con generación de una cantidad excesiva de óxido nítrico, monóxido de carbono y sulfuro de hidrógeno; inhibe directamente la respiración mitocondrial y causa un daño directo a la mitocondria y otras estructuras celulares. La respuesta inflamatoria también causa alteraciones en la transcripción genética de las proteínas mitocondriales.

5. La apoptosis

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programado genéticamente, por lo general no produce inflamación ni lesión tisular en condiciones fisiológicas de estabilidad. Una apoptosis incontrolada de células inmunes puede comprometer la capacidad del huésped para eliminar los patógenos invasores. El aumento de la apoptosis de los neutrófilos se correlaciona con la gravedad y el pronóstico del SDMO.

6. Genética:

El genotipo y fenotipo de cada individuo determinan su respuesta inflamatoria.

1.3.2. Reacción de fase aguda

En un sentido amplio, la reacción de fase aguda es la consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias; este término se emplea de forma más restrictiva para designar las alteraciones de las pruebas complementarias que analizamos para conocer la consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias[18,20,21].

Las dos modificaciones principales afectan al número y la distribución de las células sanguíneas, así como a la síntesis de algunas proteínas.

Los reactantes de fase aguda son una serie de proteínas sintetizadas por los hepatocitos cuya concentración plasmática se modifica al menos un 25% como consecuencia de la acción de citocinas proinflamatorias. La IL-6 es capaz de inducir todos los reactantes de fase aguda, mientras que la IL-1 y el TNF-α solo estimulan la producción de un grupo de proteínas. Los glucocorticoides estimulan la síntesis de todos los reactantes de fase aguda. Por otro lado, la insulina inhibe ambos tipos de reactantes de fase aguda.

Atendiendo al sentido de la modificación (positivo o negativo), el grado de aumento con respecto a los valores basales y el perfil temporal, los *reactantes de fase aguda* se clasifican en 5 grupos[18].

1. Reactantes de fase aguda positivos con incremento elevado de (100 a 1.000 veces) y cinética rápida (detectables a las 4-6 horas, retorno a la normalidad en 3-4 días). En este grupo se incluyen la proteína C reactiva y la proteína *"serum amyloid A"* (SAA).

2. Reactantes de fase aguda positivos con aumento moderado (2-4 veces) y cinética media (detectable a las 12 horas, retorno a la normalidad en una semana). La principal proteína de este grupo es la α1-antiquimiotripsina.

3. Reactantes de fase aguda positivos con aumento moderado (2-4 veces) y cinética lenta (detectable a los 3-4 días, con retorno a la normalidad en 15 días). Se incluyen en este grupo la α1-antitripsina, la α1-glucoproteína ácida (también denominada orosomucoide), el fibrinógeno y la haptoglobina.

4. Reactantes de fase aguda, con aumento leve (50%) y cinética lenta. Adoptan este patrón el factor 3 del complemento y la ceruloplasmina.

5. Reactantes de fase aguda negativos. En este caso se produce un descenso de la concentración plasmática de estas proteínas. Los más importantes son la albúmina, la prealbúmina y la transferrina.

Las funciones de los reactantes de fase aguda son diversas, se pueden resumir en cinco grupos:

1. ***Función antiproteásica*:** la α1-antitripsina y la α1-antiquimiotripsina neutralizan algunas enzimas proteolíticas (elastasa, catepsina G) liberadas por los neutrófilos y las células del sistema mononuclear fagocítico.

2. ***Función depuradora**:* durante la inflamación se generan múltiples desechos celulares y productos tóxicos. Ejercen esta función la proteína C reactiva (se une a los fosfolípidos de membrana, cromatina, histonas y ribonucleoproteínas), la haptoglobina (fija la hemoglobina circulante), la ceruloplasmina (acción antioxidante), y la proteína SAA (desplaza la apolipoporteína-1 de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y permite transportar el colesterol excesivo de los macrófagos al hígado).

3. ***Función transportadora:*** La α1-glucoproteína ácida participa en el transporte de hormonas y fármacos.

4. ***Función inmunorreguladora:*** la síntesis de factores del complemento evita parcialmente el consumo de estas proteínas durante la inflamación. La proteína C reactiva incrementa la actividad de las células fagocíticas, activa el sistema del complemento por la vía clásica, incrementa la actividad de las células *natural killer* (NK) y de los macrófagos; e inactiva el factor activador de plaquetas. Por otro lado, la proteína SAA bloquea la producción de prostaglandina E2 inducida por IL-1β y TNF-α.

5. ***Función reparadora:*** el fibrinógeno forma la matriz de la fibrina, que sirve para el anclaje de otras sustancias. La α1-glucoproteína ácida favorece el crecimiento de los fibroblastos y se fija sobre el colágeno. La α1-antitripsina y la α1-antiquimiotripsina se depositan sobre las fibras elásticas controlando la remodelación del tejido conectivo.

Otros productos de la inflamación son el óxido nítrico y el superóxido que se producen en cantidades muy elevadas.

1.3.3. Manifestaciones del síndrome de respuesta sistémica a la agresión

Las consecuencias y manifestaciones del síndrome de respuesta sistémica a la agresión se explican por sistemas a continuación[18,19]:

- *Sistema nervioso central.* Se producen modificaciones conductuales que mantienen la defensa del individuo frente a la agresión. El paciente se encuentra en estado de alerta, vigilante, atento y ansioso. Disminuyen las actividades de alimentación y reproductivas. La afectación cerebral tiene un mecanismo multifactorial e incluye alteraciones en la barrera hematoencefálica, con aumento de la permeabilidad a las citocinas circulantes y a las neuroaminas.
- *Sistema cardiovascular.* La liberación de catecolaminas estimula el gasto cardiaco mediante el aumento de la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca. Además, se produce una redistribución de la sangre por vasoconstricción de la piel y del sistema esplácnico. Se manifiesta con palidez cutánea y aumento de la presión arterial sistólica (PAS). La activación del sistema cardiovascular desencadena una respuesta a escala macro y microvascular.
    - *Alteraciones macrocirculatorias:* Se reduce el tono vascular como consecuencia de una elevación del óxido nítrico. En situaciones fisiológicas, el óxido nítrico actúa como una señal inflamatoria que produce relajación del músculo liso vascular, mantiene la permeabilidad de la microcirculación y es un producto tóxico para los microorganismos. Cuando hay una excesiva producción de óxido nítrico durante el SDMO produce disfunción miocárdica, descenso de la presión arterial sistémica y vasodilatación venosa, que reduce el volumen circulante intravascular y compromete el flujo sanguíneo a los órganos.
    - *Alteraciones microcirculatorias:* Se produce una lesión en la microcirculación generalizada, desencadenada por el inadecuado aporte de oxígeno a los tejidos. Se forman trombos en la circulación microvascular por el exceso de óxido nítrico, se reduce la deformabilidad de los glóbulos rojos y aumenta de la viscosidad de la sangre contribuyendo aún más a un flujo microvascular reducido. La alteración del endotelio vascular aumenta la permeabilidad microvascular y favorece la formación de edema intersticial.
    - El *restablecimiento posterior del flujo sanguíneo* tras la isquemia se denomina fenómeno de reperfusión. La reperfusión tisular estimula la inflamación mediante la activación de polimorfonucleares y plaquetas, que agrava la lesión endotelial, y de los tejidos mediante la lesión de la membrana celular, la degradación de las proteínas y la destrucción de los cromosomas. Se produce un desequilibrio en la producción de sustancias vasoactivas, sustancias procoagulantes, anticoagulantes, factores de adhesión intracelular intercelular y las citocinas.

- El *pulmón* es un órgano especialmente implicado en el SDMO y con frecuencia el primero en participar según la causa. Puede estar afectado en grado variable desde una disfunción leve hasta el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Su afectación puede ser directa por la causa o secundaria al aumento de la permeabilidad capilar y la congestión pulmonar, junto con la alteración del surfactante alveolar.
- La *disfunción hepática aguda* suele ser secundaria a la reducción de la perfusión durante el SDMO y por lo general se resuelve después de una reanimación eficaz.
- El mecanismo de *insuficiencia renal aguda* se asocia a la apoptosis inducida por citocinas, así como la reducción en la tasa de filtración glomerular causada por las diferencias en la vasodilatación entre las arteriolas eferentes y aferentes.
- *Metabolismo*. En las primeras fases se produce un aumento de las hormonas catabólicas (cortisol, catecolaminas) y de las modificaciones que éstas inducen en otros sistemas hormonales (inhibición de la liberación de insulina, incremento del glucagón). Además, las propias citocinas ejercen efectos directos sobre el metabolismo de los principios inmediatos.
    - La consecuencia es la hiperglucemia, se debe inicialmente la glucogenólisis y posteriormente a la gluconeogénesis a partir de sustratos como aminoácidos o glicerol. En los tejidos periféricos hay resistencia a la insulina, por lo que se redirige el consumo de glucosa hacia aquellos tejidos que no requieren insulina como el sistema nervioso central, los riñones o las zonas inflamadas.
    - Se incrementa la lipólisis, que proporciona glicerol para la síntesis de glucosa y aumenta la cantidad de ácidos grasos libres. El efecto inhibidor del TNF-α sobre la lipoproteína-lipasa produce hipertrigliceridemia.
    - El metabolismo proteico se altera en dos sentidos: El aumento del catabolismo se genera para aportar aminoácidos en la gluconeogénesis y proporcionar aminoácidos concretos (glutamina) necesarios para la gluconeogénesis y la renovación rápida de algunos tejidos (mucosa digestiva, células inmunes). El segundo es el aumento de la síntesis de proteínas del estrés o de fase aguda para mantener la integridad celular.
- *Sistema endocrino*. Inicialmente se produce un aumento de GH y en menor medida de prolactina, aunque en fases posteriores existe una supresión de la GH debido a la elevación de glucocorticoides. El aumento de CRH inhibe profundamente el eje hipofisario-gonadal. También se altera el metabolismo tiroideo, es común el síndrome de eutiroideo con T3 bajo.
- *Modificaciones hematológicas.* La principal alteración de la serie roja es la aparición de una anemia normocítica. Las alteraciones de la serie blanca son leucocitosis, neutrofilia, desviación izquierda, linfocitosis o eosinofilia.
- *Inflamación e inmunidad.* Los glucocorticoides y algunas proteínas de fase aguda ejercen efectos antiinflamatorios produciendo disminución de la síntesis de

citocinas proinflamatorias, evitando la actuación, síntesis y liberación de otros mediadores de la inflamación. Además, los glucocorticoides ocasionan linfopenia por apoptosis y dan lugar a atrofia tímica.

1.3.4. Cortisol[18,19,25,26]

El cortisol es el principal glucocorticoide sintetizado por la corteza suprarrenal en el ser humano. El cortisol ejerce sus acciones fundamentales sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas, y en la adaptación al estrés.

La reacción inicial y limitante de la velocidad de su producción es el paso de transformar el colesterol en pregnenolona, está catalizado por el complejo mitocondrial P-450. A continuación, la pregnenolona se transforma en progesterona, tras lo cual se añaden sucesivamente 2 hidroxilos en las posiciones 17 y 21. Estas recciones tienen lugar dentro del retículo endoplasmático. El 11-desoxicortisol resultante entra en la mitocondria y se hidroxila en la posición 11, que es el paso fundamental para la formación de una molécula glucocorticoidea.

Ni el producto final ni los precursores se almacenan en la célula corticosuprarrenal. Por ello, en caso de necesidad aguda de un aumento de secreción de cortisol se activa rápidamente el paso inicial que controla su síntesis: la hidrólisis de la cadena lateral del colesterol almacenado.

El cortisol tiene un ritmo circadiano intrínseco que se genera en el hipotálamo. Se segrega en forma de pulsos, provocados por los pulsos de ACTH, causados a su vez por la liberación de CRH según un patrón diurno siempre que se mantenga el patrón vigilia-sueño. Las concentraciones plasmáticas máximas de ACTH y cortisol se alcanzan unas 2 horas antes de despertar; el nivel mínimo de ACTH y cortisol se produce justo antes de dormir. El máximo matutino de cortisol representa el 50% de su secreción diaria total.

La concentración basal matutina de cortisol es de 5-20 μg/dl; por la tarde suele descender por debajo de 5 μg/dl. La hormona circula en su mayor parte unida a una globulina específica transportadora de corticoides llamada transcortina. Solo el cortisol libre tiene actividad biológica, el cortisol libre es filtrado por el riñón y la pequeña cantidad de excreción urinaria diaria de cortisol (10-100 μg) suele proporcionar un índice de la secreción de cortisol. Las concentraciones de transcortina y cortisol aumentan durante el embarazo y con la administración de estrógenos.

Los niveles altos de cortisol pueden estar relacionados con procesos tumorales suprarrenales y con el síndrome de Cushing como alteraciones más importantes. Los niveles bajos se pueden relacionar entre otras causas con la enfermedad de Addison y el hipopituitarismo.

En situaciones de estrés las concentraciones son mayores. El cortisol se secreta como respuesta al estrés, al dolor intenso y el ejercicio prolongado. La situación de

analgesia producida por las endorfinas (opioides endógenos) bloquea la respuesta del cortisol. Los pacientes con enfermedades médicas graves o fracturas importantes, la cirugía, terapia electroconvulsiva y la hipoglucemia, segregan una mayor cantidad de cortisol. En los pacientes adultos ingresados en la UCI, las concentraciones plasmáticas de cortisol son de 2 a 5 veces superiores a la normalidad.

En los pacientes sépticos se produce una insuficiencia suprarrenal relativa, tienen niveles basales de cortisol elevados inadecuados para las demandas de glucocorticoides que están aumentadas durante el estrés.[27,28]

La regulación hormonal se incluye en el eje hipotálamo-adenohipófisis-corteza suprarrenal.

El principal estimulador inmediato de la secreción de ACTH es el neuropéptido hipotalámico CRH. Se libera a las venas porta-hipofisarias y llega a las células corticotropas, donde se une a un receptor de la membrana plasmática y estimula la liberación de ACTH empleando calcio y adenosina monofosfato cíclica (AMPc). La CRH ejerce otras acciones sobre el sistema nervioso central, como la estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático y de la vigilia, la disminución de la fiebre, la supresión del consumo de alimentos, de la función reproductora y de la actividad sexual, de la liberación de GH y causa alteraciones conductuales. Además, la CRH estimula la liberación de citocinas en las células inmunitarias. Las concentraciones plasmáticas periféricas de CRH son muy bajas, aumentan ligeramente en caso de deficiencia de cortisol y disminuyen con la administración de glucocorticoides.

La activación de la inmunidad celular y algunas linfocinas como IL-6 aumentan la liberación de ACTH; incluso algunos linfocitos tienen receptores de ACTH.

La ACTH estimula la síntesis y la liberación inmediata de cortisol, andrógenos suprarrenales, sus precursores y aldosterona. Sin embargo, solo el cortisol ejerce una retroalimentación negativa.

La forma en la que se produce la retroalimentación por el cortisol o cualquier análogo glucocorticoideo (por ejemplo, dexametasona, prednisona, hidrocortisona o metilprednisolona) es la siguiente:

1. Inhibe en minutos la liberación de ACTH por retroalimentación, bloquea la acción estimuladora de la CRH sobre las células corticotropas de la adenohipófisis.
2. Inhibe más lentamente (horas) la síntesis de ACTH por retroalimentación al bloquear la transcripción de su gen.
3. Bloquea la liberación de CRH por retroalimentación sobre el hipotálamo.

La retroalimentación negativa puede modificar el patrón circadiano: el estrés y los glucocorticoides exógenos suprimen el pico de ACTH matutino; también el déficit previo

de cortisol lo atenúa. La pérdida de conciencia y la exposición constante a la luz o a la oscuridad también amortiguan el ritmo circadiano.

La ADH también estimula la secreción de ACTH y de cortisol, especialmente en situaciones estresantes (infección, traumatismos, anestesia, cirugía, hipoglucemia, ansiedad, depresión). El cortisol reduce la liberación de ADH por retroalimentación negativa. La amígdala es rica en receptores de cortisol e interactúa con la entrada de noradrenalina y las conexiones del hipocampo.

Algunos de los efectos del cortisol como adaptación fisiológica al estrés son:

- Favorece la gluconeogénesis e incrementa la glucosa sanguínea para aumentar la provisión de glucosa sanguínea a los tejidos, en concreto al cerebro y al corazón.
- Actúa facilitando el catabolismo de las proteínas y estimulando la transformación de los aminoácidos resultantes en glucosa en el hígado.
- Interviene en el metabolismo de las grasas con una acción reguladora en la movilización de los ácidos grasos.
- Estimula el catabolismo de sus reservas proteicas en los tejidos muscular, óseo y linfático.
- Reduce la absorción de glucosa por el tejido muscular.
- Los efectos del cortisol y las catecolaminas son sinérgicos.
- Efecto antiinflamatorio:[29,30,31]

En la fase aguda de la enfermedad crítica es característico que la actividad secretora del eje hipotálamo-hipofisario se mantenga o aumente durante la respuesta hipermetabólica. Comienza a disminuir su secreción durante la fase crónica después de algunas semanas de enfermedad crítica prolongada.[32,33]

Durante la fase aguda de la enfermedad, las concentraciones basales de cortisol se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Los mediadores inflamatorios actúan sinérgicamente con la ACTH, modulando los niveles de cortisol y contribuyen tanto al aumento fisiológico de cortisol en la enfermedad como a su supresión en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa. La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en la enfermedad crítica varía según la literatura entre 0-55% en pacientes con shock séptico, esta variabilidad se justifica por los diferentes criterios de diagnósticos utilizados.[34]

Por otra parte, las concentraciones de cortisol basal perioperatorio y posoperatorio reflejan el grado de estrés quirúrgico[35,36]. Los niveles de cortisol después de una cirugía mayor se asemejan a los niveles durante la fase aguda del shock séptico[37]. El dolor, la fiebre y la hipovolemia son algunos de los factores de estrés que aumentan las concentraciones de cortisol.

En el estrés crónico, el exceso de cortisol puede promover un estado de inflamación crónica de bajo grado que a largo plazo puede ser perjudicial. Se producen

los siguientes efectos: atrofia de nódulos linfáticos, reducción en el nivel de los glóbulos blancos, hipertensión, trastornos vasculares y úlceras de estómago. Los niveles altos además pueden alterar pautas de comportamiento, facilitando la irritabilidad, favoreciendo la falta del sentido del humor. Puede generar sintomatología que incluye hipertensión, taquicardia, palpitaciones, alteraciones en la eliminación, alteraciones del sistema inmunitario, etc.[33]

1.3.5. Hormona del crecimiento humano (GH)[18,19,25,26]

La GH es un polipéptido de una sola cadena que se secreta por las células somatotropas de la hipófisis anterior.

Las acciones de GH se pueden clasificar en dos categorías: las que favorecen el crecimiento corporal y de los tejidos y las que influyen en el metabolismo.

En cuanto al crecimiento corporal, la GH estimula el crecimiento de los huesos, los músculos y los tejidos viscerales. El aumento de secreción de GH en seres humanos en crecimiento origina gigantismo; al contrario, su disminución genera enanismo. En adultos, la secreción excesiva de GH origina acromegalia, dado que las placas epifisarias están fusionadas, los huesos crecen en anchura y se produce un aumento de los órganos viscerales. Los efectos de la GH en el crecimiento de los tejidos en parte son directos y en parte mediados por los factores de crecimiento semejantes a insulina (IGF). Los IGF son secretados por el hígado y también se sintetizan localmente en tejidos diana como respuesta a la estimulación por la GH. Se conocen dos IGF: IGF-1 e IGF-2. Los IGF tienen receptores propios y favorecen la proliferación celular y la síntesis de proteínas en sus células diana. Los IGF y la GH interactúan en la placa epifisaria facilitando el crecimiento óseo.

Respecto a los efectos en el metabolismo, la GH moviliza ácidos grasos para su consumo por los músculos y el corazón; reservando glucosa para el cerebro. La GH actúa sobre las células grasas del tejido adiposo, estimulando la lipolisis y la movilización de los ácidos grasos liberados. Para estas acciones de la GH en necesario el cortisol. La GH también actúa directamente en las células musculares, favoreciendo la absorción de aminoácidos e inhibiendo la absorción de glucosa al oponerse a la acción de la insulina. Además, la GH interviene sobre el hígado para movilizar sus reservas de glucosa.

Estos efectos conjuntos conducen al ahorro de glucosa por los tejidos y que los niveles sean mayores en la sangre. Estas acciones de GH son importantes durante el estrés, el ejercicio sostenido, el ayuno y la inanición. Al ahorrar glucosa sanguínea, la GH asegura su uso por el cerebro, que no puede utilizar ácidos grasos para obtener energía.

La secreción de la GH es regulada por dos neurohormonas del hipotálamo: La hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GRH), que estimula la secreción de la GH, y la somatostatina que inhibe la liberación de la GH. La somatostatina se secreta

de forma tónica manteniendo niveles basales, mientras que GRH es un péptido mucho mayor que se secreta en pulsos que anteceden al pulso de liberación de la GH. La secreción de la GH es pulsátil con intervalos de cuatro horas. Al principio del sueño nocturno, se produce una gran ráfaga de secreción de la GH, probablemente para aumentar la glucosa plasmática con el fin de que el cerebro la utilice durante el periodo de ayuno del sueño. La GRH también es sintetizada por las células inmunocompetentes.[38]

Los IGF circulantes regulan la secreción por medio del hipotálamo. El IGF-1 en circulación regula la secreción de la GH al ejercer un efecto de retroalimentación negativo en el hipotálamo (inhibiendo la liberación de la GRH y estimulando la de somatostatina). Los niveles plasmáticos de los ácidos grasos y la glucosa también influyen en la secreción de la GH al actuar en las neuronas hipotalámicas.

Poco después de la lesión, se desarrolla un estado de resistencia a la GH como parte de la respuesta al estrés agudo mediante la disminución de la expresión del gen del receptor de la GH. Se manifiesta con unos niveles altos de la GH y niveles bajos de su principal efector periférico el IGF-1. El origen de la GRH que produce la liberación de la GH puede provenir de dos tipos celulares: glóbulos blancos circulantes y neuronas del hipotálamo. Se ha demostrado que existe una correlación inversa entre la disponibilidad de la GRH y la liberación de IL-6 de los glóbulos blancos circulantes. Este eje paralelo al endocrino que funciona de forma independiente puede explicar el efecto protector del aumento de la GH en las reducciones en las citocinas sistémicas durante una lesión[39].

1.4. Aplicaciones terapéuticas de la música

Cada vez hay más investigaciones que evalúan el papel de las artes en la mejora de la salud y el bienestar. La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un informe publicado en "*Health Evidence Network"* en el año 2019 con el título "*What is the evidence on the role of the arts in improving health and well-being?*" en la que se analizan los efectos beneficiosos de las artes y fomenta su uso. Esta revisión promueve que se implementen las evidencias ya establecidas, la difusión del conocimiento, el apoyo en la investigación y la colaboración de los sectores de la salud con la cultura. Desde el 2019, tanto la OMS de la Región Europea como la Comisión Europea y el Consejo Europeo, instan a los gobiernos europeos a que introduzcan prácticas artísticas en sus políticas sanitarias, debido a la enorme evidencia científica que existe en relación a la mejora de la salud y el bienestar de las personas, tanto a las comunidades en cuanto a prevención y promoción de la salud, como a los pacientes para la gestión y tratamiento de sus patologías.[40]

El 23 de septiembre de 2020 el Senado aprobó de forma unánime una Declaración Institucional para declarar la cultura como bien esencial tras la pandemia por SARS-CoV2 y analizar medidas fiscales que contribuyan a la universalización del sector. En ella se

afirmaba que “Debemos incluir arte y cultura en el marco de la atención sanitaria ya que la música, el arte y las actividades culturales producen grandes beneficios para nuestro cuerpo y nuestras emociones [...]”.

Además, la comunidad internacional ha reconocido que la cultura es un motor fundamental para hacer posible el objetivo de la sostenibilidad en una sociedad que se plantea firmemente un nuevo paradigma social y el objetivo de un planeta mejor.

En octubre de 2021, la OMS creó el primer Centro Colaborativo de Arte y Salud junto con la “*University College London”*. Los objetivos principales eran llevar a cabo investigaciones científicas a nivel internacional sobre cómo las artes, la cultura y el patrimonio afectan a la salud mental y física; trabajar con el ecosistema cultura/salud a nivel internacional para desarrollar políticas de arte y salud a nivel mundial; y apoyar con formación y recursos el desarrollo de este nuevo sector.

En diciembre de 2021 se creó “*Culture For Health”*, un proyecto cofinanciado por la Comisión Europea con socios de toda Europa. Este proyecto reúne a investigadores, profesionales y creadores de políticas para generar conocimiento, investigación y trabajo de campo con el objetivo de propiciar la cooperación intersectorial y las políticas que mejoren el bienestar a través de la cultura.

En noviembre de 2023, la Comisión Europea emitió un Mandato para aumentar la conciencia sobre los efectos positivos de la cultura en la salud y crear más iniciativas sectoriales en el que introdujo recomendaciones para implementar programas participativos y prácticas culturales con enfoque en la salud.

En noviembre de 2024 se publicó el "*Manifiesto Cultura y Salud”. Un llamamiento a integrar las artes en la salud pública. “Manifiesto Cultura en Vena*" que promueve el reconocimiento de la cultura como el 18ª Objetivo de desarrollo Sostenible de la posterior a la Agenda 2030 (*Manifiesto - Cultura en Vena*).

1.4.1. Musicoterapia e intervención musical.

1.4.1.1. Musicoterapia

La musicoterapia se estableció como disciplina en Estados Unidos, en la década de 1940, formaba parte de cursos de licenciatura y posgrado de Psicología, Pedagogía, Psicopedagogía y Logopedia. Se crearon en 1950 la “*National Association for Music Therapy”* (NAMT) y en 1971 la “*American Music Therapy Association”* (AAMT). Ambas asociaciones se fusionaron en 1998 en la “*American Music Association”* (AMTA) que tiene un “*curriculum”* unificado. En otros países también se crearon asociaciones nacionales como en Argentina (Asociación Argentina de Musicoterapia en 1966) y en Reino Unido (“*British Society for Music Therapy and Remedial Music”* en 1958, actualmente “*British Society for Music Therapy”*). La Asociación Española de Musicoterapia se creó el año 1974.

La definición propuesta por la NAMT es: “La musicoterapia es la utilización de la música para conseguir objetivos terapéuticos: la restauración, mantenimiento y mejora de la salud mental y física. Es la aplicación sistemática de la música, dirigida por un musicoterapeuta en un contexto terapéutico, a fin de facilitar cambios en la conducta. Como miembro de un equipo terapéutico, el musicoterapeuta profesional participa en el análisis de problemas individuales y en la selección de objetivos generales de tratamiento antes de planificar y dirigir actividades musicales. Se realizan evaluaciones periódicas para determinar la efectividad de los procedimientos empleados.” Existen otras definiciones de musicoterapia, todas ellas incluyen los siguientes elementos esenciales: paciente-participante, musicoterapeuta cualificado, proceso, cambio-salud y música-instrumentos.[5,7,41]

Se trata de una terapia activa en la que se utilizan diferentes técnicas y actividades para conseguir los objetivos terapéuticos mediante la relación que se establece entre el musicoterapeuta y el paciente. Algunas de las respuestas se pueden obtener mediante actividades consideradas pasivas como la audición musical, sin embargo, otras técnicas exigen un grado variable de participación por parte del paciente.

El tipo de música que se utiliza depende fundamentalmente de las preferencias musicales del sujeto. Se puede emplear todo tipo de música: pop-rock, religiosa, marchas militares, jazz, música clásica, etc. Es fundamental que el musicoterapeuta conozca las preferencias musicales de la persona o del grupo de personas con el que va a trabajar. La música preferida es aquella con la que el sujeto se identifica, la que comprende mejor, está más integrada en su vida y le resulta más familiar. La música preferida por el paciente es la que posee mayor capacidad para provocar una mayor motivación e implicación en la tarea propuesta.

La musicoterapia se ha utilizado con individuos de todas las edades y con diferentes patologías. No es obligatorio que las personas participantes tengan conocimientos musicales porque el objetivo de la musicoterapia es utilizar la experiencia musical para conseguir los objetivos propuestos.

Su aplicación como terapia complementaria se puede realizar en diferentes ámbitos: En hospitales, en diversas unidades infantiles y de adultos; y en centros de salud. Como apoyo educativo en centros educativos ordinarios y de educación especial. En cárceles, centros de menores, centros de atención en drogodependencias, centros culturales con menores en riesgo social. Para patología psiquiátrica en centros de rehabilitación y hospitales. Para la tercera edad en centros de día, asociaciones de Alzheimer y Parkinson. Por último, para desarrollo personal en centros de terapias como prevención y tratamiento.

La formación del musicoterapeuta es multidisciplinar e incluye materias como música, fisiología, biología, psicología, psicoterapia, movimiento-danza, métodos de

investigación, etcétera. Incluye una formación teórica y una formación práctica regulada. En el mundo hay diferentes vías formativas que incluyen una licenciatura, una carrera de grado, un máster o un posgrado. En España hay diferentes formaciones universitarias y no universitarias que ofertan la formación, suelen ser de dos o tres cursos lectivos, sin existir una carrera definida de musicoterapia hasta el momento. Los musicoterapeutas cualificados son profesionales de otras disciplinas relacionados con la salud, la educación o la música que cursan los másteres o posgrados existentes.

El uso del sonido posee un gran efecto potencial con importantes beneficios, aunque no está exento de riesgos, por ello la aplicación clínica debería llevarse a cabo por un graduado en musicoterapia como auxiliar a la medicina.[42]

Algunos de los beneficios de una intervención con musicoterapia que justifican su uso en diferentes campos de aplicación son:

- Puede producir cambios a diferentes niveles del funcionamiento de la persona.
- Es un tratamiento que permite tratar a personas con diferentes habilidades y capacidades.
- Es un tratamiento no invasivo ni doloroso que permite obtener resultados en personas que no participen en otro tipo de tratamientos.
- Constituye un método no farmacológico para ayudar a las personas.
- Permite ayudar a las personas a organizar sus vidas interna y externamente.
- Es un elemento motivador que permite que los individuos establezcan relaciones e interacciones con su entorno de forma efectiva.
- Es un tratamiento que ha demostrado su utilidad.[43]

1.4.1.2. Intervención musical

Es importante definir otros usos de la música que no se deben confundir con la musicoterapia. Brevemente se explican los conceptos de intervención musical y música funcional.

Las ***intervenciones musicales*** consisten en el uso de música ya sea grabada o en directo en pacientes como apoyo en el proceso terapéutico. No existe una individualización en su uso según las preferencias ni las patologías previas, se realiza sobre grupos de pacientes. La música en vivo estimula más intensamente el cerebro afectivo de los oyentes que la música grabada por la adaptación del músico a su público[44]. La música grabada se puede administrar por los profesionales sanitarios mediante dispositivos con altavoces o con auriculares. Las intervenciones musicales con música grabada tienen las ventajas de ser accesibles a más pacientes, no estar circunscritas a un horario y poderse repetir. La selección musical se puede realizar por un musicoterapeuta de acuerdo con los objetivos generales que se establezcan en la intervención sin su participación directa. Cuando se proyecte realizar una intervención musical se debe tener en cuenta la regulación de la propiedad intelectual y los derechos

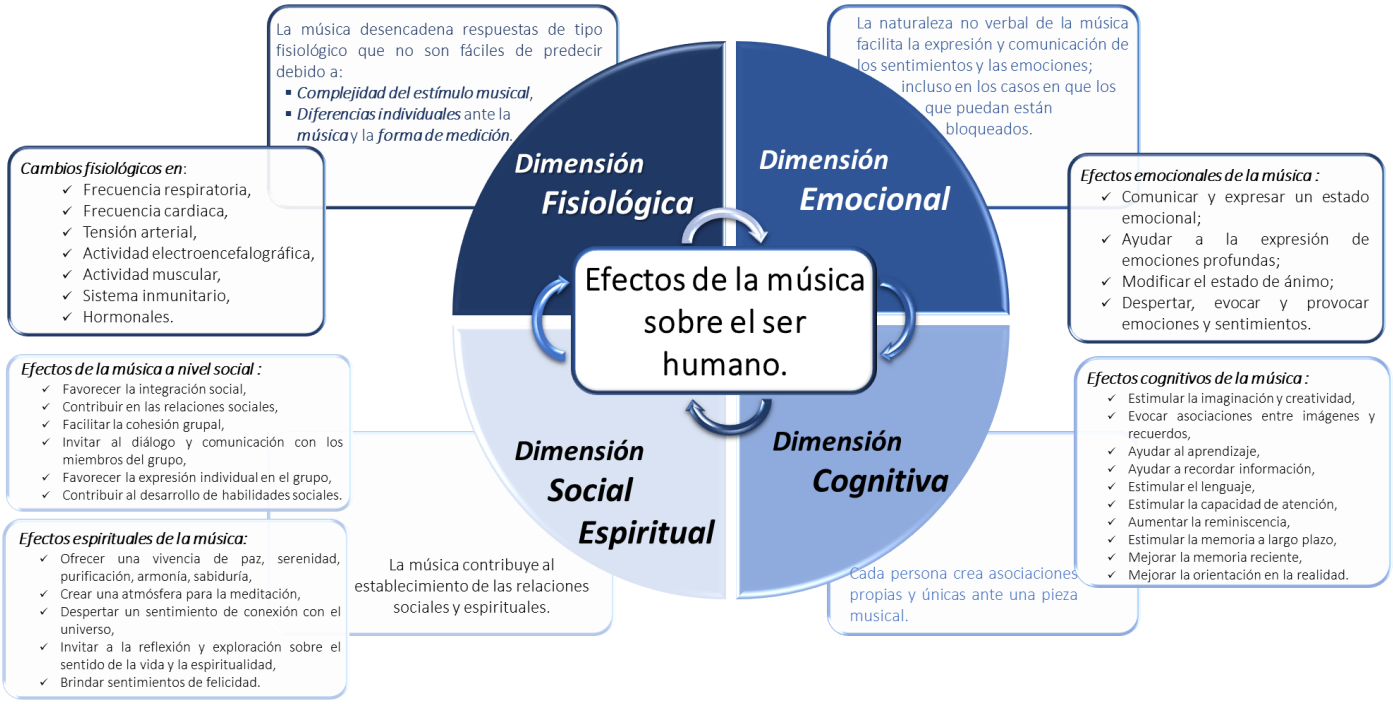
de autor especialmente cuando se emplee música grabada, mediante acuerdos o el uso de plataformas de música digital

La ***música funcional*** es aquella que se utiliza principalmente en oficinas, industrias, tiendas, consultorios médicos y hospitales; su aplicación se basa en investigaciones sobre los efectos psicofisiológicos de la música. Los criterios básicos para su aplicación son su dosificación y programación concretas sin que se imponga a la percepción consciente.

1.4.2. Revisión de los efectos de la música en la bibliografía

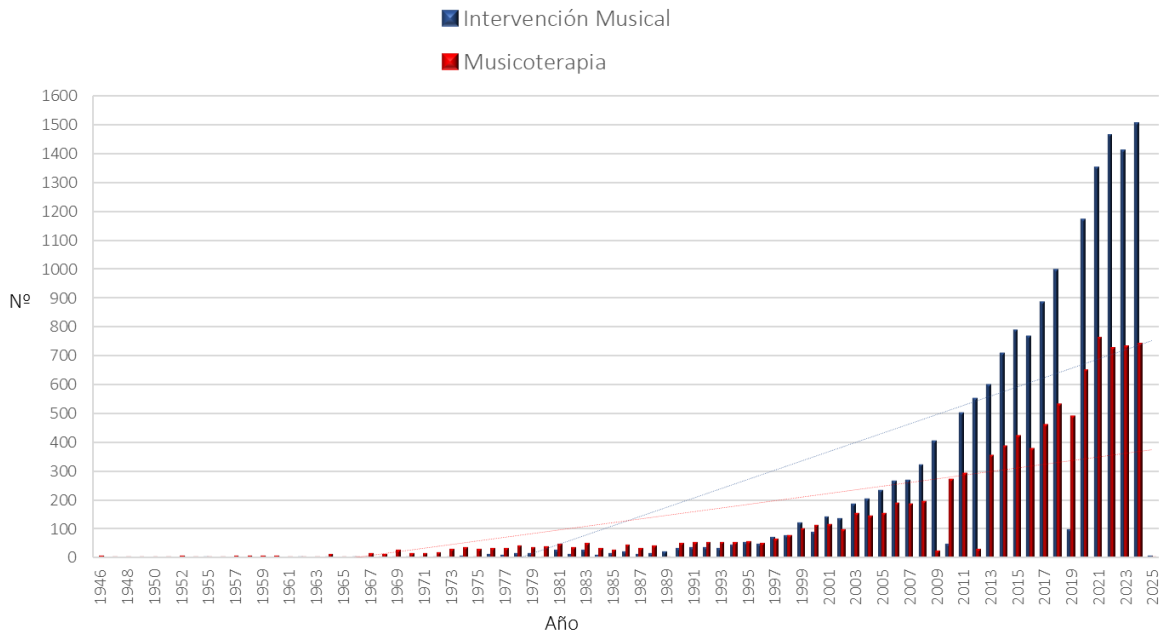
La música ejerce su efecto sobre varios niveles o dimensiones del ser humano. Los efectos de la música se han descrito en gran número de estudios desde que se constituyó la musicoterapia como disciplina propia y formal.[5] (Figura 2)

Figura 2. Efectos de la música sobre el ser humano.(*Ilustración del autor Noelia Isabel Lázaro Martín*)



La investigación de los efectos beneficiosos de la música sobre la salud desde los años 90 del siglo pasado dan gran importancia a las vías del estrés y la relación de la música con la respuesta inmune como demuestran el creciente número de estudios publicados en la bibliografía. [Actualizado a 31 de diciembre de 2024] (Figura 3)

Figura 3. Evolución de los artículos publicados en PubMed relacionados con la intervención musical y musicoterapia en salud. (*Ilustración del autor Noelia Isabel Lázaro Martín*)



A pesar del importante número de estudios sobre los efectos de la música en la salud de las personas existen algunas limitaciones que se resumen a continuación. La metodología de los estudios es heterogénea, por ello las comparaciones en ocasiones solo pueden ser parciales. No se ha definido un estándar para realizar las selecciones musicales. No se han establecido las condiciones del grupo control (mediante silencio, ruido blanco, etc.) para separar los efectos que se puedan asociar a la música. Existen variaciones en los estudios en los que se emplea la música en cuanto al tipo de intervención (escucha pasiva o activa), tipo de música (relajante o estimulante), selección de la música (por el investigador o el participante) y el contexto (individual, grupal, guiada por musicoterapeuta).[45,46]

1.4.2.1. Efectos de la música en las funciones cognitivas

Algunos estudios del siglo pasado concluyeron que la música de Wolfgang Amadeus Mozart mejora las funciones cognitivas. El primero fue realizado por Rauscher *et al.*[47] publicaron en 1993 los resultados de un estudio realizado en un grupo de estudiantes universitarios dividido en tres grupos: un grupo escuchaba la "Sonata para dos pianos en Re mayor K 448" de Mozart durante 10 minutos, otro grupo música minimalista y el tercer grupo permanecía en silencio. El grupo expuesto a la música de Mozart tuvo un mejor resultado en habilidades visuales y espaciales; y un incremento de puntuación del cociente intelectual mayor que los otros grupos. La hipótesis para justificar este resultado fue que las frecuencias de la partitura podrían ayudar a sincronizar las actividades de ambos hemisferios cerebrales y mejorar el aprendizaje, o que su efecto relajante mejorase la recepción de la información; a pesar de ello estos efectos no se mantenían en el tiempo.[17,47]

Posteriormente, se han realizado estudios con otras piezas de Mozart y otros compositores como Johann Christian Bach, Johann Sebastian Bach y Frédéric François Chopin entre otros. Los autores concluyeron que el efecto de la música de Mozart, J.S Bach y J. C. Bach se basa en que en sus obras existe un alto grado de periodicidad a largo plazo en un rango de 10-60 segundos.[48]

Estos estudios motivaron la teoría del "Efecto Mozart" que ha demostrado la activación de circuitos neuronales relativos a la atención en todas las edades, aunque sin efecto sobre las funciones cognitivas. Una de las conclusiones de Jakob Pietschnig fue: "Recomiendo a todos que escuchen música de Mozart, pero no se puede satisfacer la expectativa que de esta manera se logre un aumento de la capacidad cognitiva".[49]

La plasticidad cerebral se manifiesta en cambios en la morfología de las neuronas, modificaciones del peso sináptico, poda sináptica y reasignación cortical. Se ha demostrado que la música, como estímulo multisensorial, induce cambios estructurales y funcionales en el cerebro, principalmente debido a la participación continua de las regiones cerebrales relacionadas con la escucha y/o interpretación de música. Los músicos con varios años de práctica musical tienen cambios estructurales cerebrales fundamentalmente un cuerpo calloso mayor, corteza auditiva, cápsula interna posterior derecha más estructurada y adaptaciones de la sustancia gris y blanca en las regiones motoras.[50]

1.4.2.2. Efectos de la música en la frecuencia cardiaca

Los efectos de la música sobre la frecuencia cardíaca, el pulso, la presión arterial, la temperatura corporal y la tensión muscular se justifican por el efecto de modulación mediado por el tronco encefálico. Las neuronas del tronco encefálico tienden a activarse de forma sincronizada con el tiempo musical*:* la música lenta y las pausas musicales se asocian con una disminución de la frecuencia cardíaca, la respiración y la presión arterial, y la música más rápida con aumentos. Las neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico y el mesencéfalo regulan las respuestas autonómicas, junto con la neurotransmisión colinérgica y dopaminérgica. La activación del tronco encefálico también media la función sensorial y motora a través de la epinefrina, la norepinefrina y la serotonina. Generalmente, la excitación emocional se asocia con una mayor actividad simpática del sistema nervioso autónomo que conduce a un aumento de la frecuencia cardiaca, mientras que el predominio de la actividad parasimpática del sistema nervioso autónomo produce al contrario la disminución de la frecuencia cardiaca.[51,52,53,54]

El efecto de la música que produce excitación emocional sobre la frecuencia cardiaca en personas sanas se asocia con una mayor frecuencia cardiaca que si se escucha música relajante.[55]

Un efecto relativamente constante de la música es el aumento de la frecuencia cardíaca en comparación con el silencio, este cambio es alrededor de 1 a 2 lpm (menor que la arritmia sinusal respiratoria) y consecuentemente a menudo estadísticamente no significativo. [56]

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha utilizado para evaluar la activación de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Se realizó un estudio para examinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la exposición repetitiva a música sedante o excitante (n = 13). La música sedante y la ausencia de música indujeron subjetivamente relajación, la frecuencia cardiaca fue menor con una variabilidad de la frecuencia cardiaca mayor. Los autores concluyeron que la música excitativa disminuyó la activación del sistema parasimpático.[57]

1.4.2.3. Efectos de la música en la presión arterial

El efecto de la música sobre la presión arterial se ha estudiado especialmente en los pacientes hipertensos. [56,58]

Una revisión sistemática realizada en 2016 estudió el efecto hipotensor de la musicoterapia en pacientes hipertensos. La música redujo la presión arterial sistólica en 6,58 mmHg (95% IC: −9,38 a−3,79) respecto al grupo control. No hubo cambios significativos en a la presión arterial diastólica (PAD).[59]

Se realizó un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado para evaluar el efecto de una intervención musical junto con modificaciones en el estilo de vida en la presión arterial en pacientes prehipertensos e hipertensos (n=100). Un grupo recibió intervención musical y modificaciones en el estilo de vida y el grupo control solo modificaciones en el estilo de vida. Se empleó música india durante 15 minutos al día al menos 5 días a la semana durante 3 meses. La música redujo los niveles de estrés y la PAD de forma significativa, aunque el grupo de control también la redujo. Los autores concluyeron que la música se puede utilizar como terapia complementaria a las modificaciones en el estilo de vida.[60]

Posteriormente, se realizó un estudio similar, en este caso con adultos jóvenes prehipertensos (n=30). Se aleatorizaron en un grupo de música y un grupo de control. La música empleada fue música relajante para piano y flauta administrada 5 días a la semana durante un período de cuatro semanas y cada sesión duró 30 minutos. El grupo de música redujo su PAS una media de 8,73 mm Hg (DE 6,03, p<0,01) y la frecuencia cardíaca (6,42 lpm, *p = 0,002*) sin diferencias en la PAD.[61]

Se ha estudiado la influencia de las personalidades introvertidas y extrovertidas en el impacto de la música de ritmo lento y rápido en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Incluyeron 98 hombres sanos y 113 hipertensos basándose en su personalidad. Se realizó una sola sesión musical. Los pacientes hipertensos extrovertidos mostraron

mayores reducciones en la PAS y la frecuencia cardíaca después de escuchar música de ritmo lento, en comparación con los introvertidos con hipertensión. Los extrovertidos normotensos sanos también mostraron mayores reducciones en la frecuencia cardíaca después de escuchar música de ritmo lento, en comparación con los introvertidos. No se alcanzó significación estadística. La importancia de este estudio radica en que factores como los rasgos de personalidad pueden influir en el impacto de los estímulos musicales en las respuestas cardiovasculares.[62]

Trappe y Voit realizaron un estudio para analizar el efecto del tipo de música sobre el sistema cardiovascular. Se aleatorizaron 120 sujetos sanos con una edad media 46 años (50% mujeres) para escuchar música o descansar. El grupo de música se asignó al azar a tres grupos (en secuencias diferentes) para escuchar composiciones de W.A. Mozart, J. Strauss o el grupo de rock ABBA durante 25 minutos cada uno durante 3 días. La música de Mozart y Strauss redujo la presión arterial y la frecuencia cardíaca, mientras que no ocurrió con la música de ABBA. La música de Mozart tuvo los efectos más fuertes. Los efectos observados no se correlacionaron con el estilo de música preferido de los sujetos. La falta de efecto de la música de ABBA se relacionó con factores emocionales o por incluir palabras habladas.[63]

1.4.2.4. Efectos de la música en el dolor

La música activa los sistemas neuroanatómicos y neuroquímicos de las regiones mesocorticales y límbicas de manera similar a los que median la recompensa en modelos animales con otros estímulos de refuerzo. Para ello se han utilizado pruebas de neuroimagen mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Un estudio realizado con 10 estudiantes de música utilizó la correlación de los escalofríos, los cambios en la frecuencia cardíaca, el electromiograma y la respiración desencadenados por la música seleccionada por los sujetos con imágenes de PET comparada con música neutra, ruido y silencio. A medida que aumentaba la intensidad de los escalofríos, se observaron variaciones del flujo sanguíneo cerebral en regiones del cerebro involucradas en la recompensa, la motivación, la emoción y la excitación: el cuerpo estriado ventral, el mesencéfalo, la amígdala, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal medial ventral. [64]

Se realizó un estudio a 10 personas que no eran músicos mediante escucha pasiva de música instrumental desconocida con un grupo control de silencio. También utilizaron imágenes de PET en las que se objetivó que además de las regiones relacionadas con la audición (áreas polares auditivas primarias, auditivas secundarias y temporales) había activación en la circunvolución del cingulado subcalloso, el cingulado anterior prefrontal, la corteza retroesplenial, el hipocampo, la ínsula anterior y el núcleo accumbens. Estas activaciones se correlacionaron con sentimientos placenteros. [65]

En otro estudio realizado sobre 13 personas que no eran músicos llevado a cabo por Menon y Levitin mediante RMN con música elegida por los sujetos (n=11) (control con versiones) concluían que escuchar música modula la actividad en la red de estructuras mesolímbicas involucradas en el procesamiento de recompensa, incluido el núcleo accumbens, el área tegmental ventral (estas zonas están relacionadas con la liberación de dopamina), así como como el hipotálamo y la ínsula.[66]

Los resultados de los estudios previos sugieren que la recompensa musical involucra la activación del núcleo accumbens y los núcleos del mesencéfalo ricos en opioides que regulan la analgesia de la morfina y la inhibición descendente del dolor.

Un estudio realizado con imágenes de RMN utilizó música agradable y desagradable (disonante) en 13 personas: La música agradable activó la circunvolución frontal inferior (análisis musical y memoria), la ínsula anterosuperior, el cuerpo estriado ventral, la circunvolución de Heschl y el opérculo de Rolando (mecanismos de función especular). La distinta activación de las zonas cerebrales con ambos estímulos; en concreto la ausencia de activación de amígdala, hipocampo circunvolución parahipocampal y los polos temporales durante la música agradable puede estar relacionada con la modulación del cortisol en respuesta a la música agradable frente a la desagradable. [67]

Se realizó un estudio a personas sanas sin formación musical (n=12) a las que se les producía un estímulo doloroso térmico y se evaluaba mediante RM funcional y escala visual analógica (EVA) el dolor percibido durante la escucha de su música favorita o silencio. Se observó que las puntuaciones subjetivas del dolor eran significativamente más bajas cuando el dolor se administraba con música que sin música. Las regiones cerebrales asociadas con la escucha placentera de música incluyeron las regiones límbica, frontal y auditiva, al comparar la música con las condiciones de dolor no musicales. Además, las regiones mostraron actividad indicativa de modulación descendente del dolor en el grupo de música (corteza prefrontal dorsolateral, la sustancia gris periacueductal, la médula ventromedial rostral y la sustancia gris dorsal de la médula espinal).[68]

Mediante PET con raclopride (antagonista del receptor de dopamina D2) y RMN funcional se estudió la liberación de dopamina durante la escucha de música seleccionada por el sujeto *versus* (*vs*) música neutra (n = 10), se correlacionaron con los escalofríos percibidos y medidas fisiológicas. Se produjo la liberación de dopamina endógena en el cuerpo estriado en el pico de excitación emocional.[69]

Aunque la música no representa un estímulo biológicamente significativo, recluta los circuitos cerebrales que están involucrados en el placer y la búsqueda de recompensa (sistemas de dopamina y opioide). [46,70]

Se realizó un estudio en sujetos sanos (n = 11) para estudiar el efecto de música relajante sobre los niveles de alcaloides opiáceos y las citocinas antes y después de la escucha de música o silencio. Los resultados mostraron un aumento estadísticamente

significativo en los sujetos del grupo de música con respecto a la expresión del receptor de opiáceos *mu* en los sujetos del grupo de música en comparación con el control. Los niveles plasmáticos de morfina no eran significativamente menores después de escuchar música en comparación con los sujetos de control, mientras que los niveles de glucurónido de morfina 6 aumentaron ligeramente, lo que sugiere la conversión de la morfina en glucurónido de morfina.[71]

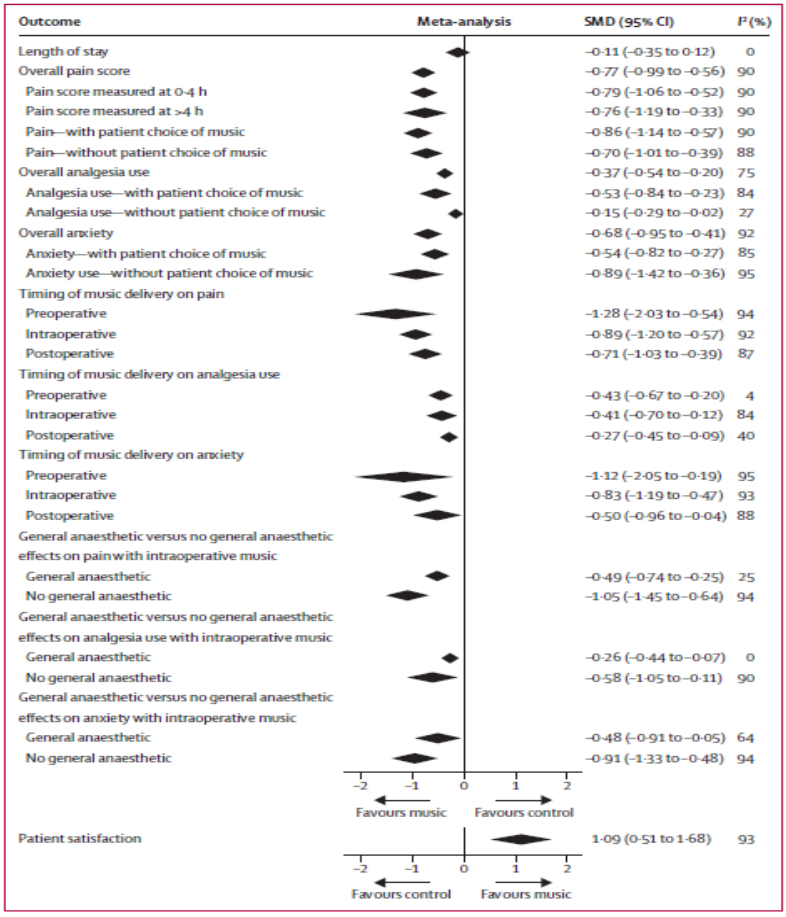
En 2006 se publicó una revisión sobre el efecto de la música sobre la intensidad del dolor o los requerimientos de opioides. Analizaron 51 estudios en total. En cuanto a la intensidad del dolor se incluyeron 31 estudios, hubo una variación considerable respecto al efecto de la música por la heterogeneidad estadística. Los sujetos expuestos a la música tenían en promedio 0,4 unidades y máximo de 0,9 unidades (en una escala de cero a diez) menos dolor que los sujetos no expuestos, IC del 95%: -0,7 a -0,2. En el grupo de dolor postoperatorio agudo hubo mayor homogeneidad, los pacientes expuestos a la música tuvieron 0,5 unidades menos de intensidad de dolor que los sujetos no expuestos. Respecto al alivio del dolor hubo cuatro estudios homogéneos en los que los sujetos expuestos a la música tenían un 70% más de probabilidades de tener al menos un 50% de alivio del dolor que los sujetos no expuestos. Aunque se ha recomendado la selección del tipo de música por parte de los pacientes esta revisión sistemática encontró que la disminución de la intensidad del dolor fue similar en los estudios en los que los pacientes seleccionaron el tipo de música y en aquellos en los que los pacientes no eligieron el tipo de música. Los estudios que evaluaron los requerimientos de opioides dos horas después de la cirugía encontraron que los sujetos expuestos a la música requirieron 1 mg menos de morfina que los sujetos no expuestos. A las 24 horas después de la cirugía, la diferencia en los requerimientos de morfina también favoreció al grupo musical (requirió 5,7 mg menos de morfina que el grupo no expuesto. Los requerimientos de opioides durante los procedimientos dolorosos también fueron menores (-0,7 mg) en el grupo de música sin alcanzar significación estadística. Los autores estiman que la magnitud del efecto ahorrador de opioides de la música es menor que el producido por el uso de paracetamol o antinflamatorio no esteroideo (AINE). Cuatro estudios evaluaron los efectos secundarios (náuseas) sin diferencias estadísticamente significativas en su incidencia.[72]

Hole *et al.* [73] llevaron a cabo una revisión sistemática con el objetivo de evaluar si la música mejora la recuperación después de los procedimientos quirúrgicos. Incluyeron 74 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de pacientes adultos que se sometieron a procedimientos quirúrgicos, excluyeron los relacionados con el sistema nervioso central, la cabeza y el cuello (para evitar la discapacidad auditiva). Los procedimientos eran electivos en su mayoría; abarcaban desde procedimientos endoscópicos a trasplante. Hubo gran heterogeneidad en el tipo de música, la elección por parte del paciente o el investigador, el momento y la duración. El dolor se midió con la EVA o la escala de calificación numérica. Una forma de medida indirecta del dolor fue el uso de analgesia;

los estudios incluyeron paracetamol, fármacos basados en opioides (petidina, fentanilo y morfina) y AINE (diclofenaco e ibuprofeno).

Los resultados que obtuvieron se resumen a continuación. La música redujo el dolor posoperatorio en 45 de los estudios y el uso de analgesia en 34. El dolor se midió con la escala EVA de 100 mm, la música redujo las puntuaciones de dolor en 23 mm en promedio, en comparación con el placebo. Respecto al tiempo de posoperatorio no encontraron diferencias entre el dolor medido entre 0 y 4 h después de la cirugía y el dolor medido más de 4 h tras la cirugía. Cuando a los pacientes se les permitió elegir la música (elección personal o de una lista de reproducción), hubo una reducción del dolor ligeramente mayor (-0,77 [-0,99 a -0,56]) y una reducción del uso de analgesia el uso de analgésicos (- 0,37 [–0,54 a –0,20]) no significativas, en comparación con los pacientes control. El dolor se redujo más, hubo menor uso de analgesia y ansiedad cuando se tocó música antes de la operación, seguido del intraoperatorio y en menor grado posoperatoriamente. La música redujo el dolor y el uso de analgesia cuando se administró bajo anestesia general, pero tuvo un mayor efecto sobre el dolor cuando los pacientes estaban conscientes en comparación con anestesia general. Este resultado demuestra que durante la anestesia general las partes del cerebro involucradas en la audición a veces pueden seguir siendo perceptivas. (Tabla 2)[74]

Tabla 2. Metaanálisis sobre efecto de la música en la recuperación postquirúrgica.[74]



1.4.2.5. Efectos de la música en la ansiedad

La ansiedad se define por la RAE como un "estado de agitación, inquietud o zozobra del ánimo". La segunda definición que se incluye es la "angustia que suele acompañar a muchas enfermedades, en particular a ciertas neurosis, y que no permite sosiego a los enfermos".[75]

Se trata de una situación aguda que, si no se resuelve, en algunos casos puede evolucionar a un trastorno de ansiedad que se define por el "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition"* (DEM-5) como un trastorno psicológico caracterizado por la presencia de una ansiedad persistente y excesiva que interfiere significativamente en la vida diaria de una persona [76]. Se calcula que un 4% de la población mundial padece actualmente un trastorno de ansiedad. En 2019, 301 millones de personas en el mundo tenían un trastorno de ansiedad, que es el trastorno mental más común. [77]

La ansiedad se puede medir mediante diferentes escalas validadas. La más utilizada mide la respuesta subjetiva del propio individuo mediante el cuestionario "*State Trait Anxiety Inventory"* (STAI) cuya primera versión data de 1970 [78]. El STAI consta de dos escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos independientes: la ansiedad estado y rasgo. La *ansiedad rasgo* mide la condición relativamente estable de la ansiedad por la que los sujetos de la muestra se diferencian en la tendencia para percibir las situaciones como amenazantes. La *ansiedad estado* es la ansiedad relativa a un momento determinado, depende del grado en que una situación concreta es percibida por una determinada persona como peligrosa o amenazante, normalmente hay una influencia en función de las experiencias pasadas. La puntuación es de 20 a 80. Este cuestionario se utiliza en la práctica diaria y en investigación. Este cuestionario ha sido utilizado para medir la ansiedad antes y después de procesos diagnósticos, procedimientos quirúrgicos, o tratamientos oncológicos en los que se ha intervenido mediante musicoterapia.[45]

El efecto de la música sobre la ansiedad se estudió en el trabajo de Hole *et al.* del 2015 antes descrito [73]. La música redujo la ansiedad en 43 de los ECA (-0,68 (-0,95 a 0,41)). La ansiedad se midió mediante el cuestionario STAI, la puntuación se redujo en 6,4 unidades (3,86 a 8,94; en promedio, en comparación con el placebo). El efecto del momento de la música también influyó, hubo una mayor reducción cuando se usó música en el preoperatorio (–1,12 [–2,05 a –0,19]), en comparación con el intraoperatorio (–0,83 [–1,19 a –0,47]) y en el postoperatorio. (–0,50 [–0,96 a –0,04]). Se ha demostrado que escuchar música de tiempo musical lento (60-80 lpm), tono bajo (60 dB) y sin letra reduce el estrés y la ansiedad en sujetos sanos [79], pacientes que se someten a procedimientos médicos invasivos[80,81] (cirugía, colonoscopia, procedimientos dentales) y pacientes con enfermedad coronaria[82]. Una revisión sistemática reciente que combinó estudios realizados en entornos de atención aguda y crónica concluyó que la

música con un tiempo musical de 60-80 lpm no se asoció con puntuaciones de dolor más bajos, aunque la heterogeneidad de los resultados fue alta.[83]

En la revisión sistemática de Fancourt *et al.*[45] sobre los efectos de la música sobre las hormonas y el sistema inmune, la ansiedad se midió en el cuestionario STAI en 25 estudios, en 22 de ellos la reducción de la ansiedad fue significativa y tenía un correlato con los biomarcadores fundamentalmente reducción de cortisol.[45]

Berbel *et al.* realizaron un estudio que comparó escuchar música relajante grabada con la administración de diazepam como medida preventiva de la ansiedad preoperatoria. Sus resultados fueron que la música fue tan efectiva como el diazepam en la reducción de los signos vitales asociados a la ansiedad. [84]

El metaanálisis más reciente acerca del efecto de las intervenciones musicales en la reducción del estrés es del año 2020. Encontraron un efecto significativo mediano-grande (d = 0,545, $p \leq 0,001$) de las intervenciones musicales sobre los resultados relacionados con el estrés psicológico, que indica que las intervenciones musicales redujeron los síntomas relacionados con el estrés psicológico como es el estado de ansiedad.[85]

1.4.2.6. Efectos de la música en los niveles de cortisol

La influencia que ejerce la música sobre el cortisol en humanos ha sido investigada mediante su determinación en sangre y saliva en los últimos años. Se han realizado múltiples estudios para evaluar los efectos de la música sobre los niveles de cortisol como una forma objetiva de medir el estrés por su efecto en la vía hormonal. A continuación, se exponen algunos de ellos en personas sanas y pacientes.

En 1995 se realizó un estudio en el que se incluyeron 20 sujetos sanos jóvenes y 20 pacientes de mediana edad con hipertensión arterial. Se midieron niveles de cortisol, norepinefrina, activador tisular del plasminógeno (marcador de fibrinólisis), la función cardíaca diastólica del ventrículo izquierdo y el estado de ánimo antes y después de escuchar tres piezas musicales: un vals de J. Strauss, música clásica moderna de H. W. Henze y música meditativa de R. Shankar. La música de Strauss redujo de forma significativa las concentraciones de cortisol activador tisular del plasminógeno. La música de Henze y de Shankar disminuyeron de forma significativa las concentraciones de cortisol, norepinefrina y activador tisular del plasminógeno. Los valores de presión de llenado auricular y el activador tisular del plasminógeno fueron mayores en los pacientes que en los sujetos sanos. Las conclusiones de los autores fueron que la música tiene efectos agudos de reducción del estrés en pacientes y personas sanas, que son mayores con la música meditativa. [86]

Se realizó en el año 2001 un estudio sobre la influencia de la música en el estrés de los pacientes durante la realización de una angiografía cerebral. Se asignaron al azar

30 pacientes a un grupo de música elegida por cada sujeto o a un grupo de control. El cortisol de los pacientes del grupo asignado a la música no se modificó, el grupo control tuvo niveles crecientes de cortisol en plasma.[87]

En 2014 se realizó una revisión sistemática sobre los efectos de la música sobre las hormonas y el sistema inmune. Se incluyeron 63 estudios publicados desde 1989 hasta 2013 que cumplían las condiciones de ser artículos originales, estudios controlados, debían incluir otros estímulos y al menos en uno de ellos debía ser solo con música sin otros factores de confusión. Las respuestas fisiológicas se estudiaron en 20 estudios que incluían al menos la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria. Se demostró que la música relajante disminuyó la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria en 16 estudios, 4 de ellos con significación estadística.

El efecto de la música sobre las hormonas se estudió en 32 estudios, de los cuales 29 incluían medidas de cortisol. Hubo consenso en 18 estudios respecto a la reducción significativa de los niveles de cortisol con la participación del paciente en la música o con la escucha de música grabada. Solo se elevó el cortisol en el grupo de música en 2 estudios en los que el aumento en el grupo de música fue menor que el aumento en el grupo de control. La mayoría de los investigadores seleccionaron música relajante, aunque algunos (n=4) que emplearon música estimulante con resultados contradictorios (disminución de cortisol con ambos tipos de música, disminución con la música relajante, aumento en la música relajante).[45]

En 2003 se diseñó un estudio para examinar las diferencias relacionadas con el sexo en los cambios de testosterona y cortisol en saliva con la escucha de música y el estrés visual en estudiantes sanos (n=88). se asignaron a una de las siguientes situaciones: 30 minutos de escuchar música, 30 minutos de escuchar música con estrés visual, 30 minutos de estrés visual sin música y 30 minutos de silencio. Se tomaron muestras de saliva antes y después. Hubo una diferencia significativa entre los sexos en las cifras de testosterona con la música (disminuyó en los hombres, y aumentó en las mujeres). El cortisol disminuyó significativamente con la música y aumentó en el resto de las situaciones sin diferencias en cuanto al sexo. [88]

En el estudio referido previamente de Trappe et al. acerca del efecto del tipo de música sobre el sistema cardiovascular. Los niveles séricos de cortisol disminuyeron en todos los grupos (Mozart: -4,56 µ/dL [-5,72; -3,39], Strauss: -4,76 µg/dL [-5,94; -3,58], ABBA: -3,00 µg/dL [-5,28; -2,69], silencio: -2,39 µg/dL [-3,26; -1,52], *p<0,001*).[63]

1.4.2.7. Efectos de la música en los niveles de hormona de crecimiento

El efecto de la música en la reducción de los niveles de GH se justifica por la normalización de la activación de los ejes hormonales hipotálamo-hipofisario desencadenada por el estrés. Se considera que el papel de la GH puede ser fundamental para las acciones sedantes secundarias de la música y en la atenuación de las reacciones

inflamatorias inespecíficas. Los estudios han demostrado que existe una correlación inversa entre la disponibilidad del factor liberador de la hormona del crecimiento y la liberación de IL-6 de las células mononucleares de sangre periférica.[89]

Otros mecanismos por los que la secreción de la hormona del crecimiento inducida por la música podría fomentar la respuesta inmunitaria es mediante la inhibición de la apoptosis de los linfocitos T y B activados.[90]

Por otro lado, la música también puede aumentar los niveles de GH la hormona del crecimiento, lo que puede inducir una disminución en la producción de citocinas como la IL-6 por parte de los glóbulos blancos.

El estudio más conocido es el llevado a cabo por Conrad *et al.* publicado en 2007, titulado "*Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6*?" tenía el objetivo de identificar los mecanismos de relajación inducidos por la música mediante el registro de variables circulatorias, la actividad eléctrica cerebral, los niveles séricos de hormonas del estrés y citocinas. Los resultados publicados fueron un aumento de la frecuencia cardiaca en el grupo control sin diferencias significativas; aumento de presión arterial en el grupo control y reducción en el de música. El objetivo fue conocer si una selección bien definida de música de Mozart puede aliviar el estrés en pacientes críticos en el postoperatorio inmediato (n=10). los pacientes fueron asignados al azar a grupos de música durante 1 hora y sin música tras la suspensión de la perfusión de propofol. Antes y después de la intervención musical se midieron las concentraciones de dehidroepiandrosterona, hormona del crecimiento, epinefrina, norepinefrina, ACTH, cortisol, IL-6, prolactina y monómero de prolactina. Los niveles séricos de la hormona del crecimiento permanecieron sin cambios en los controles (5,98 ± 1,74 ng/mL antes de la terapia, 4,36 ± 1,57 ng/mL después de la terapia, $p < 0,05$), pero aumentaron significativamente después de la musicoterapia en un 60 % (p 0,05).[91]

1.4.2.8. Efectos de la música en la inmunidad

Los niveles de IL-6 y otras citocinas tienen un papel fundamental en la modulación inmunitaria con repercusión en el sistema neuroendocrino.[92,93,94]

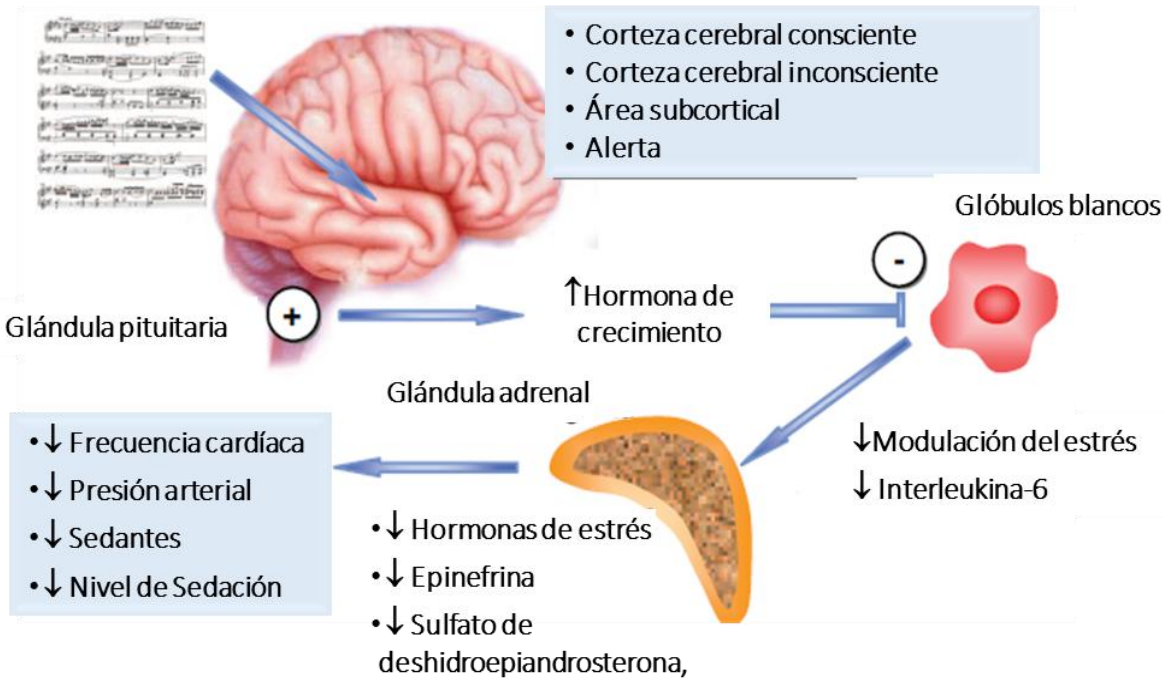
En uno de los estudios presentado previamente, para estudiar el efecto de música relajante sobre los niveles de alcaloides opiáceos y las citocinas antes y después de la escucha de música o silencio se registraron los niveles de IL-6, IL-1b y cortisol. En los resultados se comprobó que los niveles de IL-6 fueron significativamente más bajos en el grupo de música, mientras que los valores de IL-1b, IL-10 y cortisol no cambiaron.[71]

En el estudio publicado por Conrad *et al.* encontraron diferencias significativas entre los grupos de música y control con respecto a los niveles de dehidroepiandrosterona, GH, IL-6 y epinefrina. Los niveles séricos de dehidroepiandrosterona aumentaron significativamente en los controles,

permanecieron sin cambios en el grupo de música. Los niveles séricos de IL-6 permanecieron sin cambios en los controles, en cambio disminuyeron significativamente después de la música. Las concentraciones séricas de epinefrina permanecieron sin cambios en los controles, descendieron significativamente después de la musicoterapia.[91]

El efecto modulador de la aplicación de la música sobre la disponibilidad de IL-6 es la vía central de reducción del estrés, ya que la IL-6 es un potente activador de los ejes adrenocortical y simpático-adrenal. La explicación de los autores a estos resultados se resume en la siguiente figura 4:

Figura 4. Hipótesis de la acción de la música sobre la vía neurohumoral durante la respuesta al estrés en humanos.[91]



Otra de las formas de evaluar el efecto de la música en la inmunidad ha sido medir los niveles de inmunoglobulina A. Se realizó un estudio para investigar los efectos de la música y un estímulo auditivo sobre la Ig A en estudiantes universitarios (n = 66) expuestos a una de cuatro condiciones: una presentación de tono/clic de 30 minutos; 30 minutos de silencio; 30 minutos de una cinta de música ambiental; y una transmisión de radio de 30 minutos comparable en estilo musical. Se recogieron muestras de saliva antes y después. El análisis demostró aumentos significativos de IgA para la música ambiental, que no se modificó en ninguna de las otras condiciones.[95]

Otro estudio realizado en estudiantes de pregrado consistió en presentarles un estrés cognitivo durante el cual un grupo escuchaba música relajante y el grupo control en silencio. El factor estresante causó aumentos significativos en la ansiedad subjetiva,

la frecuencia cardíaca y la PAS en los controles. Estos incrementos fueron menores en el grupo de exposición a la música; la música elevó los niveles basales de IgA salival.[79]

En la revisión de Fancourt et al.[45] se incluyeron 12 estudios que examinaron el efecto de la música sobre la inmunoglobulina. Se encontró un aumento en el nivel de IgA tras diferentes intervenciones musicales con una amplia variedad de estilos y géneros.

1.5. Efectos de intervenciones musicales en pacientes críticos adultos ingresados en UCI tratados con ventilación mecánica invasiva

1.5.1. Características de los pacientes críticos ingresados en UCI tratados con ventilación mecánica invasiva

La Comisión Nacional de Medicina Intensiva define la especialidad como la parte de la medicina que se ocupa de los pacientes con disfunción actual o potencial de uno o varios órganos que representa una amenaza para sus vidas y son susceptibles de recuperación.[96]

Las unidades de cuidados intensivos son un entorno particular dentro de los hospitales, los pacientes están expuestos a un alto grado de estrés debido a la gravedad de su enfermedad, los tratamientos, los procedimientos, los ritmos circadianos alterados y el alto nivel de ruido.

El paciente ingresado en la UCI generalmente está intubado, conectado a ventilación mecánica, sedoanalgesiado, con una monitorización hemodinámica continua, con múltiples dispositivos vasculares, sonda nasogástrica, sonda vesical, con técnicas de depuración extarrenal, sistema de control de la temperatura externo etc.

La sedación y la analgesia son parte integral en el manejo de este tipo de pacientes críticos. Los objetivos de estas dos intervenciones son proporcionar a los pacientes un nivel óptimo de comodidad con seguridad, reduciendo la ansiedad y la desorientación, facilitando el sueño y controlando adecuadamente el dolor. Por otra parte, los efectos secundarios de la analgesia y la sedación pueden conducir a la prolongación de la ventilación mecánica, una mayor duración de la hospitalización y un mayor coste.

Para conocer el grado de estrés de los pacientes en UCI se han empleado diferentes formas de evaluación. Una de ellas ha sido a través de las experiencias de los propios pacientes, del 54 al 100% de los pacientes refirieron al menos una causa de malestar durante su estancia en UCI. Las causas de malestar más frecuentes incluyen el dolor, la ansiedad, los trastornos del sueño, la sed, la disnea, la incomodidad del tubo orotraqueal, la incapacidad para hablar, las alucinaciones, el ruido, la soledad y el hambre.[97,98,99,100,101]. Estas molestias afectan a corto plazo y a largo plazo favoreciendo el síndrome post-UCI, un trastorno de estrés postraumático.[102] Las encuestas al alta pueden dar una información limitada del malestar de la estancia completa ya que los efectos del tiempo, la medicación administrada y la patología de ingreso hacen que se recuerden con mayor nitidez los últimos días.

El estrés se puede valorar de forma indirecta a través de las manifestaciones fisiológicas (taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, sudoración e hiperglucemia). Algunas de estas manifestaciones son comunes a la sedación insuficiente, al dolor y al delirio.

En los pacientes sedados o en coma no es posible obtener una respuesta acerca del malestar percibido, por ello se han desarrollado y validado escalas clínicas para graduar el dolor [Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID)][103], la sedación [Escala "*Richmond Agitation Sedation Scale"* (RASS)][104] y la agitación ["*Confusion Assessment Method for ICU Patients"* (CAM-ICU)][105]. El índice biespectral (BIS) monitoriza la sedación mediante un registro electroencefalográfico que traduce las ondas en un número de 0 a 100, permite conocer el grado de sedación cuando se administran relajantes musculares[106].

Se han puesto en marcha diferentes medidas para el control de los factores estresores mediante medidas farmacológicas (sedantes, analgésicos, antipsicóticos) y no farmacológicas. Las medidas no farmacológicas propuestas en el año 2012 son las siguientes[107]:

- **Medidas cognitivas y conductuales:** incluyen imágenes, hipnosis, distracción, relajación, técnicas de respiración e información preparatoria.
- **Medidas físicas:** masajes, estimulación nerviosa transcutánea, aplicación de calor/frío, posicionamiento y frotamiento sobre el área dolorida.
- **Apoyo emocional:** trato sensible, afectuoso y comprensivo que facilite la comunicación y la ayuda en manejo de las dificultades
- **Ayuda con las actividades de la vida diaria** que no pueda realizar el paciente (movilizaciones, aseo, alimentación).
- **Entorno confortable:** reducción de la cantidad e intensidad de los factores estresantes y hacer que el entorno sea lo más cómodo y funcional posible (minimizar ruidos, temperatura ambiente agradable y proporcionar las pertenencias favoritas, presencia familiar).

Las medidas para favorecer el bienestar de los pacientes en UCI se incluyen en la iniciativa HU-CI o "*Proyecto Humanizando los Cuidados Intensivos*" respaldada por la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias y la Sociedad Española de Enfermería y Unidades Coronarias (SEEIUC).[108]

En 2017 se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado por grupos, controlado, simple ciego (paciente), de dos grupos paralelos en 34 UCI de adultos en Francia (n=749). El objetivo principal fue evaluar si un programa multicomponente personalizado era efectivo para reducir la incomodidad percibida por el paciente. El programa consistió en la evaluación de las molestias percibidas por el paciente relacionadas con la UCI mediante un cuestionario al alta (puntuación de 0 a 100), retroalimentación inmediata y mensual a los equipos de atención médica e

intervenciones personalizadas específicas en cada UCI durante 5 meses. Antes del inicio del estudio, se creó un comité directivo que elaboró directrices concisas para prevenir cada elemento de molestia como recordatorio para los equipos de atención médica; cada UCI eligió dos líderes, médico y enfermera. El estudio se basó en la identificación continua de elementos de incomodidad percibidos por el paciente, la identificación de barreras, el refuerzo de trabajo en equipo multidisciplinario y la adaptación local por parte de los líderes. Cada UCI participante definió su propia estrategia para mejorar la puntuación general de malestar actuando para reducir los ítems de malestar con mayor puntuación o actuando para mejorar aquellos más accesibles a los cambios o aquellos que diferían de la puntuación promedio de las otras UCI. Las medias de la puntuación global de malestar fueron 16,67 y 23,67 para el grupo experimental y para el grupo de control, respectivamente. El efecto del programa fue significativamente positivo, con una diferencia de 7 puntos en la puntuación general de incomodidad entre los grupos [diferencia - 7,00 (IC del 95% - 9,89 a - 4,11), $p < 0,001$]. El programa redujo todas las puntuaciones de los ítems de incomodidad, excepto la del dolor. Los mayores efectos se obtuvieron para la sed y la falta de intimidad, respectivamente, – 1,08 (IC 95 % – 1,74 a – 0,42, $p < 0,001$) y – 1,08 (IC 95 % – 1,49 a – 0,67, $p < 0,001$). Aunque el estudio tiene importantes limitaciones muestra la dificultad que supone la implementación de medidas para reducir la incomodidad percibida de los pacientes ingresados en una UCI.[109]

Se ha demostrado que la aplicación de música es una forma eficaz de reducir el estrés para el paciente y el personal sanitario. La primera experiencia del uso terapéutico de la música en los hospitales está descrita a principios del siglo XX en el quirófano.[110,111]

En la UCI, las intervenciones musicales con música grabada son las más habituales por varios motivos, el principal es la dificultad de disponer de un musicoterapeuta en cada servicio y por otra parte que el personal sanitario puede administrar la música más ampliamente. Por otro lado, pocos pacientes ingresados en UCI pueden participar en sesiones de musicoterapia tocando música o cantando.

Se han publicado numerosos estudios y revisiones del uso de la música en las UCI y con pacientes críticos adultos. Existe una gran variabilidad en los protocolos de los estudios respecto al tipo de música, la forma de administración, el tiempo de las sesiones, el número de sesiones, el tipo de paciente y las variables estudiadas.

1.5.2. Evolución de los estudios relacionados con intervenciones musicales.

Durante los últimos 20 años ha habido un crecimiento exponencial de artículos científicos publicados en la bibliografía relacionados con Intervención musical, con un importante número relacionados con las intervenciones realizadas en áreas de cuidados intensivos [*Actualizado a 31 de diciembre de 2024*]. (Figura 5-6)

Figura 5. Evolución de las publicaciones relacionadas con intervención musical a lo largo de los años. (*Ilustración del autor Noelia Isabel Lázaro Martín*)

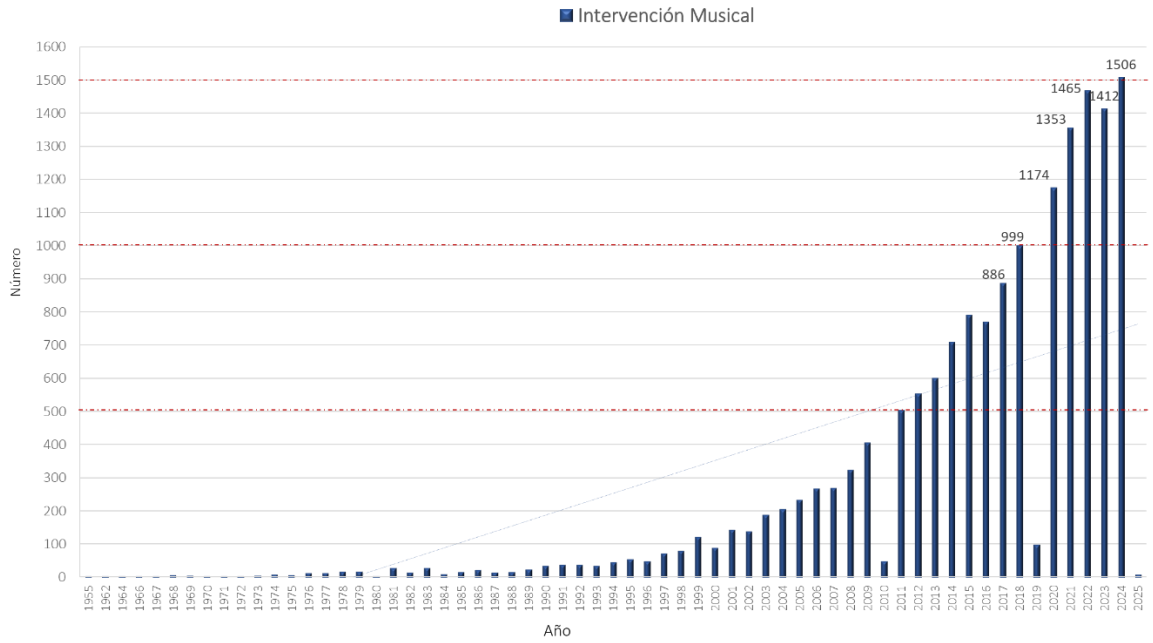
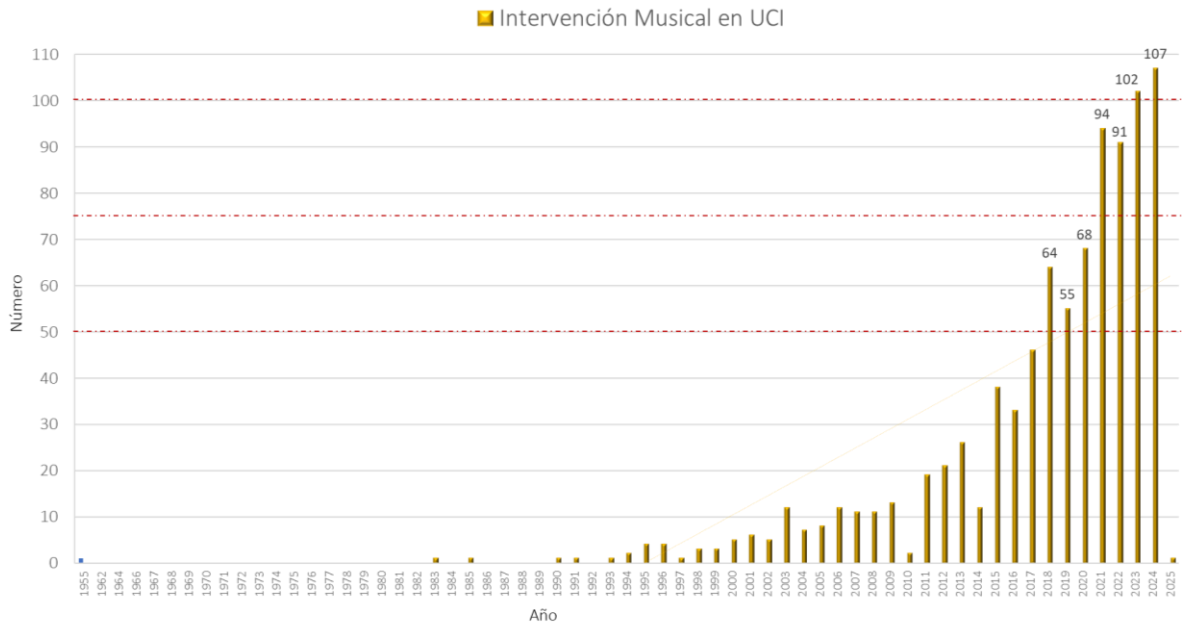
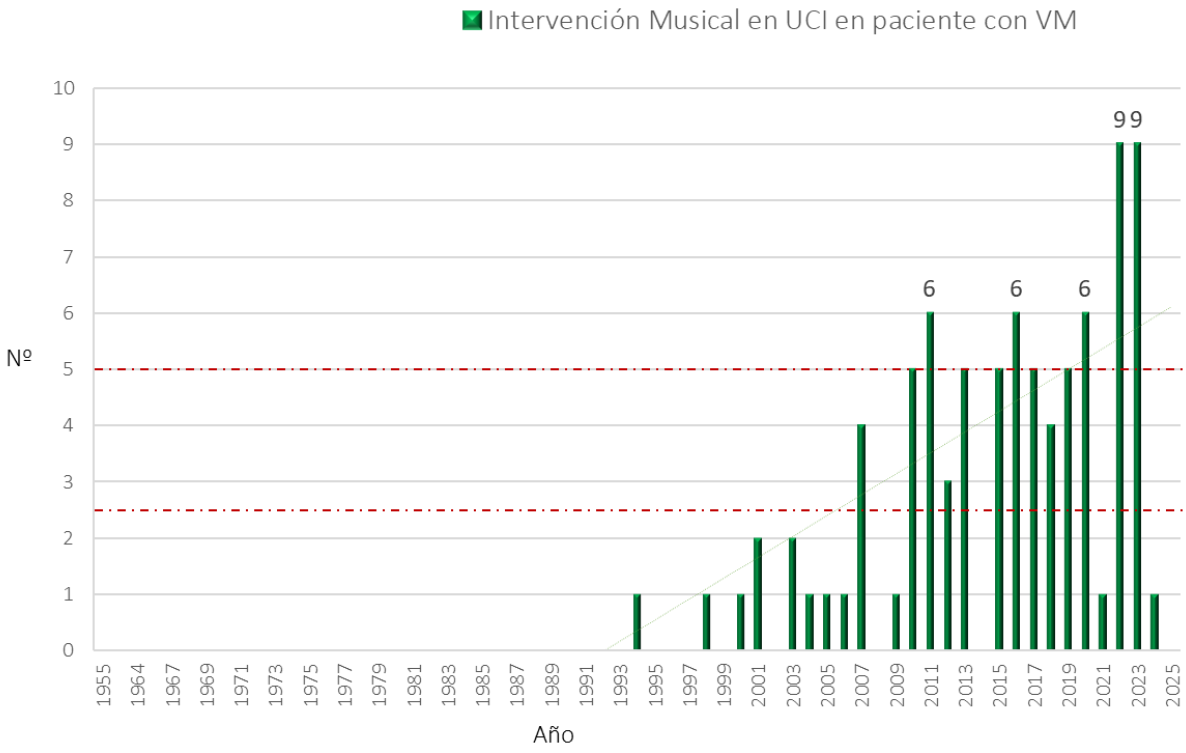


Figura 6. Evolución de las publicaciones relacionadas con intervención musical centrada en las unidades de cuidados intensivos a lo largo de los años. (*Ilustración del autor Noelia Isabel Lázaro Martín*)



Sin embargo, existe un reducido número de publicaciones relacionadas con la intervención musical en áreas de cuidados intensivos centrada en pacientes tratados con ventilación mecánica. (Figura 7)

Figura 7. Evolución de las publicaciones relacionadas con intervención musical centrada en las unidades de cuidados intensivos en pacientes tratados con ventilación mecánica a lo largo de los años. (*Ilustración del autor Noelia Isabel Lázaro Martín*)



1.5.3. *Estudios pendientes de publicación*

Actualmente están en marcha varios estudios en los que se realiza una intervención musical en pacientes adultos ingresados en UCI con ventilación mecánica. Para ello realizó una búsqueda en la web *https://clinicaltrials.gov/* el día 25/11/2024 que incluyó los siguientes criterios: "*Intensive Care Unit*", "*Mechanical Ventilation*", "*Music Intervention*", "*Study start on or after 01/01/2027*" "*Adult (18 - 64)*" y "*Older adult (65+)*". La búsqueda obtuvo 6 estudios con las características (Tabla 3).

Tabla 3. Resultado de la búsqueda de estudios en clinicaltrials.gov

Search Results

Viewing 1-6 out of 6 studies

Showing results for: **Intensive Care Unit | Other terms: Mechanical Ventilation | music intervention | Study start on or after 01/01/2017**

+ Synonyms of conditions or disease (2)

None Selected

	Study Title	NCT Number	Status	Conditions	Interventions	Sponsor	Study Type
1	Music in Vein in the **Intensive Care Unit**	NCT04291677	Unknown status	• **Mechanical Ventilation**	• Other: intervention musical • Other: Without intervention musical	Juan Carlos Montejo González	Interventional
2	Effects of Music Therapy on Reducing Delirium in Mechanically Ventilated Adults in **Intensive Care Unit**	NCT04065256	Completed	• Critical Illness • **Mechanical Ventilation**	• Other: Personalized music • Other: Personalized music plus earplug	Taipei Medical University	Interventional
3	The Effect of Music on Deliriu m, Pain, Need of Sedation, Anxiety and Vital Parameters	NCT05082623	Unknown status	• Delirium • Pain • Sedation • 3 more	• Other: Music • Other: Earplug	Ege University	Interventional
4	Sensory and Emotional Modulation of Dyspnea Under Artificial **Ventilation** in the **Intensive Care Unit**	NCT04815317	Completed	• Dyspnea	• Other: Auditive stimulation • Other: Sensitive stimulation • Other: Auditory control • 1 more	Association pour le Développement et l'Organisation de la Recherche en Pneumologie et sur le Sommeil	Interventional
5	The Effect of Music Therapy in COVID-19 Patients Given Prone Position	NCT05038514	Completed	• Music Therapy • Anxiety • Respiratory Distress Syndrome • 2 more	• Other: music therapy	Kutahya Health Sciences University	Interventional
6	Music for Anxiety in Critically Ill Patients	NCT04796389	Completed	• Anxiety	• Other: Music	Erasmus Medical Center	Interventional

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La intervención musical es una herramienta no farmacológica útil para los pacientes adultos con ventilación mecánica ingresados en UCI. Su implementación reduce el uso y las dosis de sedantes y disminuye el estrés.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo primario

Analizar si la ***implementación de interpretaciones musicales en directo*** puede ser una ***intervención no farmacológica eficaz*** como parte del tratamiento de ***los pacientes tratados con ventilación mecánica*** ingresados en una UCI de adultos de un Hospital de alta Complejidad.

2.2.2. Objetivos secundarios

- **Evaluar** si la ***implementación de interpretaciones musicales en directo*** en los pacientes adultos tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en una UCI:
    - ***Modifica las variables hemodinámicas****: presión arterial (sistólica, diastólica, media) y frecuencia cardíaca.*
    - ***Reduce los requerimientos de drogas vasoactivas e hipotensores***.
    - ***Influye en variables respiratorias:*** *frecuencia respiratoria y saturación arterial de oxígeno*.
- **Analizar** los efectos de las interpretaciones musicales en directo sobre los ***requerimientos de sedación y relajación*** en los pacientes tratados con ventilación mecánica en UCI.
- **Analizar** los ***efectos de la interpretación musical en directo sobre la ansiedad y el dolor*** en pacientes adultos con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI.
- **Evaluar** si la ***implementación precoz de las interpretaciones musicales en directo*** en los pacientes adultos tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI ***disminuye el tiempo de ventilación mecánica***.
- **Valorar** la ***duración del efecto de las interpretaciones musicales en directo*** en los pacientes adultos tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI.
- **Analizar** la presencia o no de un ***efecto acumulativo de las interpretaciones musicales en directo*** en los pacientes adultos tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI.
- **Analizar** el ***grado de satisfacción de los profesionales*** que trabajan en la UCI con la ***implementación de la música en directo***.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre.

3.1. Centro de estudio

El Hospital Universitario 12 de Octubre es un complejo hospitalario de alta complejidad. Es el centro sanitario especializado de referencia para la zona sur de Madrid, otros distritos de la región y otras Comunidades Autónomas.

Su actividad investigadora tiene una larga tradición de prestigio que se culminó con la creación del Instituto de Investigación Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, el 15 de diciembre de 2009 por convenio firmado por las siguientes entidades, el Servicio Madrileño de Salud, la Universidad Complutense de Madrid, la Universidad Autónoma de Madrid, la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Doce de Octubre y la Agencia "Pedro Laín Entralgo" de Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid. Posteriormente, en 2015 se incorporaron el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) y la Universidad Europea. El Instituto se concibe como una estructura funcional de investigación biomédica multidisciplinar y traslacional orientada a la investigación básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud.

En el periodo del estudio, el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre estaba configurado en cuatro secciones y una Unidad de Cuidados Intermedios de uso común. Cada sección se formula como una Unidad Asistencial que atiende a una determinada patología, y está físicamente separada de las demás, contando con recursos humanos y materiales propios:

- *Sección Polivalente*. Situada en la segunda planta del Edificio General, dispone de 14 camas. Se ocupa de la asistencia de los pacientes críticos con patología médica y quirúrgica, incluidos los postoperatorios de trasplante de órgano sólido de hígado, hígado-riñón, páncreas y multivisceral.
- *Sección Intensiva Cardiológica* (MICA). Está localizada en la tercera planta del Edificio General y dispone de 13 camas. Comparte espacio físico y recursos materiales y de enfermería con la Unidad Coronaria de Cardiología. Se ocupa de la atención a los pacientes cardiológicos agudos más graves y de la atención postoperatoria de los pacientes que han sido sometidos a cirugía cardiaca y de los que han recibido un trasplante cardiaco.
- *Sección de Trauma y Emergencias* (UCITE). Se localiza en el edificio de Urgencias, en la primera planta y dispone de 8 camas. Atiende fundamentalmente a los pacientes que han sufrido trauma grave. Además, atiende el Box Vital y los pacientes con trauma potencialmente grave en el área de la Urgencia.

- *Unidad de Cuidados Intermedios*. Está localizada en la segunda planta del edificio General, junto a la Unidad Polivalente. Cuenta con 3 camas en habitáculos independientes. Se ocupa de pacientes críticos que no precisan grandes niveles de monitorización. Recibe pacientes tras una estancia prolongada en UCI o en pacientes de poca estancia como transición al alta a la hospitalización convencional.
- *Unidad Funcional de Prevención y Control de Infección del Servicio de Medicina Intensiva*. Se caracteriza por su transversalidad entre todas las unidades de cuidados intensivos asistenciales. Engloba un área de la medicina "la infección" en todas sus vertientes Prevención/Control/Optimización que está involucrada en todas las áreas especializadas. Las diferentes estrategias que abordan todos los aspectos relacionados con la infección son aplicables a cualquier tipo de patología y enfermo ingresado en el SMI.

Todas las secciones de Medicina Intensiva disponen de una estructura arquitectónica abierta con poca disponibilidad de habitaciones individuales (dos en MICA y una en la UCI Polivalente) siendo imposible proporcionar el ambiente de intimidad que deberían disponer los pacientes y sus familiares.

En el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre ingresaron en los años 2014-2015 una media de 1.300 pacientes/año. La necesidad de vía aérea artificial y ventilación mecánica media fue de 950 pacientes/año. El porcentaje de pacientes tratados con ventilación mecánica está por encima del 60%, existiendo diferencias entre las diferentes secciones en función del tipo de pacientes.

3.2. "Música en Vena" y "Músicos Internos residentes"

"Música en Vena" (MeV) es una asociación sin ánimo de lucro dedicada a la mejora de las estancias hospitalarias de los pacientes, los familiares y el personal sanitario a través de la música en directo. Su vocación es la de contribuir a mejorar la sociedad a través de la música impulsando su función como herramienta de acción social, fomentando la investigación de los efectos de la música en directo en los pacientes, creando nuevas audiencias, nuevos espacios y circuitos para la música en directo de calidad, así como generando oportunidades de actividad y futuro empleo para los músicos. El programa de Músicos Internos Residentes "M.I.R." tuvo su origen en MeV, desde 2019 este proyecto pasó a ser desarrollado, difundido e implementado por la "Fundación Cultura en Vena" creada por el mismo equipo humano como una organización sin ánimo de lucro con personalidad propia y el objetivo de mejorar la vida de las personas, incluso en sus momentos más difíciles llevando la cultura a espacios donde habitualmente no llega, como centros sanitarios y comunidades rurales en riesgo de despoblación. La "Fundación Cultura en Vena" actúa como un puente que facilite la colaboración del sector privado, las administraciones sanitarias regionales y los gestores sanitarios para asegurar que las artes sean reconocidas y utilizadas como herramientas

de apoyo a la humanización y al bienestar. El lema de la Fundación Cultura en Vena es "la cultura beneficia seriamente la salud". En Diciembre de 2023, cinco de los programas de Cultura en Vena se incluyeron en el proyecto puesto en marcha por la Comisión Europea "*Culture For Health*".[112]

El director de Arts & Health en la OMS, Christopher Bailey, prologó el "*Manifiesto Cultura y Salud*. Un llamamiento a integrar las artes en la salud pública" en noviembre de 2024 en el que reconoce el liderazgo de la Fundación Cultura en Vena en el ámbito de integración de las prácticas artísticas en los sistemas de salud. "Este manifiesto es una propuesta visionaria que, apoyada por políticas adecuadas y financiación pública y privada, permitirá que las artes se consoliden como un pilar esencial en la sanidad, beneficiando a pacientes, personal sanitario y la sociedad en su conjunto". [112]

Los músicos que participaron en las intervenciones musicales fueron seleccionados y contratados por la "*Fundación Cultura en Vena*". El concepto de "Músico Interno Residente" es un músico profesional de alto nivel integrado perfectamente en la plantilla del hospital para realizar intervenciones musicales a pie de cama. Sus microconciertos se dirigen a pacientes concretos, que reúnen los criterios marcados por cada servicio hospitalario y son susceptibles de mejorar su bienestar gracias a la música en directo. Durante el proyecto de Músicos Internos Residentes se contrataron 46 jóvenes músicos profesionales en situación de desempleo seleccionados entre los 582 aspirantes que se presentaron a las audiciones.

La selección de los músicos se llevó a cabo por un Tribunal que incluía a: Marta Espinós (pianista y comisaria musical), Yerko Ivánovic (médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Neurología, pianista y compositor) y Belinda Sánchez Mozo (pianista, titulada Superior de Piano y música de Cámara y Máster en Musicoterapia); además participó un Comité Asesor compuesto por profesionales de la música y la medicina. La selección de los jóvenes músicos se realizó mediante audición musical y entrevista personal. Las aptitudes de los músicos se valoraron en varias esferas, desde la profesional hasta la capacidad de adaptación psicológica a entornos complicados, como son los medios sanitarios en especial la UCI. Desde el punto de vista profesional, se les exigió un alto nivel artístico y musical, técnico, interpretativo, comunicativo y entrega en el escenario. En el ámbito psicológico, se buscó la empatía, la sensibilidad y la capacidad de interacción más allá de lo musical, tanto con el paciente como con los familiares.

El Tribunal y el Comité Asesor también participó en la evaluación de los instrumentos y del repertorio más adecuados al área sanitaria; y en la supervisión del desarrollo del programa. Por ello, establecieron un "vademécum" musical, con estilos musicales sobre los que hay evidencia contrastada y seleccionaron el repertorio específico según los músicos participantes.

Tras un trabajo minucioso, seleccionaron una lista contrastada de más de 280 piezas musicales multigénero, que iban desde el tango hasta el flamenco, con grandes dosis de jazz y música clásica. Las composiciones de Beethoven compartían repertorio con Led Zeppelin, Paco de Lucía o Caetano Veloso.

Los criterios de selección de instrumentos buscaron la mejor adaptación posible al entorno hospitalario, la especialidad médica y la tipología de paciente, la acústica del espacio concreto, etc. Se seleccionaron instrumentos tanto monofónicos como polifónicos. Paralelamente, se valoraron los siguientes parámetros instrumentales específicos:

Timbre: solo se utilizaron instrumentos 100% acústicos, sin ningún componente electrónico ni amplificación. Se dio preferencia a los cordófonos (cuerda pulsada, frotada o percutida) y aerófonos (voz humana, viento-madera).

Tesitura: se dio preferencia a los instrumentos cuya extensión (frecuencia detectable) quedara englobada dentro de la de la voz humana.

Volumen: se dio preferencia a aquellos instrumentos cuyo volumen y potencia medios encajara dentro de los límites de decibelios recomendados en cada área del hospital y según la especialidad médica.

3.3. Fase piloto del estudio

El Dr. Montejo González, jefe de Servicio de Medicina Intensiva, en el momento de desarrollo del estudio, convocó y difundió en varias reuniones para todo el personal el proyecto "Música en Vena en la UCI" "Programa M.I.R. (Músicos Internos Residentes)" desde septiembre de 2016. El inicio de la fase piloto del Proyecto fue el 14 de noviembre de 2016, se realizaron breves conciertos en cada una de las secciones del Servicio de Medicina Intensiva.

Posteriormente, el 15 de diciembre de 2016, el Dr. Montejo González se reunió con la asociación MeV y con los músicos del programa M.I.R. para analizar los problemas surgidos durante la fase piloto y mejorar la coordinación del Proyecto.

En la ***primera fase***, se intentó detectar los posibles problemas relacionados con la puesta en marcha de este y la opinión de los pacientes, familiares y personal de la UCI. Se ***efectuaron entrevistas directas*** con los ***pacientes conscientes, familiares y personal de la UCI*** en las cuales transmitían su opinión respecto a la puesta en marcha de las sesiones de música en directo en la UCI; las interferencias en el trabajo diario, en las relaciones con los pacientes y los familiares y el efecto que percibían tanto en los pacientes como en todo el personal que pudiera estar en la UCI en ese momento. ***Como resultado de las entrevistas*** realizadas ***no se apreciaron problemas relacionados con la presencia de los M.I.R en las UCI ni con las interpretaciones musicales.***

La ***valoración*** de los ***pacientes***, sus ***familiares*** y el ***personal de las UCI*** sobre las ***intervenciones musicales fue muy positiva***. Incluso en situaciones en las cuales la familia estaba viviendo el trámite final de la vida de su familiar, escuchar música en esos momentos les proporcionaba un ambiente reconfortante, sintiendo una paz interior que agradecían. Concluido el periodo de adaptación se inició la inclusión de pacientes en el proyecto el día 1 de febrero de 2017.

3.4. Tamaño muestral

Entre los años 2014 y 2015, el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre atendió en promedio 1.300 pacientes por año, de los cuales 950 requirieron soporte de vía aérea artificial y ventilación mecánica. Para calcular el tamaño muestral de una población finita, se estableció un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%, resultando en una muestra de 246 pacientes.

La fórmula para calcular el tamaño de la muestra proporcional en una población finita es:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(E^2 \cdot (N-1)) + (Z^2 \cdot p \cdot (1-p))}$$

Donde:

- ***n***= Tamaño de la muestra
- ***N***= Tamaño de la población
- ***Z***= Valor de Z correspondiente al nivel de confianza (para un 95% de confianza, Z= 1,96)
- ***p*** = proporción estimada de la población que tiene la característica de interés (73% en nuestro caso)
- ***E***= Margen de error deseado (5% de margen de error, **E**=0,05)

3.5. Periodo de estudio

El periodo de estudio fue de cuatro años, desde el 1 de febrero de 2017 hasta el 28 de febrero de 2020. El estudio terminó de forma anticipada dada la imposibilidad de reclutar pacientes tras la declaración de la pandemia causada por SARS-COV2 en marzo de 2020.

3.6. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes adultos ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre con requerimientos de ventilación

mecánica prevista superior a 48 horas y en los que se implementó el protocolo de sedoanalgesia del Servicio de Medicina Intensiva, además de haber firmado su representante legal el consentimiento informado para participar en el estudio.

Se excluyeron a los pacientes moribundos con una supervivencia previsible inferior a 48 horas; aquellos que no estuvieron tratados con ventilación mecánica y los que no fue posible obtener la firma del consentimiento informado para el estudio.

El consentimiento informado se realizó a través de un representante legalmente autorizado del paciente dado que éste no podía consentir en el momento de inclusión. Una vez que el paciente estaba capacitado se confirmó o denegó el consentimiento en cada caso. (Anexo 1)

3.7. Grupos de estudio

Los pacientes se distribuyeron en tres grupos:

- ***Grupo A:*** *Grupo de intervención* en el que se aplicaron las interpretaciones musicales en directo a partir del *primer día de ventilación mecánica invasiva*.
- ***Grupo B:*** *Grupo de intervención* en el que se aplicaron las interpretaciones musicales en directo a partir del *tercer día de ventilación mecánica invasiva*.
- ***Grupo C:*** *Grupo control* que recibió el tratamiento estándar.

La aleatorización se realizó 1:1:1. Los controles se incluyeron durante los periodos estivales en los que no se realizaban intervenciones musicales. La estructura arquitectónica de las diferentes secciones del Servicio de Medicina Intensiva no permitía poder realizar concomitantemente el grupo intervención con el grupo control.

3.8. Tipo de intervención

Tipo de Intervención: Se aplicaron interpretaciones musicales en directo todos los días de la semana por los Músicos Internos Residentes (M.I.R.) seleccionados por la Asociación “MeV” hasta la retirada de ventilación mecánica.

Los M.I.R. realizaban tres intervenciones musicales al día, por tanto, en un mismo día no podía haber más de tres pacientes incluidos. Para asegurar que no hubiera interferencias se intentó que los pacientes estuvieran ubicados en diferentes secciones.

Antes de comenzar la intervención musical se informaba a los M.I.R. de la localización de los pacientes y de la posibilidad de su administración. Previo al inicio de las sesiones se cumplían las normas de higiene y prevención de infecciones mediante higiene de manos, desinfección de los instrumentos y medidas de precaución de contacto (aislamiento) si procedía.

La interpretación musical se inició el primer o el tercer día de ventilación mecánica. Se realizaron sesiones de 30 minutos al día y se promovió la presencia de los familiares /allegados del paciente durante las interpretaciones musicales.

La intervención musical se aplicó durante el reposo, es decir, se aseguraba que no hubiera prevista ninguna manipulación ni estímulo al paciente.

Grupo control: los pacientes asignados al grupo control recibieron el tratamiento habitual. Se registraron las constantes y se extrajeron las analíticas en los mismos horarios que en el grupo de intervención. Durante este periodo se evitó la manipulación y estímulo del paciente.

A todos los pacientes tratados con ventilación mecánica se les aplicó el protocolo de sedoanalgesia del Servicio de Medicina Intensiva. Se aplicaron las escalas de monitorización establecidas en el protocolo:

a. Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID). (Anexo 2)
b. Escala RASS ("*Richmond Agitation Sedation Scale"*). (Anexo 3)
c. Monitorización de sedación con Índice Biespectral (BIS). (Anexo 4)
d. Monitorizar delirio: Escala "*Confusion Assessment Method"* adaptada a la UCI (CAM-ICU). (Anexo 5)

3.9. Variables

Las variables analizadas de cada paciente fueron: sexo; edad; motivo de ingreso en UCI; escalas de gravedad al ingreso en UCI [SAPS II (Anexo 6) / APACHE II (Anexo 7)]; GCS (Anexo 8) ingreso; tipo de vía aérea; modalidad respiratoria; tiempo de ventilación mecánica; tiempo de vía aérea artificial. Tipo de sedoanalgesia en perfusión; dosis diaria de sedoanalgesia; tiempo de sedoanalgesia; requerimientos de bolos extras de sedoanalgesia; dosis total de bolos extras; efectos adversos relacionados con la sedoanalgesia. Nivel de sedación diario; calidad de sedación y grados de calidad de sedación. Necesidad de relajación neuromuscular; dosis diaria de relajación y horas de relajación neuromuscular.

Las variables analizadas a tiempo basal, al finalizar la sesión de interpretaciones musicales en directo, a los 30 minutos, 60 minutos y a las 8 horas de finalizada la intervención fueron: escalas de monitorización; requerimientos de sedoanalgesia total y extra; constantes fisiológicas: frecuencia cardiaca (FC); frecuencia respiratoria (FR); presión arterial sistólica (PAS); presión arterial diastólica (PAD); presión arterial media (PAM); requerimientos de drogas vasoactivas; requerimientos de antihipertensivos; control de glucemia y requerimientos de insulina.

Se realizaron niveles de cortisol y GH a las 9 horas a.m. (basal), previa a la implementación de las interpretaciones musicales en directo, y a los 30 minutos tras finalizar la intervención los días 1, 3, 7 y 10 de estudio.

Excepto las determinaciones de los niveles de cortisol y GH, todas las pruebas, escalas y dinámica de trabajo que se describen en el protocolo, el resto de las

actuaciones son prácticas habituales de control en las secciones del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Además, se analizó la estancia en UCI; estancia hospitalaria; mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.

La calidad de vida al alta hospitalaria se midió mediante tres escalas: escala de Karnofsky (Anexo 9), escala de ECOG (Anexo 10) y escala de Barthel (Anexo 11)

La ***escala de Karnofsky*** consiste en una escala numérica del 0 al 100, para evaluar la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas. Se selecciona la descripción que se ajusta en mayor medida a la situación del paciente. Los valores menores implican un peor estado de salud. Las puntuaciones de 100 a 80 puntos describen a un individuo capaz de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados; las puntuaciones de 50 a 70 puntos describen a un individuo no apto para el trabajo, capaz de vivir en su casa, satisfacer la mayoría de las necesidades siendo necesaria ayuda importante; y las puntuaciones de 40 a 10 describe a un individuo incapaz de satisfacer sus necesidades que necesita asistencia equivalente a la del hospital y su enfermedad puede agravarse rápidamente.[113]

La ***escala ECOG*** valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria. Se diseñó por el "*Eastern Cooperative Oncology Group*" (ECOG) de Estados Unidos y validada por la OMS. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 correspondiendo los valores mayores a un peor estado funcional. La situación funcional según la puntuación es: 0-1 puntos corresponde a un individuo capaz de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados; de 2 a 3 puntos corresponde a un individuo no apto para el trabajo, capaz de vivir en la casa, que puede satisfacer la mayoría de las necesidades y necesita ayuda importante variable; 4 puntos corresponde a un individuo incapaz de satisfacer sus necesidades que necesita asistencia equivalente a la del hospital y su enfermedad puede agravarse rápidamente; y 5 puntos corresponde al fallecimiento.[114]

La ***escala de Barthel*** mide la capacidad de realizar las actividades básicas de la vida diaria, se utiliza ampliamente en la evaluación de pacientes en Servicios de Geriatría y Rehabilitación. La puntuación final es de 0 a 100, siendo 100 la máxima independencia y 0 la máxima dependencia.[115]

3.10. Cuestionario

Se elaboró un cuestionario sobre la percepción y aceptación del personal sanitario y no sanitario de las intervenciones musicales en directo en las tres secciones de Servicio de Medicina Intensiva. El cuestionario se distribuyó a todo el personal sanitario y no sanitario, se cumplimentó de forma anónima los días 28-31 de junio de 2018. (Anexo 12)

La recogida de los datos se realizó mediante un formulario que incluía las variables del estudio y se cumplimentó por una persona que no pertenecía al equipo investigador,

para intentar evitar el sesgo del propio investigador a la hora de recoger los datos a estudiar.

3.11. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron con la media y la desviación estándar y las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se expresaron mediante la mediana (p50) y el rango intercuartil (p25-p75). Para comprobar la distribución de normalidad se empleó el test de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos (número de casos) y en frecuencias relativas (porcentaje).

La comparación de los tres grupos de aleatorización con las variables cuantitativas se usó la prueba de la ANOVA o prueba no paramétrica de Krustal-Wallis, según la distribución de normalidad. Para las variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado (X2) o test exacto de Fisher cuando el número de sujetos analizados fue menor de 5 para varias de las categorías. Se realizó un ajuste por Bonferroni de los valores p cuando se hacían comparaciones de dos grupos.

En la comparación de casos y controles se utilizó la prueba de la T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, test de chi-cuadrado (X^2) o test exacto de Fisher, según la naturaleza de las variables.

La evolución de la condición de los pacientes a lo largo del tiempo en los diferentes intervenciones y días se utilizó un modelo de medidas repetidas y el paciente como un factor aleatorio. De esta forma, se reduce la variabilidad que proviene de diferencias individuales entre los pacientes (es decir, compara a cada paciente consigo mismo, se asume que la variabilidad entre los pacientes es aleatoria y no sistemática).

Los modelos de medidas repetidas utilizados son modelos mixtos, donde incorporamos tanto efectos fijos como aleatorios. En este caso, los efectos aleatorios modelan las diferencias entre pacientes (es decir, la heterogeneidad), mientras que los efectos fijos modelan los efectos de las variables de interés (día, momento y grupos de aletorización, además de alguna otra covariable relevante). Sus resultados se reflejaron con coeficientes de regresión, OR o RR justo con su Intervalo de confianza al 95%.

El programa estadístico que se utilizó fue Stata para Windows versión 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.). Todos los análisis utilizaron un nivel alfa de significación estadística del 5% para un valor p a dos colas o bilateral, o una significación estadística de $p<0,0167$, en el caso de multinivel.

3.12. Investigación

Los investigadores principales del Proyecto "Música en vena en la UCI" son el Dr. Juan Carlos Montejo González y la Dra. Mercedes Catalán González. Se contó con la colaboración para el proyecto de todo el personal del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Para la realización de este proyecto se solicitó y se obtuvo el consentimiento del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre el 31 de mayo de 2016, así como el consentimiento escrito por parte de los familiares y la confirmación de los pacientes para la inclusión en el estudio.

En todo momento se respetó el anonimato y la confidencialidad de los datos, según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (B.O.E. 298 de 14/12/1999) y de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (B.O.E. 294 de 06/12/2018).

El protocolo de estudio se registró en ClinicalTrials.gov con el número de identificación NCT04291677.

Durante la investigación se han presentado comunicaciones a Congresos Nacionales y se ha publicado una revisión en la revista electrónica REMI. (Anexo 13)

3.13. Agradecimientos, acuerdos institucionales, entidades financiadoras proyecto M.I.R.

3.13.1. Agradecimientos

CULTURA EN VENA

3.13.2. Acuerdos institucionales

SaludMadrid
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID
SaludMadrid Hospital Universitario 12 de Octubre Comunidad de Madrid

3.13.3. Entidades financiadoras

El Proyecto M.I.R., implementado en el Hospital 12 de Octubre, ha sido posible gracias a la financiación de la Fundación Daniel y Nina Carasso, "*The Edmond de Rothschild Foundations"* y Fundación Reale Seguros, con la colaboración de la Fundación Sociedad General de Autores y Editores (SGAE), Sociedad de Artistas Intérpretes o Ejecutantes de España (AIE), así como Hinves Pianos.

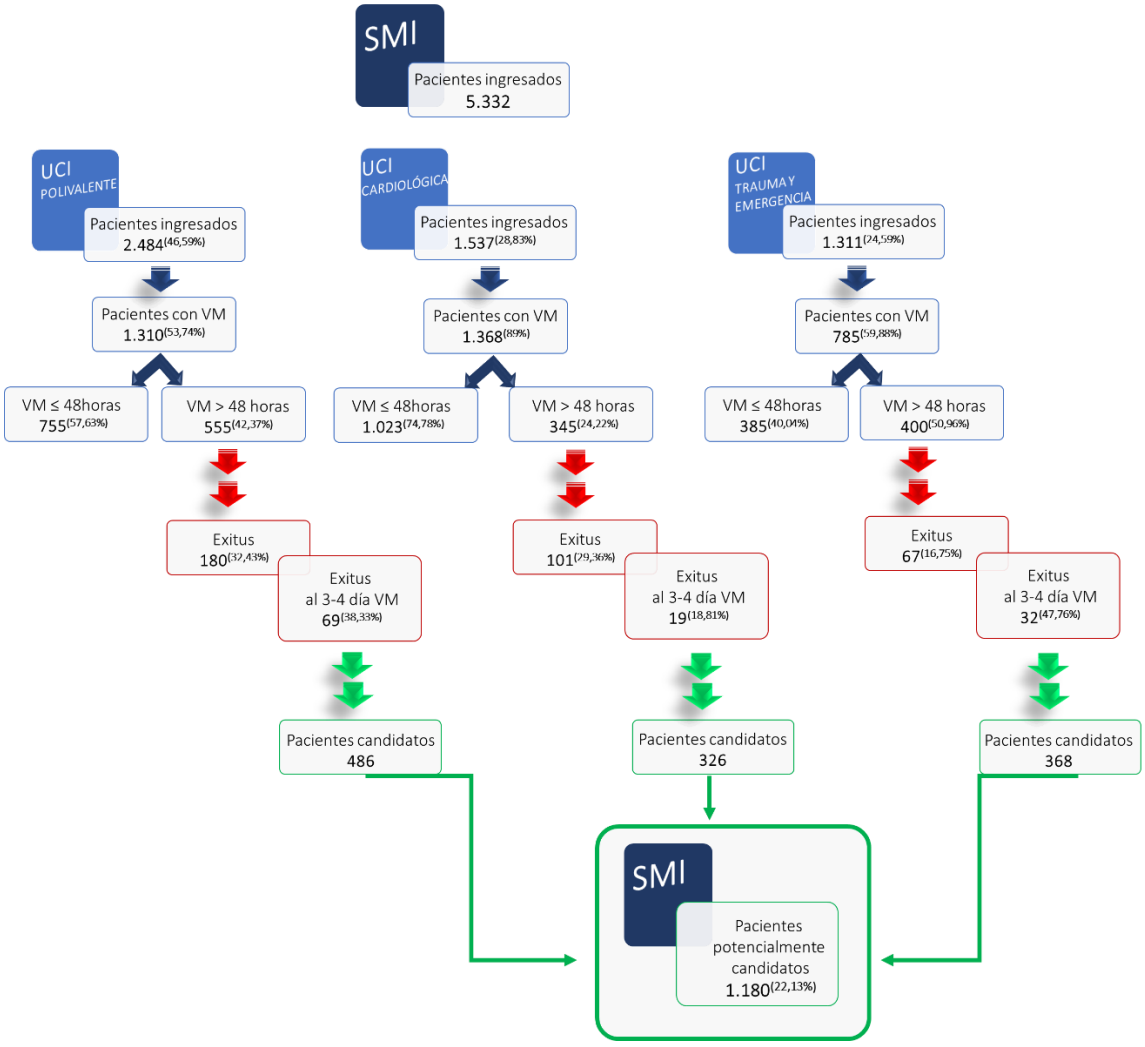
La gestión de la financiación correspondió a la "Fundación Cultura en Vena".

4. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo

Durante el periodo de estudio ingresaron en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre 5.332 pacientes, el 46,59% en la UCI Polivalente, 28,83% en la UCI Cardiológica y el 24,59% en la UCI de Trauma y Emergencias. El 64,5% de los pacientes eran varones. Fueron tratados con ventilación mecánica (VM) 3.463 pacientes (64,95%), 2.163 de ellos con una duración de ventilación mecánica hasta 48 horas (40,57% de los ingresos y 62,46% de los tratados con VM) y 1.300 durante más de 48 horas (24,38% de los ingresos y 37,54% de los tratados con VM). Fallecieron 781 pacientes (mortalidad 14,7%). La mortalidad de los pacientes con VM hasta 48 horas fue del 16,1% (348 pacientes). La mortalidad de los pacientes con tratados con VM más de 48 horas al tercer y cuarto día fue del 24,48%. (Figura 8)

Figura 8. Distribución de pacientes ingresados durante el periodo de estudio en el Servicio de Medicina Intensiva, en función del tipo de UCI.



Leyenda: SMI= Servicio de Medicina Intensiva; UCI= Unidad de cuidados intensivos; VM= Ventilación mecánica

La tabla 4 muestra las características de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva durante el periodo de estudio en función de las diferentes UCI.

Tabla 4. Distribución de pacientes ingresados durante el periodo de estudio en el Servicio de Medicina Intensiva, en función del tipo de UCI.

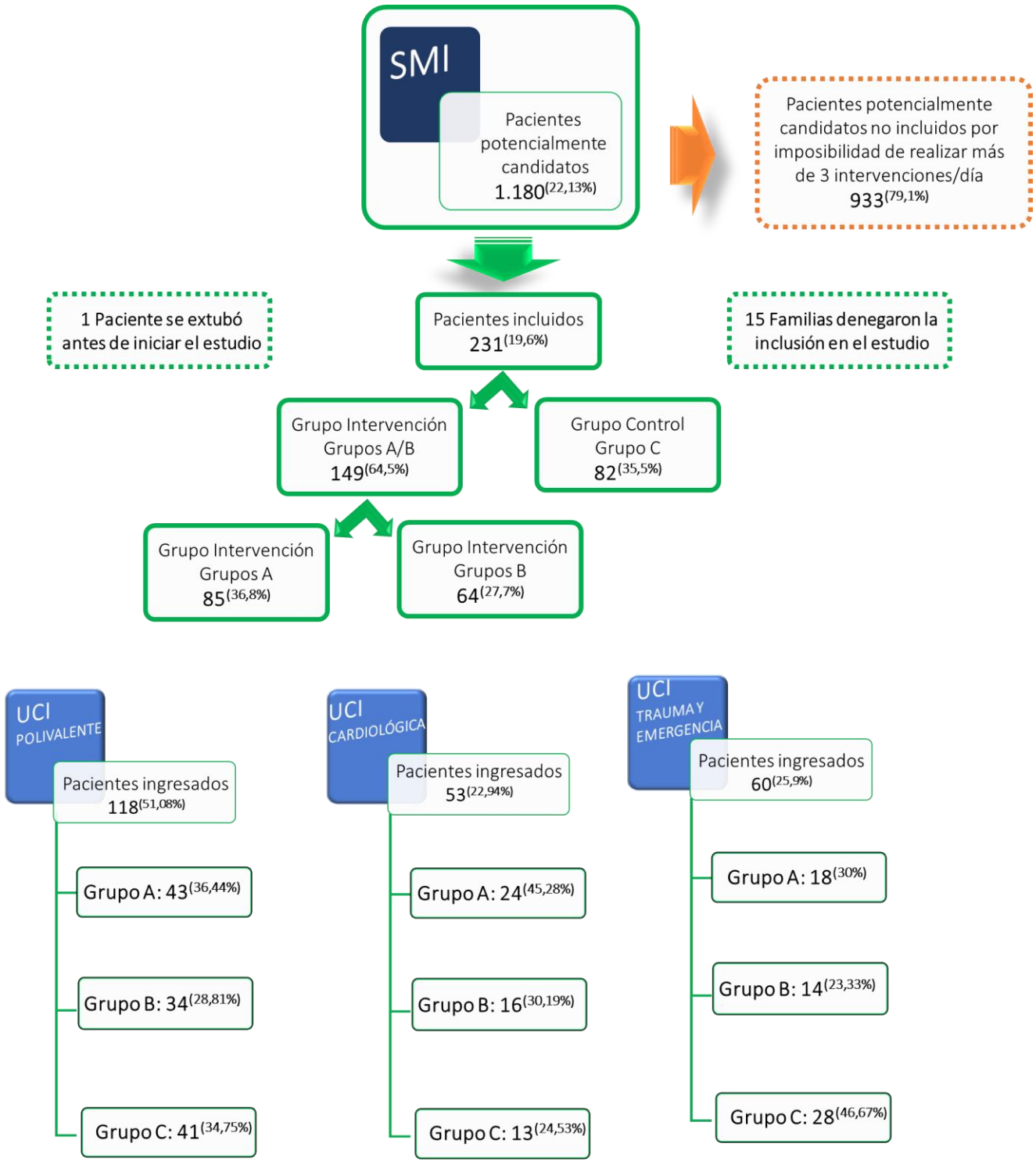
	UCI Polivalente	UCI Cardiológica	UCI de Trauma y Emergencias
Nº Pacientes ingresados (%)	2.484 (46,59%)	1.537 (28,83%)	1.311 (24,59%)
Edad media (años)	56,09±16,49 (15-91)	64,21±14,17 (16-91)	46,56±18,84 (16-99)
Hombres n (%)	1.507 (60,67%)	956 (62,2%)	974 (74,29%)
APACHE II	16,46±8,58 (0-56)	13,51±6,73 (0-64)	13,5±10,41 (0-58)
SAPS II	38,47±17,96 (0-124)	31,2±15,47 (6-107)	34,65±21,10 (0-123)
Estancia media (días) (Rango)	6,28±7,27 (1-67)	8,33±10,45 (1-89)	6,55±9,69 (1-178)
Nº Exitus (%)	434 (17,61%)	169 (11,25%)	178 (13,84%)
Nº Pacientes con VM	1.310 (51,74%)	1.368 (98%)	785 (59,88%)
Nº Pacientes con VM ≤48 h	755 (57,63%)	1.023 (74,78%)	385 (49,04%)
Nº Pacientes con VM >48 h	555 (42,37%)	345 (24,22%)	400 (50,96%)
Nº Pacientes con VM 3-4 días	180 (13,74%)	101 (7,38%)	68 (8,66%)
Nº Exitus en pacientes con >48 h VM	180 (32,45%)	101 (29,28%)	67 (16,75%)
Nº Exitus en pacientes con VM 3-4 días	69 (38,33%)	19 (18,81%)	32 (47,06%)

Leyenda: UCI0 Unidad de cuidados intensivos; APACHE II= "*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*"; SAPS II= "*Simplified Acute Physiology Score*"; Nº= Número; (%) = Porcentaje; VM= Ventilación mecánica; h= horas.

Durante el periodo de estudio se incluyeron 231 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 118 ingresaron en la UCI Polivalente, 53 en la UCI de Cuidados Cardiológicos (MICA) y 60 en la UCI de Trauma y Emergencias (UCITE). Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de intervención musical en los grupos A y B (casos) y en el grupo C sin intervención musical (controles). Se incluyeron con intención de tratar 149 casos y 82 controles. Un paciente del grupo B no recibió intervención musical por retirada de VM antes de la intervención musical. La distribución de los pacientes en las unidades del Servicio de Medicina Intensiva y por grupo de aleatorización se muestra en la figura 9. Denegaron la inclusión en el estudio 15 familias.

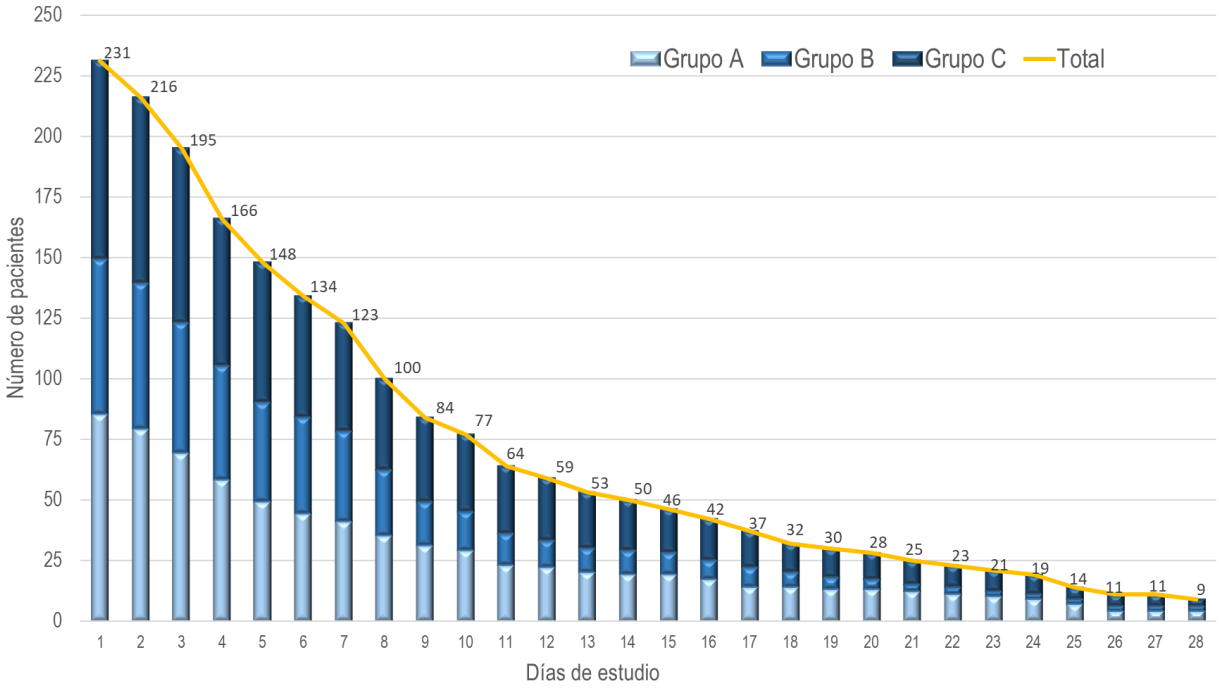
Debido a la estructura arquitectónica de las diferentes UCI del Servicio de Medicina Intensiva y al diseño del estudio fue imposible realizar más de 3 intervenciones diarias, lo que supuso no poder aleatorizar a 933 pacientes que fueron candidatos por los criterios de inclusión. (Figura 9)

Figura 9. La distribución de los pacientes en las unidades del Servicio de Medicina Intensiva y por grupo de aleatorización.



La figura 10 muestra la distribución de pacientes incluidos en cada grupo en función del día de estudio.

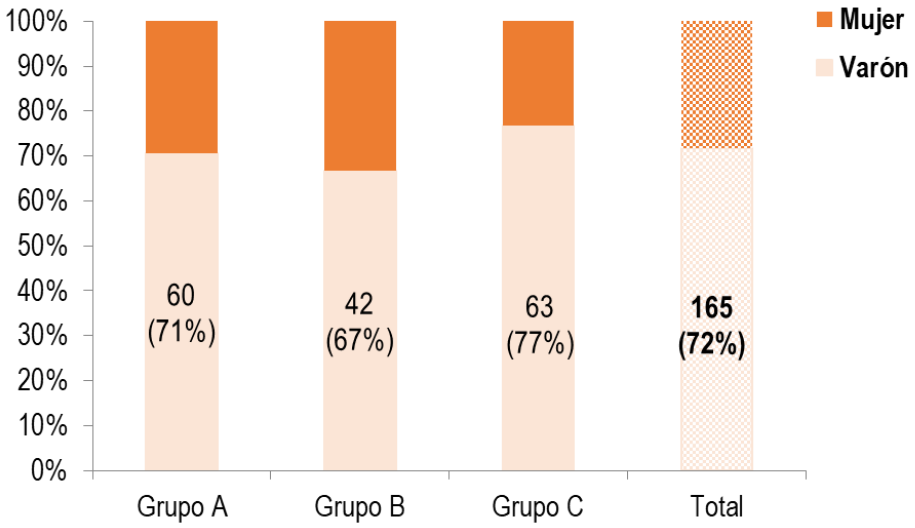
Figura 10. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función del día de estudio.



Nº Pacientes \Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Total	*231*	*216*	*195*	*166*	*148*	*134*	*123*	*100*	*84*	*77*	*64*	*59*	*53*	*50*	*46*	*42*	*37*	*32*	*30*	*28*	*25*	*23*	*21*	*19*	*14*	*11*	*11*	*9*
Grupo A	85	79	69	58	49	44	41	35	31	29	23	22	20	19	19	17	14	14	13	13	12	11	10	9	7	4	4	4
Grupo B	64	60	54	47	41	40	37	27	18	16	13	11	10	10	9	8	8	6	5	4	3	3	2	2	2	2	2	2
Grupo C	82	77	72	61	58	50	45	38	35	32	28	26	23	21	18	17	15	12	12	11	10	9	9	8	5	5	5	3

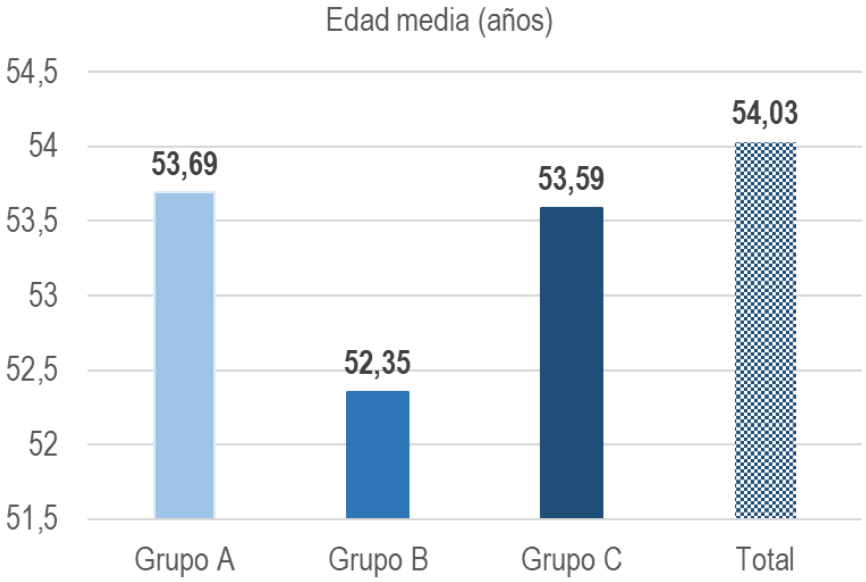
Los grupos de estudio fueron homogéneos en cuanto a las variables demográficas. La mayoría de los pacientes incluidos fueron varones que representan el 71,74% del total sin que existan diferencias en los grupos de estudio (Figura 11).

Figura 11. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función del sexo.



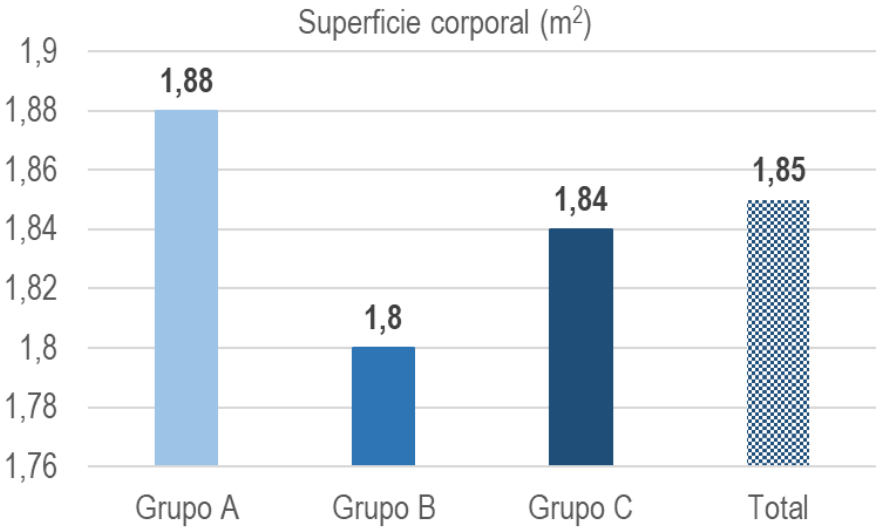
La edad media fue de 54,03 ± 15,46 años en el total de pacientes siendo ligeramente más jóvenes los pacientes incluidos en el grupo intervención B (Figura 12).

Figura 12. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función de la edad media.



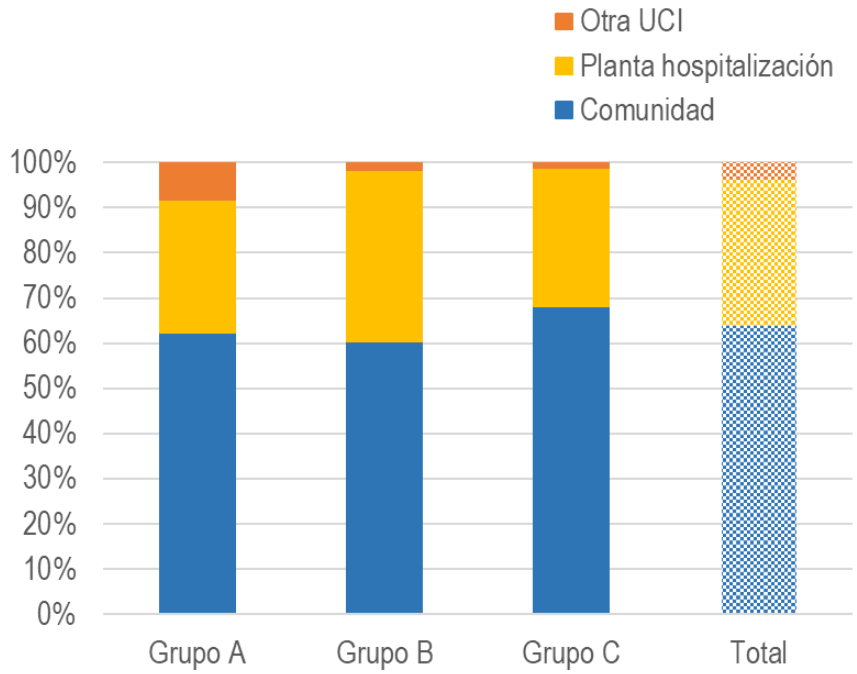
La superficie corporal media de todos los grupos fue 18,5 m^2. Hubo diferencias entre los grupos A y B porque el peso medio de los pacientes incluidos en el grupo A fue mayor que los del grupo B (80 Kg vs 70 Kg) (*p 0,045*). (Figura 13)

Figura 13. Distribución de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total en función de la superficie corporal.



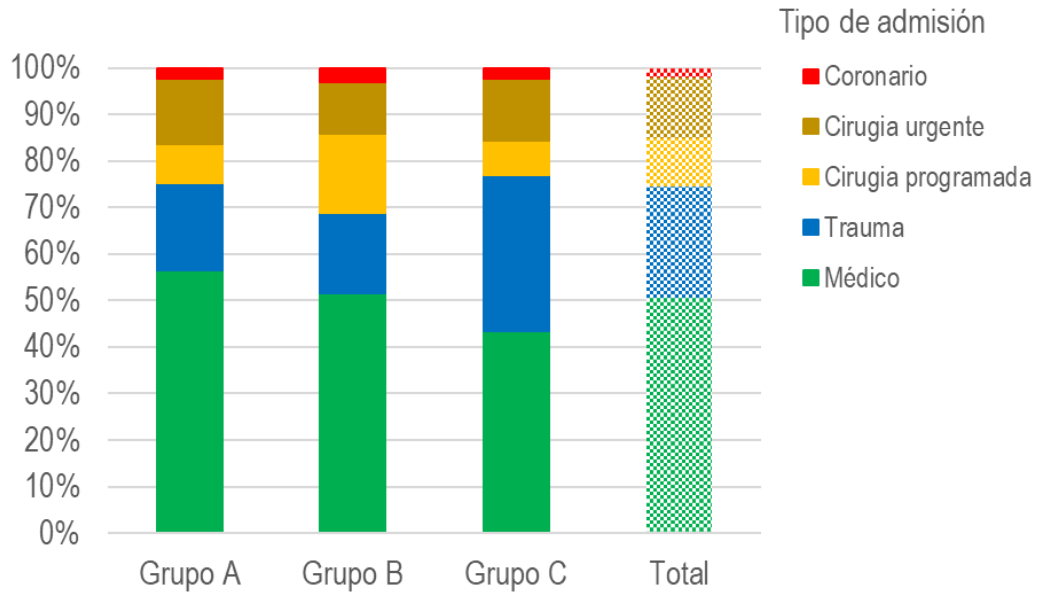
El origen de los pacientes fue predominantemente de la comunidad en un 63,91%, seguidos de la planta de hospitalización un 32,17%; el menor porcentaje provenía de traslados de otras UCI, 3,91%. No hubo diferencias significativas entre los grupos. (Figura 14)

Figura 14. Origen de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total.



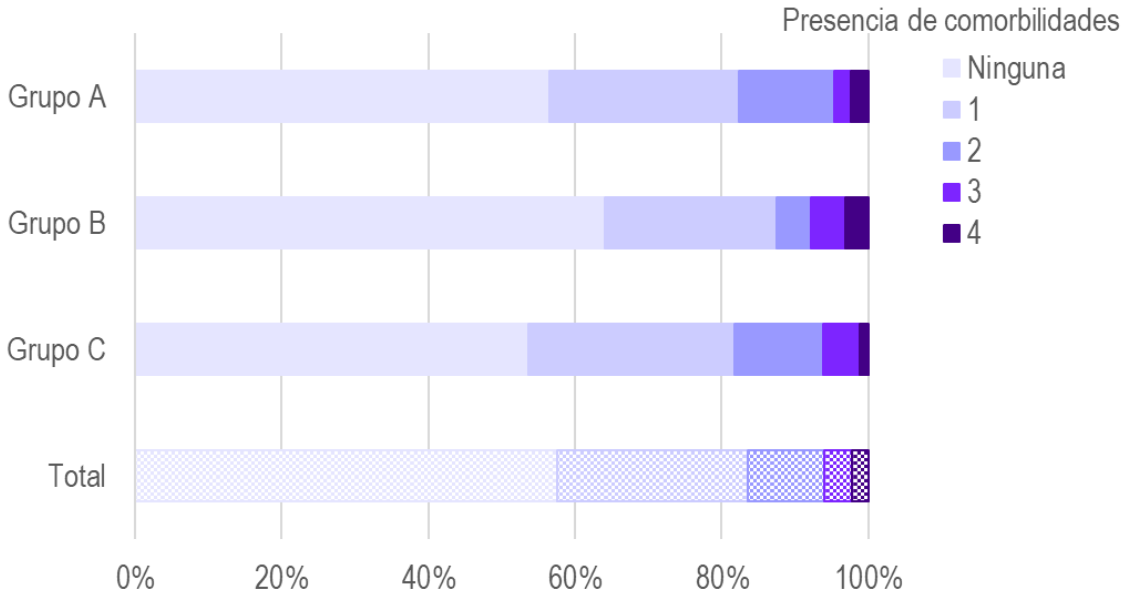
El tipo de admisión más frecuente fue de causa médica en todos los grupos con una media de 50,66% seguido de la causa traumática (21,83%). La cirugía urgente fue más frecuente en los grupos A y C respecto a la programada (más frecuente en el grupo B) sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Figura 15)

Figura 15. Tipo de admisión de los pacientes incluidos por grupos de estudio y en el total.



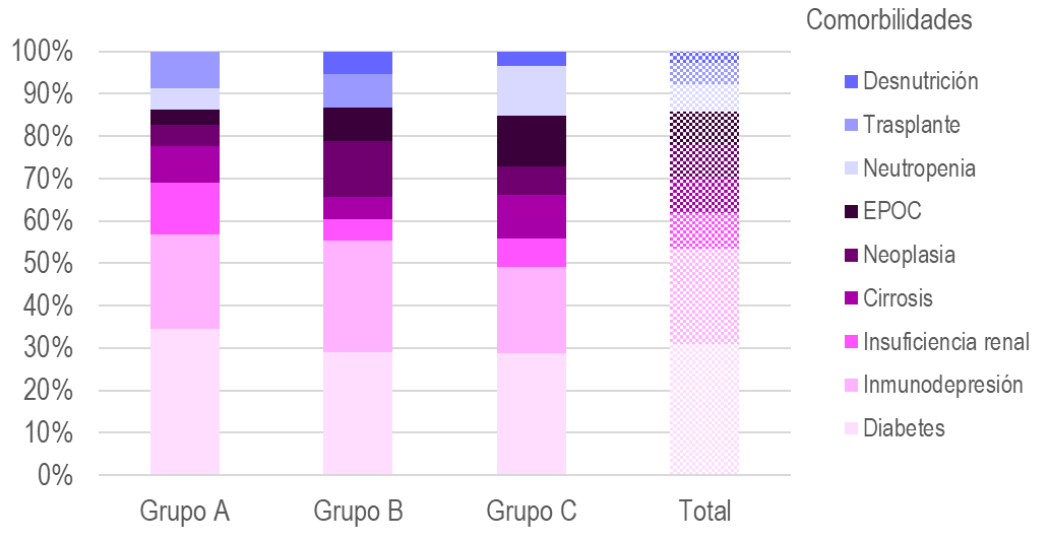
Las comorbilidades estuvieron presentes en el 43,29% de los pacientes incluidos. En el grupo B las comorbilidades fueron menos frecuentes 36,92%, sin significación estadística. La figura 16 muestra el número de comorbilidades en cada grupo.

Figura 16. Presencia y número de comorbilidades en los grupos de estudio y en el total de pacientes incluidos.



Las comorbilidades más presentes fueron la diabetes y la inmunodepresión en todos los grupos. (Figura 17)

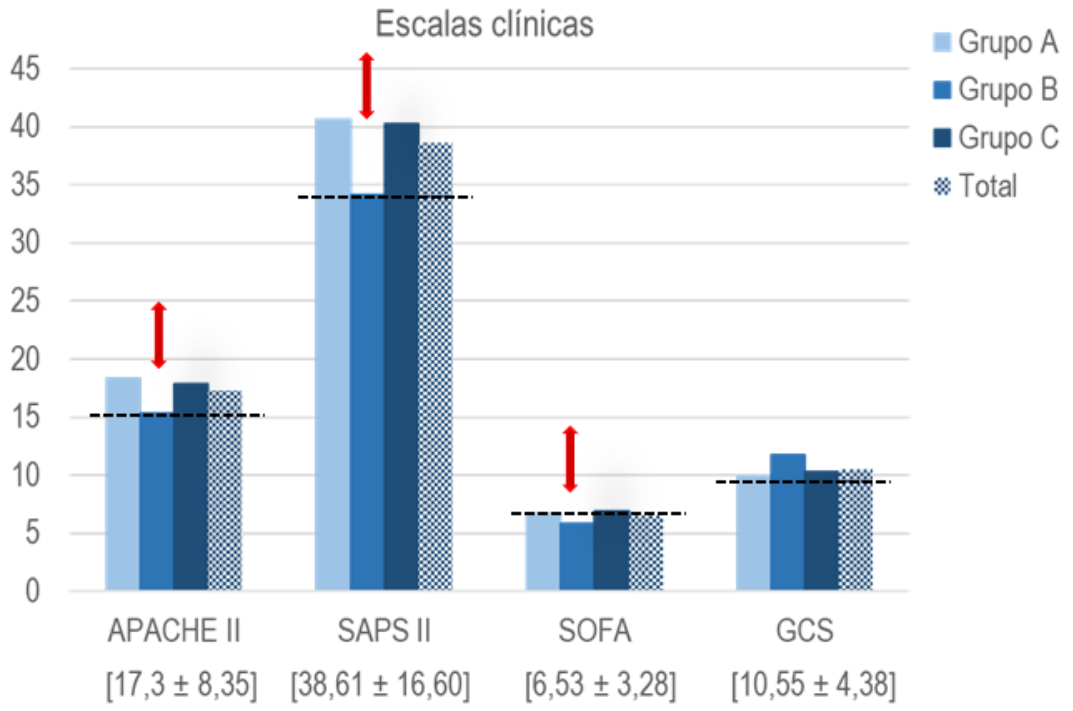
Figura 17. Tipo de comorbilidades en los grupos de estudio y en el total de pacientes incluidos.



La puntuación media obtenida en la escala de gravedad APACHE II fue de 17,3 ± 8,35, la puntuación en la escala SAPS II fue 38,61 ± 16,60 y la puntuación de SOFA fue 6,53 ± 3,28. El nivel de conciencia medio medido con la escala GCS fue 10,55 ± 4,38.

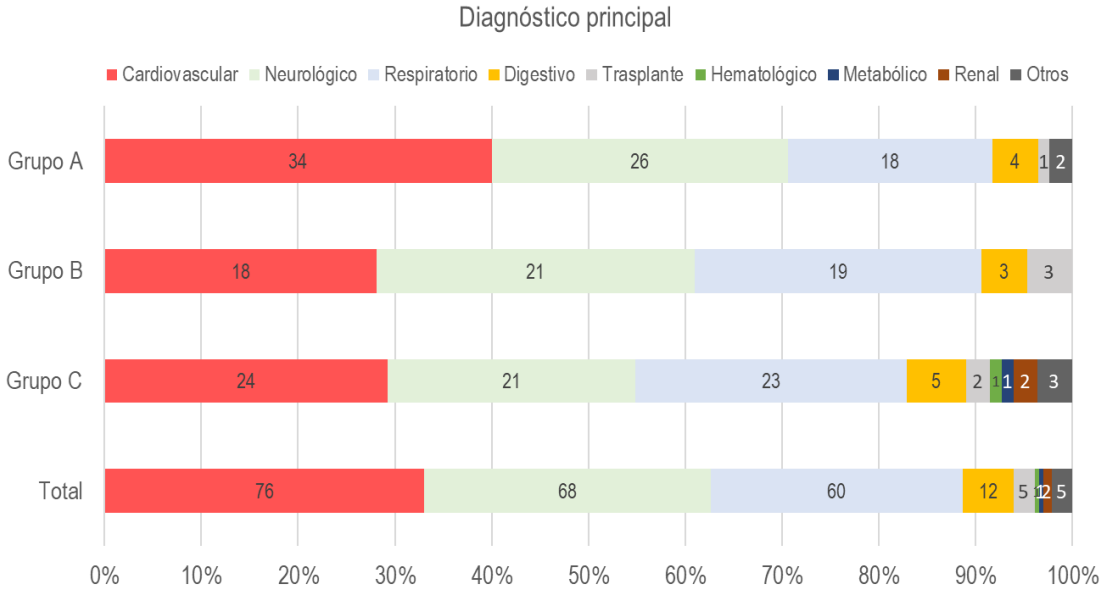
El ***grupo B*** tuvo una puntuación menor en las escalas de gravedad y mayor en el GCS que los ***grupos A*** y ***C.*** La puntuación de la escala APACHE II en el grupo A fue mayor que la del grupo B (*p 0,022*) y la del grupo B menor que la del grupo C (*p 0,011*). La puntuación en la escala SAPS II fue menor en el grupo B respecto el resto de los grupos (*p 0,008*). No hubo diferencias en las puntuaciones de SOFA y GCS. (Figura 18)

Figura 18. Puntuaciones en escalas clínicas de los pacientes incluidos en función de los grupos y del total.



Los ***diagnósticos principales de ingreso*** de los pacientes incluidos se clasificaron en grupos diagnósticos para facilitar su análisis, los diagnósticos más frecuentes de forma global fueron los cardiovasculares (32,9%), neurológicos (29,44%), respiratorios (25,97%), digestivos (5,19%), trasplantes (2,16%) y otros (2,16%). Los diagnósticos de ingreso menos frecuentes fueron los renales (0,87%), metabólicos (0,43%) y hematológico (0,43%). En el ***grupo A*** los diagnósticos por orden frecuencia fueron cardiovascular (40%), neurológico (30,59%), respiratorio (21,18%), digestivo (4,71%), otros (2,35%) y trasplante (1,18%). Los diagnósticos principales del ***grupo B*** fueron neurológico (32,81%), respiratorio (29,69%), cardiovascular (18,13%), digestivo (4,69 y trasplante (4,69%). El orden de los diagnósticos del ***grupo C*** fue cardiovascular (29,27%), respiratorio (28,05%), neurológico (25,61%), digestivo (6,1%), otros (3,66%), trasplante (2,44%), renal (2,44%), hematológico (1,22%) y metabólico (1,22%). (Figura 19)

Figura 19. Diagnósticos principales de los pacientes incluidos en función de los grupos y del total.



En la tabla 5 se desglosan los diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio en cada grupo y en el total.

Tabla 5. Diagnósticos desglosados de los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos y del total.

Diagnósticos	Grupo A	Grupo B	Grupo C	*Total*
Cardiovascular				
Paro cardiorrespiratorio	14	3	7	24
Tromboendarterectomía	5	4	4	13
Disección aórtica A		2	1	3
Disección aórtica B	1			1
Endocarditis	1	1	1	3
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	1		4
Cirugía valvular y coronaria	1	4	1	6
Shock séptico	9	2	7	18
Shock hipovolémico		1	2	3
Taponamiento cardiaco			1	1
Digestivo				
Pancreatitis	1	2	1	4
Hemorragia digestiva	1	1		2
Resección intestinal	1			1
Trauma abdominal y pélvico	1			1
Hepatitis			2	2
Otros			2	2
Hematológico			1	1
Metabólico				
Diselectrolitemia			1	1
Renal				
Fracaso renal agudo			2	2

Diagnósticos	Grupo A	Grupo B	Grupo C	*Total*
Respiratorio				
Neumonía	10	10	9	29
Insuficiencia respiratoria aguda SDRA	3	3	2	8
Insuficiencia respiratoria reagudizada EPOC	1		2	3
Asma	1	2		3
Tromboembolia pulmonar	1		1	2
Trauma torácico		4	9	13
Insuficiencia respiratoria de otras causas	2			2
Neurológico				
Accidente vascular cerebral	7	4	2	13
Coma estructural no tóxico	3	2		5
Encefalopatía adquirida	1			1
Intoxicación farmacológica	1	2		3
Meningitis, encefalitis	2	2		4
TCE moderado-severo y trauma	10	7	14	31
Trauma raquimedular	1	1	1	3
Convulsiones		1	1	2
Otros SNC	1	2	3	6
Trasplante				
Cardiaco	1	2		3
Hepático		1	2	2
Otros Politraumatizados no TCE	2		3	5

Se registraron los factores de riesgo extrínseco para el desarrollo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) durante el ingreso en la UCI, estuvieron presentes en el 66,23% del total de los pacientes incluidos. Más del 50% de los pacientes tuvieron 1 o 2 factores de riesgo durante su estancia. Los más frecuentes fueron el uso de nutrición parenteral y la cirugía urgente que representan en conjunto más del 60% de los factores de riesgo No hubo diferencias estadísticamente significativas. (Figuras 20-21)

Figura 20. Presencia de factores de riesgo IRAS en los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos y del total.

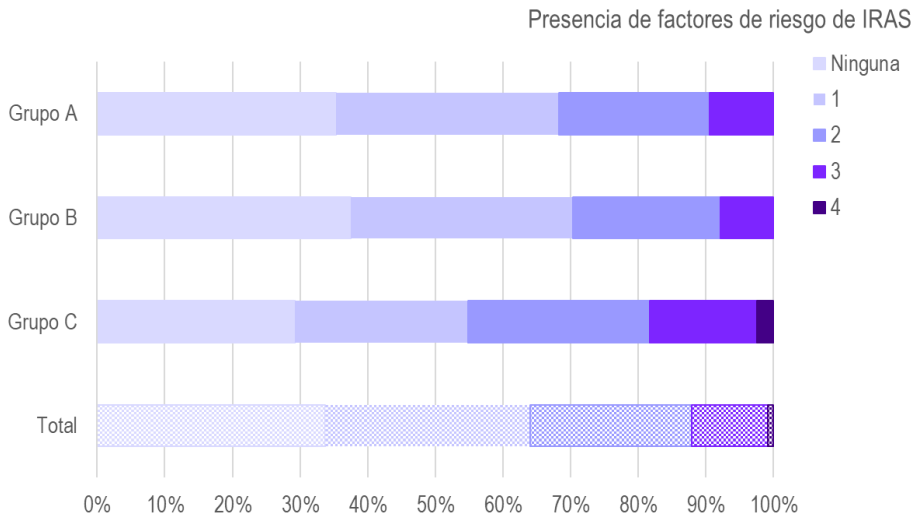
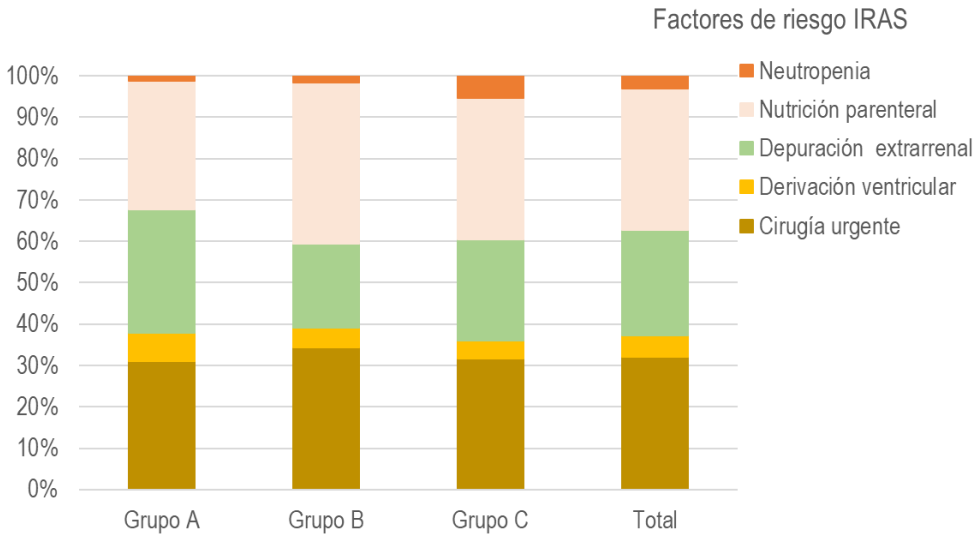


Figura 21. Factores de riesgo de IRAS en los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos y del total.

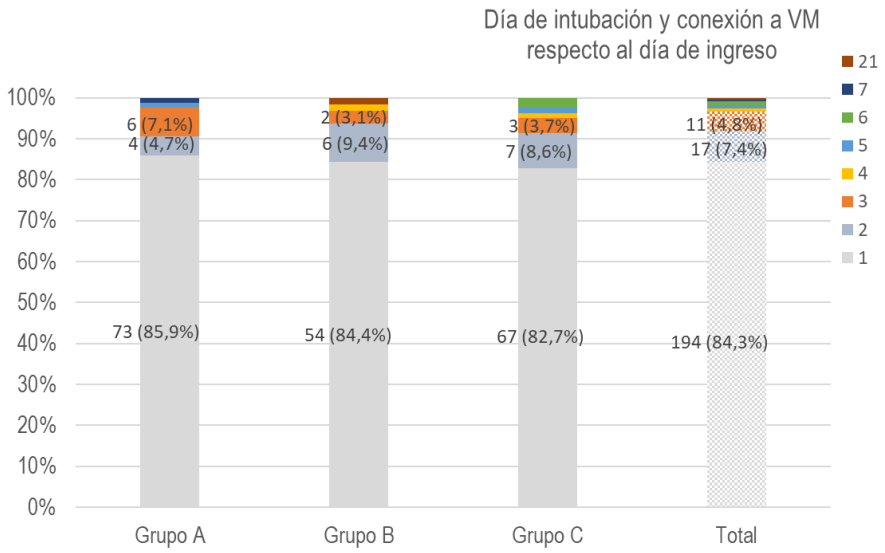


El tiempo de depuración extrarrenal en horas fue de 133,93 ± 363,98 (22-1.824) mediana de 113,5 en el grupo A; 138,24 ± 121,79 (41-528) mediana 131 en el grupo B; y 109,62 ± 70,96 (31,5-295) Mediana 108,5 en el grupo C. En el total de los pacientes fue 120,49 ± 234,78 (22-1.824) Mediana 116,5. No hubo diferencias significativas.

El 8,23% de los pacientes tuvieron insuficiencia hepática durante su estancia (n=19). Fue más frecuente en el grupo C en 10 pacientes (12,2%) que en los grupos A (6 pacientes, 7,06%) y B (3 pacientes, 4,69%) sin diferencias significativas.

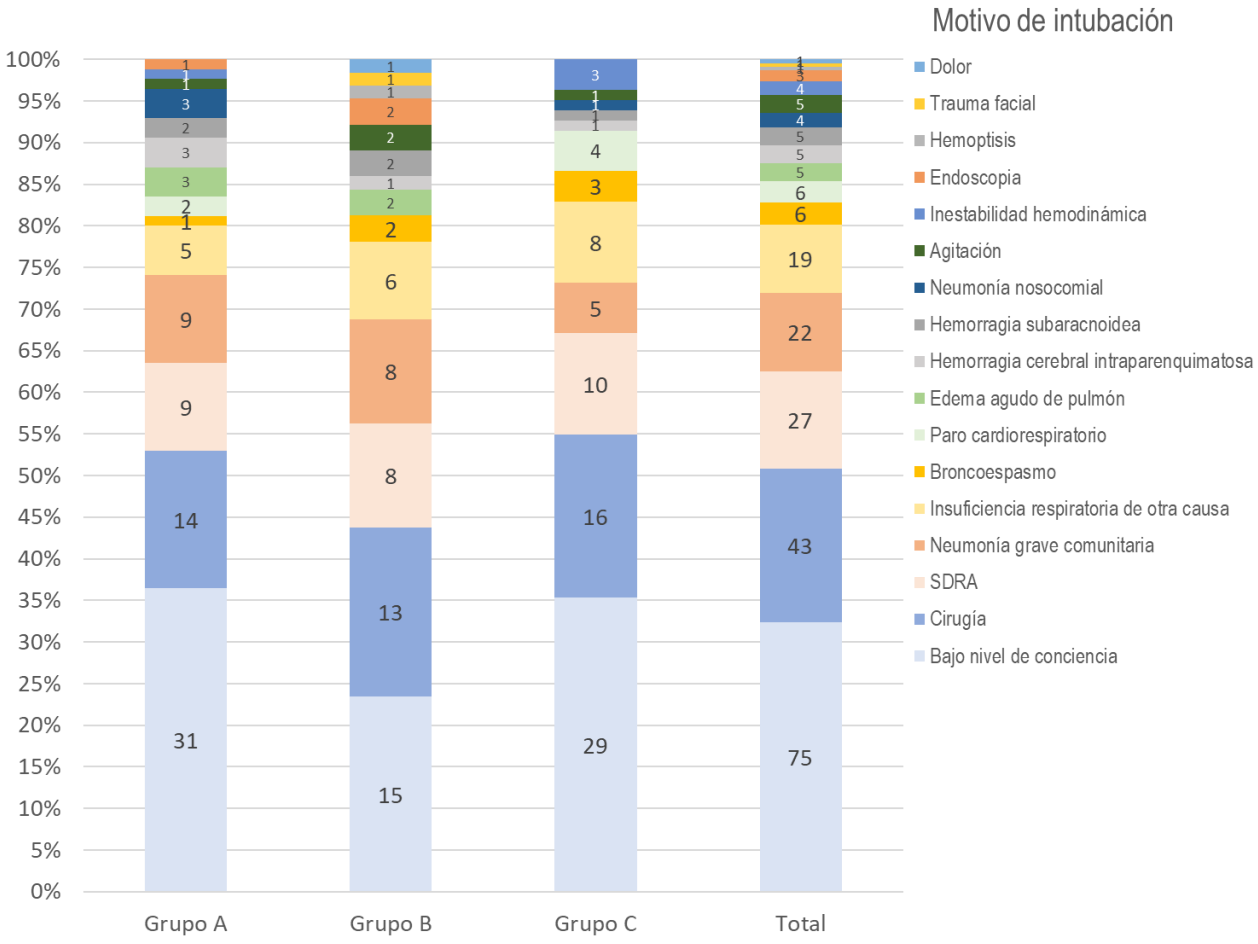
En la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se realizó la intubación y el inicio de ventilación mecánica invasiva el primer día de ingreso. (Figura 22)

Figura 22. Día de intubación y conexión a ventilación mecánica de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



Los motivos de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva más frecuentes fueron el bajo nivel de conciencia (32,47%) seguido de la cirugía (18,61%), SDRA (11,69%), neumonía grave comunitaria (9,52%) e insuficiencia respiratoria de otra causa (8,23%). En cada grupo los motivos de intubación más frecuentes fueron: bajo nivel de conciencia (Grupo A 26,35%, Grupo B 23,44%, Grupo C 35,37%), cirugía (Grupo a 16,47%, Grupo B 20,31%. Grupo C 19,51%), SDRA (Grupo A 10,59%, Grupo B 12,5%, Grupo C 12,2%) y neumonía grave comunitaria (Grupo A 10,59%, Grupo B 12,5%, Grupo C6,1%.). En el grupo C el cuarto motivo de intubación fue la insuficiencia respiratoria de otras causas (9,76%). (Figura 23)

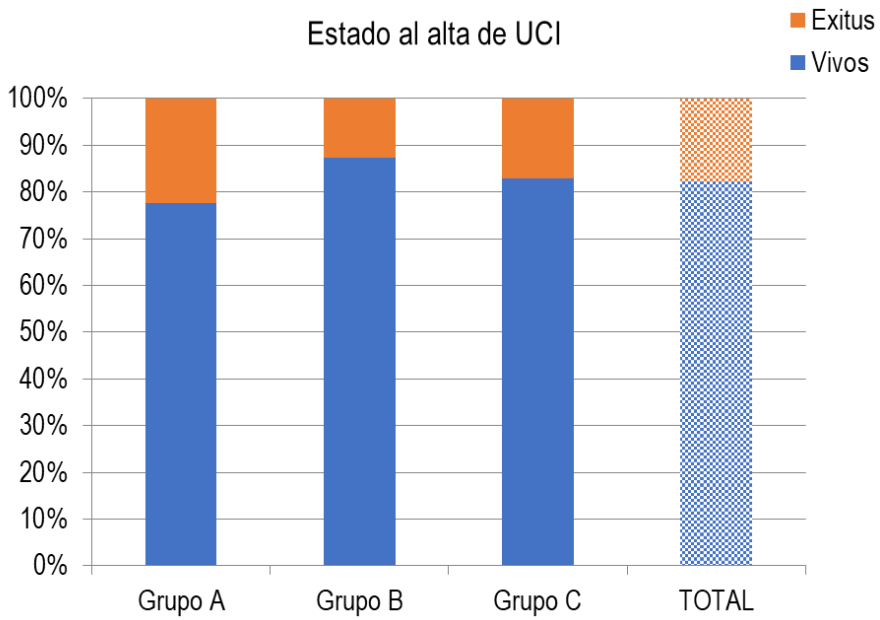
Figura 23. Motivo de intubación de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



La intubación se realizó mediante colocación de tubo endotraqueal en todos los pacientes incluidos. Al 31,6% de los pacientes se les realizó una traqueostomía: 24 pacientes del grupo A (28,24%), 16 pacientes del grupo B (25%) y 33 del grupo C (40,24%).

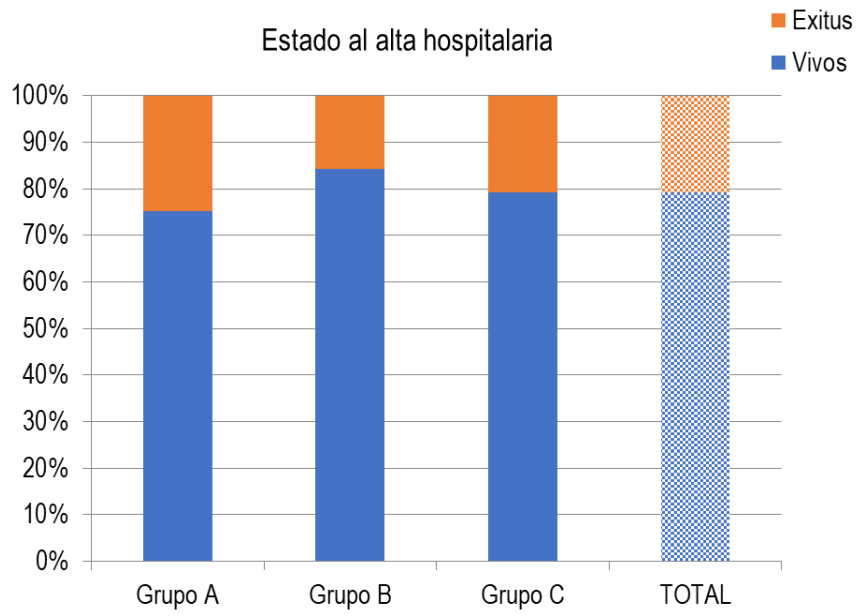
La mortalidad bruta en UCI del total de los pacientes incluidos en el estudio fue del 17,83%, en el grupo A fue del 22,35%, grupo B 12,5% y grupo C 17,07%. (Figura 24)

Figura 24. Estado al alta de UCI de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



La mortalidad hospitalaria del total de los pacientes incluidos en el estudio fue del 20,78%, en el grupo A fue del 24,71%, grupo B 15,63% y grupo C 20,73%. (Figura 25)

Figura 25. Estado al alta hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



La tabla 6 muestra la mortalidad en UCI y hospitalaria del total de pacientes y en función del grupo incluidos en el estudio en comparación a la mortalidad estimada en función de las escalas de gravedad.

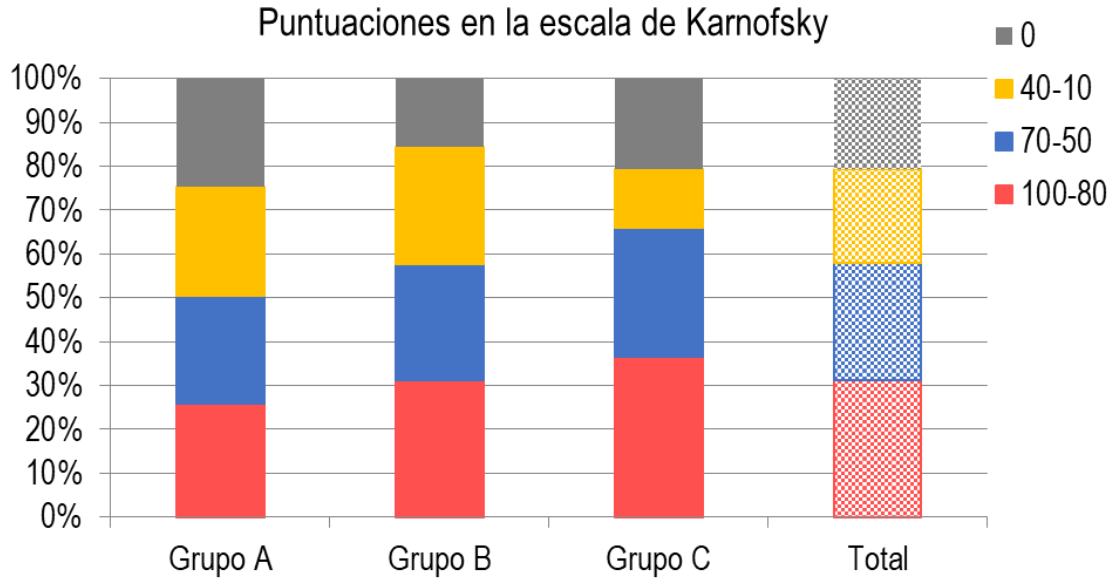
Tabla 6. Mortalidad en UCI, hospitalaria y mortalidad estimada en función de la escala de gravedad APACHE II, SAPS II y SOFA en el total de pacientes y en cada grupo de pacientes incluidos en el estudio

	APACHE II		SAPS II		SOFA		MORTALIDAD	
	Puntuación	Mortalidad estimada (%)	Puntuación	Mortalidad estimada (%)	Puntuación	Mortalidad estimada (%)	UCI	Hospitalaria
Total	***17,3***	***27,07***	***38,61***	***21,87***	***6,53***	***22-25***	***17,83***	***20,78***
Grupo A	18,38	30,27	40,65	26,45	6,69	22-25	22,35	24,71
Grupo B	15,31	21,78	34,15	15,49	5,86	22-25	12,50	15,63
Grupo C	17,87	28,72	40,27	25,24	6,89	22-25	17,07	20,73

Leyenda: APACHE II: *"Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* II"; SAPSII: *"Simplified Acute Physiologic Score";* SOFA: *"Sequential Organ Failure Assessment Score"*

La ***puntuación de los pacientes incluidos en la escala de KarnofsKy*** al alta hospitalaria se muestra en la figura 26. La situación funcional fue: 100-80 (individuo capaz de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados) en 72 pacientes (31,17%), 70-50 (individuo no apto para el trabajo, capaz de vivir en la casa, puede satisfacer la mayoría de las necesidades y necesita ayuda importante variable) 62 pacientes (26,84%), 40-10 (individuo incapaz de satisfacer sus necesidades que necesita asistencia equivalente a la del hospital y su enfermedad puede agravarse rápidamente) 49 pacientes (21,21%) y 48 exitus (20,78%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Figura 26. Situación funcional según la escala de Karnofsky de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



La ***puntuación de los pacientes incluidos en la escala ECOG*** más frecuente fue de 1 punto en 59 pacientes (25,54%), 5 puntos (exitus) en 48 pacientes (20,78%), 2 puntos 35 pacientes (15,15%), 0 puntos en 25 pacientes (10,82%), 3 puntos en 41 pacientes

(17,75%) y 4 puntos en 23 pacientes (9,96%). La ***situación funcional*** del total de pacientes incluidos fue de: 0-1 puntos (individuo capaz de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados) 84 pacientes (36,36%), de 2 a 3 puntos (individuo no apto para el trabajo, capaz de vivir en la casa, puede satisfacer la mayoría de las necesidades y necesita ayuda importante variable) 76 pacientes (32,9%), de 4 puntos (individuo incapaz de satisfacer sus necesidades que necesita asistencia equivalente a la del hospital y su enfermedad puede agravarse rápidamente) 23 pacientes (9,96%) y 5 puntos en 48 pacientes (exitus) (20,78%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Figuras 27-28)

Figura 27. Puntuación de la escala ECOG de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.

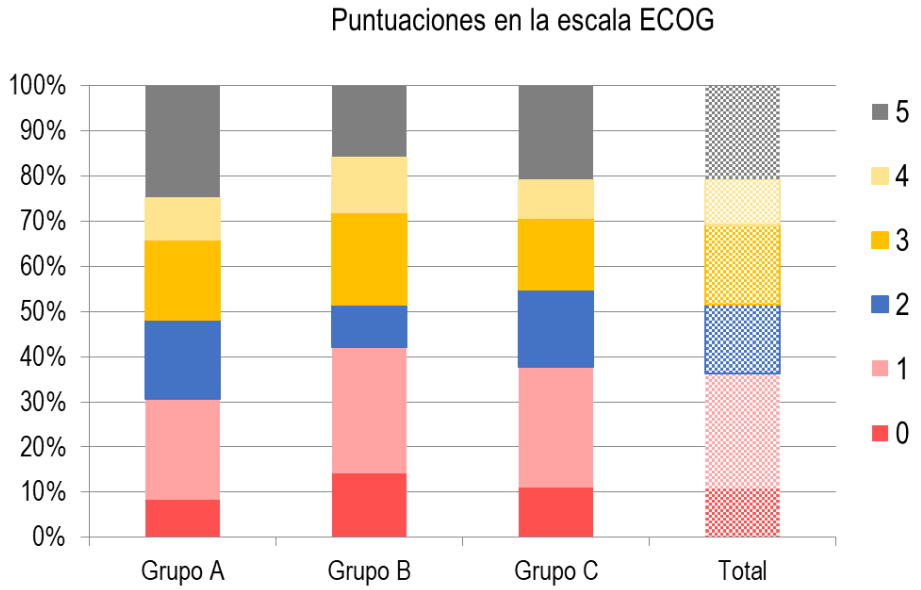
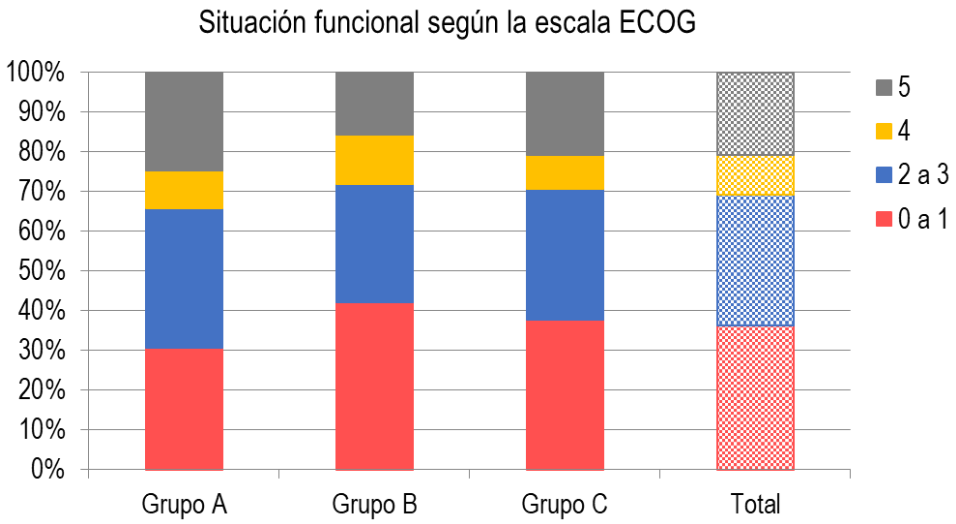
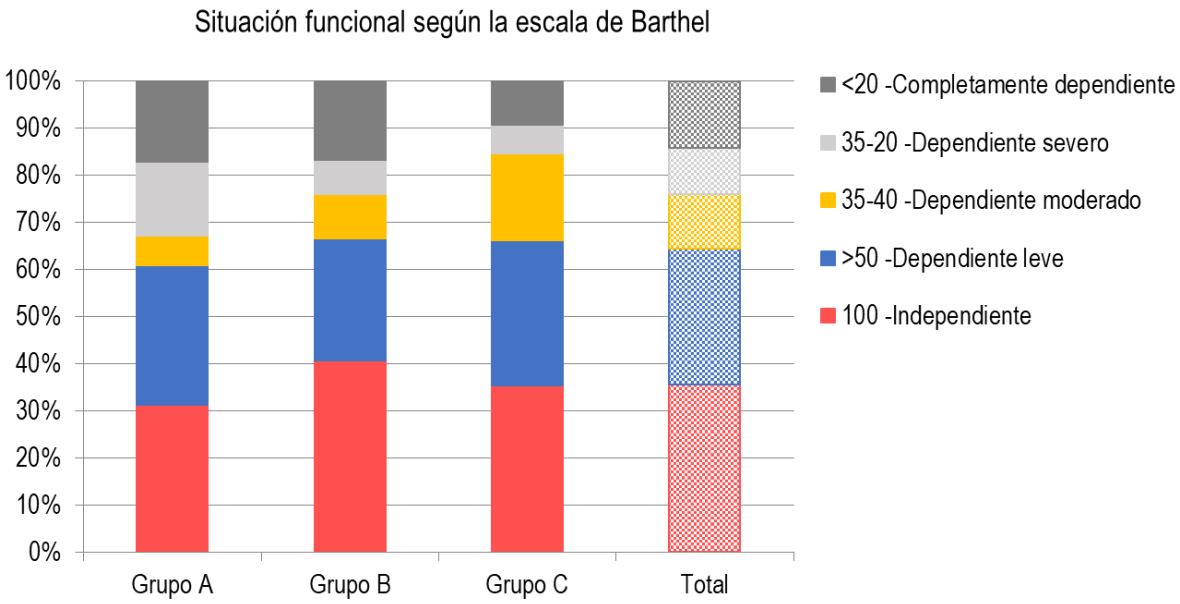


Figura 28. Situación funcional según la puntuación de la escala ECOG de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



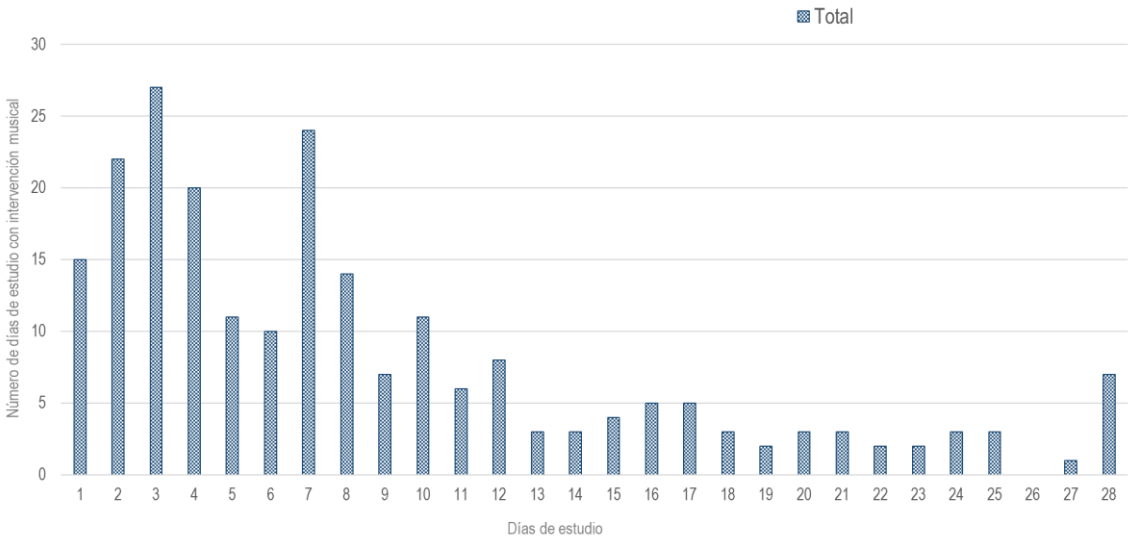
Las puntuaciones de los pacientes incluidos en el estudio en la escala de Barthel (n=183) fueron: 65 pacientes (35,52%) eran independientes, 53 pacientes (28,96%) eran dependientes leves, 21 pacientes (11,48%) eran dependientes moderados, 18 pacientes (9,84%) eran dependientes severos y 26 pacientes eran completamente dependientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Figura 29)

Figura 29. Situación funcional según escala de Barthel de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento y del total.



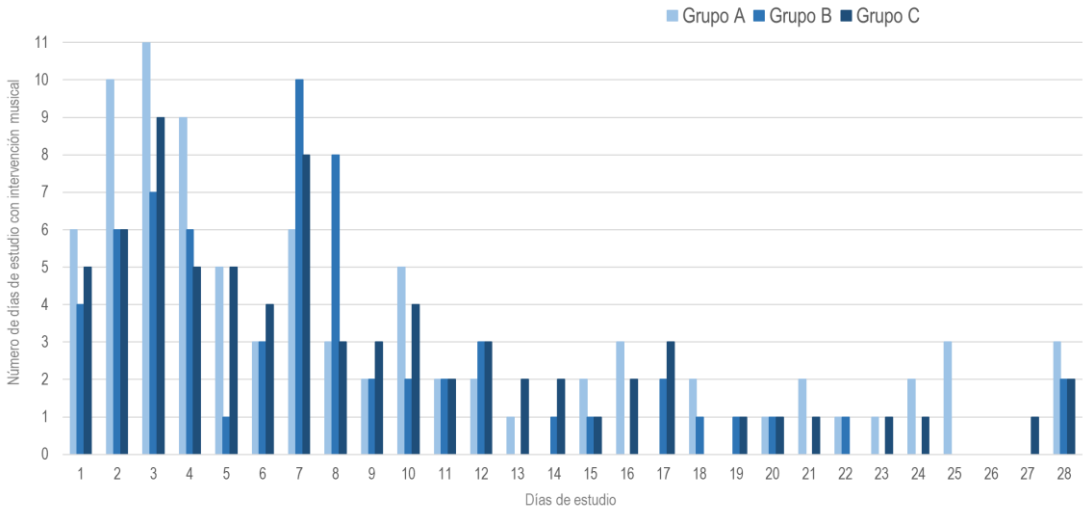
La media de días de estudio con intervención musical en el total de los pacientes incluidos fue de 6,26 ± 7,27 (0-29) con una mediana de 7 días. (Figura 30)

Figura 30. Número de días de estudio con intervención musical del total de pacientes incluidos en el estudio.



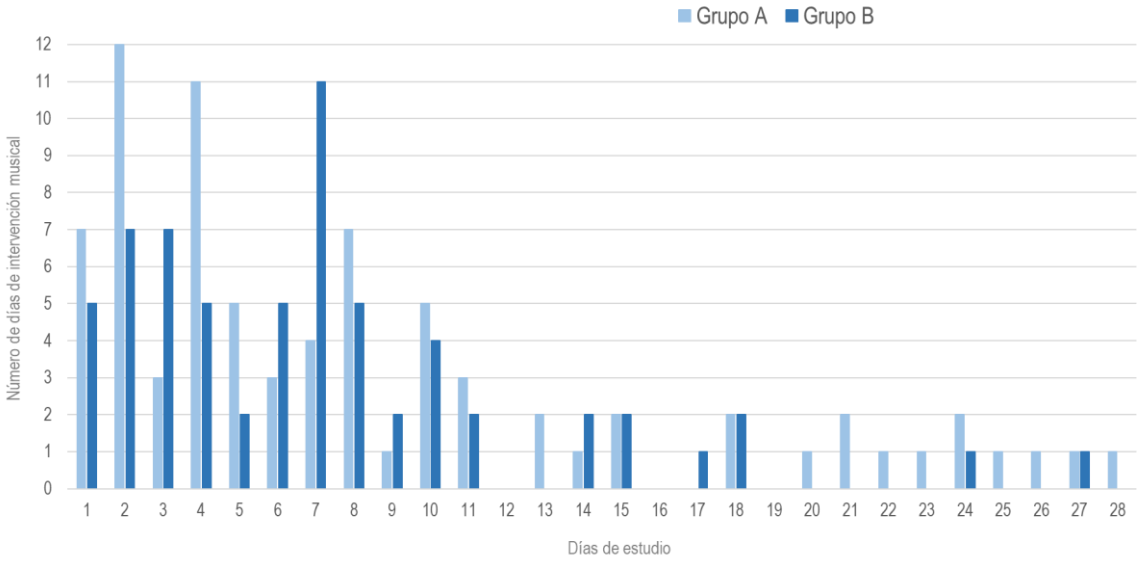
No hubo diferencias entre los grupos de estudio. El grupo A tuvo una media de días de estudio con intervención musical de 5,91 ± 7,73 (1-29) y una mediana de 6 días; el grupo B de 5,99 ± 6,12 (0-28) y una mediana de 7 días y el grupo C tuvo una media de días de estudio con intervención musical de 6,81 ± 7,58 (1-28), mediana 7 días. (Figura 31)

Figura 31. Número de días de estudio con intervención musical de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.



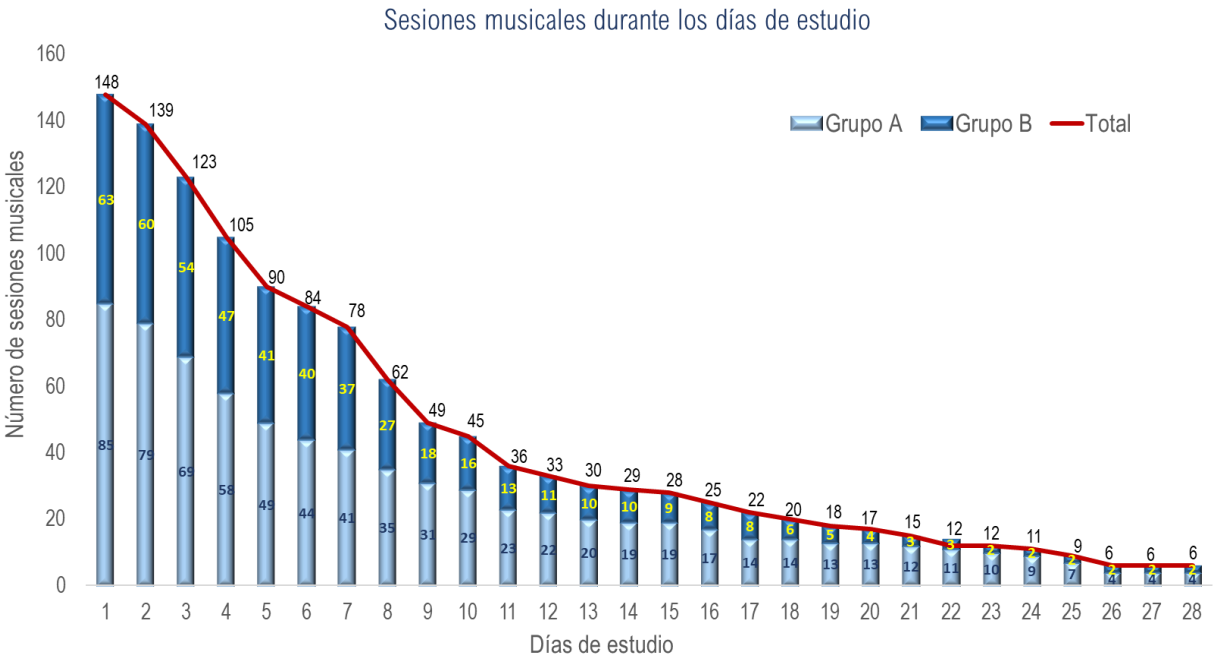
La media del número de días de estudio con intervención musical fueron 5,55 ± 7,32 (0-29) en el grupo A y 5,52 ± 5,45 (0-27) en el grupo B. Las intervenciones musicales se realizaron diariamente salvo en caso en que no se pudieran realizar por los siguientes motivos inestabilidad del paciente, realización de pruebas diagnósticas o terapéuticas y negativa del paciente. (Figura 32)

Figura 32. Número de días de intervención musical de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.



Se realizaron un total de 1.127 intervenciones musicales, 699 intervenciones musicales en el grupo A (92,58% de las teóricas) y 444 intervenciones musicales en el grupo B (87,92% de las teóricas). La distribución de las sesiones en el grupo de intervención y en los grupos durante los días se muestra en la figura 33.

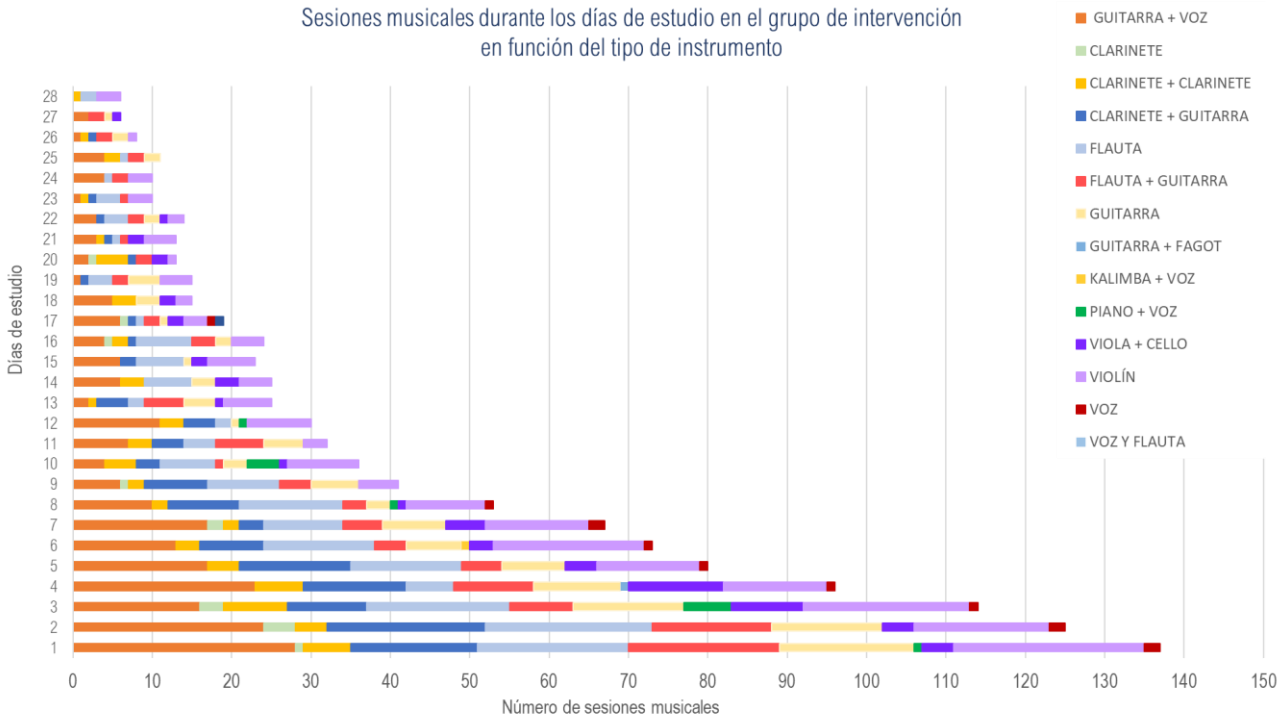
Figura 33. Distribución del número de sesiones musicales durante los días del estudio en función del grupo intervención.



Los instrumentos de cuerda fueron los más frecuentemente empleados. Se utilizaron los instrumentos de cuerda frotada: la viola, el violonchelo y el violín; de cuerda pulsada: guitarra; y de cuerda percutida: piano. Los instrumentos de viento utilizados fueron la flauta travesera, el clarinete y el fagot. Se empleó un instrumento de percusión, la kalimba.

Las combinaciones de instrumentos fueron de la misma familia o diferentes. Las combinaciones que incluían instrumentos de la misma familia fueron: clarinete-clarinete y viola-violonchelo: las combinaciones de instrumentos de diferentes familias fueron clarinete-guitarra y flauta-guitarra. La voz humana se utilizó sola o acompañó a la guitarra y al piano. (Figura 34)

Figura 34. Distribución de las sesiones musicales a lo largo de los días de estudio en función del tipo de instrumento.



Las intervenciones musicales por orden de frecuencia fueron la guitarra acompañada por la voz como instrumento (19,96%); violín (17,83%); flauta (15,35%), dúo de clarinete y guitarra (12,16%); guitarra (11,18%); dúo de flauta y guitarra (9,05%); dúo de clarinetes (6,65%); dúo de viola y violonchelo (4,08%); piano acompañado por voz (1,15%); voz (1,06%); solo de clarinete (0,98%); dúo de guitarra y fagot (0,27%); kalimba acompañada de voz (0,09); y flauta acompañada por voz (0,09%). (Figura 35-36).

Figura 35. Distribución de las intervenciones musicales realizadas durante el estudio en función del grupo intervención y el tipo de instrumento.

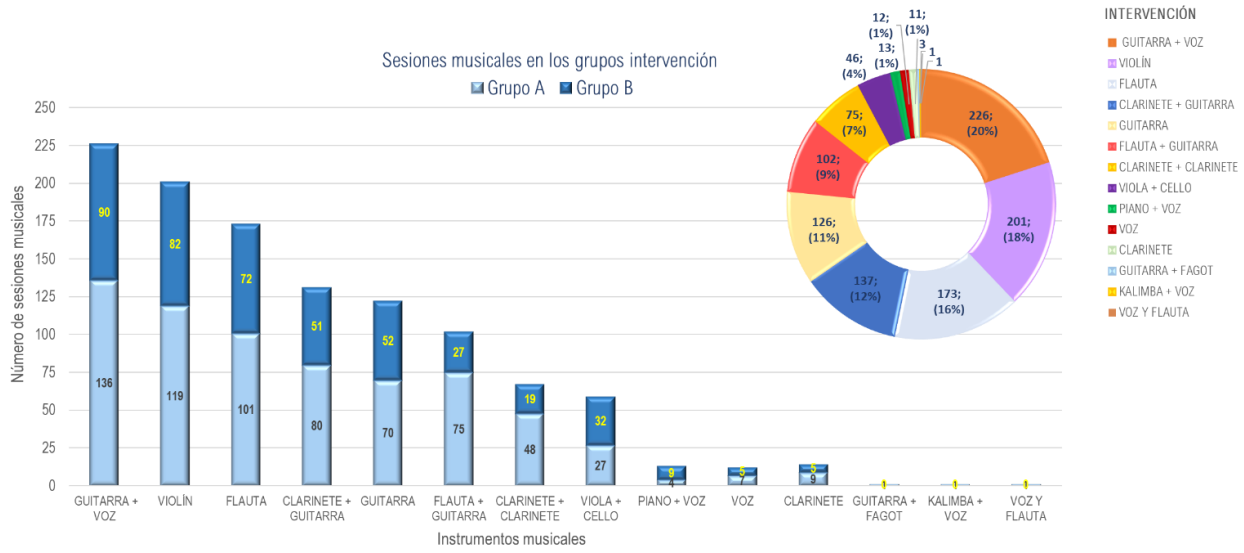
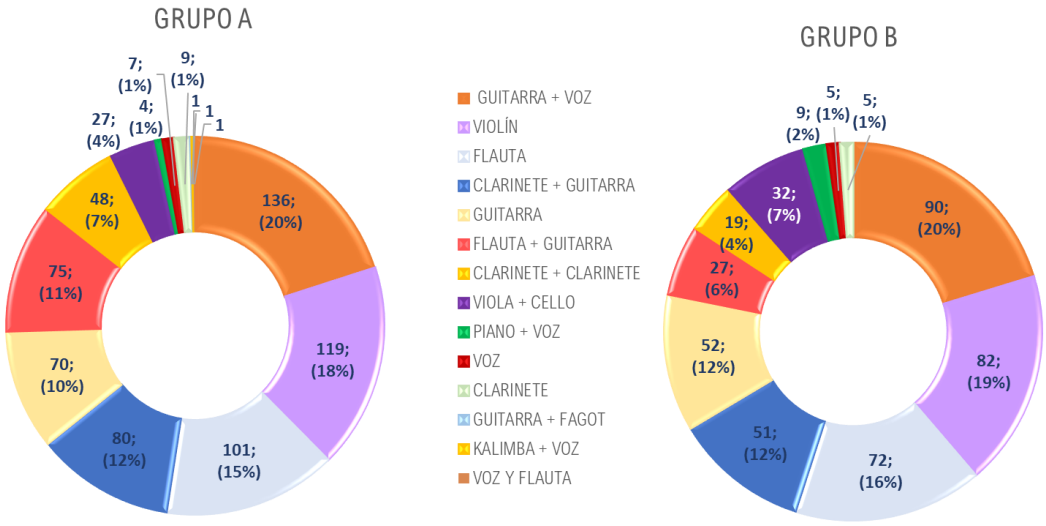


Figura 36. Distribución del tipo de instrumentos utilizados en las intervenciones musicales realizadas durante el estudio en función del grupo intervención.



4.2 Efectos de las interpretaciones musicales en directo sobre las variables fisiológicas relacionadas con la ansiedad en los pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI.

Las variables fisiológicas hemodinámicas que se relacionan con la ansiedad son la presión arterial (sistólica, diastólica, media) y la frecuencia cardiaca. Además, se ha registrado el uso de fármacos vasoactivos y antihipertensivos. Las variables respiratorias asociadas con la ansiedad son la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

4.2.1. Variables hemodinámicas (Anexo 14)

4.2.1.1 Presión arterial (sistólica, diastólica y media)

La presión arterial se monitorizó de forma invasiva durante el tiempo que los pacientes tenían colocado un catéter arterial de localización periférica (fundamentalmente radial) o central (femoral); en el resto del tiempo se utilizaba la presión arterial no invasiva mediante manguito de presión. Se consideró el rango de normalidad de la PAS de 115-139 mmHg, PAD de 70-80 mmHg de y PAM de 85-100 mmHg. (Anexo 14.1-3)

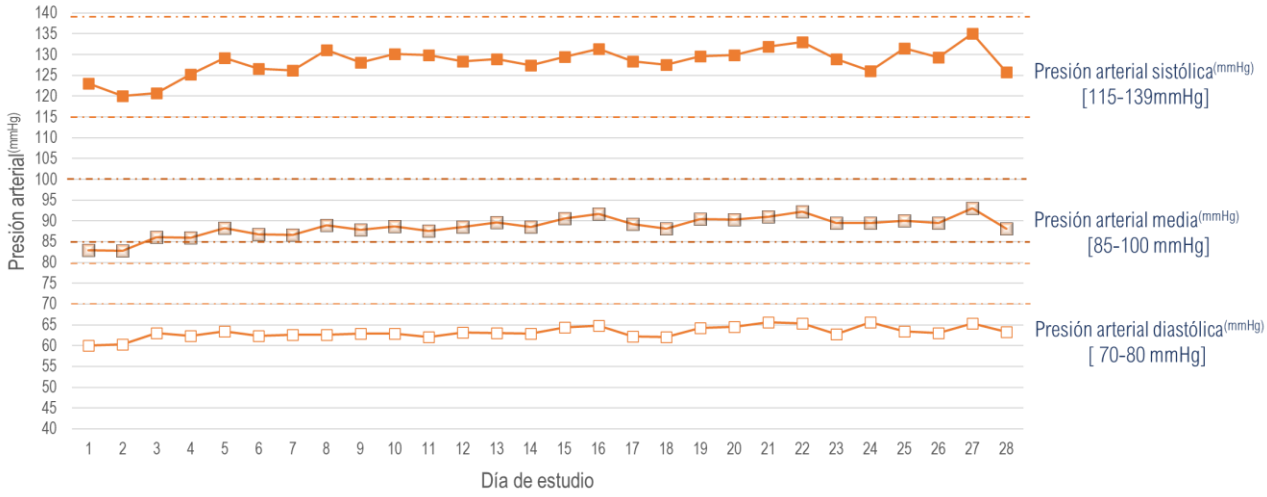
En el ***total de los pacientes*** incluidos, la evolución de la ***presión arterial sistólica*** basal varió a lo largo de los días del estudio. Hubo un aumento progresivo a lo largo de los días oscilando entre 120 y 135 mmHg de mediana. Hubo cambios significativos los ***días 2*** (OR -2,94 ± 1,45, *p 0,042*), ***día 5*** (OR 6,2 ± 1,65, *p 0,000*), ***día 6*** (OR 3,6 ± 1,70, *p 0,034*), ***día 8*** (OR 8,03 ± 1,90, *p 0,000*), ***día 9*** (OR 5,07 ± 2,02, *p 0,012*), ***día 10*** (OR 7,20 ± 2,13, *p 0,01*), ***día 11*** (OR 6,08 ± 2,23, *p 0,07*), ***día 12*** (OR 5,32 ±2,32, *p 0,022*), ***día 13*** (OR 5,87 ± 2,45, *p 0,017*), 15 (OR 6,41 ± 2,60, *p 0,014*), ***día 16*** (OR 8,38 ± 2,69, *p 0,002*),

día 19 (OR 6,61 ± 3,14, *p 0,035*), ***día 20*** (OR 6,90 ±3,24, *p 0,033*), ***día 21*** (OR 8,87 ±3,43, *p 0,010*), ***día 22*** (OR 9,99 ± 3,45, *p 0,04*), ***día 25*** (OR 8,54 ± 4,32, *p 0,048*), ***día 27*** (OR 12,02 ± 4,80, *p 0,012*). (Anexo 14.1)

La ***presión arterial diastólica basal*** aumentó a lo largo de los días de forma más progresiva oscilando entre 60 a 66 mmHg. (Anexo 14.2)

La ***presión arterial media basal*** del total de los pacientes incluidos aumentó de forma significativa en desde del tercer día hasta el día vigésimo séptimo, osciló entre 83 y 93 mmHg. La significación estadística fue *p 0,001* el ***día 3*** (OR +3,08 ± 0,88), el ***día 4*** (OR +2,95 ± 0,92), el ***día 5*** (OR +5,31 ±0,96), el ***día 6*** (OR +3,82 ± 0,99), el ***día 7*** (OR +3,69 ± 1,02), el ***día 8*** (OR +6 ± 1,01), el ***día 9*** (OR +4,91 ± 1,18), ***día 10*** (OR +5,62 ± 1,23), ***día 11*** (OR +4,61 ± 1,30), ***día 12*** (OR + 5,53 ± 1,35), ***día 13*** (OR +6,60 ± 1,43), ***día 14*** (OR +5,47 ± 1,46), ***día 15*** (OR +7,54 ± 1,52), ***día 16*** (OR +8,71 ± 1,57), ***día 17*** (OR +6,23 ± 1,65), ***día 19*** (OR+7,39 ± 1,82), ***día 20*** (OR +7,32 ± 1,89), ***día 21*** (OR +7,94 ± 1,99), ***día 22*** (OR +9,22 ± 1,99) y el ***día 27*** (OR +9,98 ± 2,79). Fue también significativo el ***día 18*** (OR +5,17 ± 1,78*, p 0,004*), ***día 23*** (OR +6,51 ± 2,07, *p 0,002*), ***día 24*** (OR +6,49 ± 2,18, *p 0,003*), ***día 25*** (OR +7,05 ± 2,49, *p 0,005*) y el ***día 26*** (OR +6,5 ± 2,79, *p 0,02*). (Figura 37) (Anexo 14.3)

Figura 37. Evolución de la presión arterial sistólica, diastólica y media basal a lo largo de los días de estudio en el total de pacientes.

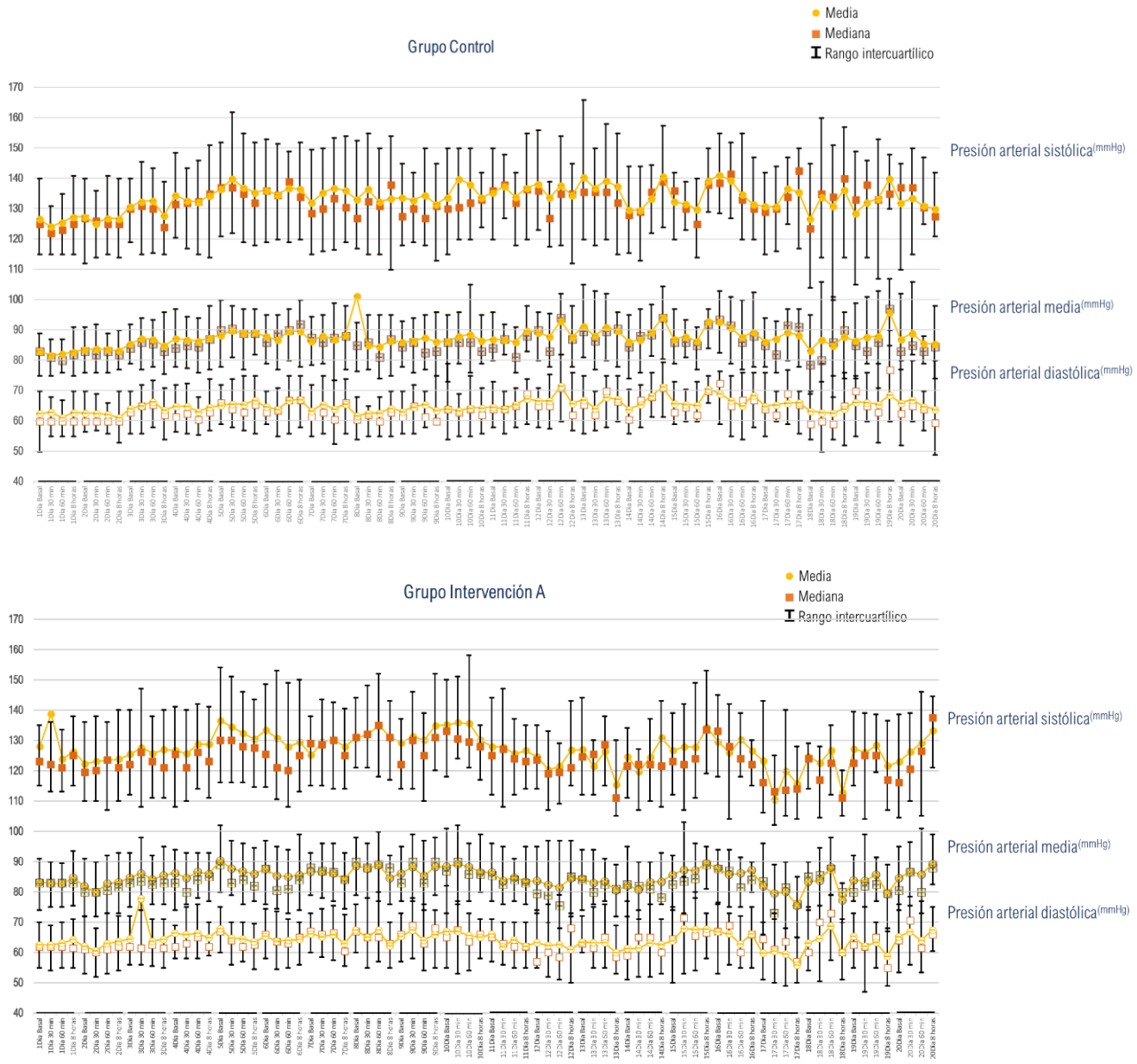


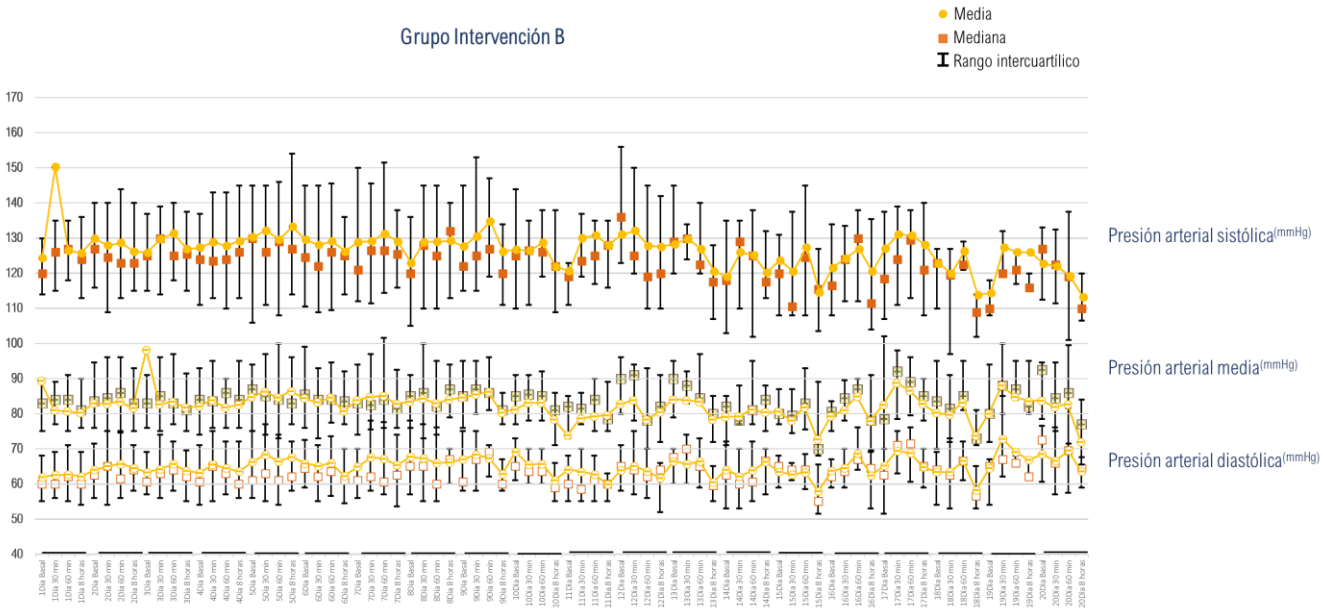
La ***PAS se incrementó a los 30 minutos*** en todos los grupos sin significación estadística (OR 1,77 ± 9,58, p 0,065).

A las 8 horas de la intervención musical durante todos los días de estudio descendió la PAS de forma significativa en el total de pacientes (OR -1,18 ± 0,56 mmHg, *p 0,033*).

La figura 38 muestra la evolución de la PAS, PAD y PAM a lo largo de los momentos de registro diario (basal, 30 minutos, 60 minutos y 8 horas) durante el estudio en los pacientes incluidos en los grupos intervención (A y B) y el grupo control.

Figura 38. Evolución de la presión arterial sistólica, diastólica y media durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).





Hubo mayores diferencias significativas a las 8 horas de la intervención en la PAM y PAS a partir del día 13 de estudio. Los primeros días predominaron en la PAS basal.

Hubo ***diferencias entre el grupo de intervención (A+B) y el grupo control*** (***C***) en la PAS: La ***PAS basal*** del ***día 4*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 125,00 (110,00-138,50) que en el control (mediana 131,50 (120,50-148,50)) con un valor de *p 0,009*. La ***PAS del día 6*** a los ***60 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 121,00 (109,00-149,00)) que en el control (mediana139,00 (119,00-149,00)) con un valor de *p 0,037*. El ***día 11 la PAS basal*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 120,00 (111,00-141,00)) respecto a C (mediana 136,00 (120,00-150,00)) con un valor de *p 0,030*; a los ***30 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 126,50 (116,00-141,00)) que en C (mediana138,00 (127,00-148,00)) con un valor de *p 0,038*. El ***día 12 la PAS basal*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 124,00 (115,00-135,00)) que en el grupo control (mediana136,00 (123,00-156,00)) con un valor de *p 0,042*; a los ***60 minutos*** de nuevo fue menor en el grupo de intervención (mediana 119,00 (110,00-130,00)) que en el control (mediana 135,00 (118,00-154,00)) con un valor de *p 0,031*. El ***día 13 la PAS*** a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 113,00 (105,00-130,00) que en el grupo control (mediana132,00 (115,00-155,00) con un valor de *p 0,004*. El ***día 14 la PAS a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 119,00 (110,00-155,00) que en el grupo control (mediana139,00 (124,00-157,50) con un valor de *p 0,028*. El ***día 16 la PAS basal*** fue menor en el grupo de intervención (128,00 (113,00-137,50) respecto al control (mediana138,50 (128,50-155,00) con *p 0,040*. El ***día 18 la PAS*** a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 111,00 (105,00-120,00) que en el grupo control (mediana140,00 (114,00-157,00) con un valor de *p 0,009*. El ***día 19*** la ***PAS a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 116,00 (111,00-135,00) que en el grupo control (mediana135,00 (130,00-148,00) con un valor de *p 0,016*. El ***día 27*** la ***PAS*** a las ***8 horas*** fue menor en el

grupo de intervención (mediana 111,50 (105,00-115,00) que en el grupo control (mediana154,00 (138,00-160,00) con un valor de *p 0,017*. El ***día 28*** la ***PAS*** a los ***60 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 72,50 (62,00-86,00) que en el grupo control (mediana 98,00 (87,00-100,00) con un valor de *p 0,020*; a los ***60 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 104,50 (101,00-109,00) que en el grupo control (mediana 139,00 (127,00-160,00) con un valor de *p 0,020*.

Hubo diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control en la PAD: El **día 6** la ***PAD a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 63,00 (56,00-70,00)) que en el control (mediana 67,00 (58,00-75,00)) con significación estadística *p 0,048*. El **día 8** la ***PAD basal*** fue mayor en el grupo de intervención (mediana 67,00 (58,00-76,00) que en el grupo control (mediana 60,50 (54,00-68,00) de forma significativa p 0,022. El **día 11** la ***PAD*** a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 60,00 (55,00-69,50) que en el C (mediana 69,00 (59,00-74,00) con un valor de *p 0,048*. El **día 12** la ***PAD*** a los ***60 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 60,00 (51,00-76,00) que en el C (mediana 71,00 (60,00-82,00) con un valor de *p 0,020*. El **día 19** la ***PAD*** a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 61,00 (54,00-67,00) que en el control (mediana 77,00 (60,00-90,00) con significación estadística, *p 0,038*. El **día 24** la ***PAD basal*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 59,50 (50,00-68,00) respecto al grupo control (mediana 75,00 (67,50-82,00) *p 0,018*. El **día 25** la ***PAD a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 53,00 (53,00-63,00)) que en el control (mediana 70,00 (70,00-70,00) con significación estadística, *p 0,030*.

Hubo diferencias estadísticas entre los grupos de intervención y control en la PAM: El **día 12** la ***PAM a los 60 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 77,00 (70,00-93,00) que en el grupo control (mediana 94,00 (82,00-102,00)) con un valor de *p 0,004*; a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 76,00 (76,00-96,00) que en el grupo control (mediana 92,00 (78,00-100,00) con un valor de *p 0,049*. El **día 13** la ***PAM a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 81,00 (72,00-87,50) que en el grupo control (mediana 90,50 (78,00-96,00) con un valor de *p 0,044*. El **día 14** la ***PAM a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 79,00 (75,50-90,50) que en el grupo control (mediana 94,00 (80,50-10,50) con un valor de *p 0,008*. El **día 18** la ***PAM a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 76,00 (70,50-83,50) que en el grupo control (mediana 90,00 (74,00-96,00) con un valor de *p 0,008.* El **día 19** la ***PAM a las 8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 82,00 (72,50-90,00) que en el grupo control (mediana 97,00 (85,00-107,00) con un valor de *p 0,006*. El **día 24** la ***PAM basal*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 77,00 (71,00-84,00) que en el grupo control (mediana 93,00 (86,50-96,50) con un valor de *p 0,030*. El **día 25** la **PAM a las *8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 69,00 (69,00-81,00) que en el grupo control (mediana 96,00 (95,50-98,0) con un valor de *p 0,023*.

Las diferencias entre los grupos de intervención A y B más significativas se describen a continuación.

Respecto al momento basal: El **día 2** la ***PAS basal*** fue menor (*p 0,03*) en el grupo A (122,35 ± 19,67 (110,00-136,00) mediana 119,50) respecto al grupo B (129,90 ± 21,58 (116,00-140,00) mediana 127,00); la ***PAM*** fue mayor en el grupo B (85,68 ± 13,08 (76,00-94,50) mediana 85,50) respecto al grupo C (83,55 ± 10,75 (76,00-91,00) mediana 83,00). El **día 4** la ***PAS basal*** fue menor en el grupo B (127 ± 23,37 (111,00-137,00) mediana 124) respecto a C (134,50 ± 20,35 (120,50-148,50) mediana 131,50) de forma significativa *p 0,033*. El **día 8** la ***PAD basal*** fue mayor en el grupo A (67,7 ± 12,10 (60,00-76,00) mediana 67,00) respecto al grupo C (61,66 ± 11,48 (54,00-68,00) mediana 63,00) con un valor de *p 0,026*. El **día 11** la ***PAS basal*** del grupo B (120,62 ± 12,01 (111,00-123,00) mediana 119,00) fue menor respecto al grupo C (135,37 ± 18,47 (120,00-150,00) mediana 136,00) de forma significativa (*p 0,011*). El **día 12** la ***PAS basal*** del grupo A (124,68 ± 18,14 (114,00-135,00) mediana 123,5) fue menor respecto al grupo C (138,24 ± 22,71 (123,00-156,00) mediana 136,00) de forma significativa (*p 0,038*). El **día 16** la ***PAS basal*** del grupo B (121,63 ± 16,85 (108,00-134,00) mediana 116,50) fue menor respecto a C 136,64 ± 21,38 (124,00-153,00) mediana 135,00) de forma significativa *p 0,04*. El **día 22** la ***PAD basal*** fue significativamente mayor en B (80,33 ± 11,06 (70,00-92,00) mediana 79,00) respecto al grupo C (63,78 ± 7,60 (60,00-65,00) mediana 62,00) con significación estadística *p 0,032*. El **día 24** la ***PAD basal*** fue menor de forma significativa en el grupo A (59,37 ± 13,10 (50,00-67,00) mediana 58,00) respecto a B (74,38 ± 9,40 (65,70-82) mediana 74,50) y C (71,30 ± 11,04 (63,5-79) mediana 71,00) con una *p 0,012*; igualmente la ***PAM*** fue menor de forma significativa en el grupo A (78,51 ± 11,89 (69,00-86,00) mediana 75,00) en comparación con los grupos B (89,50 ± 11,17 (80,00-99,50) mediana 89,00) y C (90,22 ± 10,27 (83,05-96,00) mediana 85,50) con un valor de *p 0,011.*

En las medidas realizadas ***a los 30 minutos***: El **día 5** la ***PAS*** a los 30 minutos del grupo B (123,17 ± 28,78 (111,00-145,00) mediana 126,00) fue menor de forma significativa respecto al grupo C (139,96 ± 23,01 (122,00-162) mediana 137,00) con *p 0,04*. El **día 13** la ***PAS*** a los 30 minutos fue menor en el grupo A (121,56 ± 17,23 (112,00-130,00 mediana 125,50) respecto a C (136,86 ±27,32 (118,00-150,00) mediana 135,50) con un valor de *p 0,039*.

En las medidas realizadas ***a los 60 minutos***: El **día 12** la ***PAS*** del grupo A (121,59 ± 17,70 (109,00-129,00) mediana 119,5) fue menor respecto al grupo C (137,68 ± 23,35 (118,00-154,00) mediana 118,00) con *p 0,026*; lo mismo sucedió con la ***PAD*** que fue menor en el grupo A (62,77 ± 14,42 (51,00-79,00) mediana 58,50) respecto a C (71,44 ±12,90 (60,00-82,00) mediana 71,00) con una *p 0,036*. El **día 24** la ***PAD*** a los 60 minutos fue menor de forma significativa en el grupo A (62,78 ± 15,99 (56,00-60,00) mediana 60,00) respecto al grupo C (71,00 ± 6,41 (66,00-75,50) mediana 73,00) con una *p 0,042*.

El **día 28** a los 60 minutos la ***PAS*** fue menor en el grupo A (101,25 ±4,65 (98,00-104,50) mediana 102,00) respecto a C (142,00 ± 16,70 (127,00-160,00) mediana 139,00) con un valor de *p 0,034*; La ***PAD*** fue menor en el grupo A (49,25 ± 11,09 (40,50-58,00) mediana 51,50) respecto a C (72,00 ± 4,58 (68,00-77,00) mediana 71,00) con un valor de *p 0,034;* y la ***PAM*** fue menor en el grupo A (66,25 ±7,41 (60,00-72,50) mediana 67,00) respecto a C (95,00 ± 7,00 (87,00-100,00) 98,00) con un valor de *p 0,034*.

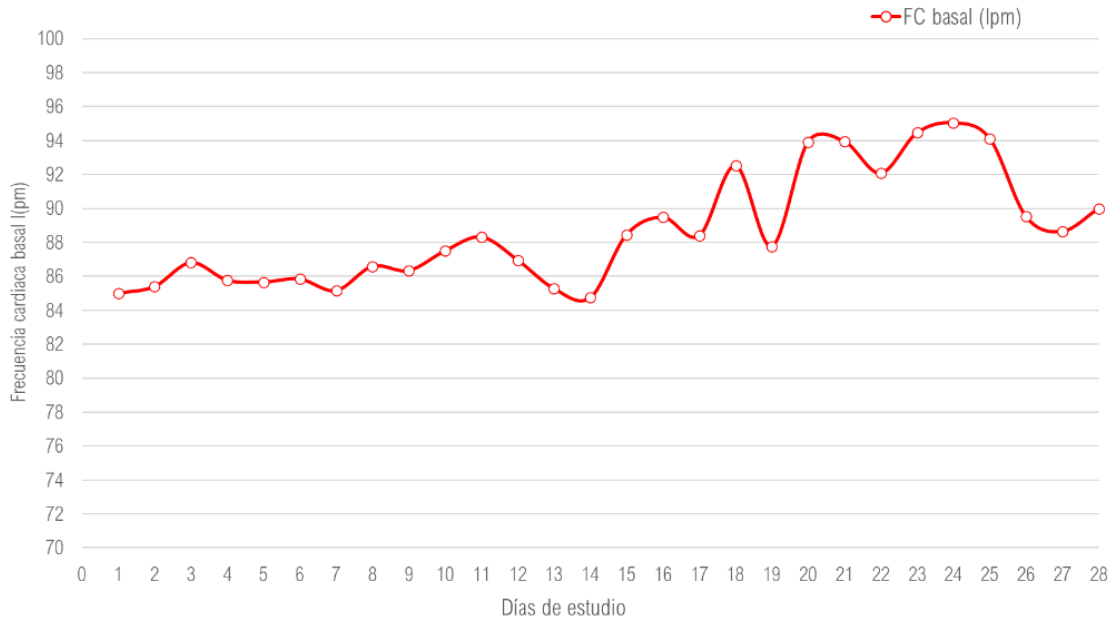
En las medidas realizadas ***a las 8 horas***: El **día 11** la ***PAD*** a las 8 horas fue menor en el grupo B (59,79 ± 6,39 (55,00-63,00) mediana 60,00) respecto al grupo C (65,44 ± 12,94 (58,00-71,00) mediana 65,00) de forma significativa (*p 0,032*). El **día 14** la ***PAS*** a las 8 horas fue significativamente menor en el grupo B (120,20 ± 11,42 (113,00-132,00) mediana 117,50) respecto al grupo C (140,75 ± 24,39 (124,00-157,50) mediana 139,00) con un valor de *p 0,014*; la ***PAM*** a las 8 horas también fue menor en el grupo A (83,52 ± 12,89 (76,00-93,00) mediana 78,15) respecto al grupo C (94,20 ± 15,66 (80,50-104,50) mediana 94,00) de forma significativa *p 0,012*. El **día 15** la ***PAS*** a las 8 horas del grupo B (114,63 ± 15,07 (103,50-127) mediana 115,50) fue menor que los grupos A (134,39 ± 21,06 (119,00-153,00) mediana 133,50) y C (129,88 ± 18,25 (114,00-140,00) mediana 125,00) de forma significativa *p 0,014*; la ***PAD*** del grupo B (55,88 ± 9,95 (51,5-65,50) mediana 55,00) fue menor que la del grupo C (65,06 ± 10,60 (77,00-91,00) mediana 62) con significación estadística *p 0,014*; y la *PAM* del grupo B (75,43 ± 10,45 (68,00-89,00) mediana 70,00) fue menor respecto a la de los grupos A (89,61 ± 14,98 (81,00-95,00) mediana 89,00) y C (86,33 ± 11,83 (77,00-91,00) mediana 85,00) de forma significativa *p 0,013*. El **día 17** la ***PAS*** a las 8 horas fue menor en el grupo A (115,77 ± 22,16 (104,00-128,00) mediana 114,00) respecto a C (135,43 ± 20,87 (117,00-150,00) mediana 142,50) de forma significativa *p 0,044*; igualmente la ***PAM*** a las 8 horas fue menor en el grupo A (75,62 ± 13,68 (65,00-85,00) mediana 76,00) respecto al C (88,29 ± 15,81 (78,00-97,00) mediana 91,00) con una *p 0,046*. El **día 18** la ***PAM*** fue menor en el grupo A (77,38 ± 8,37 (70,00-83,00) mediana 80,00) que en el C (87,82 ± 12,49 (74,00-96,00) mediana 90,00) de forma significativa (*p 0,039*). El **día 19** la ***PAM*** a las 8 horas fue menor en el grupo A (79,58 ± 13,04 (67,00-89,00) mediana 79,50) que en el grupo C (95,91 ± 11,09 (85,00-107,00) mediana 97,00) con significación estadística *p 0,009*. El **día 20** la ***PAS*** a las 8 horas fue mayor en el grupo A (133,42 ± 17,93 (121,00-144,5) mediana 137,50) respecto al grupo B (113,25 ± 11,24 (106,50-120,00) mediana 110,00) de forma significativa *p 0,045*. El **día 21** la ***PAM*** a las 8 horas fue menor en el grupo A (79,09 ± 10,55 (68,00-86,00) mediana 82,00) respecto a C (88,00 ± 11,85 (82,00-96,00) mediana 90,00) con un valor de *p 0,034*. El **día 25** la ***PAD*** a las 8 horas fue menor en el grupo A (51,14 ± 10,62 (47,00-95,00) mediana 53,00) respecto a B (72,00 ± 2,83 (70,00-74,00) mediana 72,00) y C (72,20 ± 6,72 (70,00-70,00) mediana 70,00) de forma significativa con un valor de *p 0,006*; la ***PAM*** a las 8 horas fue menor en el grupo A (72,71 ± 14,38 (62,00-81,00) mediana 69,00) que en el grupo C (107,00 ± 42,04 (90,00-124,00) mediana 107,00) de forma significativa (*p 0,003*).

4.2.1.2. Frecuencia Cardíaca

Para el registro de la frecuencia cardiaca se utilizó la monitorización continua. Los valores normales de frecuencia cardiaca son de 60 a 100 lpm. (Anexo 14.4)

En el ***total de los pacientes*** la frecuencia cardiaca se incrementó a lo largo de los días de estudio. Aumentó de forma significativa los ***días 3*** (OR 1,81 ± 0,79 lpm, *p 0,03*), ***día 10*** (OR 2,5 ± 1,17 lpm, *p 0,033*), ***día 11*** (OR 3,32 ±1,23 lpm, *p 0,07*), ***día 15*** (OR 3,46 ±1,44 lpm, *p 0,016*), ***día 16*** (OR 4,49 ± 1,49 lpm, *p 0,003*), ***día 17*** (OR 3,39 ± 1,56 lpm, *p 0,03*), ***día 18*** (7,53 ± 1,69 lpm, *p 0,000*), ***día 20*** (OR 8,93 ± 1.,8 lpm, *p 0,000*), ***día 21*** (8,95 ± 1,88lpm, *p 0,000*), ***día 22*** (OR 7,08 ±1,89 lpm, *p 0,000*), ***día 23*** (9,46 ± 1,95 lpm, *p 0,000*), ***día 24*** (OR 10,06 ± 2,06 lpm, *p 0,000*), ***día 25*** (OR 9,13 ±2,36 lpm, *p 0,000*), ***día 26*** (OR 6,54 ± 2,64 lpm, *p 0,013*), ***día 27*** (OR 5,65 ± 2,64 lpm, *p 0,032*), día 28 (OR 6,97 ± 2,9 lpm, *p 0,016*). (Figura 39)

Figura 39. Evolución de la Frecuencia Cardíaca basal en el total de pacientes incluidos durante los días del periodo de estudio.



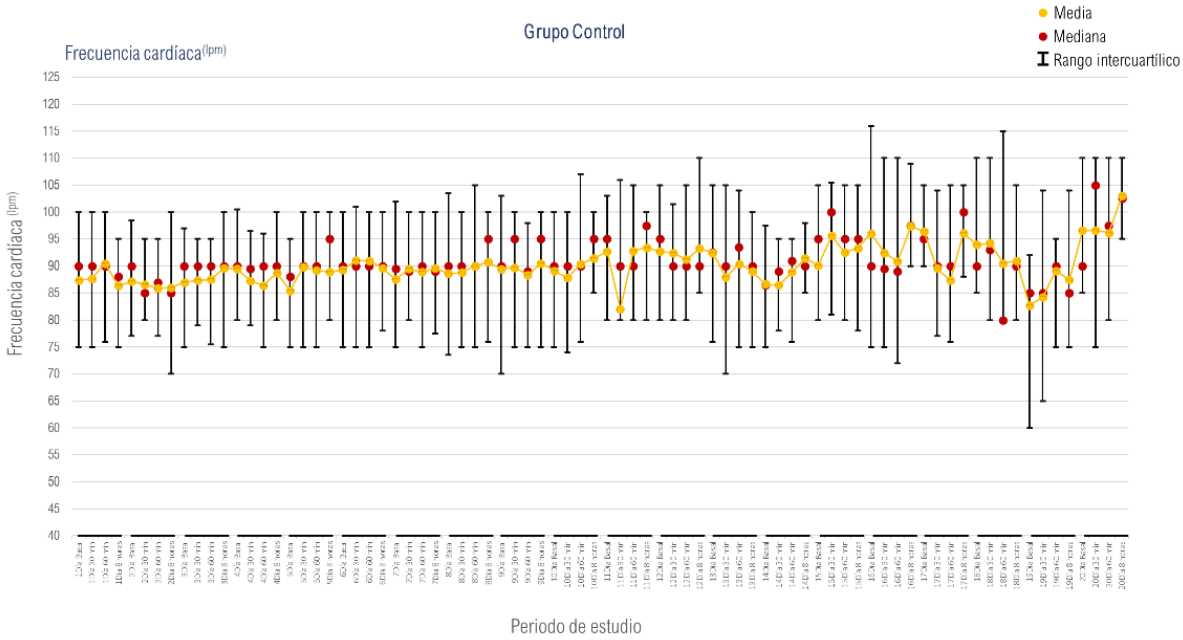
Cuando se compararon los grupos de intervención y el grupo control hubo diferencias significativas. El **día1** la FC a los ***60 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 81,50 (70,00-98,00) que en el C (mediana 90,00 (76,00-100,00) con un valor de *p 0,022*. El **día 22** la frecuencia cardiaca *basal* del grupo de intervención (102,50 (90,00-115,00) fue mayor que la del grupo C (mediana 85,00 (80,00-90,00) con un valor de *p 0,015*.

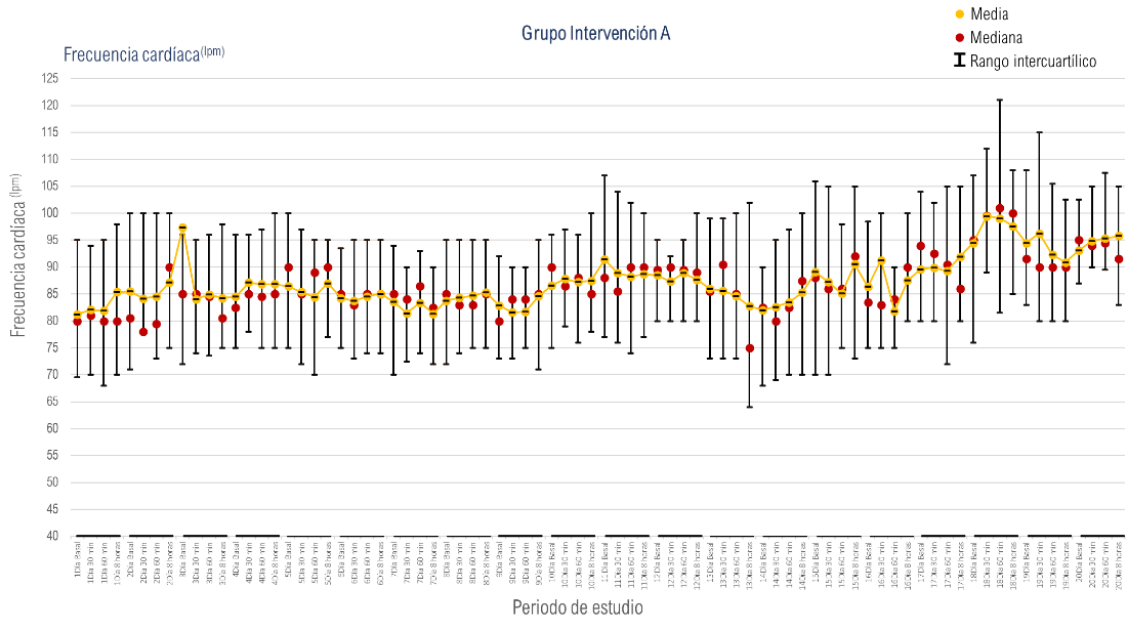
La comparación entre los grupos A y B de estudio mostró diferencias estadísticamente significativas en los días y momentos: El ***día 1*** la FC ***a los 30 minutos*** del grupo A (82,05 ± 18,10 (70,00-94,00) mediana 81,00) fue menor que la del grupo C (87,70 ± 15,27 (75,00-100,00) mediana 90,00) de forma significativa *p 0,019*; y también

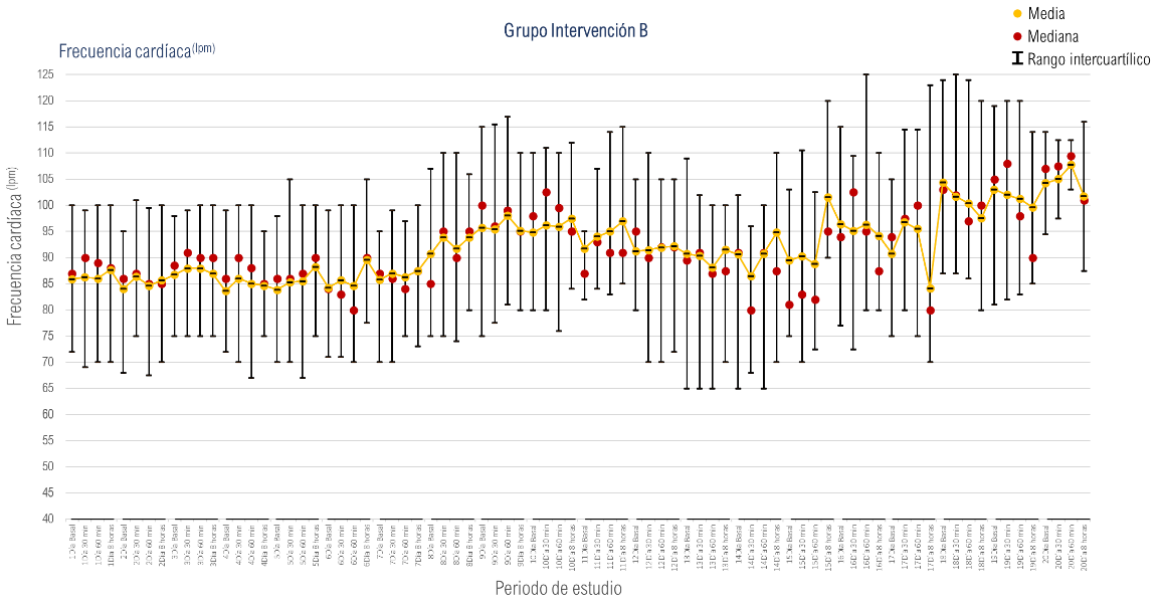
a los 60 minutos fue menor en el grupo A (81,84 ± 19,09 (68,00-95,00) mediana 80,00) respecto al C (90,53 ± 20,10 (76,00-100,00) mediana 90,00) con significación estadística *p 0,04*. El ***día 7*** la FC ***a las 8 horas*** fue menor en el grupo A (81,30 ± 12,49 (72,00-90,00) mediana 82,5) respecto al grupo C (89,66 ± 16,51 (77,50-100,00) mediana 89,00) de forma significativa *p 0,025*. El ***día 8*** la FC a las 8 horas fue menor en el grupo A (85,29 ± 14,48 (75,00-95,00) mediana 85,00) que en B (93,80 ± 18,54 (80,00-106,00) mediana 95,00) de forma significativa *p 0,047*. El ***día 9*** la FC basal fue menor en el grupo A (82,87 ± 13,47 (73,00-92,00) mediana 80,00) respecto al B (95,72 ± 20,51 (75,00-115,00) mediana 100,00) de forma significativa *p 0,034*; ***a los 30 minutos*** fue menor en el grupo A (81,55 ± 11,26 (73,00-90,00) mediana 84,00) respecto al B (95,38 ± 21,14 (77,50-115,50) mediana 96,00) de forma significativa *p 0,027*; y ***a los 60 minutos*** fue menor en el grupo A (81,71 ± 11,79 (75,00-90,00) mediana 84,00) respecto al B (98,00 ± 20,44 (81,00-117,00) mediana 99,00) de forma significativa *p 0,009*. El ***día 22*** la FC basal fue significativamente mayor en el grupo B (109,33 ± 9,29 (103,00-120,00) mediana 105,00) respecto al C (82,44 ± 17,29 (80,00-90,00) mediana 85,00) con un valor de *p 0,012*.

En la figura 40 se muestran la evolución de la frecuencia cardiaca basal, a los 30 minutos, a los 60 minutos y a las 8 horas de cada día de estudio en función del grupo de estudio

Figura 40. Evolución de la frecuencia cardíaca basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).







4.2.1.3. Medicación vasoactiva y antihipertensiva

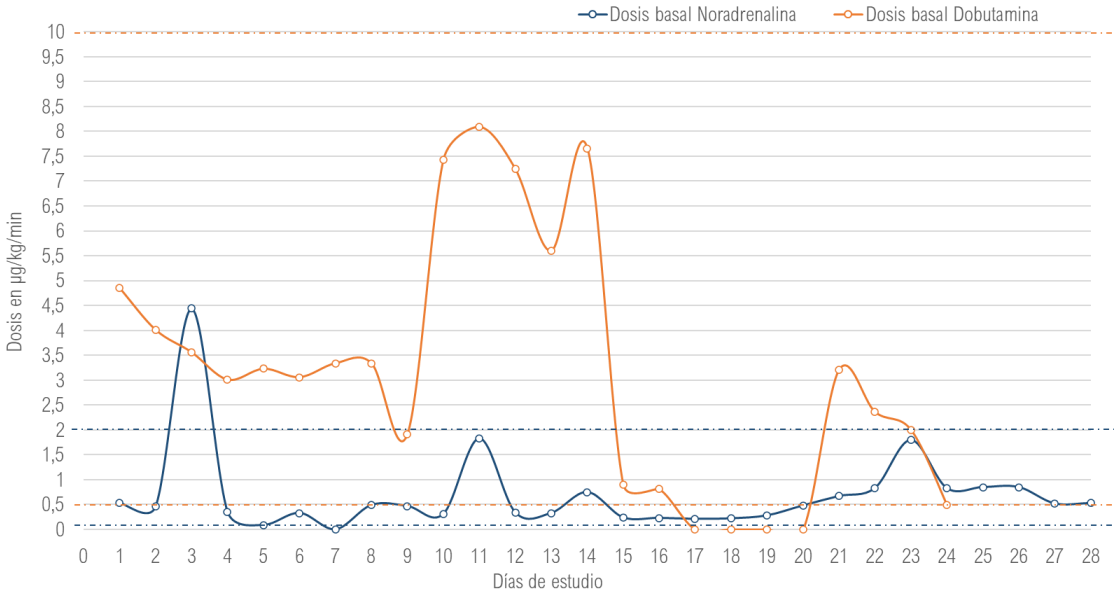
Los ***fármacos vasoactivos*** utilizados fueron la noradrenalina y con menor frecuencia la dobutamina según sus indicaciones clínicas. La noradrenalina se utilizó fundamentalmente en estados de shock con vasodilatación y shock séptico con un rango de dosis terapéuticas entre 0,05 y 2 µg/kg/min. La dobutamina fue indicada en el shock cardiogénico, sus dosis terapéuticas entre 0,5 y 10 µg/kg/min. (Anexo 14.5)

La figura 41 muestra la evolución de las dosis basales de drogas vasoactivas a lo largo de los días de estudio en el total de los pacientes. La dosis de noradrenalina basal aumentó de forma significativa el ***día 3*** (OR 3,91 ± 1,77, *p 0,027*) sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Las dosis de dobutamina basales se

modificaron a lo largo del ingreso sin que hubiera diferencias significativas entre los días ni entre los momentos del día.

Hubo diferencias entre los grupos de intervención y de control: La dosis de noradrenalina del **día 10** a los ***30 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 0,12 (0,06-0,17) que el C (0,25 (0,14-0,33) con un valor de *p 0,012*; a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 0,10 (0,05-0,17) que el C (0,29 (0,13-0,44) con un valor de *p 0,048*.

Figura 41. Evolución de las dosis basales de drogas vasoactivas (noradrenalina y dobutamina) durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los pacientes incluidos en el estudio.



Al comparar los grupos A Y B hubo diferencias significativas los días: El **día 1** a **los *30 minutos*** la dosis de noradrenalina fue mayor en el grupo A (0,38 ± 0,40 (0,13-0,40) mediana 0,23) que en el grupo B (0,25± 0,34 (0,08-0,35) mediana 0,13) con un valor de *p 0,023*; también la dosis de noradrenalina del grupo B fue menor que la del grupo C (0,52 ± 1,44 (0,10-0,38) mediana 0,23) con significación estadística *p 0,031*. El **día 2** a las ***8 horas*** la dosis de noradrenalina fue mayor en el grupo A (0,69 ±2,92 (0,10-0,29) mediana 0,17) respecto al C (0,23 ± 0,36 (0,05-0,21) mediana 0,10) con significación estadística *p 0,044*. El **día 7** a los ***30 minutos*** la dosis de noradrenalina fue menor en el grupo A (0,13± 0,06 (0,10-0,17) mediana 0,11) que en el C (0,55 ± 0,98 (0,12-0,33) mediana 0,30) con un valor de *p 0,040*. El **día 9** la dosis de noradrenalina *basal* fue significativamente menor en el grupo A (0,10 ± 0,07 (0,06-0,14) mediana 0,07) respecto al B (0,21 ± 0,09 (0,14-0,28) mediana 0,22) con un valor de *p 0,013* y respecto a C (0,29 ± 0,3 (0,12-0,30) mediana 0,20) con *p 0,021*; a las ***8 horas*** también fue menor en el grupo A (0,09 ± 0,07 (0,05-0,11) mediana 0,05) en comparación con el grupo B

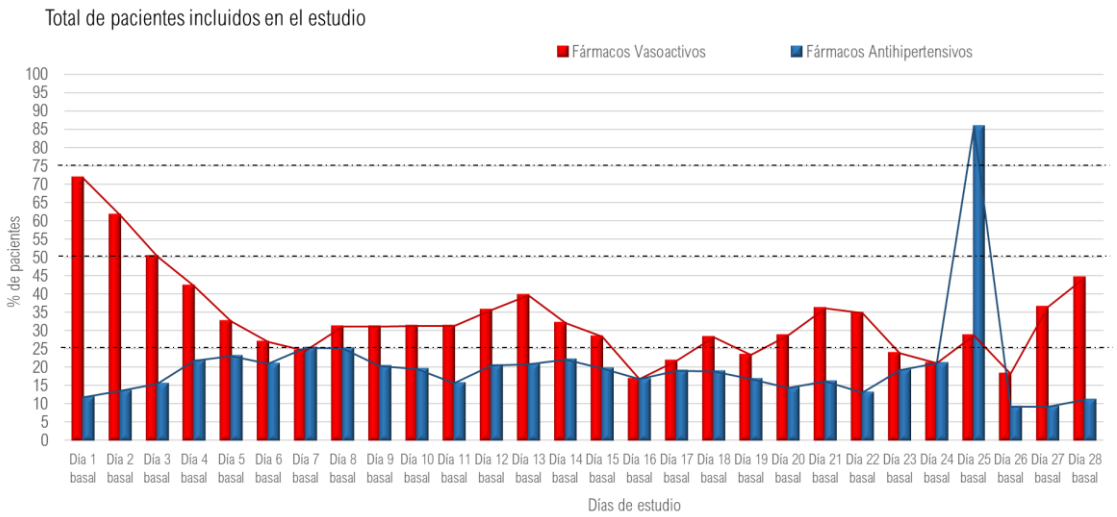
(0,16 ± 0,06 (0,11-0,20) mediana 0,14) con un valor de *p 0,042*. El **día 10** la dosis de noradrenalina ***basal*** del grupo A (0,09 ± 0,05 (0,04-0,12) mediana 0,10) fue menor respecto al grupo C (0,40 ± 0,52 (0,09-0,42) mediana 0,21) con significación estadística *p 0,049*; de nuevo a los ***30 minutos*** fue menor en el grupo A (0,10 ±0,05 (0,05-0,14) mediana 0,09) que en el grupo C (0,48 ± 0,65 (0,14-0,33) mediana 0,25, rango 0,14-0,33) con significación estadística *p 0,016*.

Las dosis de dobutamina fueron mayores en los pacientes grupo B respecto al grupo A (OR 6,51 ± 2,6, *p 0,012*) µg/kg/min.

Los ***antihipertensivos*** empleados en los pacientes incluidos en el estudio fueron betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroglicerina, urapidilo, clonidina y otros. Su administración fue por vía digestiva o intravenosa de acuerdo con el fármaco y la situación del paciente. (Anexo 14.5)

El uso de fármacos vasoactivos y antihipertensivos a lo largo del estudio en el total de pacientes se resume en la figura 42. El porcentaje de pacientes con fármacos vasoactivos predominaron durante la primera semana del estudio, siendo mayor el porcentaje de pacientes con fármacos vasoactivos respecto a aquellos en los que se administraron fármacos antihipertensivos todos los días excepto los días 7 y el 25.

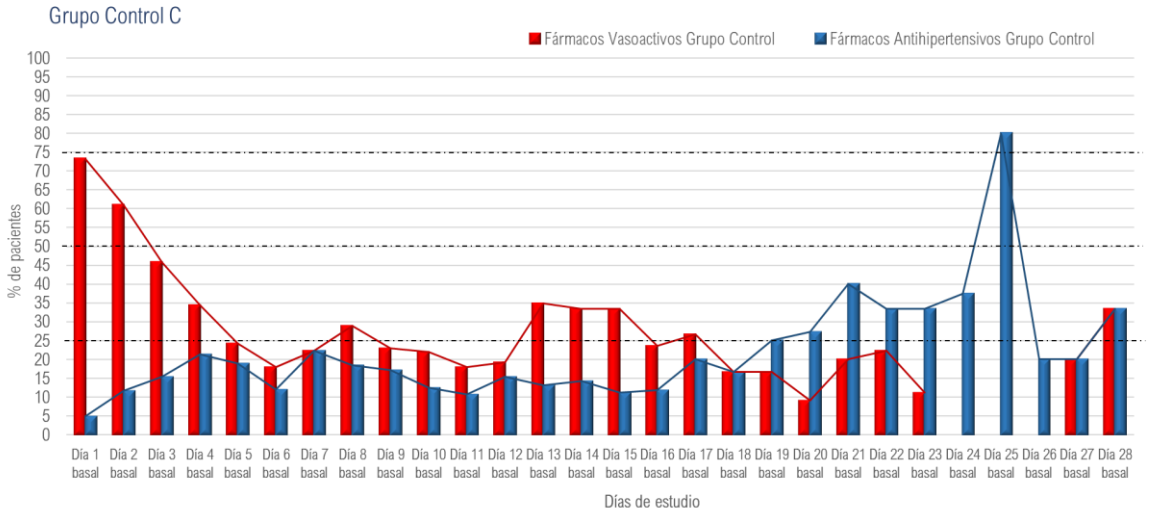
Figura 42. Porcentaje de pacientes con requerimientos de drogas vasoactivas (noradrenalina y dobutamina) y antihipertensivos durante los días del estudio en todos los pacientes incluidos en el estudio.

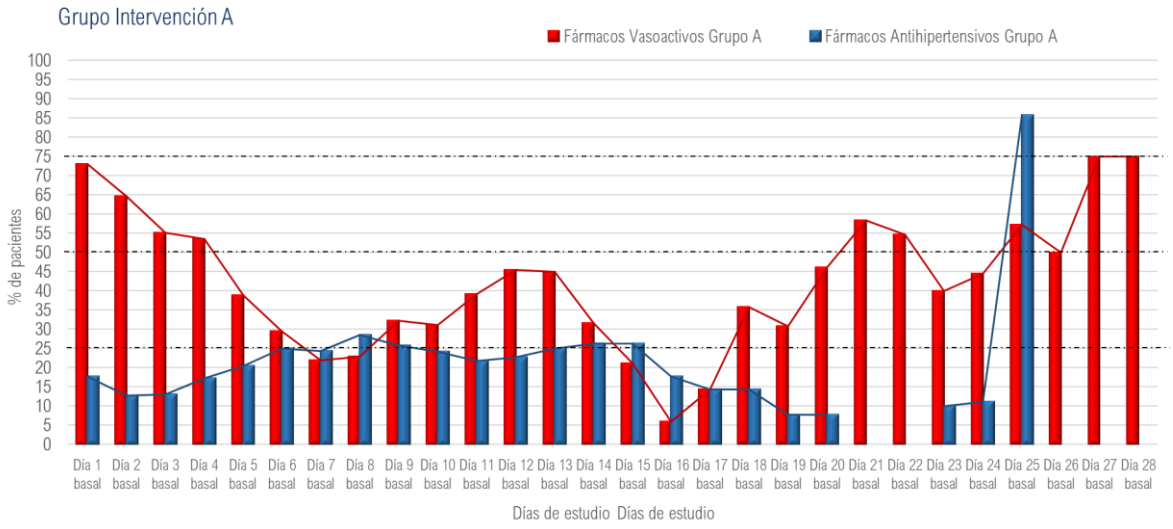


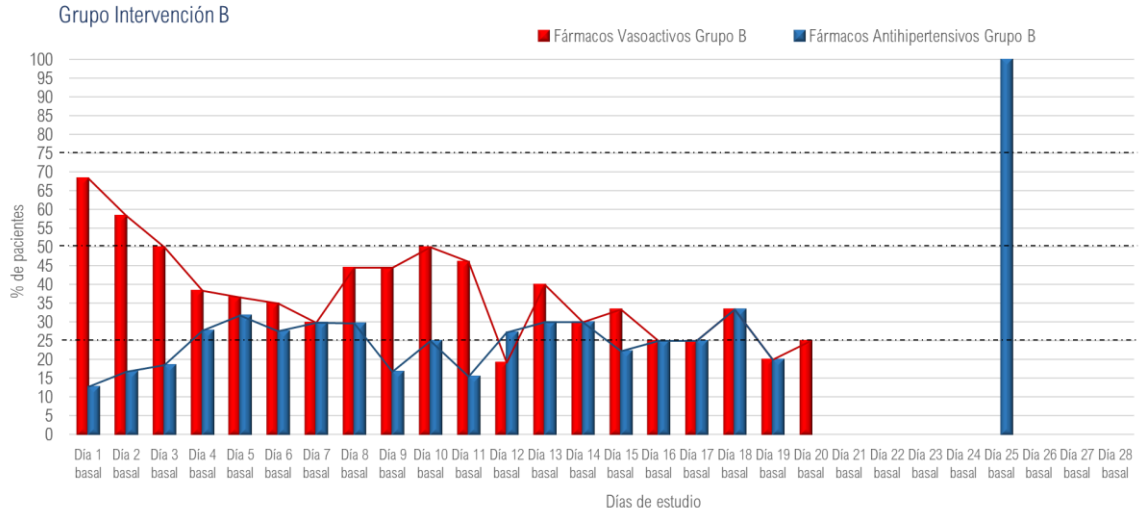
La figura 43 muestra el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento con fármacos vasoactivos y fármacos antihipertensivos en cada grupo de estudio a lo largo de los días. Los fármacos vasoactivos presentan una distribución bimodal siendo mayor su uso la primera semana y a partir del día 19. El uso de fármacos antihipertensivos se mantuvo estable con un pico el día 25de estudio.

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención (A+B) con respecto al grupo control C. El **día 1** el porcentaje de pacientes con ***fármacos antihipertensivos*** a los ***30 minutos*** y **60 minutos** fue menor en el grupo de intervención (85,14%, n 126) respecto al grupo C (93,90%, n 77) con un valor de *p 0,031*; a las ***8 horas*** también fue menor su uso en el grupo de intervención (84,46%, n 125) que en el control (93,90%, n 77) con un valor de *p 0,024*. El **día 8** a los ***30 minutos*** se emplearon con menor frecuencia los fármacos antihipertensivos en el grupo de intervención (70,97%, n 44) respecto al control (78,95%, n 30) con un valor de *p 0,022;* a las ***8 horas*** también se emplearon con menor frecuencia en el grupo de intervención (71,67%, n 43) respecto al control (76,32%, n 329) con un valor de *p 0,041*.El **día 21** se emplearon más antihipertensivos en el momento ***basal***, a los ***30 minutos, 60 minutos*** *y* ***8 horas*** en el grupo de intervención (100%, n 15) que en el grupo control (50%, n 5) con un valor de p 0,09. El **día 22** ***basal*** y a los ***30 minutos*** hubo un mayor uso de antihipertensivos en el grupo de intervención (100%, n 14) que en el control (66,67%, n 6) de forma significativa *p 0,021*; a las ***8 horas*** el empleo de antihipertensivos fue mayor en el grupo d intervención (100%, n 14) respecto a C (66,67%, n 6) con un valor de *p 0,021*. El **día 4** el uso de ***fármacos vasoactivos*** *basal* fue menor en el grupo de intervención (57,14%, n 60) respecto al control (73,77%, n 45) con un valor de *p 0,031*; a las ***8 horas*** también fue menor en el grupo de intervención (73,33%, n 44) respecto al control (53,33%, n 56) con un valor de *p 0,012*. El **día 11** el uso de fármacos vasoactivos a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (45,95%, n 17) que en el control (71,43%, n 20) con un valor de *p 0,045*. El **día 12** el uso de fármacos vasoactivos en el momento ***basal*** fue menor en el grupo de intervención (51,52%, n 17) que en el control (76,92%, n 20) con un valor de *p 0,024.*

Figura 43. Porcentaje de pacientes con requerimientos de drogas vasoactivas (noradrenalina y dobutamina) y antihipertensivos durante los días del estudio en todos los pacientes incluidos en los grupos intervención (A y B) y grupo control.







El **día 1,** en el momento ***basal*** hubo un mayor porcentaje de pacientes con ***fármacos antihipertensivos*** en el grupo A (17,65%, n 15) respecto al grupo C (4,88%, n 4) con significación estadística *p 0,022*; ocurrió lo mismo a los ***60 minutos*** entre los grupos A (16,47%, n14) y C (4,88%, n 4) con *p 0,034*.; a las ***8 horas*** también hubo un mayor empleo de fármacos antihipertensivos en el grupo A (17,65%, n 15) respecto a C (4,88%, n 4) con un valor de *p 0,022*. El **día 4** a los ***60 minutos*** el uso de ***fármacos vasoactivos*** en el grupo A (48,28%, n 28) fue menor respecto al grupo C (26,23%, n 16) con significación estadística *p 0,033*; a las ***8 horas*** el porcentaje de pacientes con ***fármacos vasoactivos*** fue menor en el grupo A (51,72%, n 30) respecto a C (73,33%, n 44) con *p 0,023*. El **día 11** a las ***8 horas*** hubo diferencias en el uso de ***fármacos vasoactivos*** con un menor uso en el grupo A (39,13%, n 9) respecto al grupo C (71,43%, n 20) con *p 0,036*. **El día 20** a las ***8 horas*** hubo un mayor uso de ***fármacos vasoactivos*** en el grupo A (30,77%, n 4) respecto al C (81,82%, n 9) con significación estadística *p 0,027*. El **día 21** hubo diferencias en el uso de ***fármacos antihipertensivos*** siendo menor en el grupo A respecto al C en los momentos ***basal*** (A 0% vs C 40%, n 4) *p 0,021*; *30 minutos* (A 0% vs C 40%, n 4) p 0,021; ***60 minutos*** (A 0% vs C 40%, n 4) p 0,021; y ***8 horas***

(A 0% vs C 40%, n 4) *p 0,021*. El **día 22** hubo diferencias en el uso de ***fármacos antihipertensivos*** siendo menor en el grupo A respecto al C en los momentos ***basal*** (A 0% vs C 33,33%, n 3) *p 0,038*; ***30 minutos*** (A 0% vs C 33,33%, n 3) *p 0,038*; ***60 minutos*** (A 0% vs C 33,33%, n 3) *p 0,038*; y ***8 horas*** y (A 0% vs C 33,33%, n 3) *p 0,038*. El **día 24** hubo diferencias en el uso de ***fármacos vasoactivos*** siendo mayores en el grupo A respecto al C en el momento *basal* (A 44,44%, n 4 vs C 0%) *p 0,043*; ***30 minutos*** (A 44,44%, n 4 vs C 0%) *p 0,031*; y ***60 minutos*** (A 44,44%, n 4 vs C 0%) *p 0,031*. El **día 25** hubo diferencias en el uso de ***fármacos vasoactivos*** siendo mayores en el grupo A respecto al B en el momento ***basal*** (A 57,14, n 4 vs B 0%) *p 0,038*; ***30 minutos*** (A 57,14, n 4 vs B 0% vs C 0%) *p 0,038*; y ***60 minutos*** (A 57,14, n 4 vs B 0% vs C 0%) *p 0,038*. El **día 28** hubo diferencias en el uso de ***fármacos vasoactivos*** siendo mayores a las ***8 horas*** en el grupo A (100%, n 4) respecto al B (0%) con un valor de *p 0,014.*

4.2.2. Variables respiratorias (Anexo 15)

4.2.2.1. Frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria normal de los adultos es de 15 a 20 respiraciones por minuto. La ***frecuencia respiratoria aumentó de forma significativa desde el tercer día hasta el fin del estudio en todos los grupos***: ***día 3*** (OR +0,71 ± 0,28, *p 0,011*), ***día 4*** (OR +0,64 ± 0,29, *p 0,027*), ***día 5*** (OR +1,18 ± 0,30, *p 0,000*), ***día 6*** (OR +1,35 ± 0,31, *p 0,000*), ***día 7*** (OR +1,50 ± 0,32, *p 0,000*), ***día 8*** (OR +1,83 ± 0,35, *p 0,000*), ***día 9*** (OR +2,38 ± 0,37, *p 0,000*), ***día 10*** (OR +2,26 ±0,39, *p 0,000*), ***día 11*** (OR +3,04 ± 0,42, *p 0,000*), ***día 12*** (OR +2,92 ± 0,43, *p 0,000*), ***día13*** (OR +3,39 ± 0,46, *p 0,000*), ***día 14*** (OR +3,19 ± 0,46, *p 0,000*), ***día15*** (OR+3,36 ± 0,49, *p 0,000*), ***día16*** (OR +3,5 ± 0,5, *p 0,000*), ***día17*** (OR +4,19 ± 0,52, *p 0,000*), ***día18*** (OR+4,18 ± 0,56, *p 0,000*), ***día19*** (OR +4,33 ± 0,58 rpm, *p 0,000*), ***día 20*** (OR +2,87 ± 0,6, *p 0,000*), ***día 21*** (OR+3,24 ± 0,63, *p 0,000*), ***día 22*** (OR +3,58 ± 0,63, *p 0,000*), ***día 23*** (OR +3,26 ± 0,65, *p 0,000*), ***día 24*** (OR+3,57 ± 0,71, *p 0,000*), ***día 25*** (OR +6,53 ± 0,78, *p 0,000*), ***día 26*** (OR +8,73 ±0,88, *p 0,000*), ***día 27*** (OR +7,70 ± 0,88, *p 0,000*) y ***día 28*** (OR +6,96 ± 0,98, *p 0,000*). (Anexo 15.1)

También **aumentó** la ***frecuencia respiratoria*** a las ***8 horas en todos los grupos (***OR 0,4 ± 0,18, *p 0,021*).

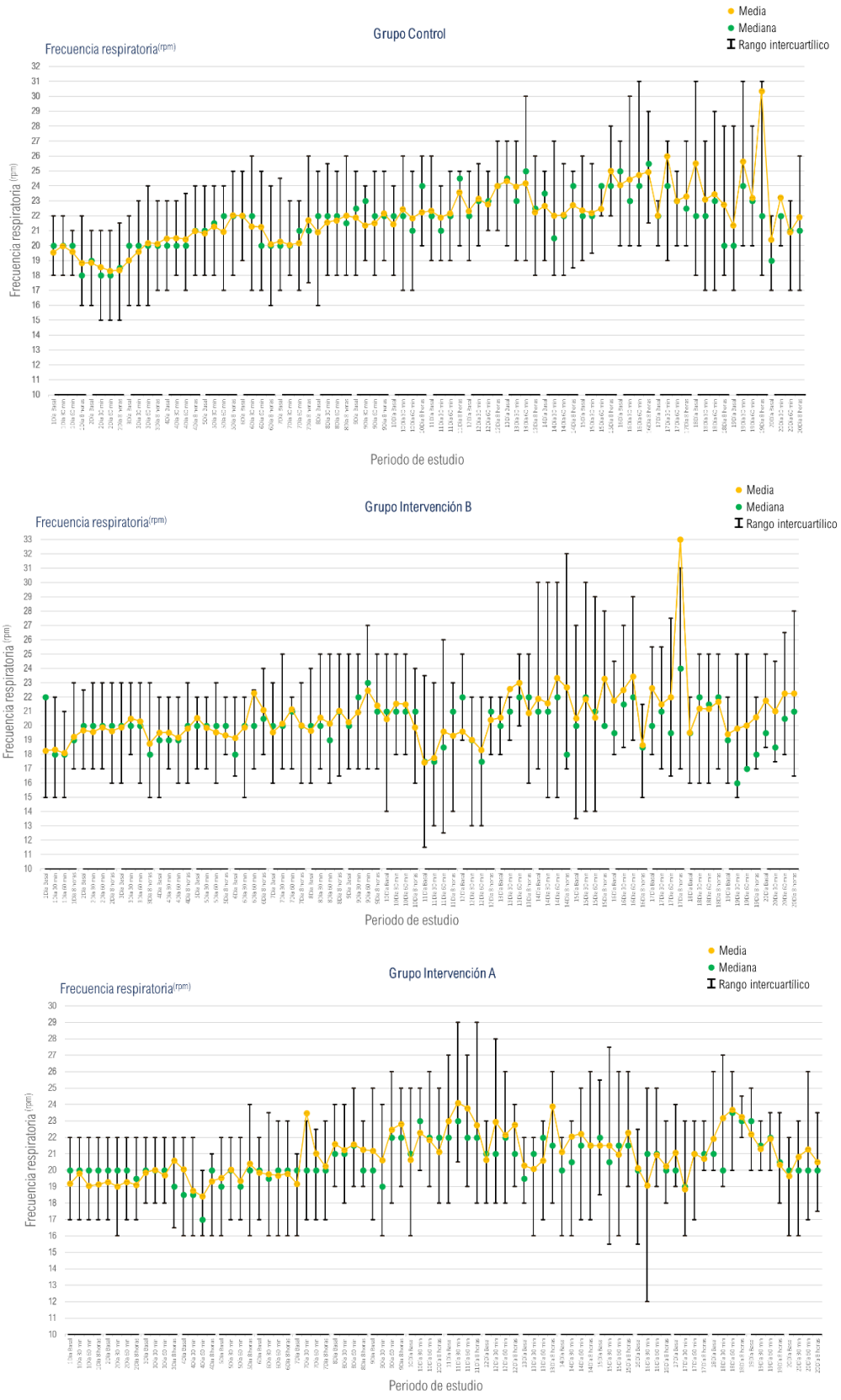
Hubo diferencias entre el grupo de intervención A+B y el grupo control. El **día 4** a los ***60 minutos*** la FR del grupo de intervención (mediana18,00 (16,00-22,00) fue menor que la del grupo control (mediana 20,00 (17,00-23,50)) con un valor de *p 0,032*; *a las* ***8 horas*** del grupo de intervención (mediana 20,00 (16,00-22,00) fue menor que la del grupo C (mediana 24,50 (18,00-24,00)) con significación estadística *p 0,041*. El ***día 6*** la frecuencia respiratoria **basal** fue menor en el grupo de intervención (mediana 19,00 (17,00-22,00)) que en el control (mediana 22,00 (19,00-25,00)) con un valor de *p 0,004.* El **día 13** la frecuencia respiratoria ***basal*** del grupo de intervención (mediana 20,00

(18,00-22,00) fue menor que la del grupo C (mediana 24,50 (20,00-27,00)) con significación estadística *p 0,010*. La FR del **día 16** a las ***8 horas*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 20,00 (17,00-23,00) que en el C (mediana 25,50 (21,50-29,00) con un valor de *p 0,006*. La FR del **día 25** a los ***30 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 20,00 (18,00-23,00)) que en el C (mediana 31,00 (23,00-32,00) con un valor de *p 0,038*; a los ***60 minutos*** la FR del grupo de intervención (mediana 24,00 (22,00-25,00) fue menor que la del grupo control (mediana 31,00 (26,00-33,00)) con un valor de *p 0.027*. La FR del **día 28** a los *30 minutos* fue menor en el grupo de intervención (mediana18,00 (15,00-24,00) que en el C (mediana 30,00 (26,00-100,00)) con un valor de *p 0,039*.

A continuación, se resumen las diferencias encontradas entre grupos. El ***día 1*** de estudio la ***frecuencia respiratoria a los 30 minutos*** fue ***menor en el grupo B*** [18,25 ± 5,66 (15,00-22,00) mediana 18,00] ***que en el C*** [19,97 ± 4,00 (12,00-20,00) mediana 20] 20,00 (18,00-22,00) de forma significativa *p 0,018*; ***a los 60 minutos*** fue ***menor en el grupo B*** [18,08 ± 5,62 (15,00-21,00) mediana 18] ***respecto al grupo C*** [19,58 ± 3,46 (18,00-21,00) mediana 20] con significación estadística (*p 0,029*). El ***día 4*** de estudio la ***frecuencia respiratoria del grupo A fue menor que la del grupo C a los 30 minutos*** [A: 18,76 ± 4,85 (16,00-22,00) mediana 18,50 vs C: 20,50 ± 4,26 (18,00-23,00) mediana 20,00; *p 0,020*], ***a los 60 minutos*** [A: 18,40 ± 3,87 (16,00-20,00) mediana 17,00 vs C: 20,43 ± 4,71 (17,00-23,50) mediana 20; *p 0,014*] y a las ***8 horas*** [A: 19,33 ± 3,64 (16,00-21,00) mediana 20,00 vs C: 20,79 ± 4,32 (18,00-24,00) mediana 21,00; *p 0,04*]. El ***día 6*** de estudio ***hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia respiratoria*** basal de los grupos ***B*** [19,13 ± 4,72 (16,50-22,00) mediana 18,00] que fue ***menor respecto a C*** [22,00 ± 5,15 (19,00-23,00) mediana 22,00] con un valor de *p 0,014*.

El ***día 11*** la ***frecuencia respiratoria basal fue mayor en el grupo A*** [23,00 ± 6,32 (18,00-27,00) mediana 22,00] ***respecto a B*** [17,42 ± 6,35 (11,50-23,50) mediana 17,50] de forma significativa con un valor de *p 0,043*; también fue así ***a los 30 minutos*** [A: 24,10 ± 6,70 (20,50-29,00) mediana 23,00 vs B: 17,75 ± 5,88 (13,00-23,00) mediana 17,50] con *p 0,015*. El ***día 12*** hubo diferencias entre los ***grupos B*** que tuvo una ***frecuencia respiratoria mayor que el grupo C*** a los ***30 minutos*** [B: 19,00 ± 7,20 (13,00-22,00) mediana 19,00 vs C: 23,13 ± 5,29 (20,00-25,50) mediana 23,00; *p 0,05*] y a los ***60 minutos*** [B: 18,30 ± 6,77 (13,00-22,00) mediana 17,50 vs C: 22,76 ± 4,35 (21,00-25,00) mediana 23,00; *p 0,016*]. El ***día 13*** la ***frecuencia respiratoria basal fue menor de forma significativa en el grupo A*** [20,28 ± 4,34 (18,00-22,00) mediana 19,50] ***respecto a C*** [24,32 ± 5,01 (20,00-27,00) mediana 24,50] con valor de *p 0,015*. El ***día 16*** a los ***30 minutos el grupo A*** [20,13 ± 7,54 (15,50-22,5) mediana 20,00] tuvo una ***frecuencia respiratoria menor que el grupo C*** [24,43 ± 6,07 (20,00-30,00) mediana 23,00] de forma significativa *p 0,05*. El ***día 25*** la ***frecuencia respiratoria*** a los ***30 minutos*** fue ***menor*** de forma significativa en el ***grupo A*** [20,86 ± 3,58 (18,00-23,00) mediana 20,00] que en el ***grupo C*** [28,00 ± 5,57 (23,00-32,00) mediana 31,00] con *p 0,034*. (Figura 44)

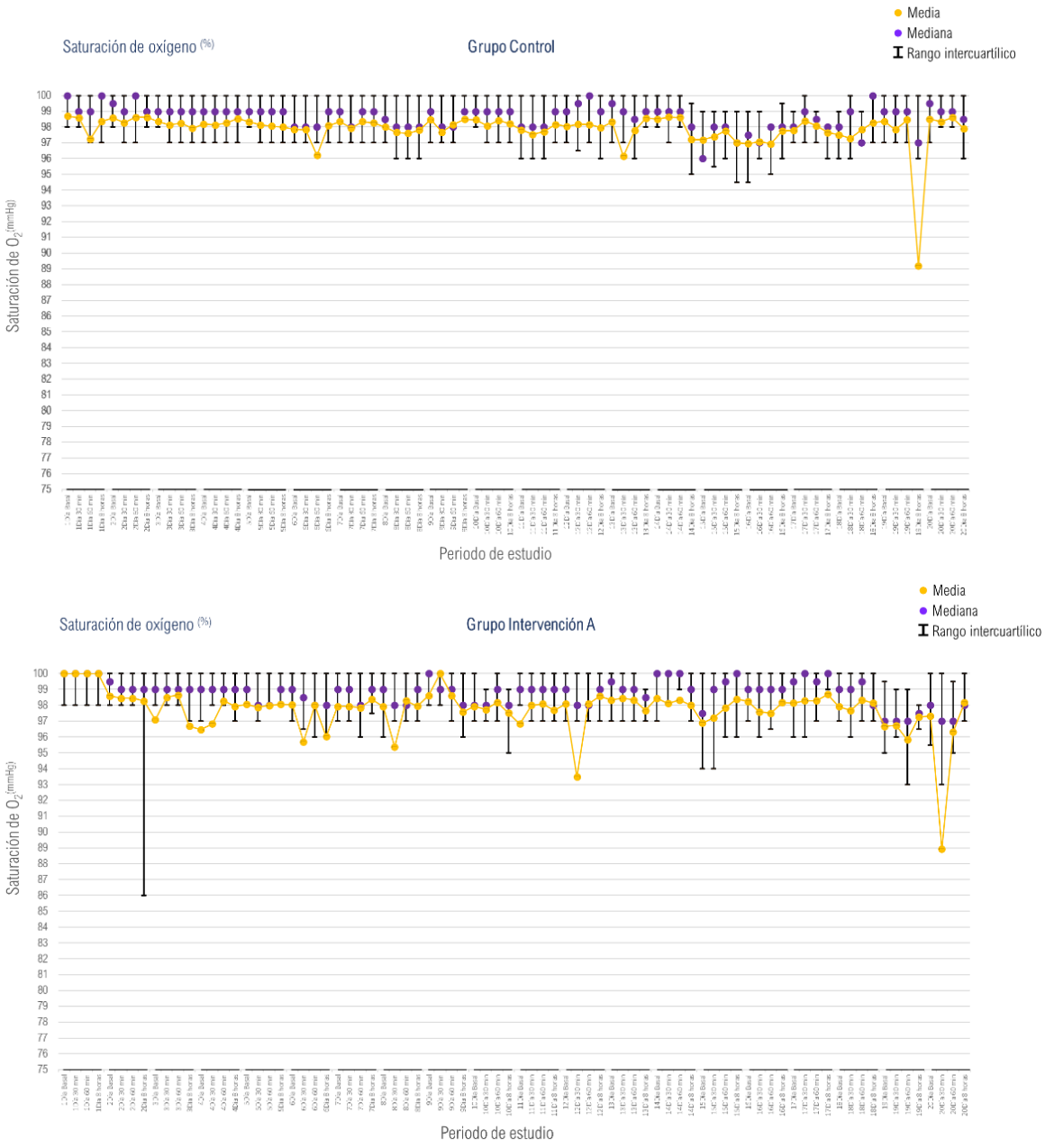
Figura 44. Evolución de la frecuencia respiratoria basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).

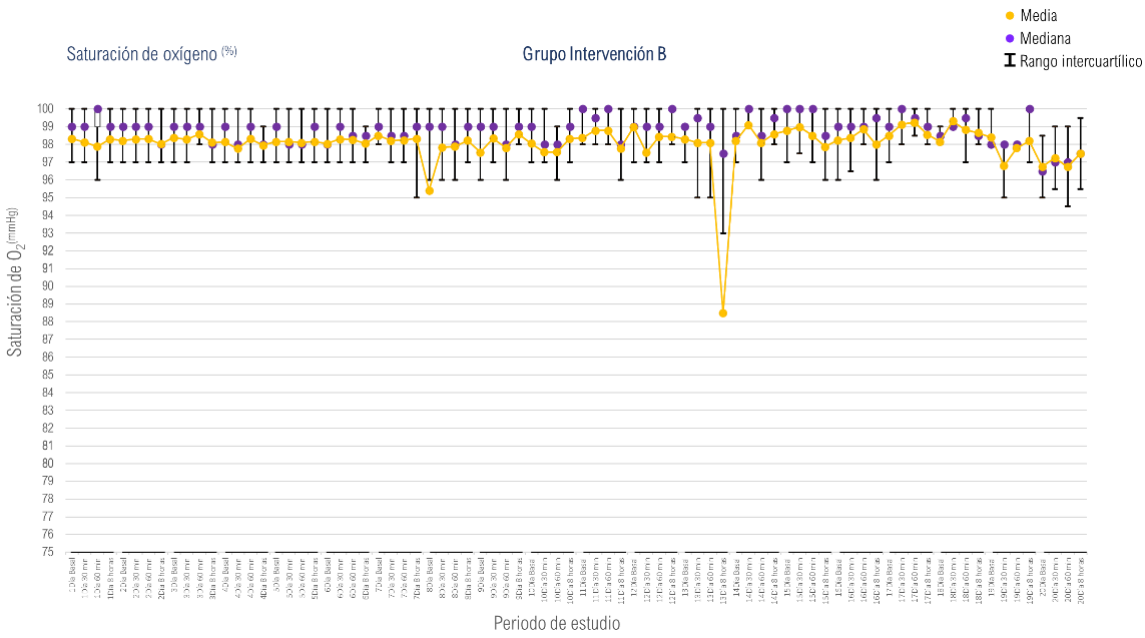


4.2.2.2. Saturación de oxígeno

Las diferencias encontradas en la ***saturación de oxígeno*** fueron: El **día 17** a las ***8 horas*** la $SatO_2$ fue mayor en el grupo de intervención (mediana 100,00 (98,50-100,00) que en el control (mediana 98,00 (96,00-98,00) con un valor de *p 0,025*. El **día 24** la $SatO_2$ ***basal*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 97,50 (95,00-98,00) que en el control (mediana 99,50 (98,00-100,00) con un valor de *p 0,011*. (Figura 45) (Anexo 15.2)

Figura 45. Evolución de la saturación de oxígeno basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).



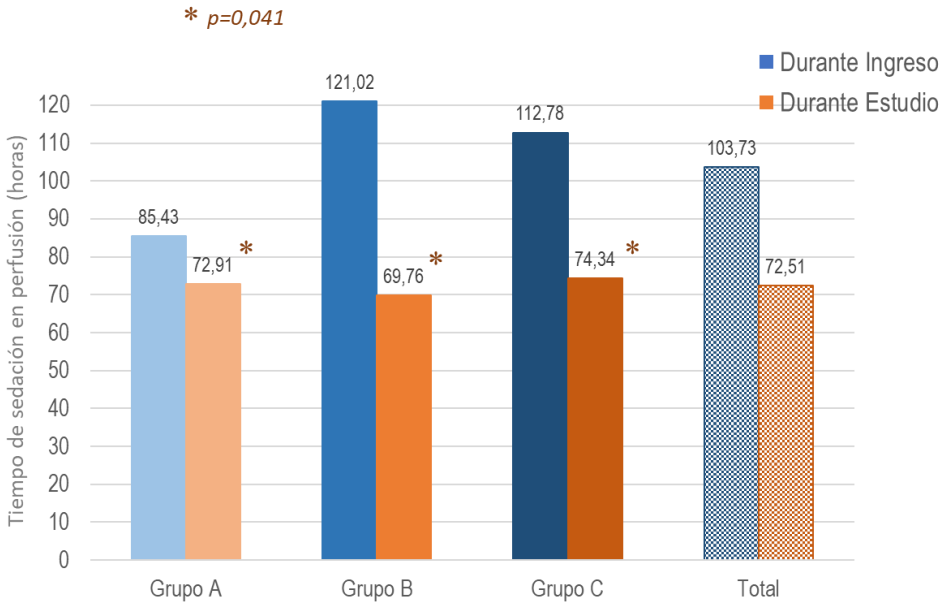


4.3. *Efecto de las interpretaciones musicales en directo sobre los requerimientos de sedación y relajación en los pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva ingresados en UCI.* *(Anexo 16)*

El tiempo total medido en horas de ***sedación en perfusión durante el ingreso*** fue de 103,75 ± 149,06 (9-1.222) con una mediana de 102,5 horas en el total de pacientes incluidos. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 85,43 ± 141,65 (11-579) horas, mediana 85 horas. Los pacientes del grupo B estuvieron una media de 121,02 ± 172,17 (9-1.222) horas de sedación, mediana 123. Los pacientes del grupo C permanecieron con sedación 112,78 ± 136,28 (10-624) horas, mediana 117. La duración de la sedación en perfusión en el grupo A fue menor respecto a los grupos B y C (*p=0,033*).

El tiempo de ***sedación en perfusión durante el estudio*** en el total de pacientes incluidos fue de 72,51 ± 129,65 (2-600) horas, mediana 83. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 72,91 ± 141,53 (6-579) horas de sedación durante el estudio, mediana 76. Los pacientes del grupo B estuvieron una media de horas de 69,57 ± 105,65 (2-474), mediana 88. Los pacientes del grupo C permanecieron con sedación durante el estudio 74,34 ± 135,18 (4-600) horas, mediana 87,5. La duración de la sedación en perfusión en el grupo B fue menor respecto a los grupos A y C (*p=0,041*). (Figura 46)

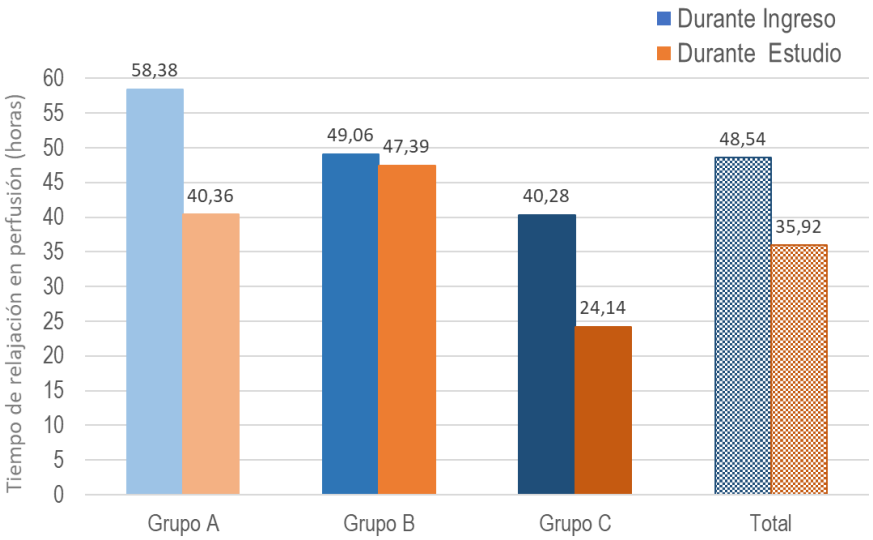
Figura 46. Tiempo de sedación en perfusión de los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.



El tiempo total de ***relajación neuromuscular en perfusión durante el ingreso*** medido, en horas, fue de 48,54 ± 63,39 (2-408) con una mediana de 49 horas. Los pacientes del grupo A precisaron una media de perfusión de relajación de 58,38 ± 77,39 (8-408) horas, mediana 55 (n=35). Los pacientes del grupo B estuvieron una media de 47,96 ± 53 (2-171) horas de relajación, mediana 70 (n =24). Los pacientes del grupo C permanecieron con relajación neuromuscular 38,75 ± 53,47 (7-275) horas, mediana 38,75 (n=36). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de aleatorización, aunque la duración del grupo C fue menor.

El tiempo de ***relajación neuromuscular en perfusión durante el estudio*** fue de 35,92 ± 66,2 (2-408) horas, mediana 38. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 37,70 ± 79,5 (2-408) horas de relación neuromuscular durante el estudio, mediana 44 (n=35). Los pacientes del grupo B estuvieron una media de horas de 48,28 ± 44,7 (11-171), mediana 49 (n= 21). Los pacientes del grupo C permanecieron con relajación neuromuscular durante el estudio 24,14 ± 60,02 (2-275) horas, mediana 29,5 (n=30). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque el grupo control presenta un tiempo superior en comparación con los otros grupos de casos. (Figura 47)

Figura 47. Tiempo de relajación neuromuscular en perfusión en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.



Los fármacos sedantes empleados en perfusión fueron el midazolam, el propofol, la clonidina y el remifentanilo de acuerdo con el protocolo de analgesia, sedación y control del síndrome confusional agudo del Servicio de Medicina Intensiva. La sedación se realizó con uno o más fármacos en perfusión en función de los objetivos de sedación de cada paciente. (Anexo 16)

La utilización de cada uno de los fármacos sedantes durante los días de estudio se muestra en las gráficas (Figura 48 y 49). Predomina el uso de midazolam y el propofol en comparación con la clonidina y la dexmedetomidina que se emplean más a partir del día 10 de estudio.

Figura 48. Utilización de fármacos sedantes (midazolam, propofol, clonidina, dexmedetomidina) en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio.

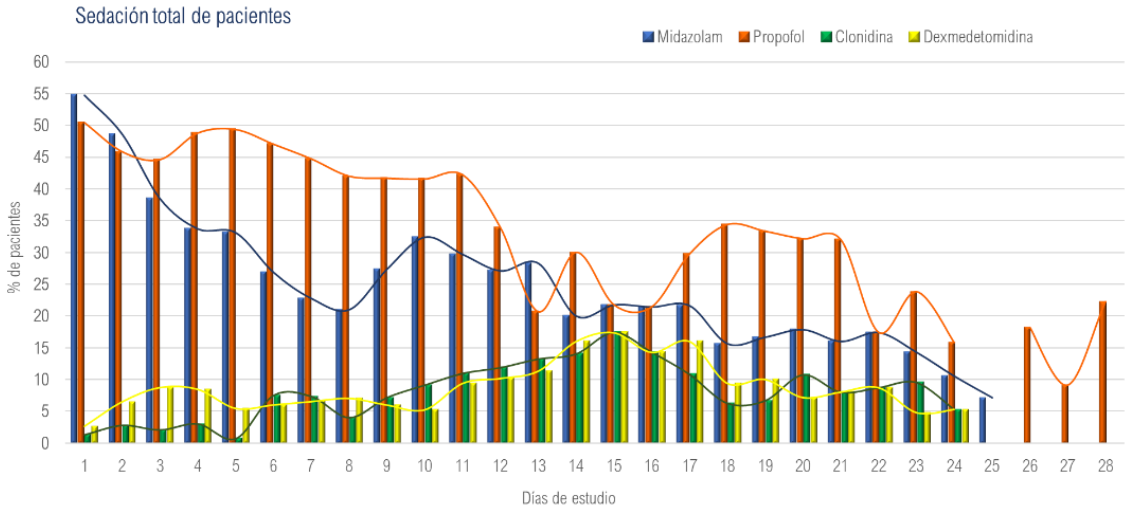
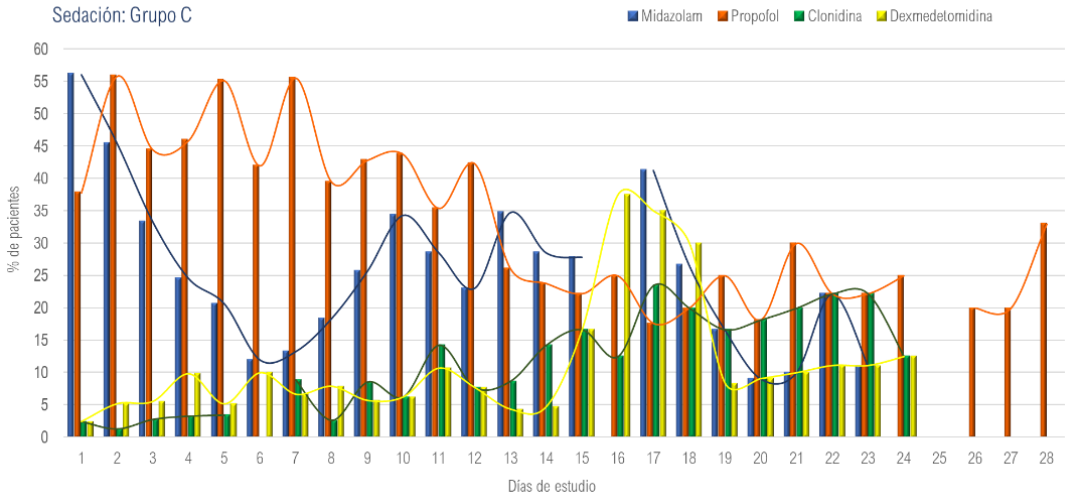
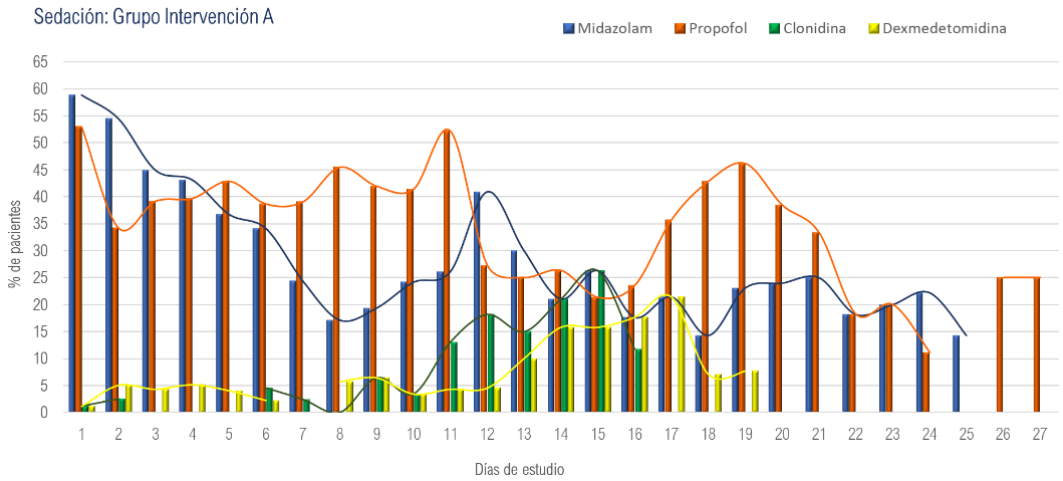
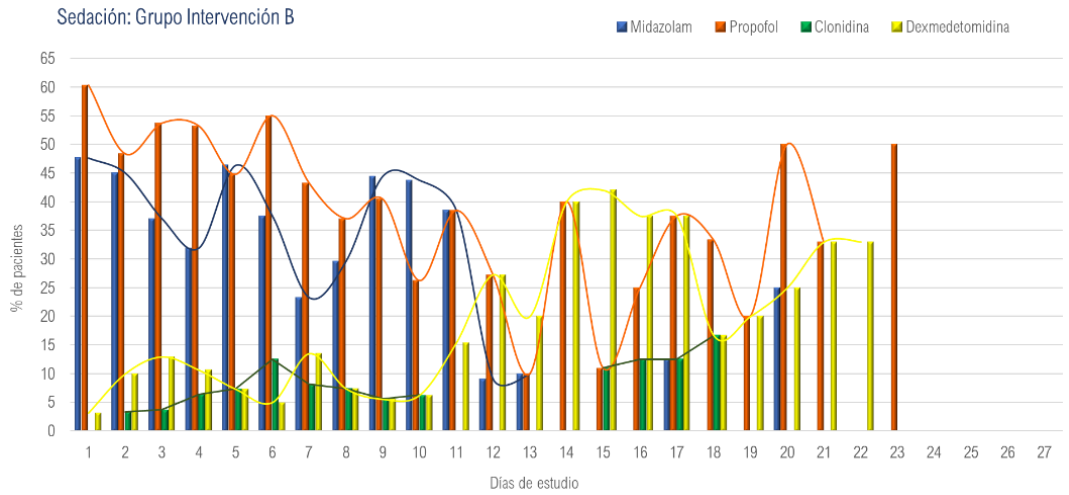


Figura 49. Utilización de fármacos sedantes (midazolam, propofol, clonidina, dexmedetomidina) en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en cada grupo intervención A y B) durante los días de estudio.

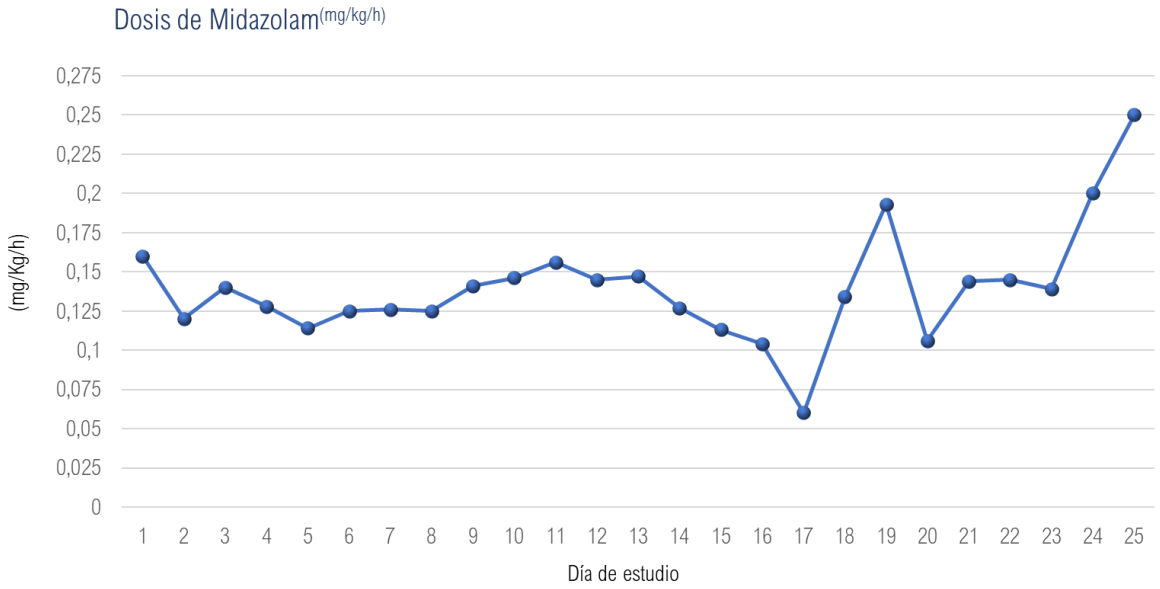






La dosis terapéutica de ***midazolam*** en perfusión es de 0,04-0,3 mg/kg/h con una recomendación de dosis máxima de 0,35 mg/kg/hora. La dosis de midazolam descendió a lo largo de los días de estudio hasta el día 17 y posteriormente los pacientes con midazolam precisaron dosis mayores. El descenso de la dosis de midazolam fue significativo los ***días 2*** (OR -0,40 ±0,15 mg/kg/h, *p 0,07*) y ***día 17*** (OR -0,10 ± 0,05 mg/kg/h, *p 0,041*). Hubo una tendencia de mayor dosis de midazolam en el grupo B respecto al A (OR +0,16 ± 0,81mg/kg/h, *p 0,051*). (Figura 50)

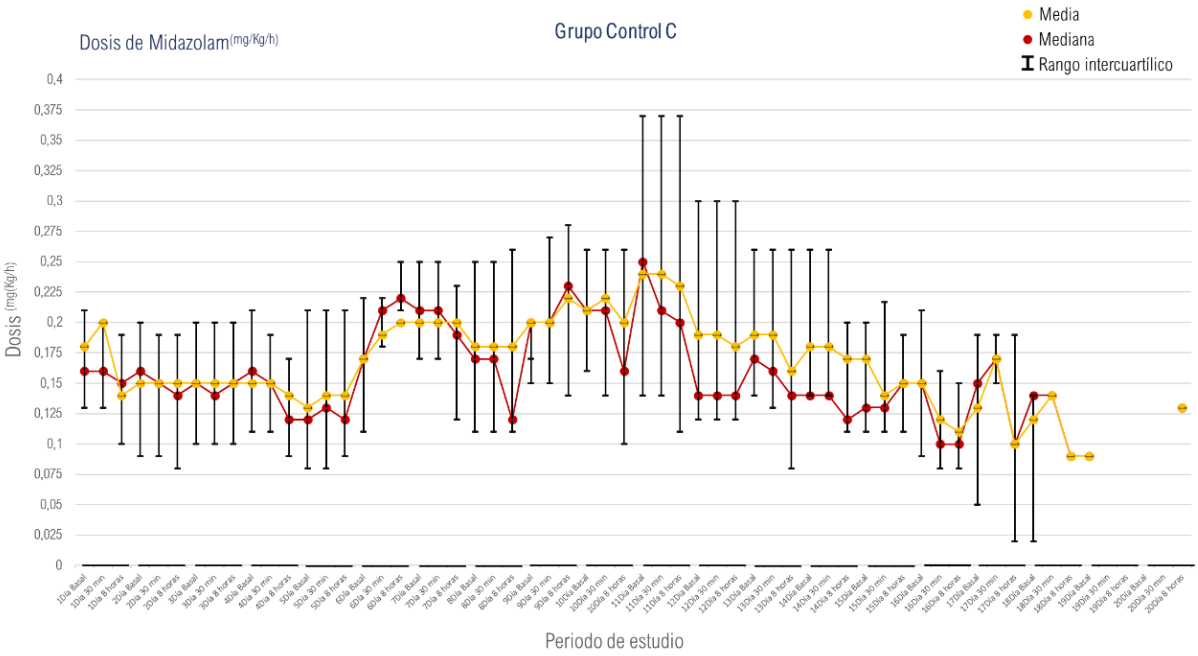
Figura 50. Evolución de la dosis de midazolam en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio.

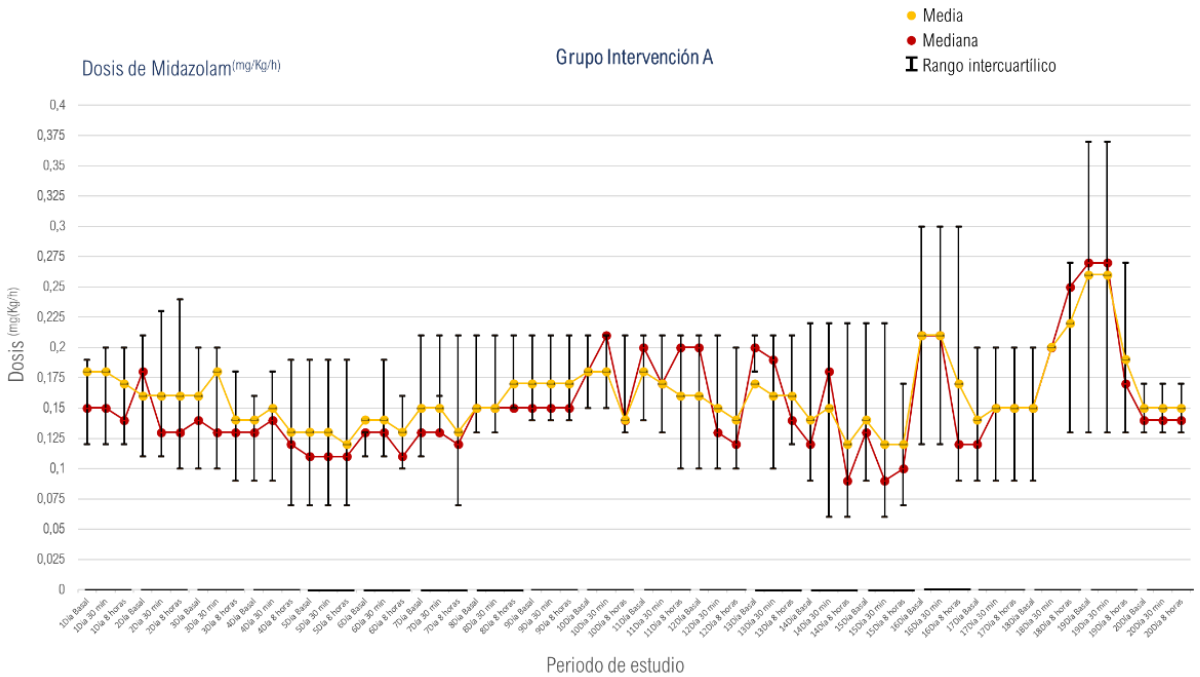


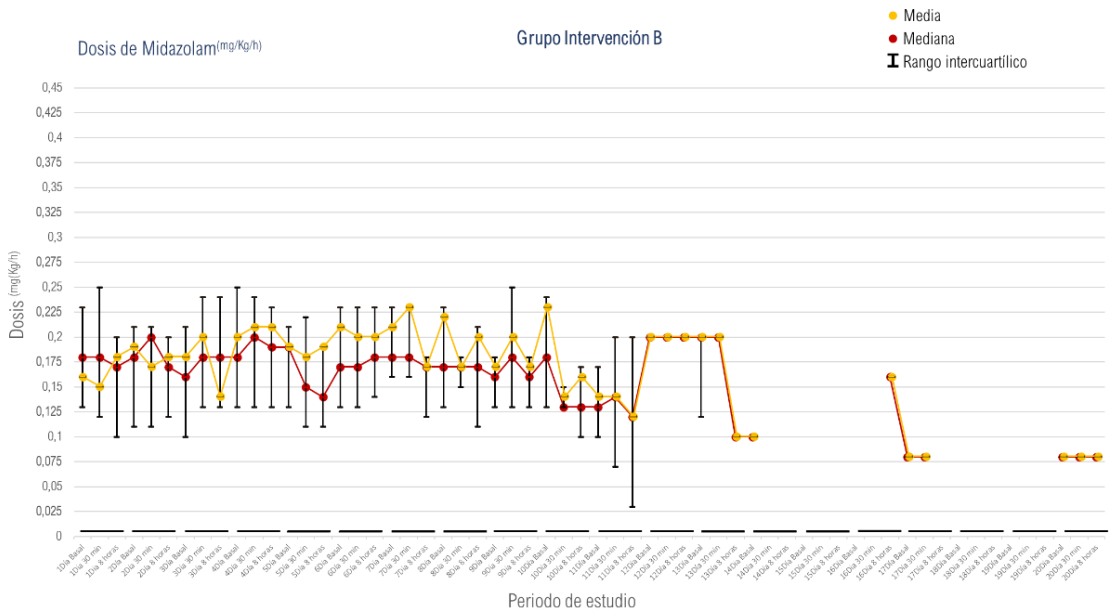
No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención (A+B) y el grupo control. (Anexo 16.1)

Las diferencias entre los grupos de intervención del estudio a lo largo de los días se enumeran a continuación (Figura 47): El ***día 4*** la ***dosis de midazolam basal*** fue menor en el grupo A (0,14 ± 0,07 (0,09-0,16) mediana 0,13) que en el grupo B (0,31 ± 0,47 (0,13-0,25) mediana 0,18) de forma significativa con *p 0,020*; ***a las 8 horas*** la dosis de midazolam fue menor en el grupo A (0,12 ± 0,07 (0,07-0,18) mediana 0,13) que en el grupo B (0,21 ± 0,14 (0,13-0,23) mediana 0,19) de forma significativa con *p 0,020*. El ***día 6*** la dosis horaria de midazolam a las *8 horas* fue menor en el grupo A (0,13 ± 0,05 (0,10-0,16) mediana 0,13) respecto a C (0,20 ± 0,07 (0,21-0,25) mediana 0,22) con significación estadística, *p 0,018*. (Figura 51)

Figura 51. Evolución de la dosis horaria en perfusión de midazolam basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).

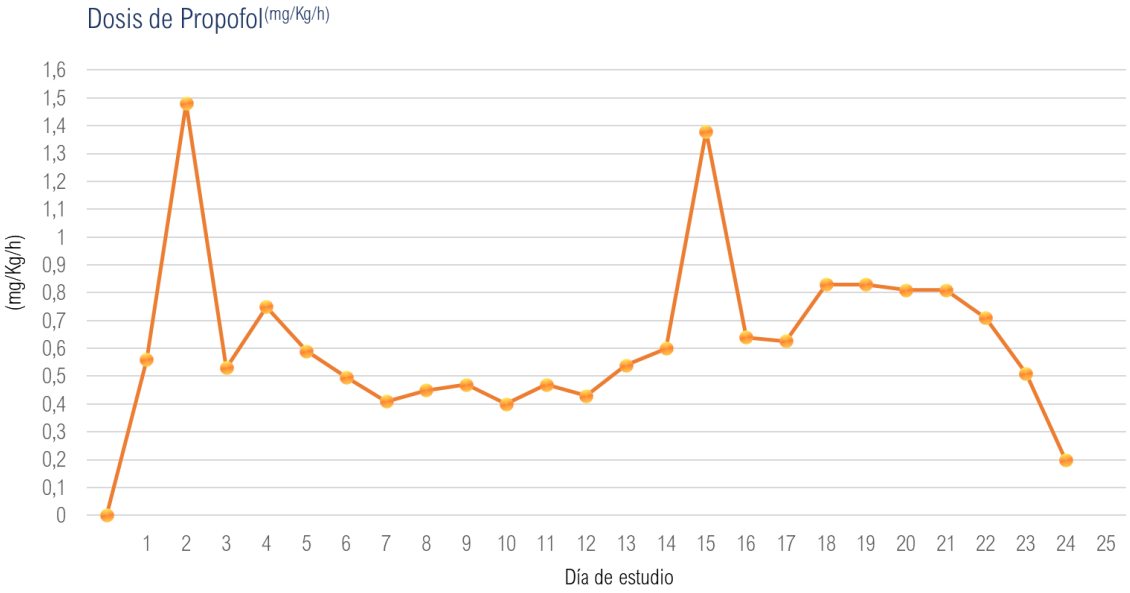






Las dosis terapéuticas del ***propofol*** en perfusión continua son de 1-4 mg/kg/h, dosis máxima recomendada de 4,5 mg/kg/h. La dosis horaria de Propofol basal aumentó durante los días de estudio en todos los grupos sin significación en cuanto a grupos ni momentos del día. (Figura 52) (Anexo 16.2)

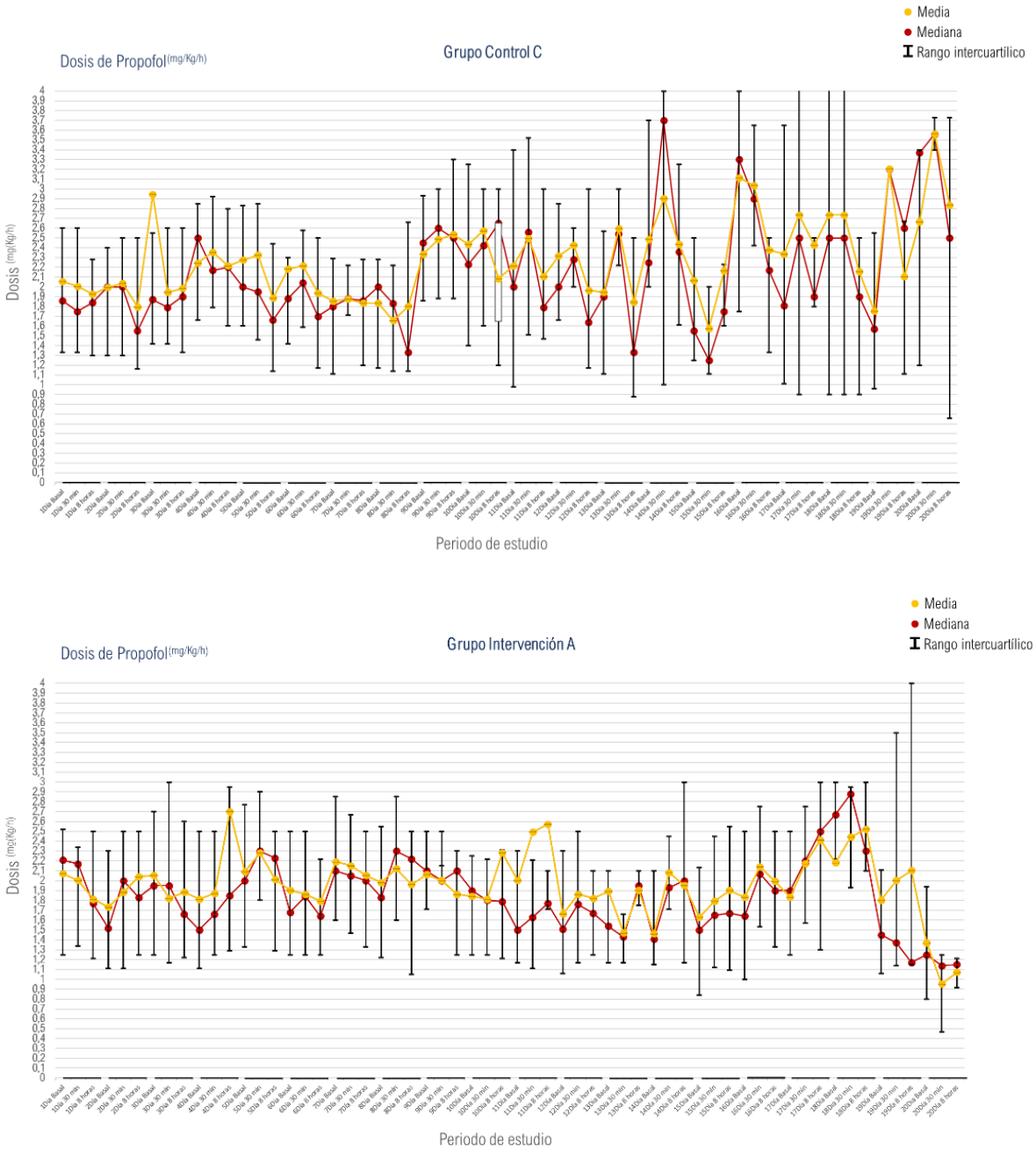
Figura 52. Evolución de la dosis de propofol en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio.

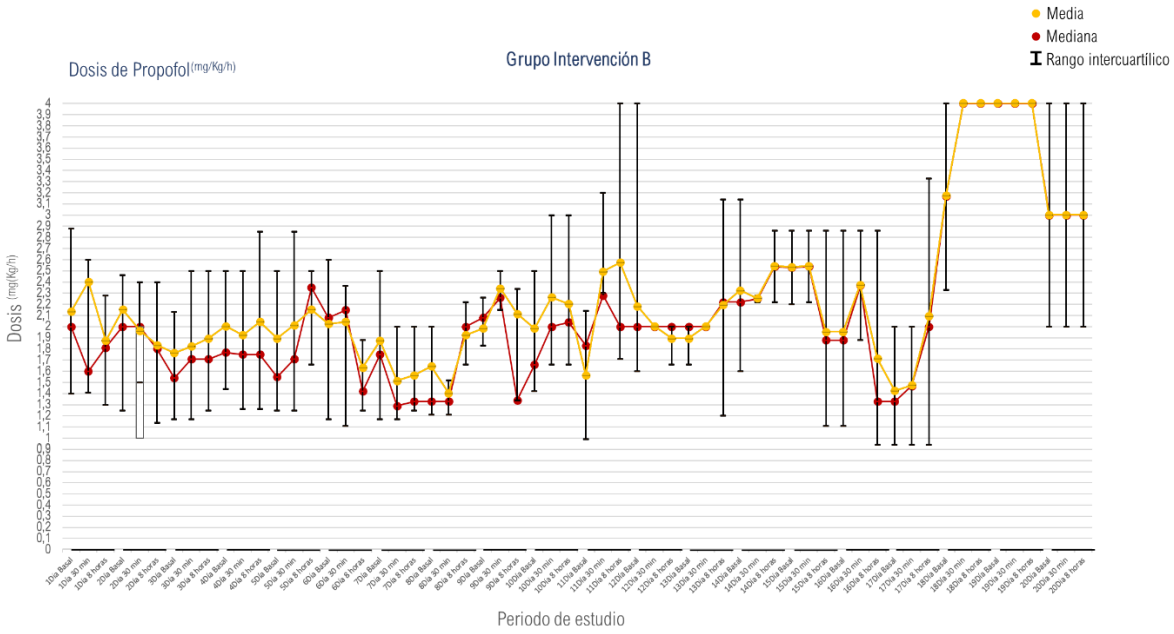


Las diferencias entre los grupos de intervención en las dosis de propofol a lo largo de los días se muestran en el Anexo 16.2. El **día 7** a los ***30 minutos*** la dosis de Propofol fue mayor en el grupo A (2,15 ± 0,80 (1,47-2,67) mediana 2,05) respecto al grupo B de forma significativa (1,51 ± 0,66 (1,17-2,00) mediana 1,29) con *p 0,030*. El **día 8** la dosis de propofol a los *30 minutos* fue mayor en el grupo A (2,12 ± 0,80 (1,60-2,85) mediana

2,30) que en el grupo B (1,40 ± 0,28 (1,21-1,52) 1,33) de forma no significativa *p 0,05*. El ***día 13*** la dosis de Propofol a los 30 minutos fue menor en el grupo A (1,47 ± 0,43 (1,17-1,66) mediana 1,43) respecto al C (2,59 ± 0,91 (2,22-3,00) mediana 2,54) con un valor de *p 0,028*. (Figura 53)

Figura 53. Evolución de la dosis horaria en perfusión de propofol basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).

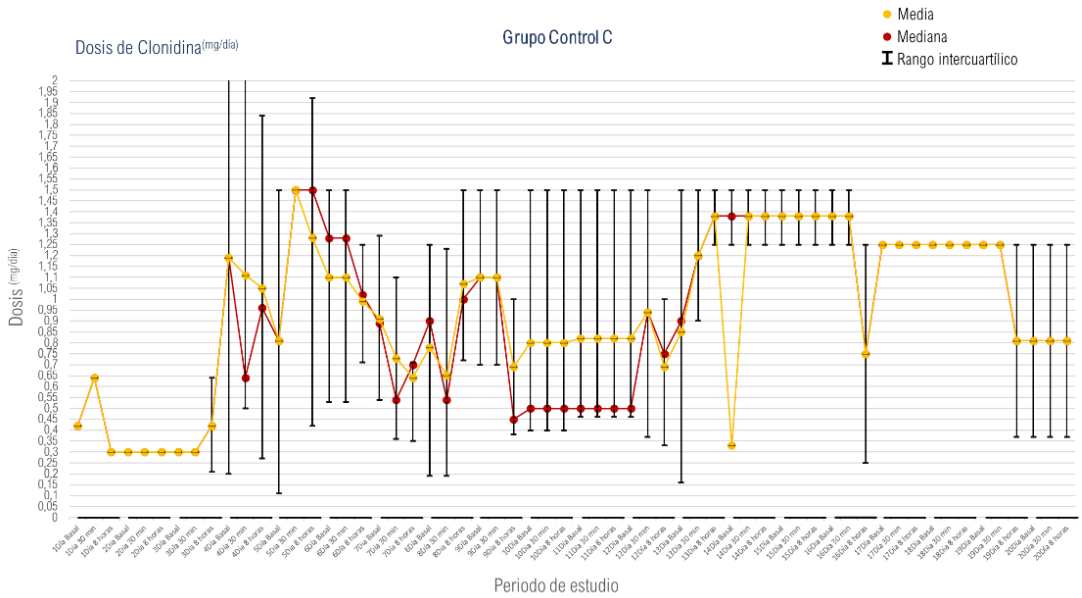


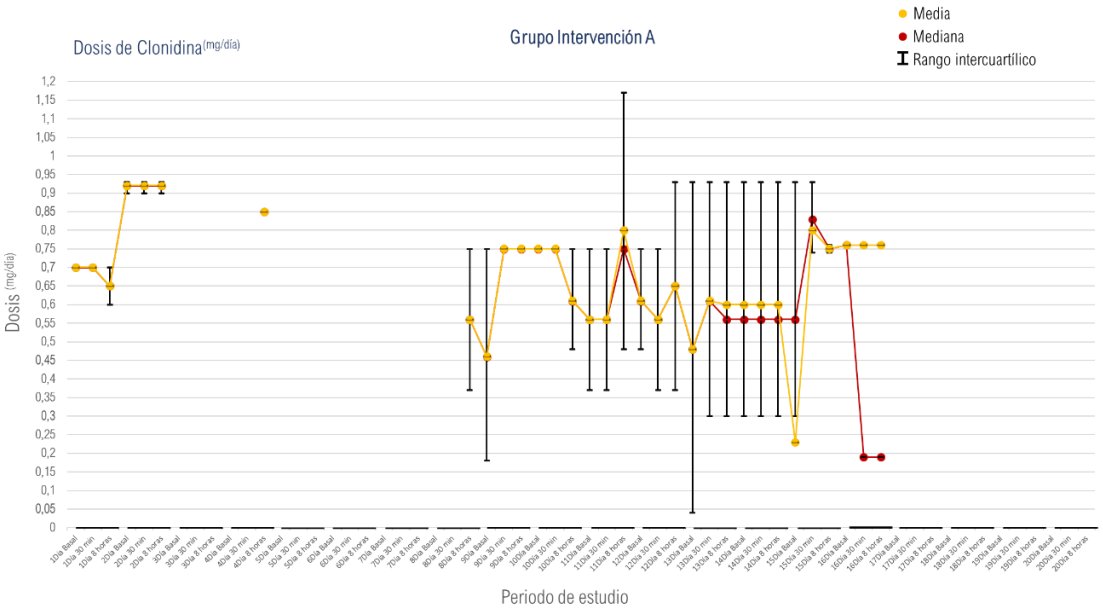


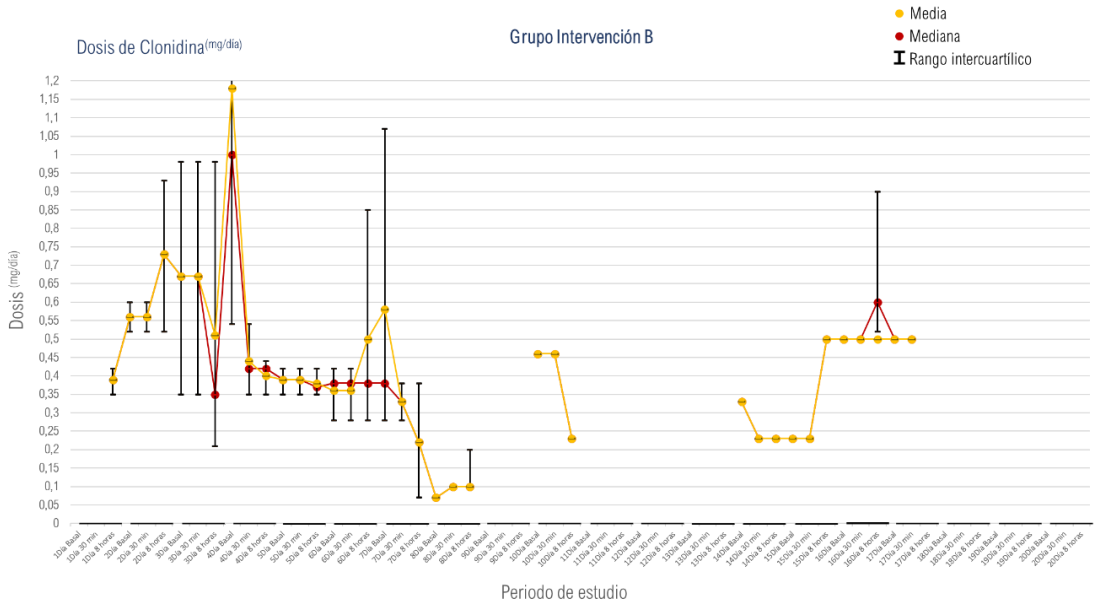
La dosis terapéutica de la ***clonidina*** en perfusión es de 3-5 mcg/kg/h hasta un máximo de 1,5 mg al día. El descenso de la dosis basal de clonidina fue significativo el ***día 24*** (OR -0,76 ± 0,29 mg/kg/h, *p 0,008*). El descenso de la dosis de clonidina fue significativo en el grupo de intervención (grupos A y B) respecto a los controles (OR -0,26 ± 0,12 mg/kg/h, *p 0,037*). (Anexo 16.3)

En la comparación entre los grupos de estudio el ***día 6***: en el momento basal la dosis de clonidina fue menor en el grupo B (0,36 ±0,07 (0,28-0,42) mediana 0,38) que en el C (1,10±0,51 (0,53-1,50) mediana 1,28) de forma no significativa *p 0,050*. (Figura 54)

Figura 54. Evolución de la dosis horaria en perfusión de clonidina basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).





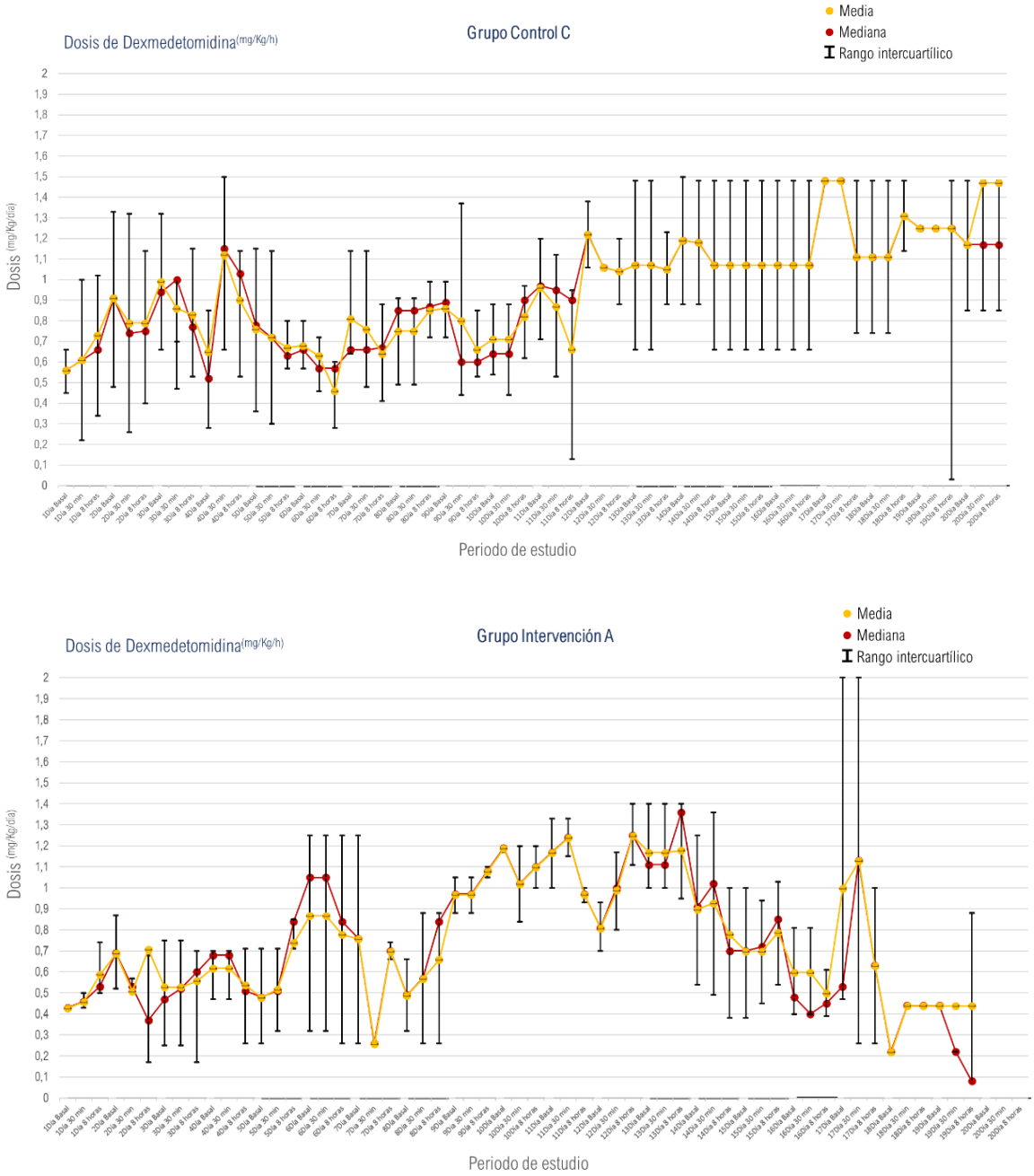


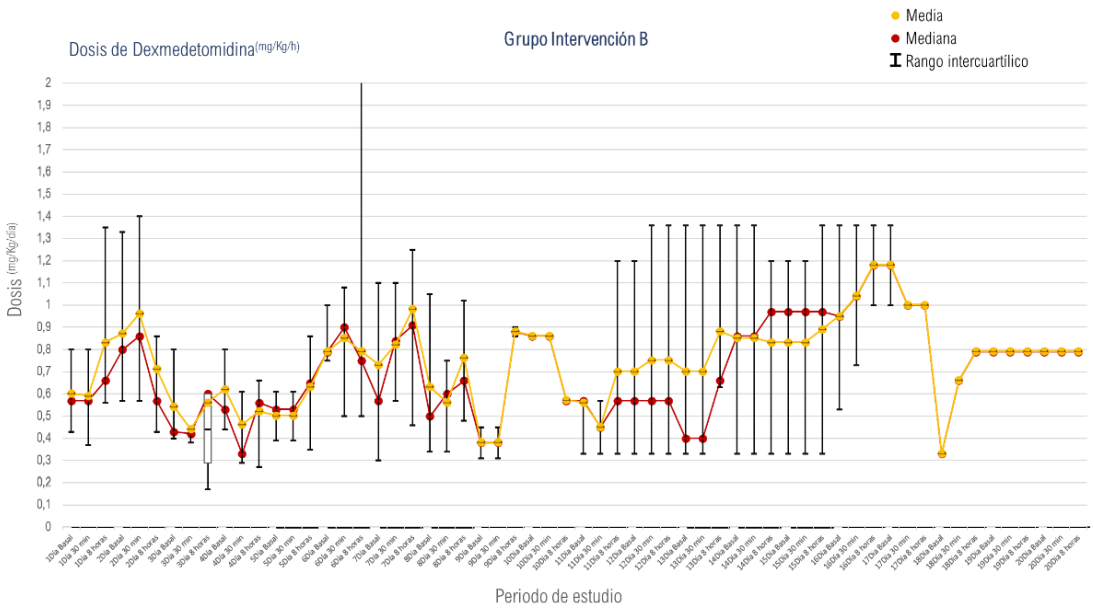
La dosis terapéutica de ***dexdemetomidina*** es de 0,2 a 0,7 µg/kg/h. Los cambios en la dosis de perfusión basal de dexdemetomidina no fueron significativos. (Anexo 16.4)

Al comparar el grupo de intervención (A+B) y el grupo control (C) hubo cambios significativos los días 4 y 9: El **día 4** a las ***8 horas*** la dosis de dexmedetomidina fue menor en el grupo de intervención (mediana 0,56 (0,27-0,69) que en el grupo C (mediana 1,03 (0,53-1,14) con un valor de *p 0,042*. El **día 9** a las *8 horas* la dosis de dexmedetomidina fue mayor en el grupo de intervención (mediana 0,98 (0,88-1,08) que en el grupo C (mediana 0,60 (0,53-0,85)) con un valor de *p 0,034*.

Hubo cambios significativos en la dosis de dexmedetomidina en: El **día 3** a las *8 horas* la dosis de dexmedetomidina del grupo B (0,35±0,24 (0,14-0,44) mediana 0,29) fue menor respecto a la del grupo C (0,83±0,42 (0,53-1,15) mediana 0,77) con un valor de *p 0,028*. El **día 4** a los *30 minutos* la dosis horaria de dexdemetomidina fue menor en el grupo B (0,52±0,23 (0,27-0,66) mediana 0,56) respecto al C (0,90±0,38 (0,53-1,14) mediana 1,03) de forma significativa con *p 0,047*. (Figura 55)

Figura 55. Evolución de la dosis horaria en perfusión de dexmedetomidina basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).





Cuando los pacientes estaban tratados con relajación neuromuscular se utilizó el ***BIS*** para monitorizar el nivel de sedación con un objetivo entre 40 y 60. (Anexo 16.5)

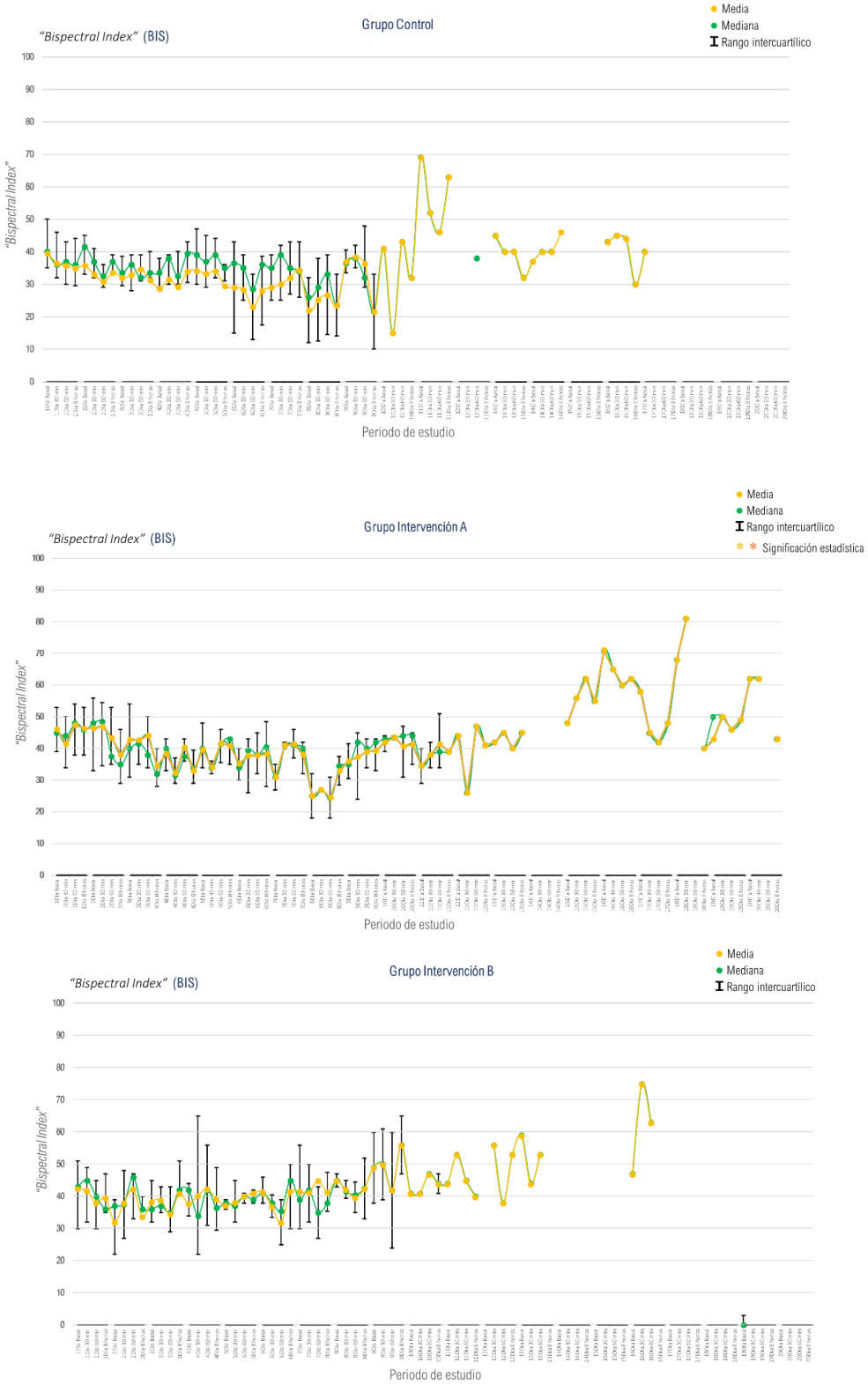
El valor del ***BIS basal*** descendió durante los primeros días de forma significativa: ***día 2*** (OR -3,25 ± 1,16*, p 0,005*), ***día 4*** (OR -2,19 ± 1,41, *p 0,004*), ***día 5*** (OR -3,51 ± 1,52, *p 0,021*), ***día 6*** (OR-5,48 ±, *p 0,001*), ***día 8*** (OR -5,79 ± 1,87, *p 0,002*). A partir del ***día 10*** se incrementó de forma significativa los ***días 10*** (OR+7,40 ± 2,39, *p 0,002*), ***día 11*** (OR +12,61 ± 2,59, *p 0,000*), ***día 15*** (+16,88 ± 4,75, *p 0,000*), ***día16*** (+27,18 ± 3,84, *p 0,000*), ***día 17*** (+12,03 ± 4,38, *p 0,0006*), ***día 18*** (OR +11,17 ± 4,81, *p 0,02*) y ***día 20*** (OR 16,72 ± 5,76 *p 0,004*). No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio. (Anexo 16.6)

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el grupo control el **día 2** de estudio: el BIS a los *60 minutos* fue mayor en el grupo de intervención (43,04 ±13,38 (35,00-52,00) mediana 40,00) respecto al grupo control (30,80 ± 11,86 (29,00-36,00) mediana 32,5) con un valor de *p 0,015*.

A continuación, se enumeran las diferencias encontradas entre los grupos en las puntuaciones de la monitorización con BIS. El **día 1** el BIS a los *60 minutos* fue mayor en el grupo A (47,43 ±13,54 (38,00-54,00) mediana 48,00) respecto al grupo C (35,73± 11,67 (30,00-43,00) mediana 37,00) de forma significativamente estadística (*p 0,025*); fue del mismo modo a las *8 horas* entre los grupos A (46,33±12,38 (38,00-53,00) mediana 46,00) y el grupo C (35,00±13,58 (29,50-44,00) mediana 36,00) con un valor de *p 0,028*. El **día 2** *basal* del grupo A (46,40 ± 12,53 (34,50-54,50) mediana 48,50) fue mayor respecto al grupo B (32,13 ± 11,78 (22,00-39,00) mediana 37,00) de forma significativa con un valor de *p 0,028*. El **día 4** el BIS *basal* fue mayor en el grupo A (38,36±5,95 (33,00-43,00) mediana 40,00) respecto al C (28,67±14,61 (29,00-38,00) mediana 33,50) de forma significativa (*p 0,049*). El BIS *basal* del **día 8** fue mayor en el grupo B (45,00 ±2,58

(43,00-47,00) mediana 45,00) que en el C (22,00 ± 15,49 (12,00-32,00) mediana 26,00) con un valor de *p 0,021*. (Figura 56)

Figura 56. Evolución del valor del BIS basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).



4.4. Efectos de la interpretación musical en directo sobre la ansiedad en pacientes con ventilación mecánica invasiva (Anexo 17).

La ***escala RASS*** "***Richmond Agitation Sedation Scale"*** se utilizó para monitorizar el grado de agitación y sedación de los pacientes. Esta escala consta de 10 niveles que van desde la sedación muy profunda a un estado de agitación. A partir de +1 hasta +5 se considera que el paciente está agitado.

El nivel de sedación se monitorizó con la ***escala RASS*** de acuerdo al objetivo de sedación de cada paciente en cada momento. (Anexo 17)

La puntuación en la escala ***RASS basal*** se ***incrementó durante los días de estudio***, de forma significativa ***a partir del segundo día en los tres grupos***. **Día 2** (OR 0,34 ± 0,10, *p 0,001*), **día 3** (OR+0,60 ± 0,11, *p 0,000*), **día 4** (OR +1 ± 0,11, *p 0,000*), **día 5** (OR +1,37 ± 0,12, *p 0,000*), **día 6** (OR +1,58 ±0,12, *p 0,000*), **día 7** (OR +1,69 ±0,13, *p 0,000*), día 8 (OR +2,02 ± 0,13, *p 0,000*), **día 9** (OR +1,96 ± 0,15, *p 0,000*), **día 10** (OR +2,45 ± 0,15, *p 0,000*), **día 11** (OR +2,30 ± 0,16, *p 0,000*), **día 12** (OR +2,79 ±0,17, *p 0,000*), **día 13** (OR +2,85 ± 0,17, *p 0,000*), **día 14** (OR +2,81 ± 0,16, *p 0,000*), **día 15** (OR +2,76 ± 0,18, *p 0,000*), **día 16** (OR +2,76 ± 0,18, *p 0,000*), **día 17** (OR +2,76 ± 0,19, *p 0,000*), **día 18** (OR +2,85 ± 0,2, *p 0,000*), **día 19** (OR +3,32 ± 0,2, *p 0,000*), **día 20** (OR +3,69 ± 0,21, *p 0,000*), **día 21** (OR +3,71 ± 0,23, *p 0,000*), **día 22** (OR +3,64 ± 0,25, *p 0,000*), **día 23** (OR +2,71 ± 0,27, *p 0,000*), **día 24** (OR +3,59 ± 0,29, *p 0,000*), **día 25** (OR +3,83 ± 0,34, *p 0,000*), **día 26** (OR +4,26 ± 0,38, *p 0,000*), **día 27** (OR +4,28 ± 0,38, *p 0,000*) y **día 28** (OR +4,434 ± 0,41, *p 0,000*).

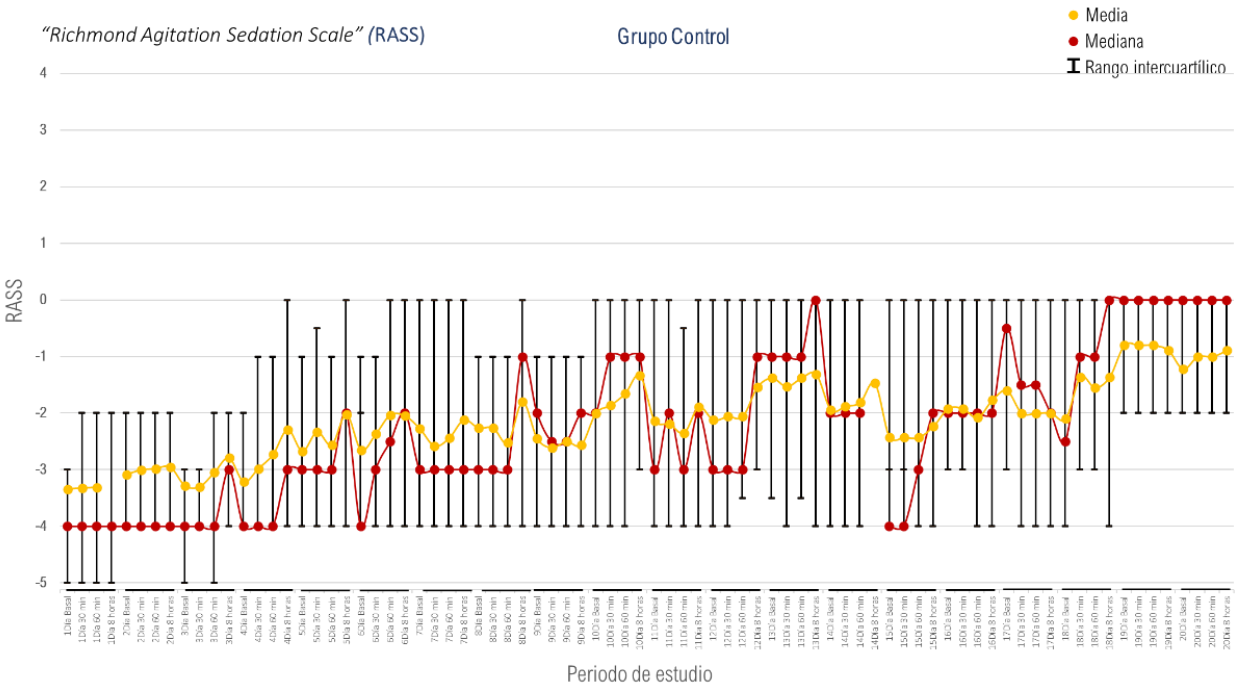
La puntuación de la escala de RASS también ***se incrementó a las 8 horas*** (OR 0,29 ± 0,64 puntos, *p 0,000*) en ***todos los grupos y días***.

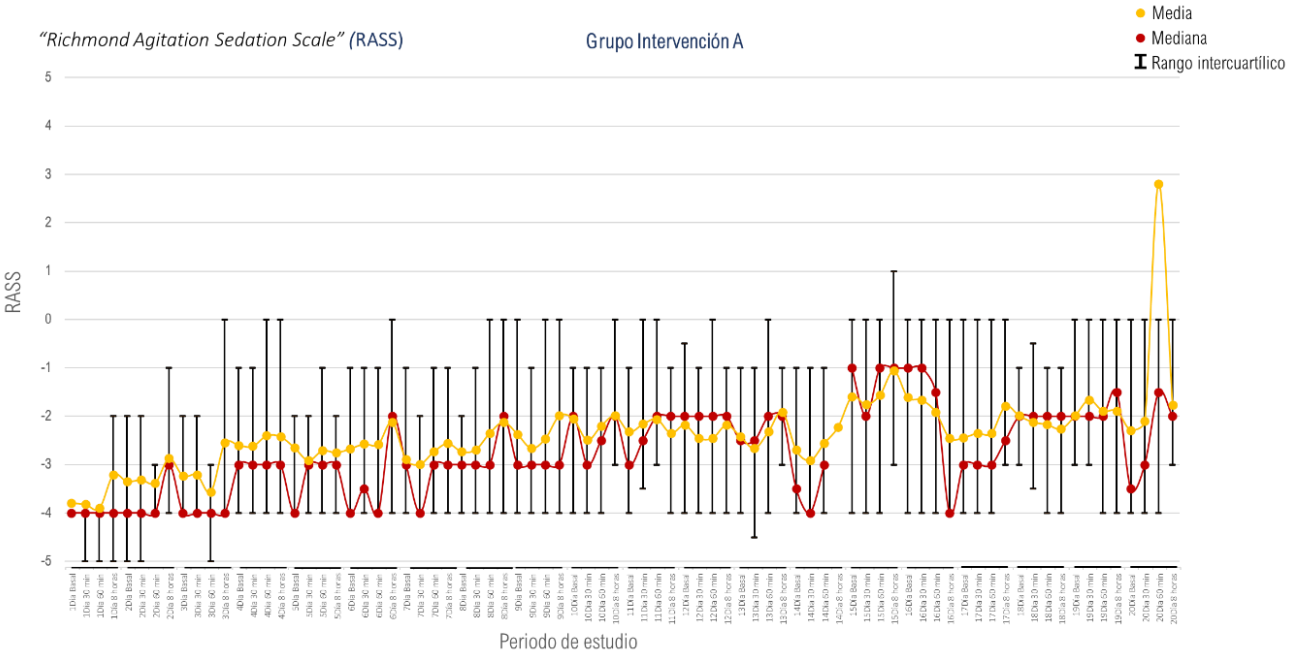
La ***puntuación en la escala RASS basal*** en el grupo intervención fue ***mayor estadísticamente significativa en el grupo B respecto al A*** (OR 0,8 3 ± 0,25, *p 0,001*).

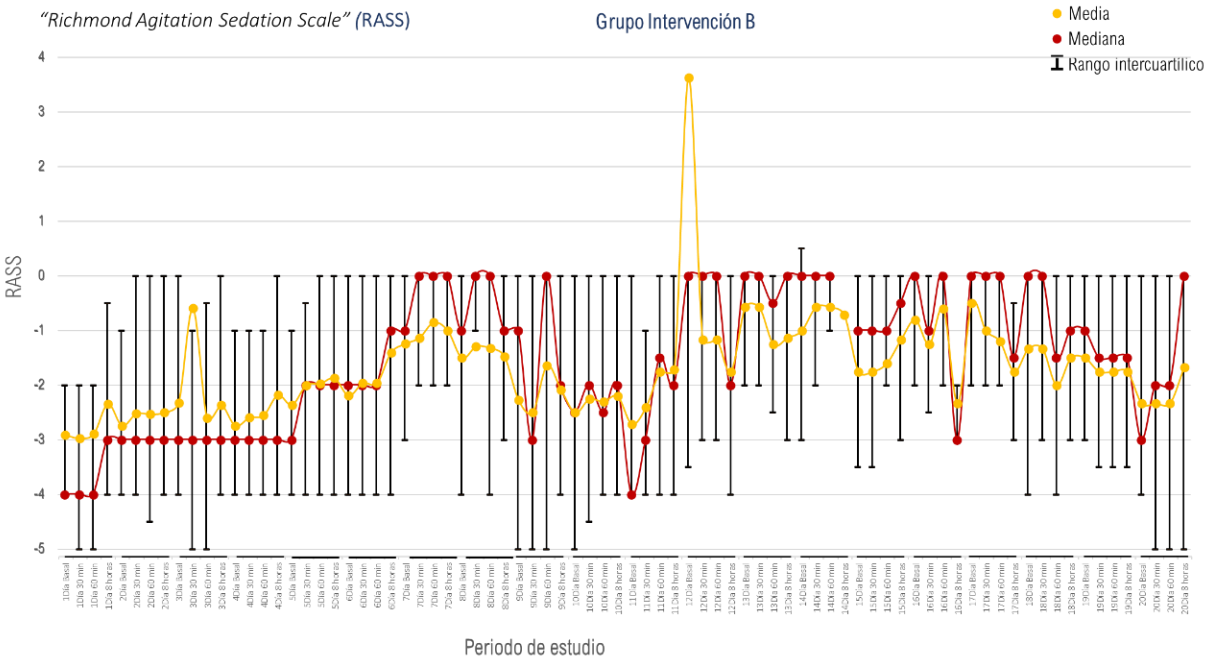
No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención (A+B) y el grupo control. Entre los grupos de intervención (A+B) se encontraron diferencias los días: La puntuación en la escala RASS del **día 1** ***basal*** fue menor en el grupo A (-3,80 ± 1,23 (-4,00- 04,00) mediana -4,00) respecto al B (-2,91 ±2,04 (-4,00--2,00) mediana -4,00) de forma significativa *p 0,038*. El **día 3** el RASS ***basal*** del grupo B (-2,32 ±2,37 (-4,00-0,00) mediana -3,00) fue menor que el de grupo C (-3,28±1,80 (-5,00--3,00) mediana -4,00) con significación estadística, *p 0,049*; a los ***60 minutos*** el RASS fue menor en el grupo A (-3,28±1,80 (-5,00- -3,00) mediana -4,00) respecto al B (-2,60 ±2,11 (-5,00- -0,50) mediana -3,00) de forma significativa *p 0,042*. El **día 7** el RASS *a los* ***30 minutos*** fue mayor en el grupo B (1,13 ±1,69 (-2,00-0,00) mediana 0,00) respecto a los grupos A (-3,00± 1,66 (-4,00- -2,00) mediana -4,00) y C (-2,58 ±1,84 (-4,00-0,00) mediana -3,00) de forma significativa *p 0,001*; a los ***60 minutos*** también fue menor la puntación

en los grupos A (-2,74 ± 1,66 (-4,00- -1,00) mediana -3,00) y C (-2,44 ±2,00 (-4,00-0,00) mediana -3,00)respecto al grupo B (-0,85 ±1,93 (-2,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,003*: asimismo, a las ***8 horas*** la puntuación de RASS fue menor en el grupo A (-2.57 ± 2.06 (-4,00- -1,00) mediana-3,00) que en el grupo B (-1.00 ±1.82 (-2,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,009*. El **día 8** a los ***30 minutos*** el RASS fue menor en el grupo A (-2,70 ± 1,96 (-4,00- -1,00) mediana -3,00) que en el grupo B -1,29 ± 2,05 (-1,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,032*. El RASS ***basal*** del **día 13** fue menor en el grupo A (-2,43 ± 2,03 (-4,00- -1,00) mediana-2,50) que en el grupo B (-0,57 ±1,40 (-2,00-0,00) mediana 0,00) con significación estadística *p 0,044*; igualmente a los *30 minutos* la puntuación fue menor en el grupo A (-2,67± 1,92 (-4,50- -1,00) mediana-2,50) que en el B (-0,57 ±1,40 (-2,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa p 0,022. El **día 14** el RASS ***basal*** fue menor en el grupo A (-2,71 ± 1,82 (-4,00- -1,00) mediana -3,50) que en el B (-1,00 ±2,07 (-3,00- -0,50) mediana 0,00) con significación estadística *p 0,046*; a los ***30 minutos*** también fue menor la puntuación en el grupo A (-2,92 ± 1,78 (-4,00- -1,00) -4,00) que en el B (-0,57 ±1,90 (-2,00-0,00) mediana 0,00) con un valor de *p 0,015*; a los ***60 minutos*** también fue menor la puntuación en el grupo A (-2,57 ± 1,91 (-4,00- -1,00) mediana -3,00) que en el B (-0,57 ±1,6 (-1,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,023*. (Figura 57)

Figura 57. Evolución del valor del RASS basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).



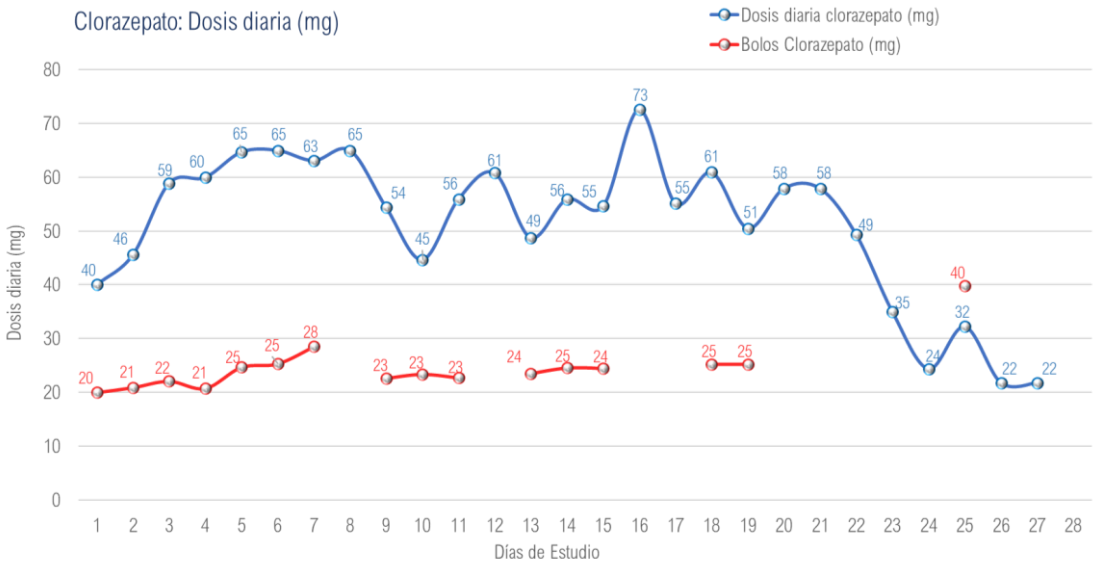




Las ***dosis totales de clorazepato*** (mg) y los ***bolos adicionales*** (mg) se registraron como complemento a la escala RASS, dado que son una de las medidas farmacológicas para el control de la ansiedad y la agitación.

La ***dosis total diaria*** de clorazepato ***aumentó de forma significativa*** en el ***total de los pacientes*** incluidos los **días 3** (OR 18,88 ± 8,11 mg/día, *p 0,02*), **día 4** (19,97 ± 8,25 mg/día, *p 0,015*), **día 5** (OR 24,68 ± 8,43 mg/día, *p 0,03*), **día 6** (OR 24,99 ±8,30 mg/día, *p 0,03*), **día 7** (OR 23,08 ±8,48 mg/día, *p 0,06*), **día 8** (OR 24,99 ± 8,88 mg/día, *p 0,05*), **día 12** (OR 20,79 ± 9,46 mg/día, *p 0,028*), **día 16** (OR 32,55 ± 10.87 mg/día, *p 0,03*). (Figura 58)

Figura 58. Evolución de la dosis diaria y bolos de clorazepato administrado en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio.



Al comparar la dosis diaria de clorazepato entre el grupo de intervención (A+B) y los controles hubo una mayor dosis diaria en los controles (OR 16,7 ± 5,62 mg/día, *p 0,003*).

La ***dosis*** de ***clorazepato diaria*** fue menor en el grupo A de forma significativa respecto al grupo C (OR 22,47 ± 6,60 mg/día, *p 0,01*). Hubo diferencias entre los grupos los días: El **día 3** la dosis de clorazepato fue menor en B (42,92 ± 24,35 (20,00-35,00) mediana 30,00) respecto a C (69,23 ± 30,95 (40,00-60,00) mediana 60,00) de forma significativa *p 0,045*. El **día 9** la dosis total fue menor en el grupo A (38,57 ±20,35 (20,00-60,00) mediana 30,00) respecto al C (64,50 ±24.32 (60,00-95,00) mediana 60,00) con significación estadística *p 0,03*. El **día 12** la dosis diaria de clorazepato fue menor en el grupo A (36,67 ± 25,82 (20,00-80,00) mediana 60,00) respecto al B (78,00 ± 26,83 (25,00-60,00) mediana 35,00) con un valor de *p 0,036*. (Tabla 7)

Tabla 7. Evolución de la dosis basal diaria de clorazepato intravenoso en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en cada grupo intervención A y B) durante los días de estudio.

DOSIS DE CLORAZEPATO BASAL (mg/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día1	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,61±17,47 (20,00-60,00) 40,00	35,00 ±19,15 (20,00-50,00) 30,00	33,33 ±15,06 (20,00-40,00) 30,00	44,38 ±18,79 (30,00-60,00) 50,00	0,54	1,00	0,29	0,47
Día 2	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	44,89 ±25,41 (20,00-60,00) 40,0	40,86 ±26,93 (20,00-60,00) 40,00	30,83±17,82 (20,00-35,00) 30,00	56,47 ±24,99 (40,00-60,00) 60,00	0,022	0,52	*0,005*	0,22
Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	54,86 ± 29,02 (30,00-60,00) 60,00	50,91 ±26,25 (20,00-80,00) 60,00	42,92 ±24,35 (25,00-60,00) 35,00	69,23 ±30,95 (60,00-60,00) 60,00	0,15	0,49	*0,045*	0,31
Día 4	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	55,97 ± 36,11 (15,00-60,00) 60,00	42,50 ±24,35 (15,00-60,00) 60,00	45,77 ±25,81 (20,00-60,00) 40,00	72,00 ±43,79 (60,00-60,00) 60,00	0,16	0,68	0,11	0,099
Día 5	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	63,91 ± 45,94 (35,00-60,00) 60,00	48,3 ±20,41 (40,00-60,00) 60,00	48,50 ±23,58 (30,00-60,00) 55,00	79,38 ±58,13 (50,00-100,00) 60,00	0,35	1,00	0,21	0,27
Día 6	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	66,08 ±42,35 (40,00-80,00) 60,00	53,00 ±20,03 (40,00-60,00) 60,00	65,45 ±35,88 (30,00-80,00) 60,00	74,69± 54,88 (35,00-120,00) 60,00	0,87	0,64	0,94	0,65
Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	64,84 ± 41,61 (30,00-77,50) 60,00	44,55 ±18,64 (20,00-60,00) 60,00	88,57 ±49,81 (30,00-120,00) 100,00	68,93 ±45,24 (30,00-80,00) 60,00	0,13	0,055	0,39	0,16
Día 8	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	66,04 ± 38,48 (30,00-77,50) 60,00	56,25 ±10,61 (60,00-60,00) 60,00	71,67 ±51,15 (30,00-100,00) 50,00	70,50 ±45,97 (30,00-90,00) 67,50	0,82	0,83	0,96	0,37
Día 9	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	55,00 ±28,37 (30,00-60,00) 60,00	38,57 ±20,35 (20,00-60,00) 30,00	60,00 ±42,43 (30,00-90,00) 45,00	64,50 ±24,32) (60,00-95,00) 60,00	0,092	0,28	0,46	*0,030*
Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	43,04 ± 19,58 (30,00-60,00) 40,00	45,00 ±20,21 (20,00-60,00) 60,00	44,00±20,74 (30,00-40,00) 40,00	41,36 ±20,50 (20,00-60,00) 40,00	0,92	0,80	0,86	0,71
Día 11	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	56,67± 24,97 (30,00-60,00) 60,00	46,00 ± 19,49 (30,00-60,00) 60,00	78,00±26,83 (60,00-90,00) 60,00	50,00 ±20,70 (30,00-60,00) 60,00	0,11	0,060	0,080	0,69
Día 12	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	61,94 ± 35,36 (60,00-60,00) 60,00	36,67 ± 25,82 (10,00-60,00) 40,00	78,00 ±26,83 (60,00-90,00) 60,00	47,50 ±16,05 (60,00-60,00) 60,00	0,057	*0,036*	0,33	0,087
Día 13	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	48,68 ± 29,24 (20,00-60,00) 60,00	48,57± 27,34 (10,00-60,00) 60,00	50,00 ±43,82 (20,00-90,00) 25,00	56,25 ±7,50 (40,00-60,00) 52,50	0,97	0,88	0,57	0,64
Día 14	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	55,94 ± 40,38 (25,00-60,00) 60,00	60,00 ± 54,77 (10,00-60,00) 60,00	51,67 ±42,62 (20,00-90,00) 30,00	56,25 ±7,50 (52,50-60,00) 60,00	0,83	1,00	0,38	0,90
Día 15	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	55,46 ± 43,41 (30,00-60,00) 60,00	53,00±53,60 (10,00-60,00) 60,00	63,33±49,33 (30,00-120,00) 40,00	53,33 ±11,55 (40,00-60,00) 60,00	0,89	0,73	0,65	0,72
Día 16	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	74,55 ± 43,21 (60,00-120,00) 60,00	71,67 ± 42,15 (60,00-120,00) 60,00	56,67 ±25,17 (30,00-80,00) 60,00	110,00 ±70,71 (60,00-160,00) 110,00	0,57	0,68	0,37	0,37
Día 17	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	64,67 ± 26,00 (60,00-62,00) 60,00	60,00 ± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	70,00 ±14,14 (60,00-80,00) 70,00	± (40,00-91,00) 61,00	0,66	0,22	0,81	0,56
Día 18	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	73,00 ± 37,73 (60,00-60,00) 60,00	60,00 ± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	80,00 ±34,64 (60,00-120,00) 60,00	65,50 ±41,16 (45,00-110,00) 60,00	0,78	0,32	0,70	1,00
Día 19	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	65,00 ±43,01 (40,00-60,00) 60,00	60,00 ± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	70,00 ±70,71 (20,00-120,00) 70,00	66,00 ±53,67 (40,00-60,00) 40,00	0,78	1,00	0,70	0,34
Día 20	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	75,00 ± 39,28 (60,00-90,00) 60,00	60,00 ±0,00 (60,00-60,00) 60,00	120,00 ± 0,00 (120,00-120,0) 120,00	75,00± 51,96 (45,00-100,00) 60,00	0,45	0,083	0,47	1,00

DOSIS DE CLORAZEPATO BASAL (mg/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día 21	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	75,00± 36,74 (60,00-60,00) 60,00	60,00 ±0,00 (60,00-60,00) 60,00	60,00± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	90,00 ±51,96 (60,00-150,00) 60,00	0,61		0,56	0,41
Día 22	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	65,00 ± 29,50 (60,00-60,00) 60,00	45,00 ± 21,21 (30,00-60,00) 45,00	60,00± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	80,00 ±34,64 (60,00-120,00) 60,00	0,35	0,48	0,56	0,20
Día 23	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	54,00 ± 13,42 (60,00-60,00) 60,00	30,00±0,00 (30,00-30,00) 30,00	60,00 ± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	60,00 ± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	0,14	0,32		0,083
Día 24	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	50,00 ± 20,00 (40,00-60,00) 60,00		20,00 ±0,00 (20,00-20,00) 20,00	60,00 ±0,00 (60,00-60,00) 60,00	0,083		0,083	
Día 25	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	46,67 ±23,09 (20,00-60,00) 60,00	60,00 ± 0,00 (60,00-60,00) 60,00	20,00 ± 0,00 (20,00-20,00) 20,00	60,00 ±0,00 (60,00-60,00) 60,00	0,37	0,32	0,32	
Día 26	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,33 ±23,09 (20,00-60,00) 20,00		20,00 ±0,00 (20,00-20,00) 20,00	60,00 ±0,00 (60,00-60,00) 60,00	0,16		0,16	
Día 27	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,15 ± 28,50 (20,00-60,00) 40,00		20,00 ±0,00 (20,00-20,00) 20,00	60,30 ± (60,00-60,00) 60,00	0,32		0,32	
Día 28	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	20,00 ±0,00 (20,00-20,00) 20,00		20,00 ± 0,00 (20,00-20,00) 20,00					

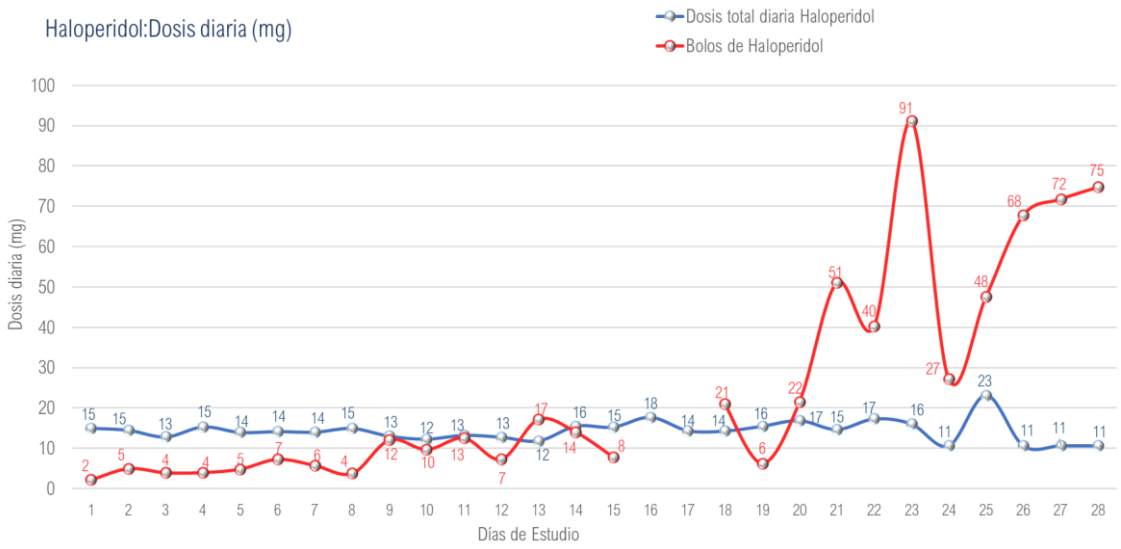
El porcentaje de pacientes que precisaron ***bolos extra de*** fue significativo los **días 5** (OR 4,67 ± 2,54, *p 0,005*), **día 6** (OR 5,30 ± 2,91, *p 0,002*), **día 7** (OR 8,49 ± 4,74, *p 0,000*), **día 18** (OR 5,23 ± 4,25, *p 0,042*), día 19 (OR 5,26± 4,27, *p 0,041*) y día 25 (OR 39,85 ± 38,02, *p 0,000*). No hubo diferencias entre grupos.

Las ***dosis totales diarias de haloperidol*** y la ***necesidad de bolos*** se registraron como una de las medidas farmacológicas para el control de la ansiedad y la agitación.

La ***dosis total diaria de haloperidol*** (mg) se redujo en el grupo B respecto al grupo A (OR -2,24 ±1,16 mg/día, *p 0,053*); no hubo diferencias entre los grupos A y C (OR 1,87 ± 1,01 mg/día (p 0,063).

La ***dosis de haloperidol pautado se incrementó de forma significativa todos los días en todos los pacientes respecto a la dosis del primer día***. **Día 2** (OR +4,11 ±1,53, *p 0,000*), **día 3** (OR +6,45 ± 2,44, *p 0,000*), **día 4** (OR+6,25 ± 2,42, *p 0,000*), **día 5** (OR +8,8 ±3,44, *p 0,000*), **día 6** (OR +17,57 ± 6,81, *p 0,000*), **día 7** (OR +19,54 ± 7,69, *p 0,000*), **día 8** (OR +14,55 ± 5,89, *p 0,000*), **día 9** (OR+19,57 ± 8,19, *p 0,000*), **día 10** (OR +15,52 ± 6,61, *p 0,000*), **día 11** (OR +21,02 ± 9,10, *p 0,000*), **día 12** (OR +29,47 ± 13,12, *p 0,000*), **día 13** (OR+15,65 ± 7,19, *p 0,000*), **día 14** (OR +7,88 mg, *p 0,000*), **día 15** (OR +17,65 mg, *p 0,000*), **día 16** (OR +31,96 ±15,32, *p 0,000*), **día 17** (OR +29,66 ± 14,58, *p 0,000*), **día 18** (OR+18,36 ± 9,37, *p 0,000*), **día 19** (OR +10,07 ± 5,39, *p 0,000*), **día 20** (OR +27,76 14,02, *p 0,000*), **día 21** (OR +61,11 ± 37,28, *p 0,000*), **día 22** (OR +36,42 ± 20,16, *p 0,000*), **día 23** (OR +37,6 ±21,70, *p 0,000*), **día 24** (OR +12,57 ± 7,81, *p 0,000*), **día 25** (OR +7,22 ± 5,45, *p 0,009*), **día 26** (OR +9,41 ±7,37, *p 0,004*), **día 27** (OR +9,41 ±7,37, *p 0,004*), **día 28** (OR +9,51 ±7,47, *p 0,004*). (Figura 59)

Figura 59. Evolución de la dosis diaria y bolos de cloracepato administrado en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio.



La dosis total diaria de haloperidol se redujo en el grupo B respecto al grupo A (OR -2,24 ±1,16 mg/día, *p 0,053*); no hubo diferencias entre los grupos A y C (OR 1,87 ± 1,01 mg/día (p 0,063). (Tabla 8)

Tabla 8. Evolución de la dosis basal diaria de haloperidol intravenoso en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en cada grupo intervención A y B) durante los días de estudio.

DOSIS DE HALOPERIDOL BASAL (mg/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día1	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	15,00±6,32 (10,00-15,00) 15,00	20,00 ± 0,00 (20,00-20,00) 20,00	15,00 ±7,64 (10,00-15,00) 15,00	13,33 ±2,89 (10,00-15,00) 15,00	0,37	0,25	0,80	0,16
Día 2	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	14,21 ±5,53 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	16,00 ±8,94 (15,00-15,00) 15,00	11,88 ±4,38 (7,50-15,00) 15,00	0,22	0,73	0,40	0,062
Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	12,79 ±4,83 (10,00-15,00) 15,00	11,00 ±6,52 (5,00-15,00) 10,00	14,00 ±2,24 (15,00-15,00) 15,00	13,21 ±5,15 (7,50-15,00) 15,00	0,65	0,37	0,92	0,50
Día 4	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	15,18 ± ±5,23) (2,50-10,00) 5,00	16,25 ±2,50 (15,00-17,50) 15,00	15,00 ±0,00 (10,00-10,00) 10,00	14,69 ±6,87 (2,50-5,00) 3,75	0,45	0,48	0,55	0,25
Día 5	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,27 ± 4,00 (10,00-15,00) 15,00	12,50 ±5,00 (15,00-15,00) 15,00	12,50 ±3,54 (10,00-15,00) 12,50	13,93 ±4,05 (10,00-15,00) 15,00	0,83	0,78	0,63	0,66
Día 6	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,61 ±5,95 (10,00-15,00) 15,00	14,00 (2,24) (15,00-15,00) 15,00	12,50 ±5,00 (10,00-15,00) 15,00	13,89 ±7,92 (10,00-15,00) 15,00	0,93	0,74	0,94	0,72
Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,09 ± 6,16 (7,50-15,00) 15,00	11,25 ±4,79 (7,50-15,00) 12,50	11,50 ±4,87 (7,50-15,00) 15,00	15,00 ±7,44 (8,75-17,50) 15,00	0,59	0,89	0,39	0,43
Día 8	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	14,17 ± 5,87 (8,75-17,50) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	11,88 ±3,75 (8,75-15,00) 12,50	15,36 ±7,13 (7,50-20,00) 15,00	0,62	0,43	0,38	0,82
Día 9	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	11,88± 5,01 (7,50-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	11,50 ±4,87 (7,50-15,00) 15,00	11,67 ±5,85 (7,50-15,00) 11,25	0,82	0,49	0,92	0,60

DOSIS DE HALOPERIDOL BASAL (mg/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	11,75 ±4,87 (7,50-15,00) 12,50	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	12,50 ±4,33 (7,50-15,00) 15,00	10,83 ±5,63 (7,50-15,00) 8,75	0,67	0,56	0,59	0,45
Día 11	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,33 ± 3,31 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	13,50 ±3,35 (15,00-15,00) 15,00	0,52	0,32	0,46	0,53
Día 12	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	12,78 ± 5,22 (10,00-15,00) 15,00	15,00 ±7,07 (10,00-20,00) 15,00	7,50 ± 0,00 (7,50-7,50) 7,50	10,00 ±4,33 (15,00-15,00) 15,00	0,41	0,22	0,21	0,70
Día 13	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	10,83 ± 5,63 (7,50-15,00) 8,75	11,67 ±7,64 (5,00-20,00) 10,00		11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 7,50	0,82			0,82
Día 14	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	14,38 ± 5,15 (11,25-17,50) 15,00	17,50 ±3,54 (15,00-20,00) 17,50		11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	0,22			0,22
Día 15	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,75 ± 4,40 (10,00-15,00) 15,00	17,50 ±3,54 (15,00-20,00) 17,50	12,50 ±3,54 (10,00-15,00) 12,50	11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	0,32	0,22	0,68	0,22
Día 16	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	16,79 ± 4,72 (15,00-20,00) 20,00	18,75 ±2,50 (17,50-20,00) 20,00	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	13,75 ±8,84 (7,50-20,00) 13,50	0,47	0,22	1,00	0,41
Día 17	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	14,25 ± 4,05 (13,00-15,00) 15,00	16,67 ± 2,89 (15,00-20,00) 15,00	13,00 ±0,00 (13,00-13,00) 13,00	11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	0,26	0,16	1,00	0,20
Día 18	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,13 ± 3,75 (11,25-15,00) 15,00	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	7,50 ±0,00 (3,00-3,00) 3,00	0,22		0,32	0,16
Día 19	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00		0,48	0,48		
Día 20	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	16,00 ±2,24 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ±0,00 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	17,50 ±3,54 (15,00-20,00) 17,50	0,47		0,48	0,32
Día 21	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	14,17 ± 4,92 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	13,33 ±7,64 (5,00-20,00) 15,00	1,00		1,00	1,00
Día 22	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	11,75 ±4,87 (7,50-15,00) 12,50	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	12,50 ±4,33 (7,50-15,00) 15,00	10,83 ±5,63 (7,50-15,00) 8,75	0,67	0,56	0,59	0,45
Día 23	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,33 ± 3,31 (15,00-15,00) 15,00	15,00 ± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	13,50 ±3,35 (15,00-15,00) 15,00	0,52	0,32	0,46	0,53
Día 24	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	12,78 ± 5,22 (10,00-15,00) 15,00	15,00 ±7,07 (10,00-20,00) 15,00	7,50 ± 0,00 (7,50-7,50) 7,50	10,00 ±4,33 (15,00-15,00) 15,00	0,41	0,22	0,21	0,70
Día 25	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	10,83 ± 5,63 (7,50-15,00) 8,75	11,67 ±7,64 (5,00-20,00) 10,00		11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 7,50	0,82			0,82
Día 26	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	14,38 ± 5,15 (11,25-17,50) 15,00	17,50 ±3,54 (15,00-20,00) 17,50		11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	0,22			0,22
Día 27	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,75 ± 4,40 (10,00-15,00) 15,00	17,50 ±3,54 (15,00-20,00) 17,50	12,50 ±3,54 (10,00-15,00) 12,50	11,25 ±5,30 (7,50-15,00) 11,25	0,32	0,22	0,68	0,22
Día 28	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	16,79 ± 4,72 (15,00-20,00) 20,00	18,75 ±2,50 (17,50-20,00) 20,00	15,00± 0,00 (15,00-15,00) 15,00	13,75 ±8,84 (7,50-20,00) 13,50	0,47	0,22	1,00	0,41

Las ***dosis de bolos extra de haloperidol*** (% de pacientes) fueron significativas los **días 2** (OR 2,79 ± 1,20, *p 0,017*), **día 6** (OR 5,15 ± 2,6, *p 0,001*), **día 7** (OR 3,6 ± 1,94, *p 0.018*), **día 9** (OR 10,03 ± 5,5, *p 0,000*), **día 10** (OR 57,59 ± 4,3, *p 0,000*), **día 11** (OR

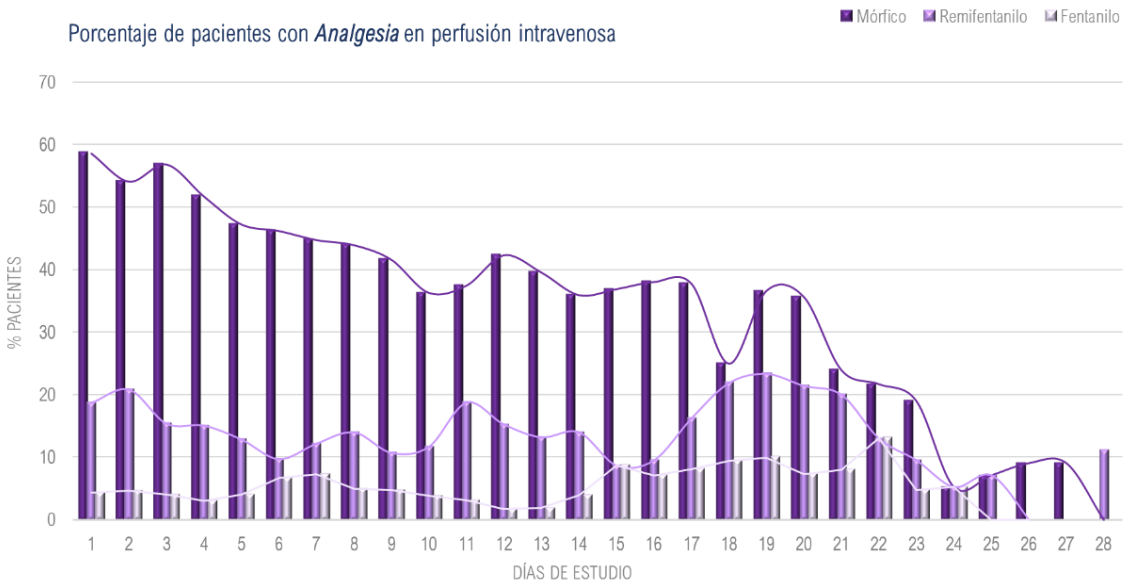
10,54 ± 6,1, *p 0,000*), **día 12** (OR 5,22 ± 3,43, *p 0,012*), **día 13** (OR 15,29 ± 9,11, *p 0.000*), **día 14** (OR 12,08 ± 7,97, *p 0,000*), **día 15** (OR 5,77 ± 4,99, *p 0,043*), **día 18** (OR 19,08 ± 13,78, *p 0,000*), **días 20** (OR 19,71 ± 14,29, *p 0,000*), **día 21** (OR 49,67 ± 32,67, *p 0,000*), **día 22** (OR 38,73 ± 27,48, *p 0,000*), **día 23** (OR 90,75 ± 60,73, *p 0,000*), **día 24** (OR 25,58± 20,85, *p 0,00*) **día 25** (OR 46,08± 39,56, *p 0,000*), **día 26** (OR 71,29 ± 64,57, *p 0,000*), **día 27** (OR 71,29 ± 64,57, *p 0,000*), **día 28** (OR 73,88 ± 67,48, *p 0,000*). Hubo diferencias entre grupos siendo más frecuente en el grupo C (OR +3,36 ± 2,25, *p 0,071*).

4.5. Efectos de la interpretación musical en directo sobre el dolor en pacientes con ventilación mecánica invasiva (Anexo 18).

La analgesia se pautó a los pacientes de acuerdo con el protocolo de analgesia, sedación y control del síndrome confusional agudo del Servicio de Medicina intensiva para los fármacos en perfusión: cloruro mórfico, remifentanilo y fentanilo. Los fármacos analgésicos en bolos se emplearon siguiendo la escala analgésica de la OMS, se utilizaron tramadol, antiinflamatorios no estereoideos (AINES) y paracetamol. (Anexo 18)

El analgésico en perfusión más utilizado fue el cloruro mórfico a lo largo del estudio en todos los grupos. Las gráficas 60 y 61 muestran la analgesia en perfusión y en bolos convencional en el total de pacientes y por grupos incluidos en el estudio. Prácticamente la totalidad de los pacientes recibió analgesia durante todo el tiempo del estudio.

Figura 60. Evolución del porcentaje de pacientes con analgesia en perfusión intravenosa y en bolos administrados durante los días de estudio.



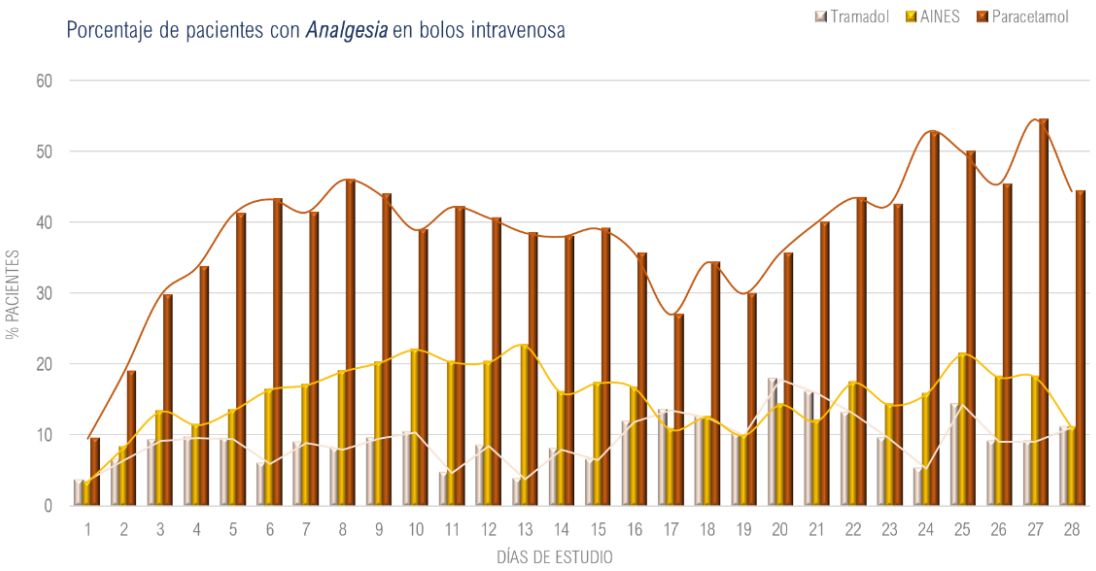
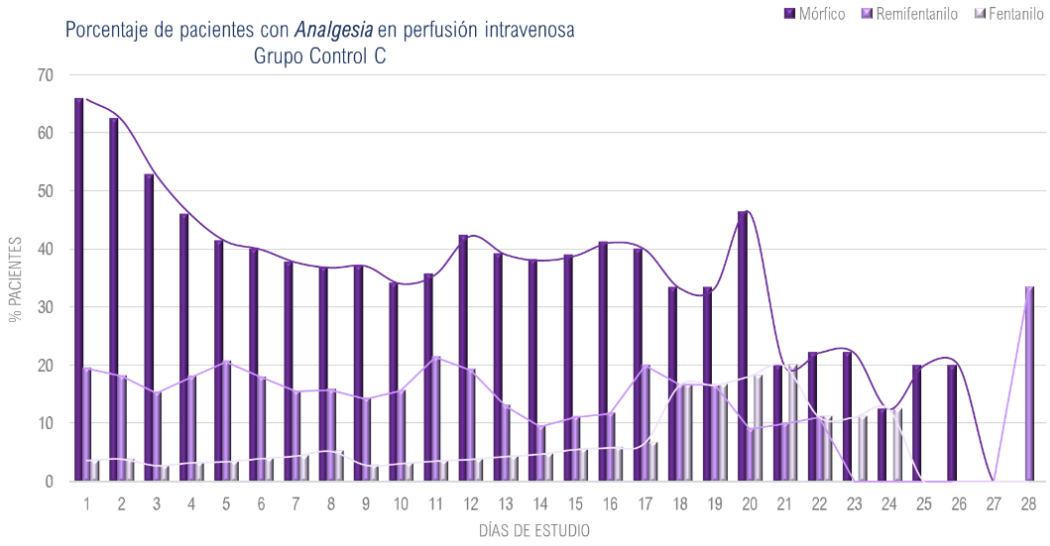
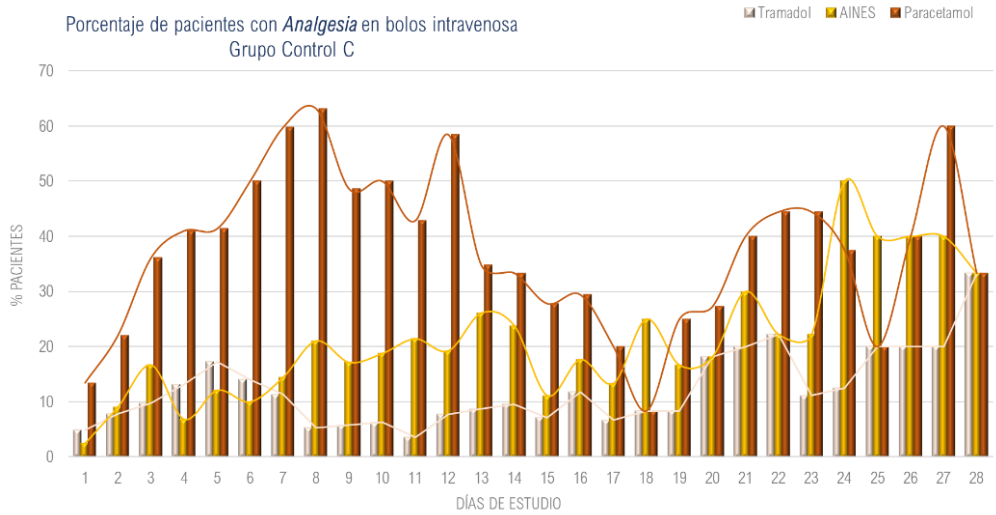
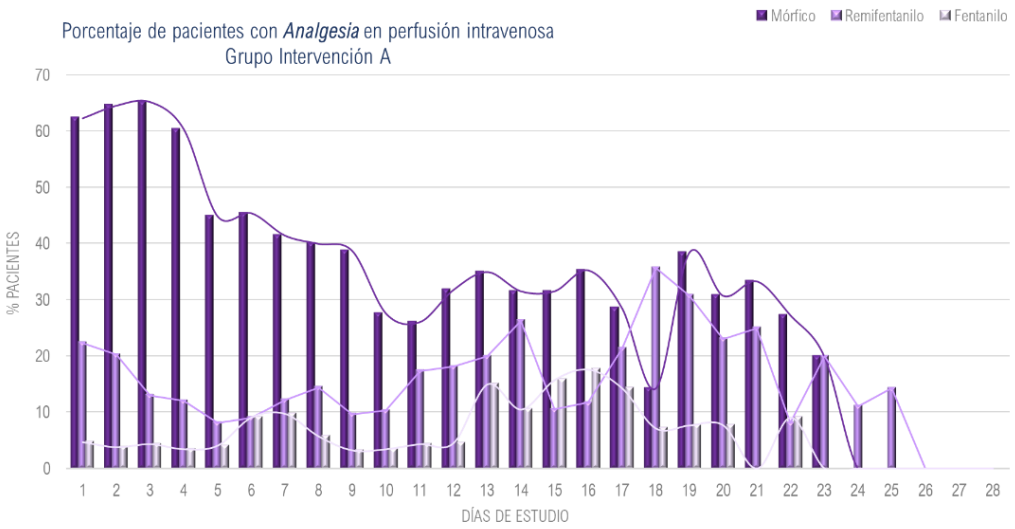
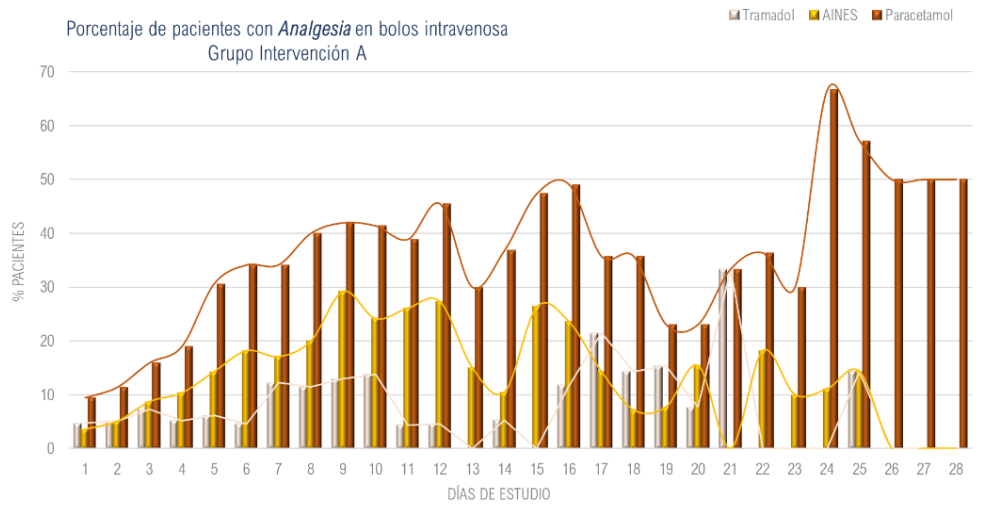


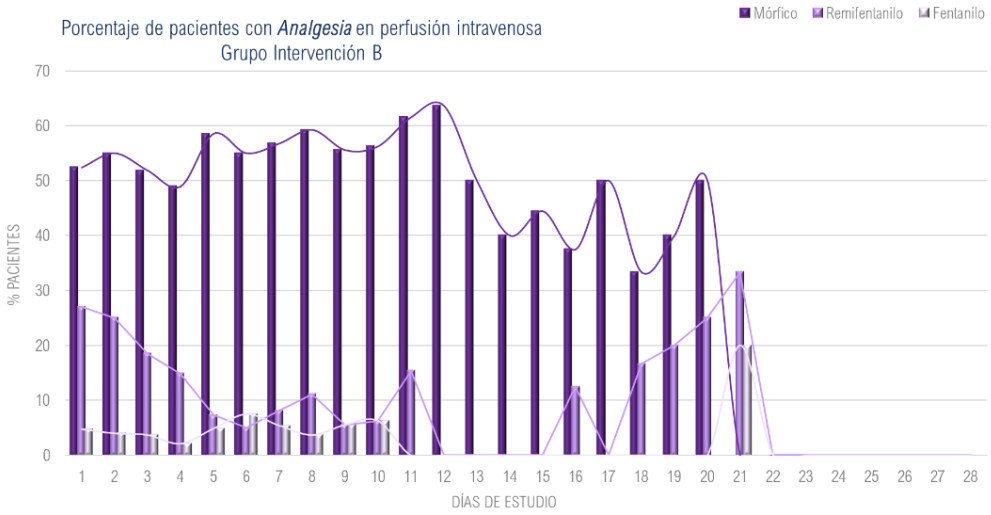
Figura 61. Evolución del porcentaje de pacientes con analgesia en perfusión intravenosa y en bolos administrados durante los días de estudio en función del grupo de estudio.

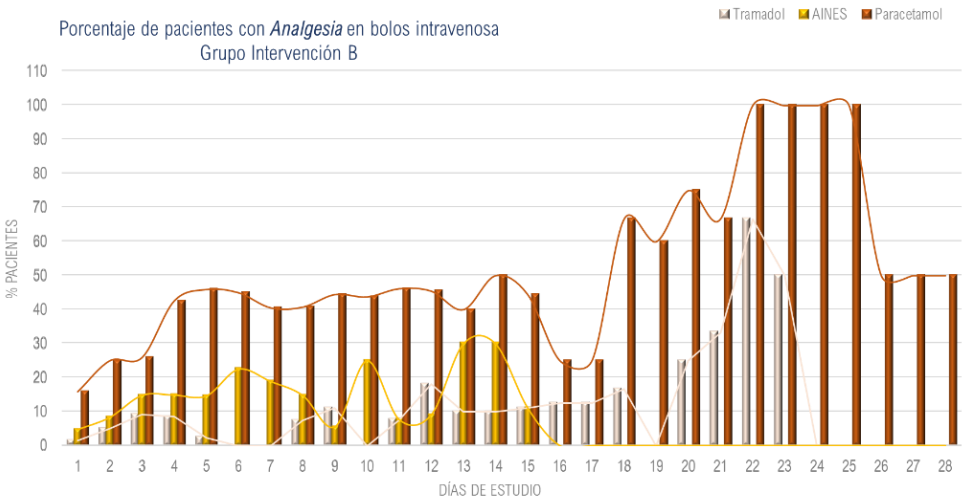





Porcentaje de pacientes con *Analgesia* en perfusión intravenosa
Grupo Intervención A
Mórfico
Remifentanilo
Fentanilo
% PACIENTES
DÍAS DE ESTUDIO


Porcentaje de pacientes con *Analgesia* en bolos intravenosa
Grupo Intervención A
Tramadol
AINES
Paracetamol
% PACIENTES
DÍAS DE ESTUDIO

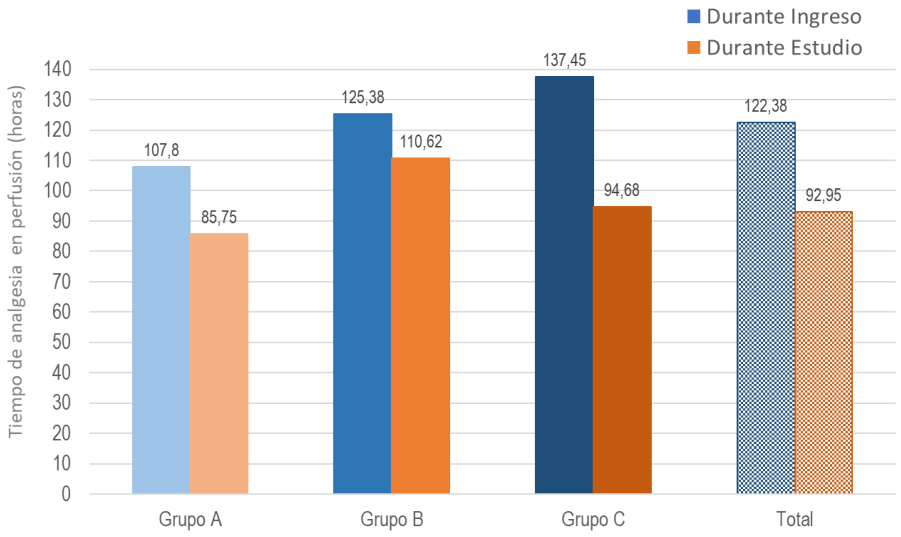

Porcentaje de pacientes con *Analgesia* en perfusión intravenosa
Grupo Intervención B
Mórfico
Remifentanilo
Fentanilo
% PACIENTES
DÍAS DE ESTUDIO



El tiempo total de ***analgesia en perfusión durante el ingreso*** medido en horas fue de 122,38 ± 138,87 (2-636) con una mediana de 182,25 horas en el total de pacientes incluidos. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 107,8 ± 132,70 (18-564) horas, mediana 105. Los pacientes del grupo B estuvieron una media de 125,38 ± 118,73 (2-472) horas de analgesia, mediana 129. Los pacientes del grupo C permanecieron con analgesia 137,45 ± 149,4 (24-636) horas, mediana 129,5. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El tiempo de ***analgesia en perfusión durante el estudio*** en el total de pacientes incluidos fue de 92,95 ± 131,12 (2-630) horas, mediana 100,5. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 85,57 ± 135,75 (5-547) horas de analgesia durante el estudio, mediana 93. Los pacientes del grupo B estuvieron una media de horas de 104,119 ± 110,62 (5-432), mediana 122,5. Los pacientes del grupo C permanecieron con analgesia durante el estudio 94,68 ± 141,48 (2-630) horas, mediana 109,5. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Figura 62)

Figura 62. Tiempo de analgesia en perfusión en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.



Las dosis terapéuticas de ***cloruro mórfico en perfusión*** son 0,02-0,07 mg/kg/h. Fue el fármaco más empleado los primeros 20 días en todos los grupos.

El **día 10** la dosis de mórfico a las ***8 horas*** fue mayor en el grupo de intervención (mediana 0,02 (0,02-0,02) respecto al grupo control (mediana 0,01 (0,01-0,01) con un valor de *p 0,045*. (Anexo 18.1)

Hubo diferencias entre los grupos los días: El **día 1** la dosis de ***cloruro mórfico basal*** fue menor en el grupo A (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) respecto a los grupos B (0,02 ± 0.01 (0,02-0,03) mediana 0,02) y C (0,03 ± 0.04 (0,02-0,03) mediana 0,02) con significación estadística, *p 0,014*; a los ***30 minutos*** la dosis de mórfico fue menor en el grupo A (0,06 ± 0,27 (0,01-0,02) mediana 0,02) respecto a B (0,02 ± 0,01 (0,02-0,03) mediana 0,02) con significación (p 0,037) y respecto a C (0,04 ± 0,08 (0,02-0,03) mediana 0,02) con un valor de *p 0,039*; a las ***8 horas*** la dosis fue menor en el grupo B (0,02 ±0.01 (0,02-0,03) mediana 0,02) que en C (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) con significación, *p 0,043.* El **día 3** a los ***30 minutos*** la dosis de cloruro mórfico del grupo B (0,03 ± 0,02 (0,02-0,03) mediana 0,02) fue mayor que en los grupos A (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) y C (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) con significación estadística, *p 0,013*; a las ***8 horas*** la dosis horaria de mórfico fue mayor de forma significativa en el grupo B (0,02 ± 0,01 (0,02-0,03) mediana 0,02) respecto a los grupos A (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) con un valor de *p 0,035* y el C (0,02 ± 0.01 (0,01-0,02) mediana 0,02) *p 0,022*. El **día 4** la dosis ***basal*** de mórfico fue mayor en el grupo B (0,03 ±0,01 (0,02-0,03) mediana 0,02) de forma significativa (*p 0,08*) respecto a los grupos A (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) y C (0,02 ±0,03 (0,01-0,02) mediana 0,02); a los ***30 minutos*** la dosis horaria fue mayor en el grupo B (0,03 ± 0,01 (0,02-0,03) mediana 0,02) respecto al grupo A (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) y también respecto al grupo C (0,03 ± 0.04 (0,01-0,03) mediana 0,02) con valores de *p 0,020* y *p 0,030* respectivamente; a las ***8 horas*** el grupo B (0,02 ± 0,01 (0,02-0,03) mediana 0,02) tuvo una dosis mayor que el grupo C (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) de forma significativa, *p 0,042*. El **día 8** la dosis ***basal*** de cloruro mórfico fue mayor en el grupo A (0,02 ± 0,02 (0,02-0,03) mediana 0,02) respecto al grupo C (0,02 ± 0,01 (0,01-0,02) mediana 0,02) con significación estadística, *p 0,033*. El **día 20** a las ***8 horas*** la dosis de mórfico en perfusión fue mayor en el grupo A (0,02 ± 0,02 (0,01-0,03) mediana 0,02) que en el grupo C (0,01 ± 0,00 (0,01-0,01) mediana 0,01) de forma significativa, *p 0,033*.

La dosis de ***fentanilo en perfusión*** es 0,7-10 µ/kg/h. La dosis total diaria de fentanilo se incrementó hasta el **día 7** y fue descendiendo. El **día 4** hubo un incremento no significativo de 0,25 mg respecto al primer día (*p 0,05*). El **día 13** hubo un descenso no significativo de 0,37 mg (*p 0,05*). (Anexo 18.2)

Hubo diferencias entre los grupos de estudio los días: El **día 1** la dosis basal de la perfusión de fentanilo fue mayor en el grupo B (1,41 ± 0,05 (1,38-1,47) mediana 1,38) respecto al grupo C (1,00 ± 0,20 (0,80-1,20) mediana 1,00) de forma significativa

p 0,046; a los 30 minutos la dosis fue mayor en el grupo B (1,41 ± 0,05 (1,38-1,47) mediana 1,38) que en el grupo C (1,07 ± 0,12 (1,00-1,20) mediana 1,00) con un valor de *p 0,043*.

La dosis terapéutica de la ***perfusión de remifentanilo*** oscila entre 0.5 a 6 μ/kg/h como analgésico y entre 6 y 12 μ/kg/h como pauta sedoanalgésica. El porcentaje de pacientes con remifentanilo en perfusión se incrementó de forma significativa en el total de los pacientes respecto al basal los días 6 (OR +0,6 ± 0,22, *p 0,039*), día 7 (OR +0,57 ± 0,17, *p 0,034*), día 23 (OR +0,4 ± 0,17, *p 0,041*), día 24 (OR +0,28 ± 0,28, *p 0,013*).

Al comparar los grupos de intervención y control: El **día 2** la dosis de remifentanilo ***basal*** fue mayor en el grupo de intervención (mediana 2,00 (1,38-2,95)) respecto al grupo control (mediana 1,42 (0,86-2,00)) con un valor de *p 0,033*. El **día 9** la dosis horaria de remifentanilo a las **8 horas** fue menor en el grupo de intervención (mediana 1,76 (1,25-2,22)) respecto al grupo control (4,25 (3,00-4,28) con significación estadística *p 0,044*. El **día 10** la dosis horaria de remifentanilo **basal** fue menor en el grupo de intervención (mediana 1,30 (1,5-2,22)) respecto al grupo control (mediana 4,25 (3,00-4,28) con significación estadística *p 0,028*; igualmente a los **30 minutos** la dosis de remifentanilo fue menor en el grupo de intervención (mediana 1,29 (0,79-1,78)) respecto al grupo control (4,20 (3,00-4,25)) con significación estadística, *p 0,027*. El **día 19** la dosis horaria **basal** de remifentanilo del grupo de intervención (mediana 1,27 (1,11-2,00)) fue menor que la del grupo control (mediana 5,15 (5,00-5,30)) con un valor de *p 0,046*.

En cuanto a las diferencias entre los grupos de estudio: La dosis de ***remifentanilo*** **basal** del día 2 fue mayor en el grupo A (2,55 ± 1,26 (1,73-3,63) mediana 2,00) que en el C (1,42 ± 0,86 (0,86-2,00) mediana 1,42) de forma significativa p 0,09. El **día 16** a los **30 minutos** la dosis horaria de remifentanilo fue mayor en el grupo A (2,45 ± 0,19 (2,30-2,66) mediana 2,40) respecto al C (1,38 ± 0,96 (0,33-2,22) mediana 1,60) de forma no significativa *p 0,005*.

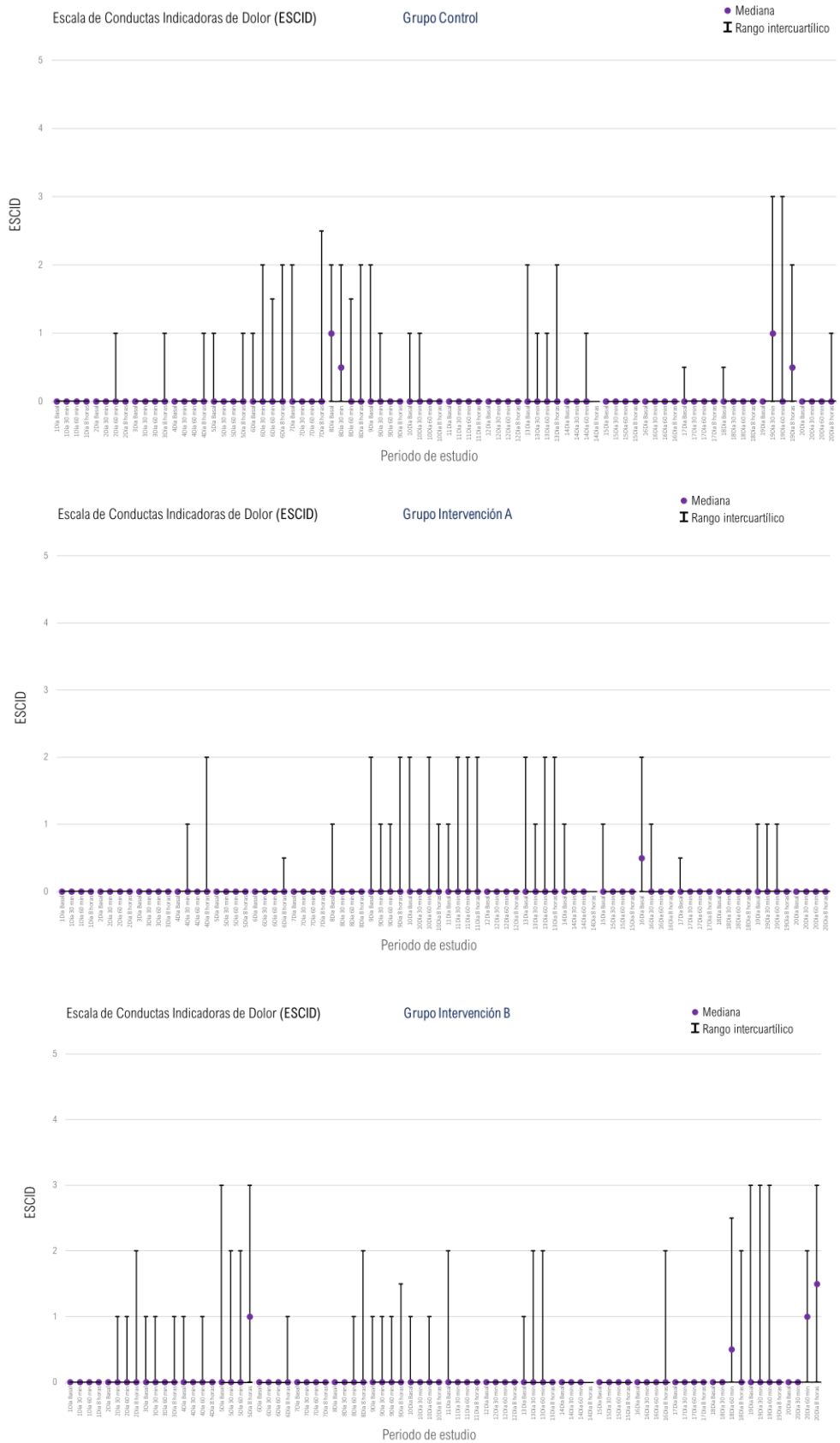
Se utilizó la ***escala ESCID*** para monitorizar el dolor basada en la observación de comportamientos y conductas de dolor en los pacientes con ventilación mecánica. La puntuación basal en la escala ESCID se modificó de forma significativa en todos los pacientes durante los **días 3** (OR +0,24 ± 0,76, *p 0,001*), **día 5** (OR +0,42 ± 0,87, *p 0,000*), **día 6** (OR +0,22 ± 0,88, *p 0,015*), **día 7** (OR +0,21 ± 0,91, *p 0,024*), **día 8** (OR +0,34 ± 0,98, *p 0,000*), **día 9** (OR +0,3 ± 1,06, *p 0,004*), **día 10** (OR +0,33 ± 0,11, *p 0,002*), **día 11** (OR +0,35 ± 0,11, *p 0,002*), **día 13** (OR +0,51 ± 0,12, *p 0,000*). (Anexo 18.4)

La puntuación fue mayor a las 8 horas respecto al basal en todos los grupos y días (OR +0,12 ± 0,48, *p 0,011*). El grupo B tuvo una puntuación mayor respecto al grupo A (OR +0,25 ± 0,12, *p 0,042*).

Hubo diferencias entre el grupo de intervención y control los días. La puntuación ESCID del **día 8** ***basal*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 0,00 (0,00-0,00)) que en el control (mediana 1,00 (0,00-2,00)) con un valor de *p 0,006*; a los ***30 minutos*** fue menor en el grupo de intervención (mediana 0,00 (0,00-0,00)) que en el control (mediana 0,50 (0,00-2,00)) con un valor de *p 0,003*.

Hubo diferencias significativas entre los grupos los días: El **día 2** a los ***30 minutos*** la puntuación fue menor en el grupo A (0,22 ± 1,05 (0,00-0,00)) mediana 0,00) que en el grupo B (0,58 ± 1,32 (0,00-1,00) mediana 0,00) de forma significativa, *p 0,046*; igualmente a los ***60 minutos***, fue menor la puntuación en el grupo A (0,22 ± 0,88 (0,00-0,00) mediana 0,00) que la del grupo B (0,42 ± 0,81 (0,00-0,00) mediana 0,00) con un valor de *p 0,045* y también respecto a C (0,66 ± 1,26 (0,00-0,00) mediana 0,00) con un valor de *p 0,018*.El **día 5** la puntuación ***basal*** en la escala ESCID fue mayor en el grupo B (1,45 ± 1,94 (0,00-3,00) mediana 0,00) respecto a los grupos A (0,50 ± 1,41 (0,00-0,00) mediana 0,00) y C (0,54 ± 1,27 (0,00-1,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,046*: a los ***60 minutos*** fue mayor en el grupo B (1,32 ± 2,06 (0,00-2,00) mediana 0,00) respecto a C (0,30 ± 1,13 (0,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,012*; a las ***8 horas*** la puntuación en la escala ESCID fue mayor en el grupo B (1,70 ± 2,25 (0,00-3,00) mediana 1,00) respecto a los grupos A (0,50 ± 1,58 (0,00-0,00) mediana 0,00) y C (0,73 ± 1,61 (0,00-1,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,013*. El **día 8** la puntuación ***basal*** en la escala ESCID fue menor en el grupo B (0,18 ± 0,73 (0,00-0,00) mediana 0,00) respecto al C (1,08 ± 1,29 (0,00-2,00) mediana 1,00) de forma significativa *p 0,010*. El **día 10** la puntuación del ESCID a las ***8 horas*** fue mayor en el grupo A (0,92 ± 1.44 (0,00-1,00) mediana 0,00) respecto al grupo B (0,00 ± 0,00 (0,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,032*. La puntuación de la escala ESCID el **día 16** a las ***8 horas*** fue mayor en el grupo A (0,70 ± 0.95 (0,00-2,00) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,023* respecto al grupo C (0,00 ± 0,00 (0,00-0,00) mediana 0,00). El **día 18** a los ***60 minutos*** la puntuación fue menor en el grupo A (0,00 ± 0,00 (0,00-0,00) mediana 0,00) respecto al grupo B (1,25 ± 1.89 (0,00-2,50) mediana 0,00) de forma significativa *p 0,037*. El **día 21** a los ***60 minutos*** la puntuación fue menor en el grupo A (0,00 $\pm$ 0,00 (0,00-0,00) mediana 0,00) respecto al C (0,86 ± 1,46 (0,00-1,00) mediana 0,00) con significación estadística, *p 0,046*. El **día 22** el ESCID a los ***30 minutos*** fue mayor en el grupo B (1,00 ± 0,00 (1,00-1,00) mediana 1,00) que en el grupo C (0,00 ± 0,00 (0,00-0,00) mediana 0,00) de forma significativa, *p 0,046*; a los ***60 minutos*** las puntuaciones y la significación fueron iguales. (Figura 63)

Figura 63. Evolución del valor de ESCID basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas durante los días del estudio en los pacientes incluidos en todos los grupos (A, B y C).



4.6. *Efectos de la interpretación musical sobre las hormonas relacionadas con la ansiedad en los pacientes tratados con ventilación mecánica.*

El Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario 12 de Octubre acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) establece los rangos de referencia para el cortisol entre 6-8 µg/dL y la hormona de crecimiento de 0-3 ng/mL.

4.6.1 Cortisol sérico

Al comparar los niveles de cortisol basal y a los 30 minutos el primer día en los grupos intervención y control se observó diferencias estadísticamente significativas con *p 0,003* y *p 0,005* respectivamente. Al 7º día de estudio volvió a apreciarse diferencias estadísticamente significativas a los 30 minutos post intervención con un *p 0,039. (Figura 64 y 65)*

Figura 64. Evolución de los niveles de cortisol en los 10 primeros días de estudio en el grupo control y en el grupo de intervención (A+B).

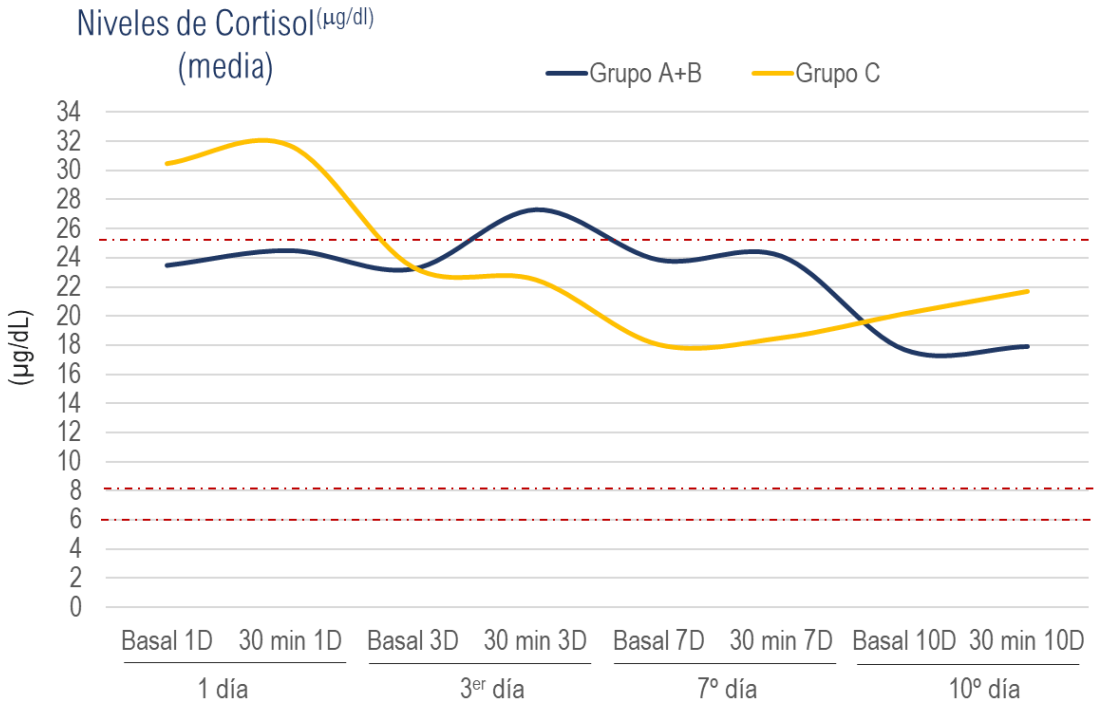
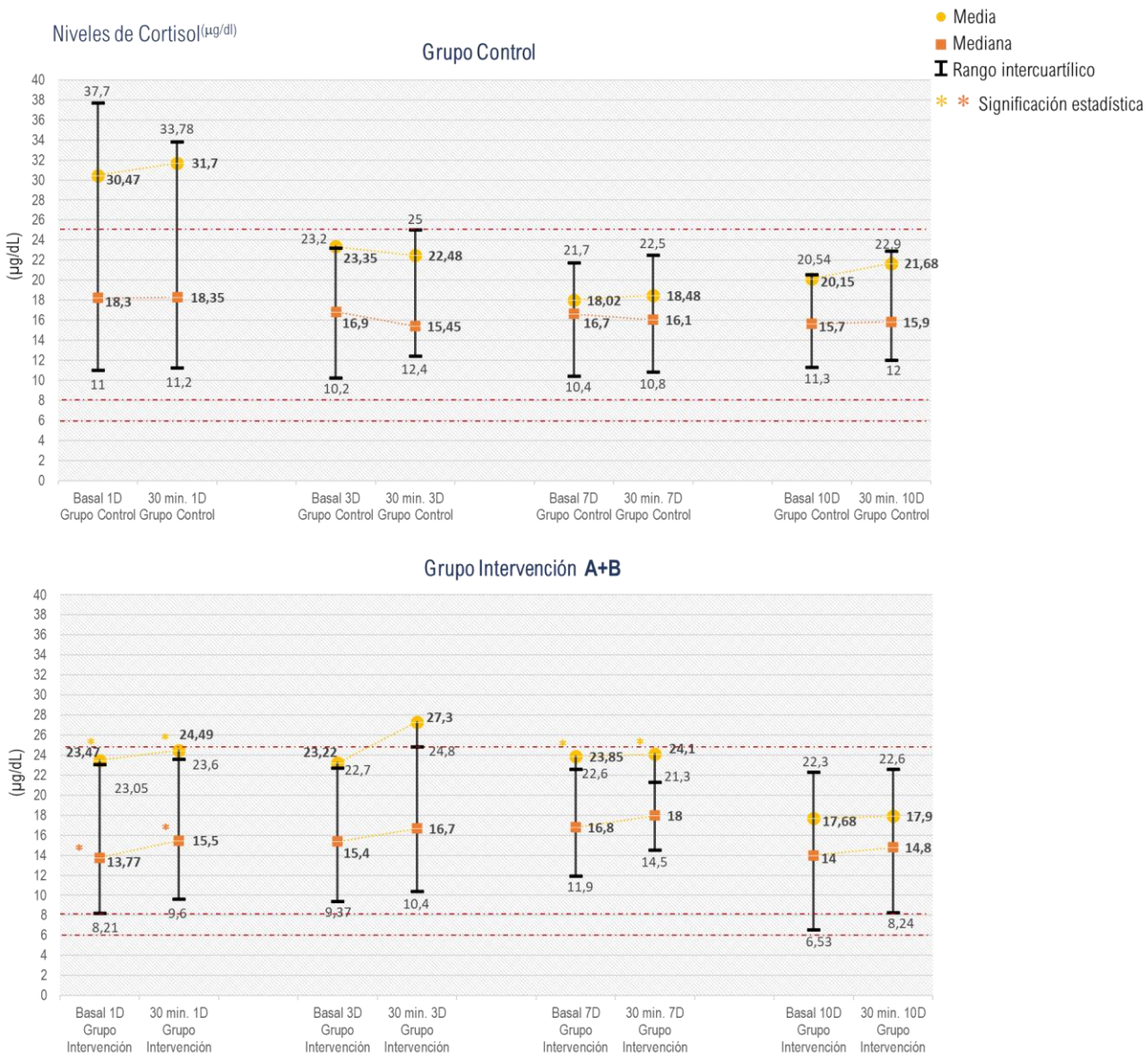


Figura 65. Niveles de cortisol en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en el grupo intervención) durante los días de estudio.



Los ***niveles séricos basales de cortisol*** fueron elevados en todos los grupos y momentos. Los niveles séricos basales de cortisol descendieron a lo largo de los días de estudio de forma significativa respecto al primer día: día 3 (OR -4,33 ± 0,93 µg/dL, *p 0,000*), día 7 (OR -6,38 ± 1,15 µg/dL, *p 0,000*) y el día 10 (OR -8,86 ± 1,38 µg/dL, *p 0,000*). La reducción de los niveles de cortisol fue mayor en el grupo B de estudio (-9,63 ± 3,95 µg/dL, *p 0,015*).

La media del cortisol basal el ***primer día*** de ingreso del total de pacientes fue 25,95 ± 34,01 (9,22-28,60), mediana 14,9 µg/dL; fue mayor en el grupo C (30,47 ± 35,52 (11,00-37,70) mediana 18,30) y menor en el grupo B (15,85 ± 13,44 (6,80-16,90) mediana 12,35) de forma significativa (*p <0,001*). No hubo diferencias entre los grupos A y C.

El ***tercer día*** de estudio, la media del cortisol basal en el total de los pacientes fue de 23,27 ± 25, 63 (9,74-22,70) mediana 15,80 µg/dL. El grupo B tuvo unos niveles medios de cortisol menores (15,60 ± 9,01 (8,86-20,10) mediana 14,50 µg/dL) significativamente estadísticos p *<0,001*.

El cortisol basal medio del ***séptimo día*** de estudio fue 21,70 ± 24,53 (10,59-22,50) mediana de 16,80 µg/dL. El grupo A tuvo una media mayor de cortisol respecto al resto de grupos de forma significativa 29,48 ± 39,14 (17,10-25,99) mediana 19,45 µg/dL (*p <0,001*).

El cortisol basal medio del ***décimo día*** fue 19,42 ± 18,07 (10,50-22,60) mediana15,50 µg/dL; fue menor en el grupo B 14,01 ± 9,81 (5,89-22,40) mediana 13,05 µg/dL, hubo diferencias significativas entre los grupos A y B (*p 0,02*) y B y C (*p 0,044*). (Tabla 9)

Tabla 9. Niveles de cortisol sérico en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.

		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Cortisol basal Día1	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	25,95 ± 34,01 (9,22-28,60) 14,9	29,23 ± 41,14 (9,82-26,65) 15,66	15.85 ± 13,44 (6,80-16,90) 12,35	30,47 ± 35,52 (11,00-37,70) 18,30	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	0,68
Cortisol 30 min Día 1	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	27,22 ± 35,49 (9,99-28,60) 16,20	31,44 ± 37,81 (10,75-27,85) 17,70	16,19 ± 13,46 (7,90-17,70) 13,50	31,70 ± 42,37 (11,20-33,78) 18,35	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	0,94
Cortisol basal Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	23,27 ± 25, 63 (9,74-22,70) 15,80	27,09 ± 28,67 (12,20-30,30) 17,10	17,36 ± 19,97 (7,65-19,60) 12,20	23,35 ± 24,99 (10,20-23,20) 16,90	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	0,13
Cortisol 30 min Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	25,57 ± 37,14 (10,94-25,00) 16,10	35,41 ± 54,08 (11,20-29,50) 18,40	15,60 ± 9,01 (8,86-20,10) 14,50	22,48 ± 22,85 (12,40-25,00) 15,45	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	*0,002*
Cortisol basal Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	21,70 ±24,53 (10,59-22,50) 16,80	29,49 ± 34,75 (15,60-29,60) 19,30	17,60 ±,19,77 (9,19-18,60) 12,90	18,02 ± 12,42 (10,40-21,70) 16,70	*<0,001*	*0,001*	0,83	*<0,001*
Cortisol 30 min Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	21,79 ± 25,42 (13,70-21,80) 17,40	29,48 ± 39,14 (17,10-25,99) 19,45	15,90 ± 7,37 (13,20-19,10) 15,60	18,49 ± 11,90 (10,80-22,50) 16,10	*<0,001*	*0,002*	0,20	*0,001*
Cortisol basal Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	18,61 ± 17,5 (10,75-21,42) 15,30	19,67 ± 16,46 (11,90-19,90) 17,62	14,01 ± 9,81 (5,89-22,40) 13,05	20,15 ± 21,35 (11,30-20,54) 15,70	0,082	*0,020*	*0,044*	0,56
Cortisol 30 min Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	19,42 ± 18,07 (10,50-22,60) 15,50	19,88 ±16,43 (8,97-22,60) 16,20	14,64 ±10,04 (5,31-22,90) 13,80	21,68 ± 22,25 (12,00-22,90) 15,90	0,093	*0,049*	*0,040*	0,56

Los niveles séricos de cortisol a los 30 minutos respecto al basal descendieron a lo largo de los días, de forma significativa el día 7 (OR -2,79 ± 1,09 µg/dL, *p 0,010*) en todos los pacientes. Hubo diferencias entre los grupos de estudio, con una mayor reducción en el grupo B respecto a los grupos A y C el día 7 (-17,58 ± 5,51µg/dL, *p 0,001*).

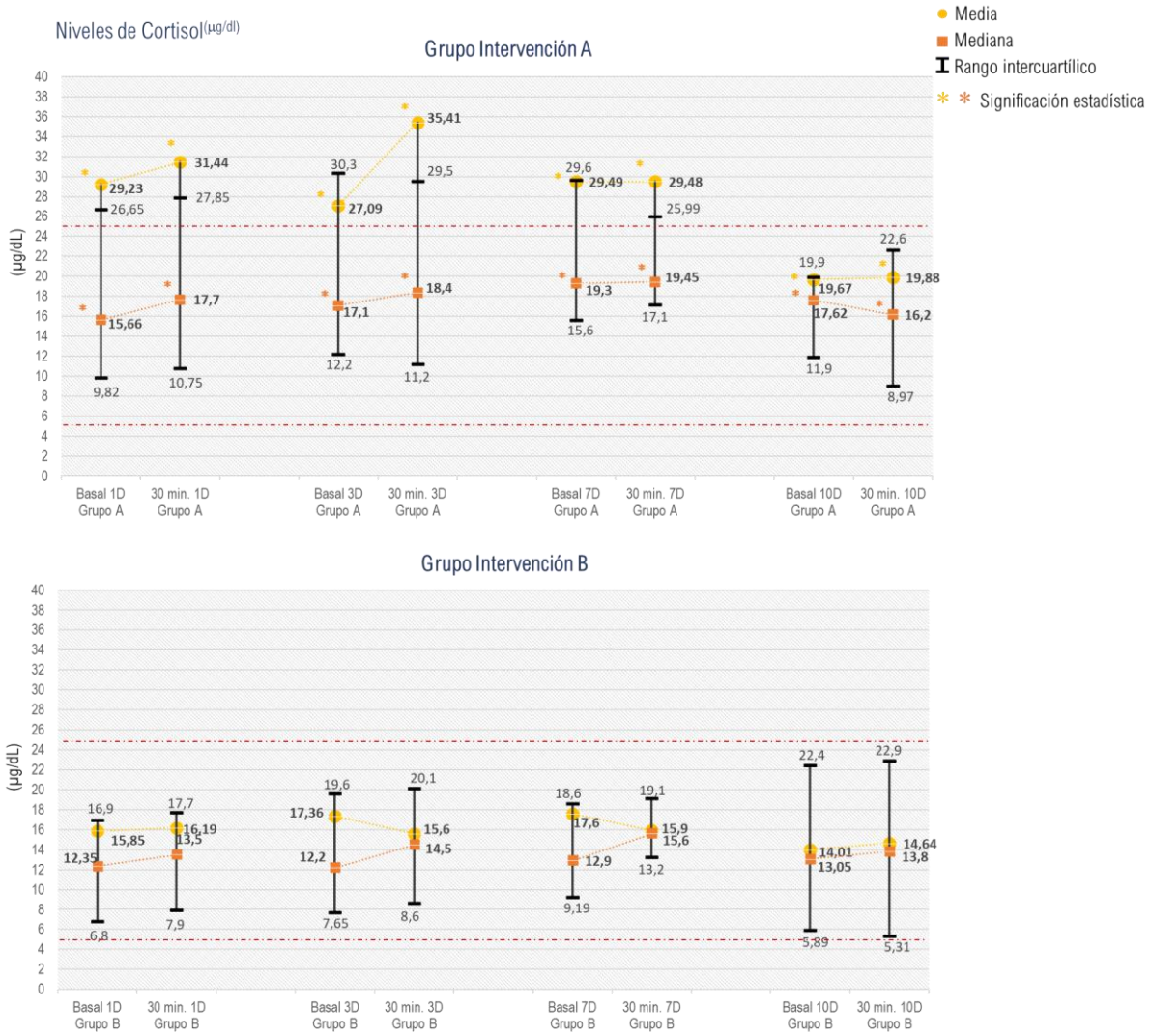
A los 30 minutos el cortisol aumentó respecto al nivel basal en todos los grupos de estudio. El cortisol medio a los 30 minutos del primer día fue 27,22 ± 35,49 (9,99-28,60) mediana16,20 µg/dL. Fue significativamente menor en el grupo B (16,19 ± 13,46 (7,90-17,70) mediana 13,50 µg/dL) con *p < 0,001*. No hubo diferencias entre los grupos A y C.

El cortisol medido el ***tercer día*** a los 30 minutos aumentó en el grupo A (35,41 ± 54,08 (11,20-29,50) 18,40 µg/dL) y en el total de pacientes (25,57 ± 37,14 (10,94-25,00) mediana 16,10 µg/dL); descendió en los grupos B y C. Los niveles del grupo fueron los menores respecto al resto de grupos (15,60 ± 9,01 (8,86-20,10) mediana 14,50 µg/dL) de forma significativa *p <0,001*.

El cortisol a los 30 minutos del ***día 7 de estudio*** apenas se modificó en cada grupo. La media de cortisol sérico del total de pacientes fue 21,79 ± 25,42 (13,70-21,80) mediana 17,40 µg/dL.

Los niveles medidos el ***décimo día*** tras 30 minutos fueron similares a los basales. La media del total de pacientes fue 19,42 ± 18,07 (10,50-22,60) mediana 15,50 µg/dL. El menor valor medio fue el del grupo B 14,64 ± 10,04 (5,31-22,90) mediana 13,80 µg/dL; hubo diferencias significativas entre los grupos A y B (*p 0,049*) y B y C (*p 0,04*). (Figura 66)

Figura 66. Niveles de cortisol en los pacientes incluidos en el grupo intervención durante los días de estudio.



Respecto a los motivos de ingreso, el descenso del cortisol basal fue significativo en los siguientes diagnósticos de ingreso: *digestivo* (OR -25,25 ± 7,73 µg/dL, *p 0,001*), *renal* (OR-39,01 ± 16,75 µg/dL, *p 0,020*), *respiratorio* (OR -24,89 ± 4,8 µg/dL, *p 0,000*), *neurológico* (OR -26,51± 5,03 µg/dL, *p 0,000*), y *trasplantes* (OR -23,00 ± 10,27 µg/dL, *p 0,025*).

El descenso de cortisol a los 30 minutos respecto a los motivos de ingreso fue significativo en los diagnósticos: *digestivo* (-27,14 ± 10,73 µg/dL, *p 0,011*), *respiratorio* (-27,71 ± 22,58 µg/dL, *p 0,000*), *neurológico* (-25,78 ± 7,14 µg/dL, *p 0,000*).

El tratamiento con corticoterapia fue frecuente en todos los grupos. Los corticoesteroides empleados fueron hidrocortisona y metilprednisolona por vía intravenosa, su uso no fue de forma simultánea en el mismo paciente en los días de estudio 1, 3, 7 y 10. El global de los pacientes incluidos en el estudio recibió corticoesteroides (hidrocortisona o metilprednisolona) el primer día el 41,07%, el tercer día 38,42%, séptimo día 24,94% y décimo el 25,44%. El porcentaje de pacientes tratados con corticoesteroides en cada día de estudio fue diferente en cada grupo, las diferencias significativas se muestran en la tabla 25. En el grupo A se administraron en mayor porcentaje corticoesteroides los días 1º (40,96%) y 3er (47,71%) que descendió el día 7 (22,93%) y se incrementó el día 10 (26,17%). En el grupo B se empleó menos corticoesteroides el día 1 (30,64%) con descenso los días 3 (21,53%) y 7 (28,57%), aunque el día 10 aumentó su frecuencia (40%). El grupo C tuvo un mayor porcentaje de pacientes tratados con corticoesteroides el día 1 (49,37%) que descendió progresivamente los días 3 (42,58%), 7 (23,81%) y 10 (17,24%).

Hidrocortisona se administró en el total de los pacientes el día 1 al 22,32%, el día 3 al 22,34%, el día 7 al 8,6% y el día 10 al 5,65%. En el grupo A el porcentaje de uso de hidrocortisona fue mayor el tercer día: día 1 el 25,30%, día 3 el 35,11%, día 7 10,19% y día 10 7,48%. El grupo B tuvo un menor empleo de hidrocortisona con un descenso a lo largo de los días: día 1 el 11,29%, día 3 el 5,74%, día 7 el 5,71%, y día 10 el 6,67%. El grupo C tuvo un mayor número de pacientes tratados con hidrocortisona el primer día y posterior descenso: día 1 el 27,85%, día 3 el 22,81%, día 7 el 9,52% y el día 10 el 3,45%.

El tratamiento con metilprednisolona en el global de los pacientes incluidos fue de 18,75% el día 1, 16,68% el día 3, 16,34% el día 7 y 19,79%. En el grupo A se incrementó de forma progresiva durante los días de estudio: día 1 15,66%, día 3 12,60%, día 7 12,74% y día 10 18,69%. En el grupo B descendió el uso de metilprednisolona el día 3 y después se incrementó siendo mayor el día 10: día 1 en 19,35%, día 3 en 15,79%, día7 en 22,86% y día 10 en el 33,33%. El empleo de metilprednisolona en el grupo C fue en descenso progresivo: 21,52% el día 1, 19,77% el día 3, 14,29% el día 10 y 13,79% el día 10.

Los niveles de ***cortisol basales*** fueron mayores cuando se administró previamente hidrocortisona de forma significativa en todos los días de estudio (OR +17,01 ± 2,45

µg/dL, *p 0,000*), la administración de metilprednisolona también aumentó el cortisol sérico de forma significativa en todos los días de estudio respecto a los pacientes sin corticoterapia (OR +10,67 ± 4,13 µg/dL, *p 0,010*).

Los niveles de ***cortisol a los 30 minutos*** fueron mayores cuando se administró previamente hidrocortisona (OR 4,18 ± 2,37 µg/dL, *p 0,078*) o metilprednisolona (OR 2,64 ± 4,29 µg/dL, *p 0,537*) todos los días de estudio, aunque de forma no significativa. (Tabla 10)

Tabla 10. Tratamiento con corticoesteroides en los pacientes incluidos en el estudio durante los días de estudio.

	TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A vs B	*p* B vs C	*p* A vs C
Hidrocortisona Día 1	200 (22,32%)	84 (25,30%)	28 (11,29%)	88 (27,85%)	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	0,46
	N 804	N 272	N 228	N 304				
	Missing 24	Missing 8	Missing 4	Missing 12				
Metilprednisolona Día 1	168 (18,75%)	52 (15,66%)	48 (19,35%)	68 (21,52%)	0,16	0,24	0,53	0,055
	N 804	N 272	228	304				
	Missing 24	Missing 8	Missing 4	Missing 12				
Hidrocortisona Día 3	164 (22,34%)	92 (35,11%)	12 (5,74%)	60 (2281%)	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	0,026
	N 777	N 279	N 217	N 281				
	Missing 43	Missing 17	Missing 8	Missing 18				
Metilprednisolona Día 3	118 (16,08%)	33 (12,60%)	33 (15,79%)	52 (19,77%)	0,081	0,32	0,26	*0,026*
	N 777	N 279	N 217	N 281				
	Missing 43	Missing 17	Missing 8	Missing 18				
Hidrocortisona Día 7	40 (8,60%)	16 (10,19%)	8 (5,71%)	16 (9,52%)	0,34	0,16	0,21	0,84
	N 533	N180	N 158	N 195				
	Missing 68	Missing 23	Missing 18	Missing 27				
Metilprednisolona Día 7	76 (16,34%)	20 (12,74%)	32 (22,86%)	24 (14,29%)	*0,042*	*0,022*	0,052	0,68
	N 533	N180	N 158	N 195				
	Missing 68	Missing 23	Missing 18	Missing 27				
	Missing 173	Missing 52	Missing 74	Missing 47				
Hidrocortisona Día 10	16 (5,65%)	8 (7,48%)	4 (6,67%)	4 (3,45%)	0,40	0,85	0,33	0,18
	N 375	N 140	N 85	N 150				
	Missing 92	Missing 33	Missing 25	Missing 34				
Metilprednisolona Día 10	56 (19,79%)	20 (18,69%)	20 (33,33%)	16 (13,79%)	*0,008*	*0,033*	*0,002*	0,32
	N 375	N 140	N 85	N 150				
	Missing 92	Missing 33	Missing 25	Missing 34				

4.6.2. Hormona de crecimiento (GH)

Los niveles medios de hormona de crecimiento permanecieron en el rango de referencia establecido. La administración de hidrocortisona y metilprednisolona no modificó los niveles de hormona de crecimiento. (Tabla 11)

Tabla 11. Evolución de niveles de hormona de crecimiento sérico en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.

		TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A vs B	*p* B vs C	*p* A vs C
GH basal Día 1	Media ± DE Rango intercuartílico Media	2,14 ± 6,34 (0,23-1,48) 0,56	2,17 ± 6,50 (0,23-1,61) 0,66	1,41± 2,00 (0,23-1,34) 0,56	2,71 ± 8,16 (0,23-1,54) 0,59	0,073	0,092	*0,020*	0,38
		N 920	N 340	N 252	N 328				
		Missing 120	Missing 44	Missing 28	Missing 48				
GH 30 min Día 1	Media ± DE Rango intercuartílico Media	2,64 ± 7,57 (0,22-2,15) 0,74	1,94 ± 6,23 (0,15-1,87) 0,60	2,57 ± 4,63 (0,26-2,30) 0,77	3,37 ± 10,17 (0,25-2,15) 0,74	0,11	0,23	0,3	0,062
		N 920	N 340	N 252	N 328				
		Missing 224	Missing 100	Missing 48	Missing 76				
GH basal Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Media	1,49 ± 1,86 (0,40-1,73) 0,91	1,48 ± 2,29 (0,31-1,35) 0,75	1,51 ± 1,38 (0,56-2,02) 1,03	1,47 ± 1,61 (0,43-2,01) 0,93	*<0,001*	*<0,001*	*<0,001*	0,13
		N 777	N 279	N 217	N 218				
		Missing 175	Missing 34	Missing 60	Missing 81				
GH 30 min Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Media	1,73 ± 2,74 (0,37-1,93) 0,99	1,85 ± 2,84 (0,26-1,96) 0,76	2,11 ± 3,77 (0,45-1,93) 1,05	1,32 ± 1,23 (0,40-1,75) 1,02	0,030	0,46	0,009	0,024
		N 777	N 279	N 217	N 218				
		Missing 270	Missing 83	Missing 82	Missing 105				
GH basal Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Media	1,18 ± 1,39 (0,37-1,47) 0,66	1,08 ±1,00 (0,32-1,48) 0,61	1,38 ± 1,71 (0,39-1,50) 0,61	1,12 ± 1,44 (0,37-1,20) 0,75	0,22	0,094	0,21	0,79
		N 533	N180	N 158	N 195				
		Missing 164	Missing 47	Missing 54	Missing 63				
GH 30 min Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Media	1,28 ± 1,70 (0,28-1,26) 0,64	0,88 ± 0,85 (0,27-1,10) 0,58	1,92 ± 2,20 (0,43-3,08) 1,02	1,22 ± 1,80 (0,26-1,23) 0,82	*<0,001*	*<0,001*	*0,012*	0,070
		N 533	N180	N 158	N 195				
		Missing 209	Missing 68	Missing 78	Missing 63				
GH basal Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Media	1,53 ± 1,83 (0,50-1,73) 0,93	1,34 ± 1,33 (0,59-1,55) 0,93	1,30 ± 0,90 (0,66-1,61) 1,13	1,92 ± 2,61 (0,46-2,19) 0,90	0,062	0,82	0,099	0,056
		N 375	N 140	N 85	N 150				
		Missing 143	Missing 41	Missing 33	Missing 69				
GH 30 min Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Media	1,48 ± 2,06 (0,44-1,41) 0,88	1,41 ± 2,33 (0,22-1,37) 0,76	1,76 ± 2,63 (0,51-1,72) 0,70	1,36 ± 1,16 (0,67-1,83) 1,16	0,56	0,45	0,26	0,87
		N 375	N 140	N 85	N 150				
		Missing 179	Missing 65	Missing 37	Missing 77				

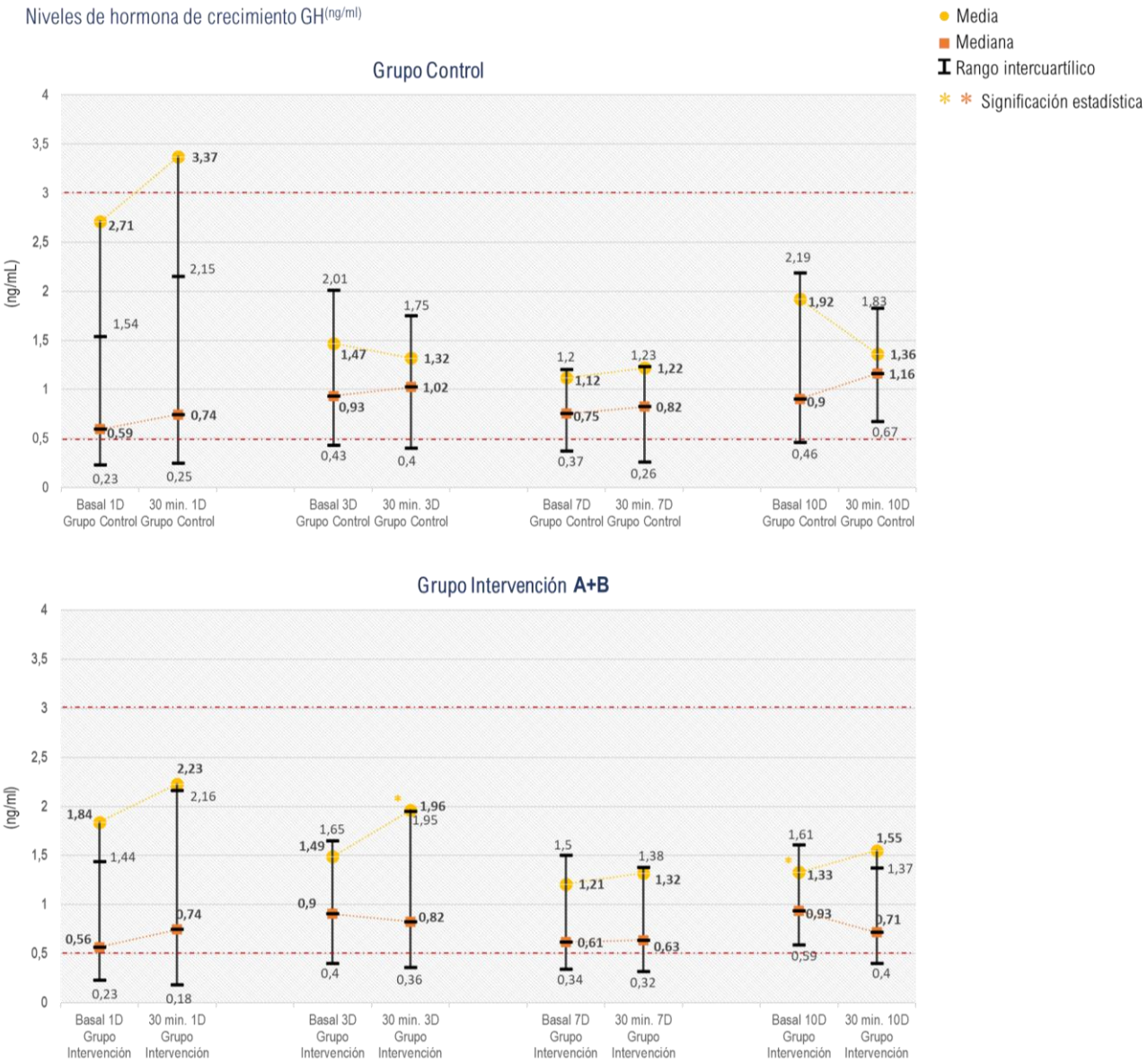
Leyenda: GH= Hormona de crecimiento; DE= Desviación estándar; N= Observaciones

En el total de los pacientes las medias de los ***valores basales descendieron a lo largo de los días***: los niveles del día 1 fueron 2,14 ± 6,34 (0,23-1,48) mediana 0,56 ng/mL, el día 3 de 1,49 ± 1,86 (0,40-1,73) mediana 0,91 ng/mL, el día 7 de 1,18 ± 1,39 (0,37-1,47) mediana 0,66 ng/mL, y el día 10 de 1,53 ± 1,83 (0,50-1,73) mediana 0,93 ng/mL. Los niveles séricos basales de la hormona de crecimiento descendieron a lo largo de los días de estudio de forma significativa respecto al basal: día 3 (OR -0,72 ± 0,19

ng/mL, *p 0,000*), día 7 (OR -1,04 ± 0,23 ng/mL, *p 0,000*) y día 10 (OR -0,59 ± 0,28 ng/mL, *p 0,035*). No hubo diferencias entre los grupos de estudio.

Los ***niveles séricos a los 30 minutos de la hormona de crecimiento*** descendieron a lo largo de los días de estudio de forma significativa respecto al basal los días 3 (OR-1,07 ± 0,25 ng/mL, *p 0,000*) y 7 (OR -1,18 ± 0,29 ng/mL, *p 0,000*). El día 10 descendieron sin alcanzar la significación estadística (OR -0,69 ± 0,36 ng/mL, *p 0,054*). (Figura 67)

Figura 67. Niveles de hormona de crecimiento en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en el grupo intervención) durante los días de estudio.



La determinación basal de GH el primer día fue menor en el grupo B 1,41 ± 2,00 (0,23-1,34) mediana 0,56 ng/mL, de forma significativa con respecto al C (*p 0,020*). A los 30 minutos del primer día se incrementaron los niveles de hormona de crecimiento en

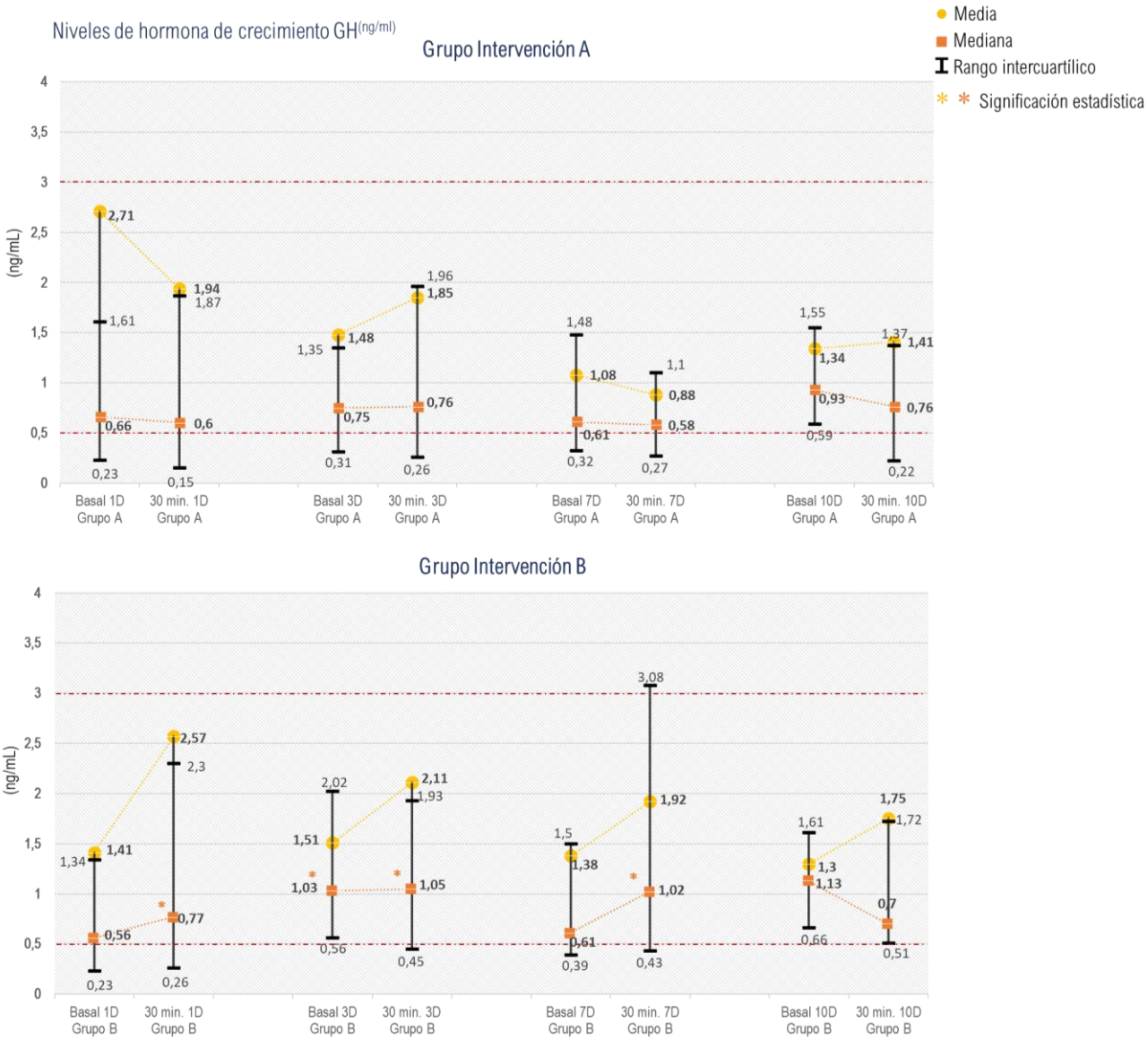
los grupos B (+ 1,16 ng/mL) y C (+ 0,14 ng/mL) (Grupo B 1,41 ± 2,00 (0,23-1,34) mediana 0,56 basal y a los 30 minutos 2,57 ± 4,63 (0,26-2,30) mediana 0,77 ng/mL; Grupo C 2,71 ± 8,16 (0,23-1,54) mediana 0,59 basal y a los 30 minutos 2,57 ± 4,63 (0,26-2,30) mediana 0,77 ng/mL). Por el contrario, la GH descendió a los 30 minutos respecto a la determinación basal en el grupo A 0,5 ng/mL (basal 2,17 ± 6,50 (0,23-1,61) mediana 0,66 y a los 30 minutos 1,94 ± 6,23 (0,15-1,87) mediana 0,60 ng/mL).

Las medias de GH basal del ***tercer día*** de estudio en los grupos fueron: grupo A 1,48 ± 2,29 (0,31-1,35) mediana 0,75; grupo B 1,51 ± 1,38 (0,56-2,02) mediana 1,03; y grupo C 1,47 ± 1,61 (0,43-2,01) mediana 0,93. Hubo diferencias significativas entre los niveles basales de GH de los grupos A-B (*p < 0,001*) y B-C *p< 0,001*) ng/mL. La determinación de GH del tercer día a los 30 minutos fue mayor respecto al basal en los grupos A (+ 0,37 ng/mL) y B (+ 0,6 ng/mL), en el grupo C se redujeron los niveles (-0,15 ng/mL).

El ***séptimo día*** no hubo diferencias significativas entre los niveles basales de los grupos de estudio: grupo A1,08 ± 1,00 (0,32-1,48) mediana 0,61; grupo B 1,38 ± 1,71 (0,39-1,50) mediana 0,61; y grupo C 1,12 ± 1,44 (0,37-1,20) mediana 0,75 ng/mL. A los 30 minutos se redujeron los niveles en el grupo A (-0,1 ng/mL) y aumentaron en los grupos B (+0,54 ng/mL) y C (+0,1 ng/mL). Hubo diferencias significativas entre las medias de GH a los 30 minutos entre los grupos A-B (*p <0,001*) y B-C (*p 0,012*).

El ***décimo día*** de estudio los niveles de GH basales de cada grupo fueron: grupo A 1,34 ± 1,33 (0,59-1,55) mediana 0,93; grupo B 1,30 ± 0,90 (0,66-1,61) mediana 1,13; y grupo C 1,92 ± 2,61 (0,46-2,19) mediana 0,90 ng/mL. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las determinaciones basales ni a los 30 minutos. A los 30 minutos se incrementaron los niveles en los grupos A (+0,07 ng/mL) y B (0,46 ng/mL); y descendió en el grupo C (-0,56 ng/mL). (Figura 68)

Figura 68. Niveles de hormona del crecimiento en los pacientes incluidos en el estudio (en el grupo control y en el grupo intervención) durante los días de estudio.

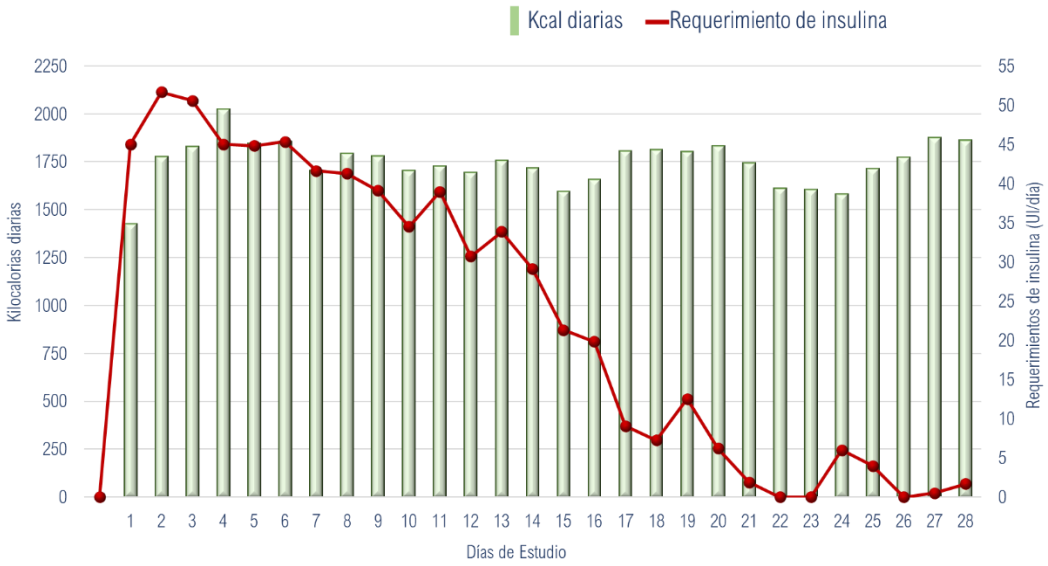


Respecto a los motivos de ingreso el descenso de GH basal fue significativo en los diagnósticos: respiratorio (OR -1,85 ± 0,64 ng/mL, *p 0,004*) y neurológico (OR -1,53 ± 0,66 ng/mL, *p 0,021*). El descenso de GH a los 30 minutos fue significativo en los diagnósticos: respiratorio (OR -2,44 ± 0,84 ng/mL, *p 0,004*) y neurológico (OR -2,6 ± 0,88 ng/mL, p 0,003). No hubo diferencias entre los grupos de estudio.

4.6.3. Requerimientos de insulina

El cálculo de las kilocalorías (Kcal) diarias de cada paciente y día se realizó tomando en cuenta la nutrición enteral y/o parenteral y los aportes de las soluciones lipídicas fundamentalmente el propofol. (Figura 69)

Figura 69. Evolución de los requerimientos calóricos y de insulina diarios de los pacientes incluidos en el estudio a lo largo de los días de estudio.



El grupo de intervención tuvo un mayor aporte calórico que el control de forma no significativa (OR 121,35 ± 65,32, p 0,063).

Hubo diferencias en el aporte energético entre los grupos de estudio. El grupo B tuvo un mayor aporte de calorías respecto al resto (OR +264,71 ± 75,77, *p 0,000*).

El **día 5** el aporte calórico del grupo de intervención (1.900,00 (1.587,00-2.278,00)) fue mayor que el del grupo control (mediana 1.705,00 (130,00-1.922,00)) con un valor de *p 0,012*. El **día 25** el aporte calórico fue mayor en el grupo control (mediana 2.205,00 (1.785,00-2.610,00)) que en los grupos de intervención (mediana1.380,00 (1.121,00-1.512,00)) de forma significativa p 0,06.

A lo largo de los días: El **día 1** se administraron más Kcal a los pacientes del grupo B (1787,94 ± 601,13 (1.502,00-2.040,00) mediana 1.748,50) que a los grupos A (1.020,70 ± 701,23 (480,00-1.457,00) mediana 1.045,00) y C (1.439,49± 749,63 (1.103,00-1.738,00) mediana 1.485,00) con un valor de *p <0,001*. El **día 2** el grupo A (1.545,30 ± 632,09 (1.288,00-1.953,00) mediana 1.565,00) recibió menos Kcal que el grupo B (1.945,30 ± 819,66 (1.573,00-2.378,00) mediana 1.870,75) de forma significativa *p 0,002*. El **día 3** el grupo A (1.724,14 ± 643,03 (1.395.00-2.070.00) mediana 1.770,00) recibió menos calorías que el grupo B (2.000,95 ± 792,00 (1.557,50-2.393,25) mediana

2.020,00 de forma significativa (*p 0,013*) y que el grupo C (1.742,86 ± 643,33 (1.350.00-2.070.00) mediana 1.736,00) con *p 0,031*. El **día 4** el grupo A (1.722,04 ± 485,70 (1.452,50-2.051,00) mediana 1.771,50) tuvo menos aporte energético que el grupo B (2.466,87 ± 3.571,78 (1.545,00-2.331,00) mediana 1.974,00) de forma significativa, *p 0,048*. El **día 5** el grupo B (2.023,92 ± 847,38 (1.604,00-2.415,00) mediana 1.964,00) tuvo mayor aporte calórico que el grupo C (1.736,86 ± 758,72 (1.300,00-1.922,00) mediana 1.705,00) de forma significativa, con un valor de *p 0,018*. El **día 8** el grupo A (1.689,42 ± 433,56 (1.420,00-1.938,00) mediana 1.695,00) recibió menos kcal que el grupo B (2.013,02 ±632,32 (1.692,00-2.430,00) mediana 2.082,50) con un valor de *p 0,022*. De igual manera, el **día 9** los aportes calóricos del grupo A (1.706,05 ± 472,40 (1.324,00-2.059,50) mediana 1.560,00) fueron menores que los del grupo B (1.954,94 ± 604,05 (1.725,00-2.175,00) mediana 1.976,00) con un valor de *p 0,045*. El **día 11** el aporte calórico del grupo A (1.531,05 ± 397,82 (1.410,00-1.770,00) mediana 1.530,00) fue menor que el del grupo C (1.785,10 ± 453,00 (1.555,00-2.032,00) 1.875,00) de forma significativa (*p 0,042*). El **día 14** el grupo A (1.583,59 ± 291,91 (1.465,00-1.792,00) mediana 1.592,00) tuvo un menor aporte de calorías respecto al grupo B (1.910,90 ± 628,53 (1.748,00-2.250,00) mediana 1.972,50) de forma no significativa (*p 0,05*). El **día 19** el Grupo A (1.474,08 ± 531,83 (1.191,00-1.763,00) mediana 1.615,00) recibió menos kilocalorías que el Grupo C (1.996,10 ± 423,66 (1.510,00-2.227,50) mediana 2.051,50) de forma significativa, con un valor de *p 0,035*. El **día 24** el grupo A (1.283,88 ± 573,67 (1.150,00-1.632,00) mediana 1.506,00) recibió menos kcal que el grupo B (1.742,50 ± 57,28 (1.702,00-1.783,00) 1.742,50) con un valor de *p 0,037*. El **día 25** el grupo A (1.344,00 ± 280,81 (1.121,00-1.512,00) mediana1.380,00) tuvo un menor aporte calórico que el grupo C (2.183,00 ±4 4,48 (1.785,00-2.610,00) mediana 2.205,00) con un valor de *p 0,012*. (Tabla 12)

Tabla 12. Requerimientos calóricos diarios de los pacientes totales y por grupos incluidos en el estudio durante todos los días de estudio.

REQUERIMIENTOS CALÓRICOS DIARIOS (Kcal/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día 1	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1380,23±756,20 (932,00-1775,00) 1424,50	1020,70 ±701,23 (480,00-1457,00) 1045,00	1787,94 ±601,13 (1502,00-2040,00) 1748,50	1439,49±749,63 (1103,00-1738,00) 1485,00	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Día 2	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1737,97 ±727,09 (1380,00-2079,00) 1730,00	1545,30 ±632,09 (1288,00-1953,00) 1565,00	1945,30 ±819,66 (1573,00-2378,00) 1870,75	1777,00 ±699,93 (1419,00-2053,75) 1759,00	**0,006**	**0,002**	0,15	0,071
Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1808,63 ± 694,97 (1425,00-2140,00) 1815,00	1724,14 ±643,03 1395,00-2070,00) 1770,00	2000,95 ±792,00 (1557,50-2393,25) 2020,00	1742,86 ±643,33) (1350,00-2070,00) 1736,00	0,031	**0,013**	**0,031**	0,95
Día 4	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2005,77 ±1978,28 (1500,00-2175,00) 1882,50	1722,04 ±485,70 (1452,50-2051,00) 1771,50	2466,87 ±3571,78 (1545,00-2331,00) 1974,00	1920,49 ±676,62 (1518,00-2107,50) 1839,00	0,15	**0,048**	0,28	0,39
Día 5	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1847,80 ± 726,80 (1500,00-2201,25) 1847,50	1829,12 ± 546,50 (1575,00-2250,00) 1875,00	2023,92 ±847,38 (1604,00-2415,00) 1964,00	1736,86 ±758,72 (1300,00-1922,00) 1705,00	0,031	0,33	**0,018**	0,056
Día 6	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1873,32 ±665,78 (1493,00-2235,00) 1813,00	1876,92 ±569,98 (1529,00-2152,00) 1824,00	2024,31 ±776,58 (1447,00-2370,00) 2085,00	1742,10 ±629,20 (1500,00-2061,00) 1641,50	0,15	0,33	0,086	0,18

REQUERIMIENTOS CALÓRICOS DIARIOS (Kcal/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1731,64 ±737,79 (1298,00-2167,00) 1777,50	1716,42 ±601,21 (1471,00-2178,00) 1777,50	1797,03 ±970,29 (1044,00-2175,00) 1900,00	1687,10 ±617,76 (1307,00-2091,00) 1680,00	0,82	0,84	0,56	0,63
Día 8	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1819,43± 576,53 (1468,00-2175,00) 1815,00	1689,42± 433,56 (1420,00-1938,00) 1695,00	2013,02 ±632,32 (1692,00-2430,00) 2082,50	1797,59± 628,14 (1500,00-2175,00) 1770,50	0,069	***0,022***	0,21	0,25
Día 9	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1808,93± 590,70 (1500,00-2103,00) 1835,00	1706,05 ±472,40 (1324,00-2059,50) 1560,00	1954,94 ±604,05 (1725,00-2175,00) 1976,00	1825,10 ±677,12 (1500,00-2103,00) 1855,00	0,21	***0,045***	0,44	0,44
Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1720,87± 622,34 (1446,00-2067,00) 1785,00	1752,69 ±404,10 (1525,00-2025,00) 1727,00	1825,83 ±857,29 (1267,00-2406,00) 1957,50	1635,09 ±654,55 (1417,50-2059,50) 1770,00	0,52	0,30	0,32	0,80
Día 11	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1739,97± 671,76 (1322,00-2048,50) 1732,50	1489,76 ±461,68 (1275,00-1796,00) 1512,00	1850,04 ±769,53 (1316,00-2486,75) 2062,50	1911,00 ±735,76 (1380,00-2186,50) 1880,00	0,077	0,079	0,86	**0,042**
Día 12	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1685,90 ± 465,66 (1440,00-2003,00) 1710,00	1531,05 ±397,82 (1410,00-1770,00) 1530,00	1771,80 ±571,16 (1440,00-2268,00) 1938,00	1785,10 ±453,00 (1555,00-2032,00) 1875,00	0,17	0,23	0,72	0,064
Día 13	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1739,78 ± 592,09 (1470,00-2000,00) 1730,00	1700,41 ±414,60 (1470,00-1875,00) 1560,00	1775,40 ±540,19 (1550,00-2264,00) 1882,50	1757,17± 767,13 (1462,00-2200,00) 1762,50	0,54	0,29	0,63	0,47
Día 14	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1697,14 ± 527,63 (1500,00-2000,00) 1695,00	1583,59 ±291,91 (1465,00-1792,00) 1592,00	1910,90 ±628,53 (1748,00-2250,00) 1972,50	1684,19 ±637,45 (1512,50-2005,00) 1734,00	0,14	***0,050***	0,32	0,28
Día 15	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1573,88 ± 490,80 (1342,00-1857,50) 1654,50	1556,47 ±300,96 (1342,00-1779,00) 1659,00	1548,89 ±639,41 (1012,00-1885,00) 1650,00	1611,07 ±597,72 (1375,00-1874,00) 1695,50	0,80	0,77	0,95	0,46
Día 16	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1633,89 ± 558,93 (1238,50-1915,50) 1606,00	1563,29 ± 435,08 (1357,00-1830,00) 1655,50	1745,88 ±617,89 (1238,50-2211,50) 1644,00	1640,50 ±658,09 (1231,00-1955,00) 1506,00	0,93	0,76	0,71	0,93
Día 17	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1775,15± 617,42 (1362,50-2181,50) 1707,50	1763,00 ±499,09 (1518,00-1938,00) 1695,00	1703,13 ±645,65 (1322,50-2181,50) 1732,50	1841,88 ±762,75 (1265,00-2760,00) 1810,70	0,95	0,94	0,74	0,84
Día 18	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1758,21 ± 581,19 (1466,00-1914,50) 1663,00	1657,46 ± 714,18 (1369,00-1765,00) 1570,00	1831,67 ±500,91 (1437,00-2173,00) 1740,00	1854,78 ±432,56 (1575,00-1980,00) 1683,00	0,45	0,38	0,81	0,26
Día 19	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1761,83 ± 521,32 (1462,00-2145,00) 1747,00	1474,08 ± 531,83 (1191,00-1763,00) 1615,00	1983,90 ±370,99 (1725,00-2173,00) 1764,00	1996,10 ±423,66 (1510,00-2227,50) 2051,50	0,064	0,092	1,00	***0,035***
Día 20	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1790,02 ± 625,21 (1560,00-2312,00) 1695,00	1499,08 ± 623,67 (1329,00-1752,50) 1683,00	2038,13 ±544,86 (1567,50-2508,75) 2018,00	2067,67 ±531,09 (1680,00-2336,00) 1912,00	0,19	0,40	1,00	0,065
Día 21	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1675,52 ± 638,21 (1350,00-2190,00) 1670,00	1470,18 ±653,13 (971,00-1900,00) 1512,00	1567,33±547,38 (1162,00-2190,00) 1350,00	1998,44 ±580,07 (1608,50-2423,50) 1974,25	0,26	0,88	0,31	0,12
Día 22	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1537,14 ± 641,29 (1340,00-1725,00) 1512,00	1487,90 ± 377,83 (1365,00-1695,00) 1504,50	1458,00 ±290,29 1500,00 (1149,00-1725,00)	1628,38 ±975,56 (1120,00-2101,00) 1635,00	0,83	1,00	0,61	0,59
Día 23	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1525,65 ± 702,16 (1265,00-1842,50) 1500,00	1329,20 ± 551,61 (1153,00-1687,00) 1492,50	1602,50 ±144,96 (1500,00-1705,00) 1602,50	1752,00± (910,29 (1322,50-2449,50) 1850,00	0,41	0,33	0,90	0,25
Día 24	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1495,71 ± 622,66 (1380,00-1783,00) 1590,00	1283,88 ± 573,67 (1150,00-1632,00) 1506,00	1742,50 ±57,28 (1702,00-1783,00) 1742,50	1667,29 ±731,37 (825,00-2250,00) 1900,00	0,17	***0,037***	0,77	0,20
Día 25	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1637,93 ± 540,27 (1267,00-1795,00) 1577,00	1344,00 ± 280,81 (1121,00-1512,00) 1380,00	1304,00±478,00 (966,00-1642,00) 1304,00	2183,00 ±441,48 (1785,00-2610,00) 2205,00	0,024	1,00	0,053	**0,012**
Día 26	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1749,73 ± 517,48 (1485,00-2079,00) 1584,00	1377,75 ± 307,60 (1207,50-1548,00) 1503,50	1977,00 ±144,25 (1875,00-2079,00) 1977,00	1956,40 ±612,95 1800,00 (1485,00-2580,00)	0,25	0,064	0,70	0,33
Día 27	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1849,95 ±633,33 (1417,00-2505,00) 1512,00	1554,75 ± 584,26 (1186,00-1923,50) 1482,00	1695,00±275,77 (1500,00-1890,00) 1695,00	2148,10 ±719,34 (1417,00-2715,00) 2505,00	0,60	0,64	0,70	0,33
Día 28	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1757,89 ± 461,31 (1490,00-2014,00) 1800,00	1669,00 ±295,86 (1431,00-1907,00) 1656,00	1464,50 ±601,75 (1039,00-1890,00) 1464,50	2072,00 ±537,60 (1490,00-2550,00) 2176,00	0,40	0,64	0,25	0,29

Los ***requerimientos de insulina*** aumentaron los dos primeros días y descendieron el resto del tiempo de estudio. Hubo significación estadística los **días 10** (OR -10,5 ± 5,36 UI, *p 0,050*), día 12 (OR-14,28 UI ± 6,03, p 0,018), día 14 (OR -15,92 ± 6,52, *p 0,015*), día 15 (OR -23,7 ± 6,71, *p 0,000*), ***día 16*** (OR -25,16 ± 6,95, *p 0,000*), día 17 (OR -35,94 ± 7,28, *p 0,000*), día 18 (OR -37,77 ± 7,94, *p 0,000*), ***día 19*** (OR -32,46 ± 7,94, *p 0,000*), ***día 20*** (OR -38,81 ± 8,21, *p 0,000*), ***día 21*** (OR-43,13 ± 8,69, *p 0,000*), ***día 22*** (OR -46,22 ± 8,90, *p 0,000*), día 23 (OR -52,08 ± 9,1, *p 0,000*), ***día 24*** (OR -39 ± 9,8, *p 0,000*), ***día 25*** (OR 41,68 ± 11,09, *p 0,000*), ***día 26*** (OR 49,09 ± 12,55, *p 0,000*), ***día 27*** (OR -44,49 ± 12,55, *p 0,000*), ***día 28*** (OR -43,31 ± 14,89, *p 0,004*). No hubo diferencias entre los grupos de estudio. (Tabla 13)

Tabla 13. Requerimientos diarios de insulina vía intravenosa en los pacientes incluidos en los grupos intervención (A y B) y control en el estudio durante los días de estudio.

REQUERIMIENTOS DIARIOS DE INSULINA (UI/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día1	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,68 ± 65,40 (0,00-45,00) 0,00	29,76 ±71,75 (0,00-24,00) 0,00	43,74 ±73,71 (0,00-85,00) 0,00	29,96 ± 49,12 (0,00-45,00) 0,00	0,64	0,38	0,68	0,52
Día 2	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,83 ±71,56 (0,00-70,00) 0,00	44,91 ±86,45 (0,00-70,00) 0,00	37,46 ±61,18 (0,00-70,00) 0,00	39,25 ±62,15 (0,00-64,00) 0,00	0,68	0,38	0,76	0,59
Día 3	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,02 ± 65,23 (0,00-63,00) 0,00	45,24± 71,07 (0,00-65,00) 0,00	40,74 ±70,40 (0,00-60,00) 0,00	34,16 ±54,41 (0,00-61,00) 0,00	0,59	0,35	0,91	0,42
Día 4	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	36,52 ±63,37 (0,00-55,00) 0,00	39,44 ±64,73 (0,00-68,00) 0,00	38,13 ±77,50 (0,00-45,00) 0,00	32,38 ± 48,85 (0,00-55,00) 0,00	0,70	0,42	0,50	0,91
Día 5	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	34,96 ±65,90 (0,00-55,00) 0,00	46,35 ±90,11 (0,00-67,00) 0,00	28,48 ±52,48 (0,00-47,50) 0,00	29,65 ±46,34 (0,00-52,00) 0,00	0,56	0,31	0,43	0,67
Día 6	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,31 ±64,52 (0,00-55,00) 0,00	53,00 ±80,00 (0,00-86,00) 2,00	33,28 ±61,15 (0,00-40,00) 0,00	29,66 ±49,58 (0,00-48,00) 0,00	0,23	0,15	0,92	0,14
Día 7	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,82 ± 59,20 (0,00-50,00) 0,00	46,41±76,97 (0,00-75,00) 0,00	26,11 ±47,76 (0,00-35,50) 0,00	28,74 ±47,43 (0,00-48,00) 0,00	0,47	0,27	0,92	0,32
Día 8	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,23 ± 62,58 (0,00-50,00) 0,00	39,00 ±64,64 (0,00-50,00) 0,00	40,70 ±77,22) (0,00-54,00) 0,00	27,34 ±47,16 (0,00-45,00) 0,00	0,80	0,68	0,89	0,51
Día 9	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,18 ± 62,48 (0,00-57,00) 0,00	40,90 ±65,28 (0,00-65,00) 0,00	30,78 ±58,42 (0,00-45,00) 0,00	32,19 ±63,59 (0,00-30,00) 0,00	0,75	0,53	0,89	0,53
Día 10	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,41 ± 57,20 (0,00-48,00) 0,00	28,04 ±43,95 (0,00-48,00) 0,00	42,73 ±64,53 (0,00-100,00) 0,00	33,61 ±65,31 (0,00-47,50) 0,00	0,78	0,83	0,54	0,56
Día 11	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,51 ± 69,96 (0,00-40,00) 0,00	47,43 ±90,34 (0,00-40,00) 0,00	20,38 ±34,31 (0,00-40,00) 0,00	33,17 ±64,21 (0,00-40,00) 0,00	0,84	0,70	0,56	0,81
Día 12	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	32,87± 45,16 (0,00-68,50) 0,00	21,30 ± 37,48 (0,00-31,50) 0,00	39,36 ±49,99 (0,00-90,00) 0,00	40,48 ±48,98 (0,00-86,00) 0,00	0,47	0,37	0,97	0,25
Día 13	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	42,59 ± 57,90 (0,00-90,00) 0,00	47,25 ± 59,44 (0,00-98,00) 3,50	25,20 ±36,88 (0,00-45,00) 0,00	48,11 ±66,42 (0,00-90,00) 11,00	0,62	0,32	0,45	0,93
Día 14	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	39,79± 57,39 (0,00-70,00) 0,00	40,88 ±52,48 (0,00-70,00) 0,00	24,50 ±38,69 (0,00-45,00) 0,00	48,19 ±71,78 (0,00-78,50) 10,00	0,77	0,51	0,53	0,95

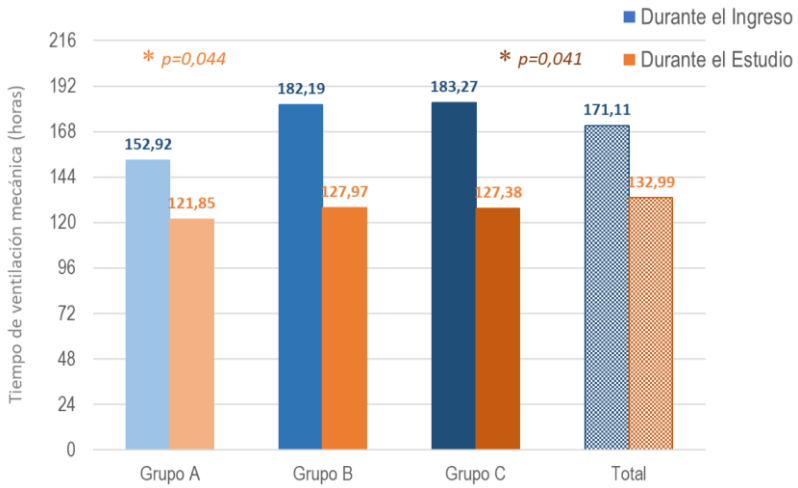
REQUERIMIENTOS DIARIOS DE INSULINA (UI/día)		GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
Día 15	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,95 ± 54,80 (0,00-65,00) 0,00	30,53 ± 37,91 (0,00-64,00) 0,00	27,33±42,77 (0,00-50,00) 0,00	48,07 ±76,59) (0,00-72,00) 0,00	0,97	0,86	0,78	0,93
Día 16	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,73± 50,87 (0,00-70,00) 0,00	34,87± 51,15 (0,00-90,00) 0,00	34,38 ±53,55 (0,00-65,00) 0,00	37,43 ±52,90 (0,00-80,00) 0,00	0,98	0,97	0,79	0,92
Día 17	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	30,36 ± 42,70 (0,00-59,00) 0,00	27,46 ±38,21 (0,00-50,00) 0,00	31,63 ±45,10 (0,00-77,00) 0,00	32,67 ±49,01 (0,00-70,50) 0,00	0,99	0,97	0,83	1,00
Día 18	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	32,52 ± 52,56 (0,00-48,00) 0,00	22,42 ± 36,44 (0,00-44,50) 0,00	57,67 ±85,98 (0,00-80,00) 23,00	29,22 ±43,51 (0,00-45,00) 0,00	0,68	0,39	0,57	0,71
Día 19	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,56 ± 50,18 (0,00-82,00) 0,00	40,36 ± 46,36 (0,00-75,00) 25,00	41,40 ±58,69 (0,00-82,00) 0,00	33,00 ±54,59 (0,00-100,00) 0,00	0,87	0,95	0,90	0,57
Día 20	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	29,60 ± 0,15 (0,00-53,00) 0,00	37,45 ± 45,43 (0,00-65,00) 24,00	18,50 ±37,00 (0,00-37,00) 0,00	25,40 ±37,41 (0,00-53,00) 0,00	0,66	0,44	0,62	0,54
Día 21	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	28,32 ±41,54 (0,00-55,00) 0,00	34,10 ± 39,36 (0,00-80,00) 18,50	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	31,33 ±49,34 (0,00-55,00) 0,00	0,33	0,15	0,19	0,76
Día 22	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,67 ± 55,93 (0,00-55,00) 0,00	40,00 ± 55,49 (0,00-65,00) 4,00	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	38,56 ±65,15 (0,00-55,00) 0,00	0,31	0,12	0,19	0,81
Día 23	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	29,35± 52,54 (0,00-33,00) 0,00	42,11 ± 61,99 (0,00-85,00) 0,00	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	23,11 ±47,67 (0,00-22,00) 0,00	0,47	0,27	0,37	0,51
Día 24	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,76± 67,85 (0,00-72,00) 0,00	50,29 ± 75,15 (0,00-80,00) 0,00	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	42,63 ±71,51 (0,00-72,00) 0,00	0,56	0,30	0,34	0,79
Día 25	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	54,23± 64,62 (0,00-88,00) 48,00	67,50 ±74,70 (0,00-96,00) 54,50	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	60,00 ±61,45 (0,00-88,00) 68,00	0,35	0,16	0,20	1,00
Día 26	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,70 ± 40,72 (0,00-65,00) 24,00	64,00 ± 55,43 (0,00-96,00) 96,00	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	33,00 ±30,77 (0,00-52,00) 48,00	0,24	0,18	0,20	0,28
Día 27	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,30± 48,13 (0,00-70,00) 24,00	55,33 ± 49,65 (0,00-96,00) 70,00	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	47,40 ±54,18 (0,00-57,00) 48,00	0,35	0,20	0,20	0,65
Día 28	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	41,29 ± 52,71 (0,00-96,00) 0,00	57,67 ± 50,84 (0,00-96,00) 77,00	0,00 ±0,00 (0,00-0,00) 0,00	58,00 ±82,02 (0,06-0,06) 0,06	0,44	0,20	0,32	0,77

4.7. Efecto de las interpretaciones musicales en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica sobre el tiempo de ventilación mecánica.

La media del tiempo total de ventilación mecánica en horas ***durante el ingreso*** fue de 171,11 ± 170,24 (12-391) con una mediana de 186,5 horas en el total de pacientes incluidos. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 152,92 ± 189,59 (12-787) horas de ventilación mecánica con una mediana de 163 horas. Los pacientes del grupo B estuvieron una media de 182,19 ± 144,38 (12-699) horas de ventilación mecánica, con una mediana 192,75 horas. Los pacientes del grupo C permanecieron con ventilación mecánica 183,22 ± 169,2 (28-683) horas con una mediana de 187 horas. El tiempo de ventilación mecánica del grupo A fue menor sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos.

El tiempo de ventilación mecánica ***durante el estudio*** en el total de pacientes incluidos fue de 127,38 ± 164,59 (3-672) horas con una mediana 147 horas. Los pacientes del grupo A precisaron una media de 121,85 ± 183,44 (11-672) horas de ventilación mecánica durante el estudio, mediana 127. Los pacientes del grupo B estuvieron una media de horas de 127,97 ± 137,18 (3-656) de ventilación mecánica durante el estudio, mediana 154. Los pacientes del grupo C permanecieron con ventilación mecánica durante el estudio 132,99 ± 164,39 (8-672) horas, mediana 146. La duración de ventilación mecánica fue menor entre el grupo A y el grupo B (*p =0,044*) y entre los grupos A y C (*p= 0,041*). (Figura 70)

Figura 70. Tiempo de ventilación mecánica en los pacientes incluidos en el estudio en función del grupo de tratamiento.



4.8. *Efecto del momento de inicio de las interpretaciones musicales en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica.*

El efecto que produce el inicio de la intervención musical hace referencia a la repercusión que produce la música en todas las variables registradas en las primeras 24 horas de estudio.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables hemodinámicas en cuanto a los requerimientos de ***noradrenalina*** y de ***fármacos antihipertensivos***. El ***grupo A*** tuvo mayor porcentaje de pacientes con antihipertensivos en el momento basal. La situación cambió a los 30 minutos cuando la dosis de noradrenalina del grupo A fue mayor; a los 60 minutos y a las 8 horas porcentaje de pacientes con antihipertensivos volvió a ser mayor en el grupo A. El ***grupo B*** precisó una dosis menor de noradrenalina a los 30 minutos. El día 2 en el registro basal la PAS fue menor en el grupo A que en el B.

Hubo una menor ***frecuencia respiratoria*** en el ***grupo B*** a los 30 y 60 minutos de la primera intervención musical sin objetivarse modificaciones en la ***saturación de oxígeno***. Las dosis de los ***fármacos sedantes*** no se modificaron el primer día. La puntuación de **BIS** en los pacientes del ***grupo A*** desde los 30 minutos de la intervención musical que se mantuvo a los 60 minutos, a las 8 horas y el día 2 en el momento basal.

La puntuación en la ***escala RASS*** de agitación y sedación fue menor en el ***grupo A*** respecto al ***grupo B***. No hubo diferencias en la medicación de control de la ansiedad.

Respecto a la ***analgesia*** hubo diferencias en las dosis de ***morfina*** y ***fentanilo***. Las dosis de morfina en perfusión fueron menores en el ***grupo A*** en los momentos basal y 30 minutos. La dosis de mórfico del ***grupo B*** a las 8 horas fue menor. Las dosis de fentanilo en perfusión fueron mayores en el ***grupo B*** que en el ***grupo C*** en los momentos basal y 30 minutos, sin diferencias en el resto de los momentos.

Hubo diferencias significativas en las determinaciones de ***hormonas relacionadas con el estrés***. El uso de ***hidrocortisona*** fue menor en el ***grupo B*** y el cortisol sérico del grupo B también fue menor en los momentos basal y 30 minutos. La ***hormona de crecimiento*** fue menor en el ***grupo B*** en el momento basal. El aporte calórico del grupo B fue el mayor de todos los grupos sin repercusión en los ***requerimientos de insulina***.

Tabla 14. Efectos producidos por la intervención musical en directo en las primeras 24 horas de la intervención.

	PRIMERAS 24 HORAS TRAS EL INICIO DE LA INTERVENCIÓN				
	Día 1 Basal	Día 1 30 minutos	Día 1 60 minutos	Día 1 8 horas	Día 2 Basal
PAS (mmHg)	---	---	---	---	A <B *p 0,03*
PAD (mmHg)	---	---	---	---	---
PAM (mmHg)	---	---	---	---	---
Noradrenalina dosis(µg/Kg/min)	---	A>B *p 0,023* B<C *p 0,031*	---	---	---
Vasoactivos (%)	---	---	---	---	---
Antihipertensivos	A>C *p 0,022*	---	A>C *p 0,022*	A>C *p 0,022*	---
FR (rpm)	---	B<C *p 0,018*	B<C *p 0,029*	---	---
Sat O_2(%)	---	---	---	---	---
Dosis midazolam(mg/Kg/h)	---	---	---	---	---
Dosis propofol(mg/Kg/h)	---	---	---	---	---
Dosis clonidina(mg)	---	---	---	---	---
Dosis remifentanilo(µg/Kg/h)	---	---	---	---	---
BIS	---	---	A>C *p 0,025*	A>C *p 0,028*	A>B *p 0,028*
RASS	A<B *p 0,038*	---	---	---	---
Dosis clorazepato(mg/día)	---	---	---	---	---
Dosis haloperidol(mg/día)	---	---	---	---	---
Dosis morfina (mg/kg/h)	A<B y C *p 0,014*	A<B *p 0,037* A<C *p 0,039*	---	B<C *p 0,043*	---
Dosis remifentanilo(µg/Kg/h)	---	---	---	---	---
Dosis fentanilo(µg/Kg/h)	B>C *p 0,046*	B>C *p 0,043*	---	---	---
ESCID	---	---	---	---	---
Cortisol sérico(µg/dl)	B<A *p <0,001* B<C *p <0,001*	B<A *p <0,001* B<C *p <0,001*	---	---	---
Uso de hidrocortisona	B<A *p <0,001* B<C *p <0,001*	---	---	---	---
Uso de metilprednisolona	---	---	---	---	---
GH sérica(ng/ml)	B<C *p 0,020*	---	---	---	---
Aporte calórico (Kcal/día)	B>A & C *p 0,01*	---	---	---	---
Insulina diaria (UI/h)	---	---	--	---	---

Leyenda: PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: Presión arterial media; FR: Frecuencia respiratoria; SatO2: Saturación de oxígeno; BIS: "*Bispectral Index*"; RASS: "*Richmond Agitation Sedation Scale*": ESCID: Escala de conductas indicadoras de dolor; GH: Hormona de crecimiento

4.9. Efecto acumulativo de las interpretaciones musicales en los pacientes tratados con ventilación mecánica

El efecto acumulativo de las interpretaciones musicales se refiere al mantenimiento del efecto observado durante varios días del estudio.

La ***reducción de la presión arterial*** en los ***grupos de intervención*** (A/B) ***comenzó*** de forma ***precoz el día 4*** (PAS basal) y después el ***día 6*** (basal y 8 horas). Los ***efectos*** fueron ***mayores*** a ***partir del día 11*** en ambos grupos y se ***mantuvieron hasta el día 28***.

Respecto a la ***reducción de la presión arterial*** hubo un ***efecto mantenido*** durante ***48 horas en el grupo A*** y ***grupo B*** los días 11-20 y 24-28 de estudio.

La ***dosis de noradrenalina*** se redujo a partir del día7, y se objetivó un descenso mantenido los días 9 y 10.

Los ***fármacos antihipertensivos aumentaron*** los días 21 y 22 en el grupo de intervención. La ***reducción*** del ***porcentaje de pacientes con antihipertensivos*** se produjo a ***partir del día 24***, cuando ***aumentaron los requerimientos de los fármacos vasoactivos*** en el de intervención de forma continua los ***días 24 y 25*** de estudio.

Los ***efectos de reducción en la frecuencia cardiaca*** se ***mantuvieron los días 7 al 9*** de estudio en el ***grupo A***, y hubo un ***efecto acumulativo los días 8 y 9***. Los días 18 y 19 se redujo la frecuencia cardiaca en el grupo de intervención

La ***frecuencia respiratoria*** se ***redujo*** de forma sucesiva los ***días 11 al 13 de estudio***.

La ***dosis de dexmedetomidina*** tuvo un ***descenso significativo*** mantenido durante ***los días 3 y 4*** en el ***grupo B.***

El ***descenso de la dosis de mórfico*** del ***grupo A*** se mantuvo ***los días 3 y 4***.

Hubo un ***efecto acumulativo de la elevación del BIS*** del **grupo A** los ***dos primeros días de estudio***. La puntuación en la ***escala RASS*** se mantuvo en ***descenso*** consecutivo los ***días 7-8 y 13-14 de estudio***.

4.10. Duración del efecto de las interpretaciones musicales en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica.

La ***duración de las intervenciones musicales*** en directo en los pacientes tratados con ventilación mecánica se refiere a variaciones significativas a lo largo del mismo día en los grupos de estudio.

El efecto de las intervenciones musicales que produjo sobre la ***presión arterial*** fue el descenso que predominó a las 8 horas de la intervención. El día 13 el efecto se inició

a los 30 minutos y se repitió a las 8 horas. La noradrenalina descendió los días 9 (basal y 8 horas) y el día 10 (basal y 30 minutos).

El efecto de las intervenciones musicales sobre el ***uso de antihipertensivos*** se mantuvo durante varios momentos del día en todos los casos (días 1, 21, 22 y 24).

La ***frecuencia cardiaca*** del día 9 descendió en el momento basal y a los 30 minutos.

La ***frecuencia respiratoria*** descendió en el transcurso de los días 1, 4, 11 y 25.

El ***RASS*** se mantuvo en descenso durante los días 7, 13 y 14, el resto de los efectos fueron puntuales.

Las dosis de la ***perfusión de cloruro mórfico*** se redujeron en varios momentos en el ***grupo A*** los días 1 (basal y 30 minutos), 3 (30 minutos y 8 horas) y 4 (basal, 30 minutos y 8 horas).

La puntuación en la ***escala ESCID*** se redujo en momentos consecutivos durante los días 2 (30 y 60 minutos) y 5 (basal y 30 minutos en el ***grupo A***; y en el ***grupo B*** el día 8 (basal y 30 minutos).

4.11. Resumen de los efectos producidos por las interpretaciones musicales en directo en los pacientes del grupo intervención (A/B) tratados con ventilación mecánica a lo largo de los días del estudio con significación estadística.

DÍA	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (lpm)	NA (µg/Kg/min)	Fcos. Vasoactivos	Fcos. AntiHTA	FR (rpm)	Sat.O_2 (%)	Midazolam (mg)	Propofol (mg)	Dexmedeto-midina (µg/kg/h)	BIS	RASS	Clorazepam (mg)	Mórfico (mg)	Fentanilo (µ/kg/h)	Remifentanilo (µ/kg/h)	ESCID
1	---	---	---	↓A 30min ↓A 60min	↓B basal	↓B basal	↑A basal ↓A 30min ↑A 60min ↑A 8horas ↓B 30min ↑B 60min	↓B 30min ↓B 60min	---	---	---	---	↑A 60min ↑A 8hora	↓A basal	---	↓A basal ↓A 30min ↓B 8horas	↑B basal ↑B 30min	...	---
2	↓A basal	---	---	---	↑A basal	---	---	---	---	---	---	---	↑A basal ↑A 60min ↑B 60min	---	---	---	...	↑A basal ↑B basal	↓A 30min ↓A 60min
3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↓B 8horas		↓A 60min ↓B basal	↓B	↓A 30min ↓A 8horas	....	---	---
4	↓A basal ↓B basal	---	---	---	---	↓A basal ↓A 8horas ↓B basal ↓B 8horas	---	↓A 30min ↓A 60min ↓A 8horas	---	↓A basal ↓A 8horas	---	↓A 8horas ↓B 30min ↓B 8horas	↑A basal	---	---	↓A basal ↓A 60min ↓A 8horas	...	---	---
5	↓B 30min	---	---	---	---	---	---		---	---	---	---	---	---	---	---	...	---	↓A basal ↓A 60min ↓A 8horas
6	---	↓B 8horas	↓A basal ↓A 8horas ↓B basal ↓B 8horas	---	---	---	---	↓A basal ↓B basal	---	---	---	---	---	---	---	---	...	---	---
7	---	---		↓A 8horas	↓A 30min	---	---	---	---	↓A 8horas	↓A 30min	---	---	↓A 30min ↓A 60min ↓A 8horas	---	---	...	---	---
8	---	---	↑A 8horas	↓A 8horas	---	---	↓A 30min ↓A 8horas ↓B 30min ↓B 8horas	---	---	---	---	---	↑B basal	↓A 30min	---	---	...	---	↓A basal ↓A 30min ↓B basal ↓B 30min
9	---	---	---	↓A basal ↓A 30min	↓A basal ↓A 8horas	---	---	---	---	---	---	↑A 8horas ↑B 8horas	---	---	↓A	---	...	↓A 8horas ↓B 8horas	---
10	---	---	---	---	↓A basal ↓A 30min ↓A 8horas ↓B 30min ↓B 8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---		↑B 8horas ↑B 8horas	...	↓A basal ↓A 30min ↓B basal ↓B 30min	↓B 8horas

DÍA	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (lpm)	NA (µg/Kg/min)	Fcos. Vasoactivos	Fcos. AntiHTA	FR (rpm)	Sat.O_2 (%)	Midazolam (mg)	Propofol (mg)	Dexmedetomidina (µg/kg/h)	BIS	RASS	Clorazepam (mg)	Mórfico (mg)	Fentanilo µ/kg/h	Remifentanilo µ/kg/h	ESCID
11	↓A basal ↓A 30min ↓B basal ↓B30min	---	↓A 8horas ↓B 8horas	---	---	↓A 8horas ↓B 8horas	---	↓B basal ↓B.30min	---	---	---	---	---	---		---	---	---	---
12	↓A basal ↓A 60min ↓B basal	↓A 60min ↓A 8horas ↓B 60min ↓B 8horas	↓A 30min ↓A 60min ↓B 60min	---	---	↓A basal ↓B basal	---	↓B 60min	---	---	---	---	---	---	↓A	---	---	---	---
13	↓A30min ↓A 8horas ↓B 8horas	↓A 8horas ↓B 8horas	---	---	---	---	---	↓A basal ↓B basal	---	---	↓A 30min ↓B 30min	---	---	↓A basal ↓A30min	---	---	---	---	---
14	↓A 8horas ↓B 8horas	↓A 8horas ↓B 8horas		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↓A basal ↓A30min ↓A60min,	---	---	---	---	---
15	↓B 8horas	↓B 8horas	↓B8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
16	↓A basal ↓B basal	---	---	---	---	---	---	↓A 8horas ↓B 8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↑A 30 min	---
17	↓A8horas	↓A8horas	---	---	---	---	---	---	↑A8horas ↑B8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
18	↓A8horas ↓B8horas	↓A 8horas ↓B 8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↓A 60min
19	↓A8horas ↓B8horas	↓A 8horas ↓B 8horas	↓A 8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20	↓B 8horas	---	---	---	---	↑A 8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

DÍA	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (lpm)	NA (µg/Kg/min)	Fcos. Vasoactivos	Fcos. AntiHTA	FR (rpm)	Sat.O_2 (%)	Midazolam (mg)	Propofol (mg)	Dexmedeto-midina (µg/kg/h)	BIS	RASS	Clorazepam (mg)	Mórfico (mg)	Fentanilo µ/kg/h	Remifentanilo µ/kg/h	ESCID
21	---	↓A 8horas	---	---	---	---	↑A basal ↑A 30min ↑A 60min ↑A 8horas ↑B basal ↑B 30min ↑B 60min	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↓A 60min
22	---	---	↑B basal ↑B 30min	↑A basa ↑B basal I	---	---	↑A basal ↑A 30min ↑A 60min ↑A 8horas ↑B basal ↑B 30min ↑B 8horas	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
23	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
24	---	↓A basal ↓B basal	↓A basal ↓A 60min ↓B basal	---	---	↑A basal ↑A 30min ↑A 60min	↓A basal ↓A 30min ↓A 60min ↓A 8horas	---	↓A basal ↓B basal	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
25	---	↓A 8horas ↓B 8horas	↓A 8horas ↓B 8horas	---	---	↑A basal ↑A 30min ↑A 60min	---	↓A 30min ↓A 60min ↓B 30min ↓B 60min	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
26	---	---	---	---	---	---	---	---		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
27	↓A 8horas ↓B 8horas	---	---	---	---	---	---	---		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
28	↓A 60min ↓B 60min	↓A 60min	↓A 60min	---	---	↑A 8horas	---	↓A 30min ↓B 30min		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

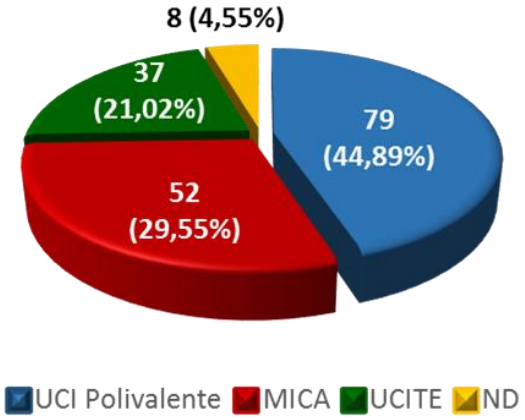
Leyenda: Grupos Intervención: A y B; ↓ Disminución; ↑ Incremento; PAS: Presión arterial sistólica; PAM: Presión arterial media; PAD: Presión arterial diastólica; mmHg: Milímetros de mercurio; FC: Frecuencia cardíaca; lpm: Latidos por minuto; NA: Noradrenalina; Vasoac: Vasoactivos; (µg/Kg/min): microgramos/Kilogramo/minuto; HTA: Hipertensión arterial; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: Respiraciones por minuto; mg: milígramos; BIS: "*Bispectral Index*"; RASS: "*Richmond Agitation-Sedation Scale*"; ESCID: Escala de Conductas Indicadoras de Dolor; min: minuto

4.12. *Grado de satisfacción de los profesionales con la implementación de la música en directo*

El cuestionario sobre la percepción y aceptación del personal de la intervención musical en directo que se distribuyó al personal sanitario y no sanitario de las tres UCI fue contestado de forma anónima por 176 personas en total. Se realizó 16 meses tras el inicio del estudio.

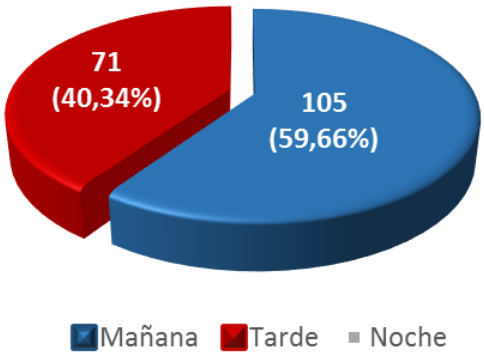
El cuestionario se distribuyó en las tres unidades del Servicio de medicina intensiva. La mayor parte de las respuestas 44,89% fueron de la UCI Polivalente, seguidas de la MICA 29,55% y la UCITE entregó el 21,02%. (Figura 71)

Figura 71. Respuestas al cuestionario. Unidad de trabajo.



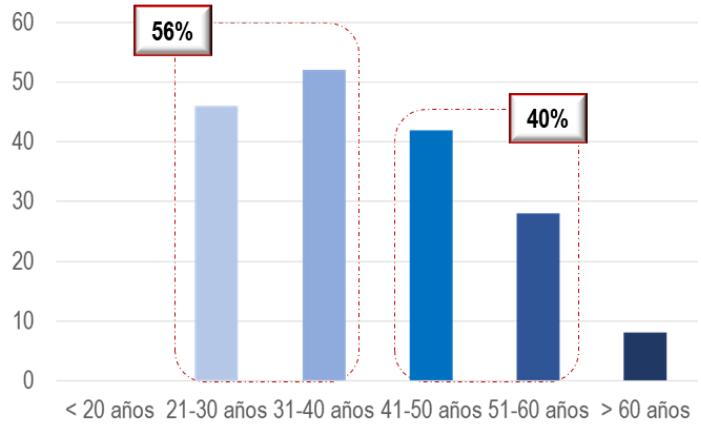
La mayor parte del personal que respondió el cuestionario pertenecían a los turnos de mañana 59,66%, esta respuesta coincide con el momento del día en que se realizaba la intervención musical. (Figura 72)

Figura 72. Respuestas al cuestionario. Turno de trabajo.



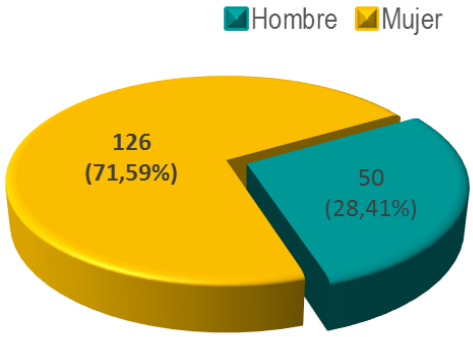
La edad de los profesionales que respondieron se muestra en la siguiente gráfica, hubo un predominio de las edades comprendidas entre 21-40 años (55,68%) respecto a los 41-60 años (39,77%). (Figura 73)

Figura 73. Respuestas al cuestionario. Edad de los profesionales.



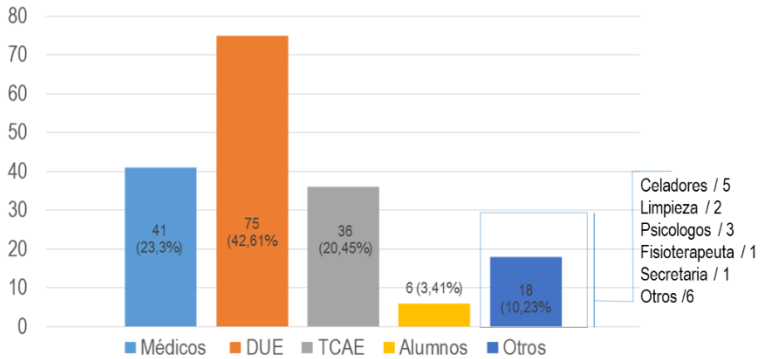
Respecto a la distribución por sexo la mayoría de las respuestas fueron de mujeres (71,59%). (Figura 74)

Figura 74. Respuestas al cuestionario. Sexo de los profesionales.



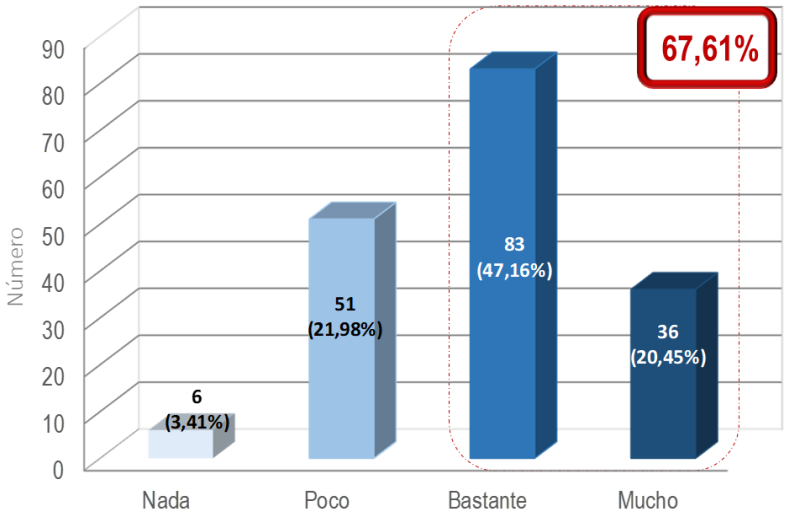
Las categorías profesionales se distribuyeron de la siguiente manera: casi la mitad de las respuestas correspondían a las enfermeras seguidos de las Técnicos en Cuidados Auxiliares en Enfermería (TCAE). En la categoría de otros se incluyen: 5 celadores, 3 psicólogos, 2 personas de la limpieza, 1 fisioterapeuta, 1 secretaria y 6 no especificados. (Figura 75)

Figura 75. Respuestas al cuestionario. Categorías profesionales.



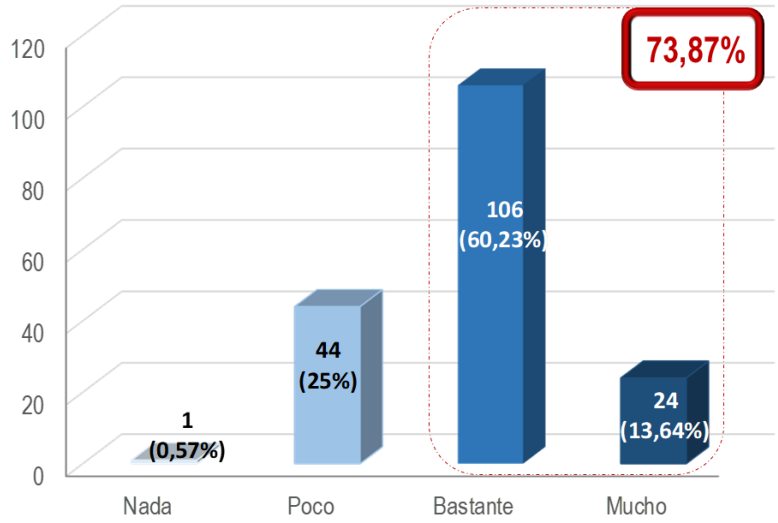
La respuesta a la pregunta "A usted le gusta/gustaría que se haga intervención musical en la UCI" fue positiva (bastante-mucho) en un 67,61%. Un 28,96% de los cuestionarios respondió poco. (Figura 76)

Figura 76. Respuestas al cuestionario. ¿Le gusta/gustaría que se haga una intervención musical en la UCI?



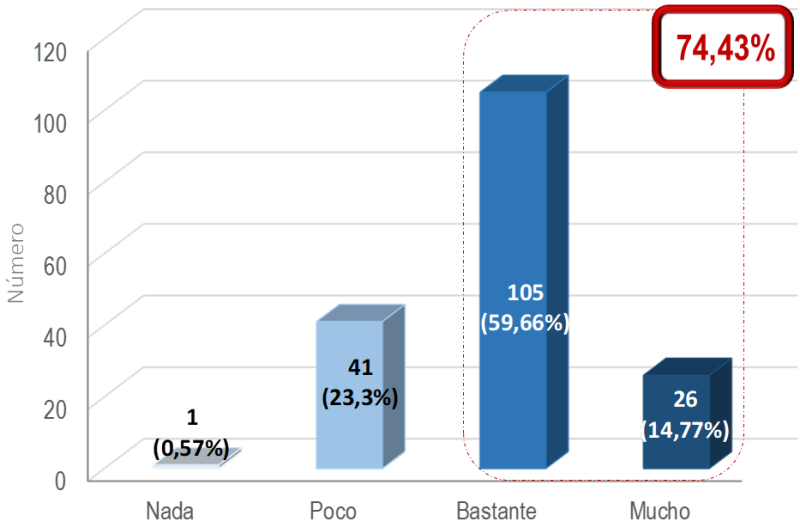
La pregunta referida a los pacientes "Cree que a los pacientes les gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en el hospital" tuvo un mayor porcentaje de respuestas positivas (bastante-mucho), el 73,87%. Una persona no respondió. (Figura 77)

Figura 77. Respuestas al cuestionario. ¿Cree que a los pacientes les gusta/gustaría que se haga una intervención musical en directo en el hospital?



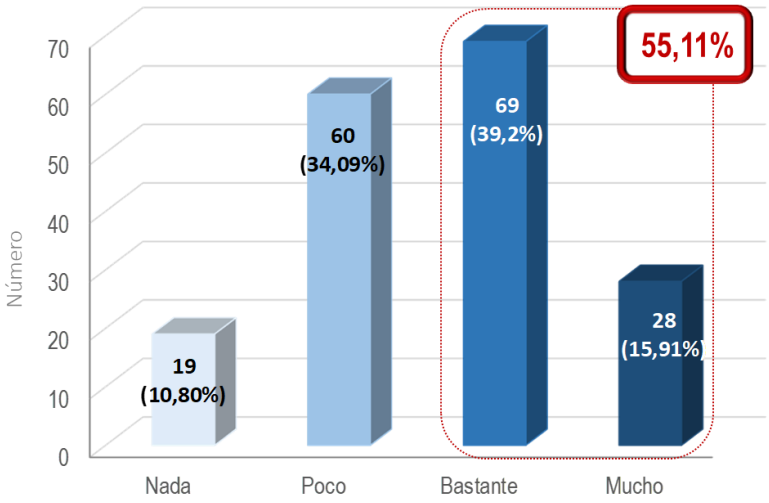
La pregunta referida a los familiares "Cree que a los familiares de los pacientes les gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en la UCI" fue contestada por 173 personas. El porcentaje de respuestas positivas fue del 74,43% (bastante-mucho). (Figura 78)

Figura 78. Respuestas al cuestionario. ¿Cree que a los familiares de los pacientes les gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en la UCI?



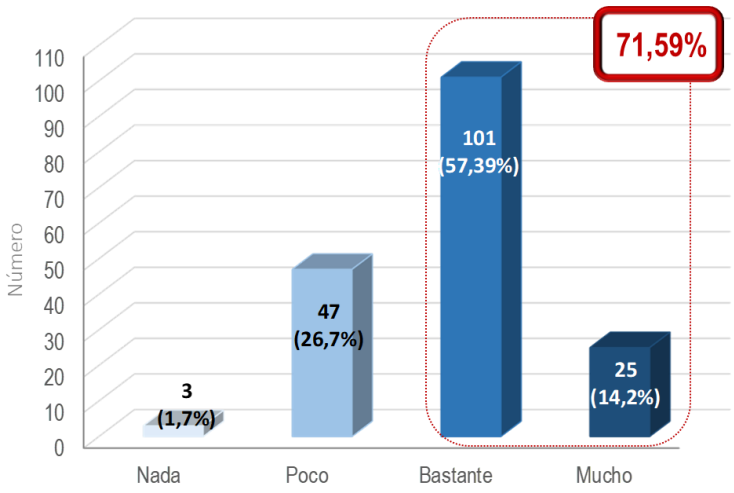
Respecto al efecto en los profesionales, la pregunta "La música en directo le ayuda/ayudaría a usted a encontrarse mejor en su lugar de trabajo (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla" fue respondida en todos los casos. El efecto positivo de la intervención musical era percibido en el 55,11% de los casos (bastante-mucho), a destacar el 10,8% de la respuesta nada. (Figura 79)

Figura 79. Respuestas al cuestionario. ¿La música en directo le ayuda/ayudaría a encontrarse mejor en su lugar de trabajo (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla?



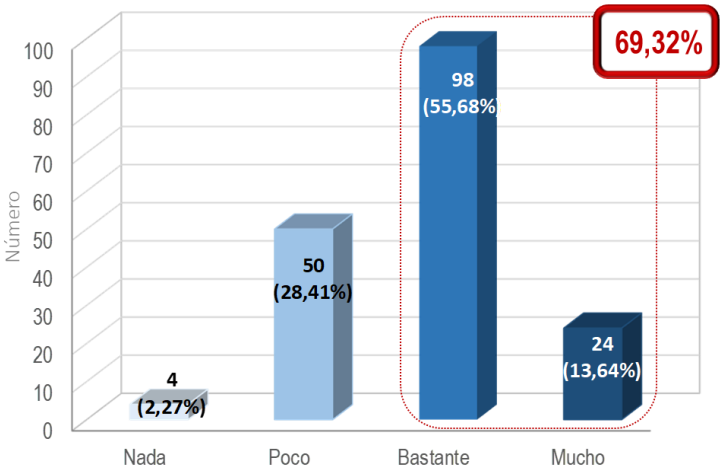
La misma pregunta planteada acerca de los pacientes “Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los pacientes a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla” fue respondida en todos los casos. De forma mayoritaria la respuesta fue positiva en el 71,59% (bastante-mucho). (Figura 80)

Figura 80. Respuestas al cuestionario. ¿Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los pacientes a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla?



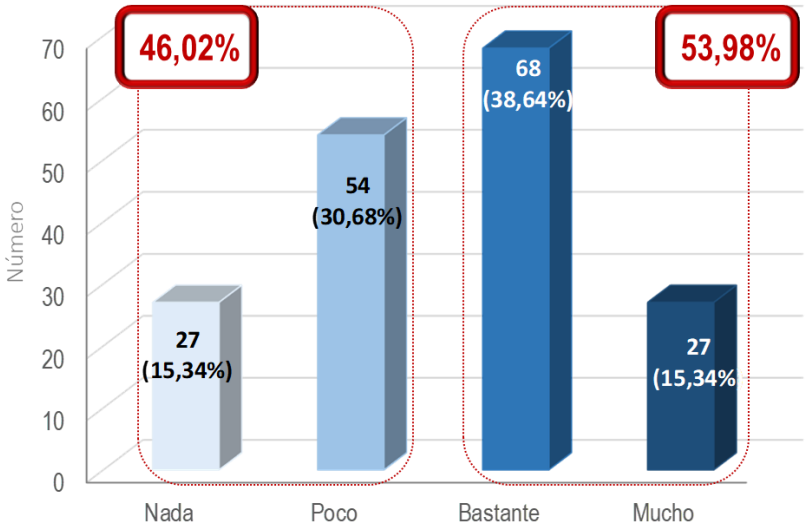
La pregunta “Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los familiares a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla” tiene unas respuestas similares a la previa con un 69,32% de respuestas positivas (bastante-mucho). Se respondió en todos los casos. (Figura 81)

Figura 81. Respuestas al cuestionario. ¿Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los familiares a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla?



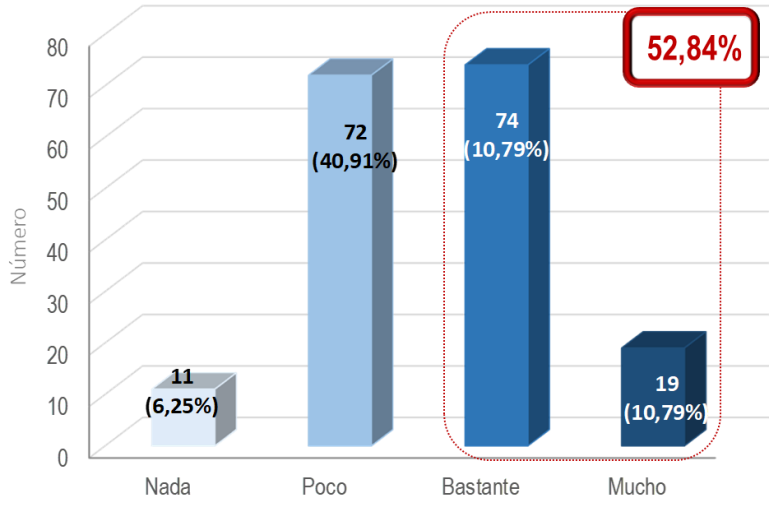
La pregunta “Es necesario que usted se sienta con ánimo para que la música resulte placentera” fue respondida en todos los casos. Hubo una equiparación en las repuestas de modo que las respuestas positivas (bastante-mucho) fueron el 53,98% y las negativas (poco-nada) del 46,02%. (Figura 82)

Figura 82. Respuestas al cuestionario. ¿Es necesario que usted se sienta con ánimo para que la música resulte placentera?



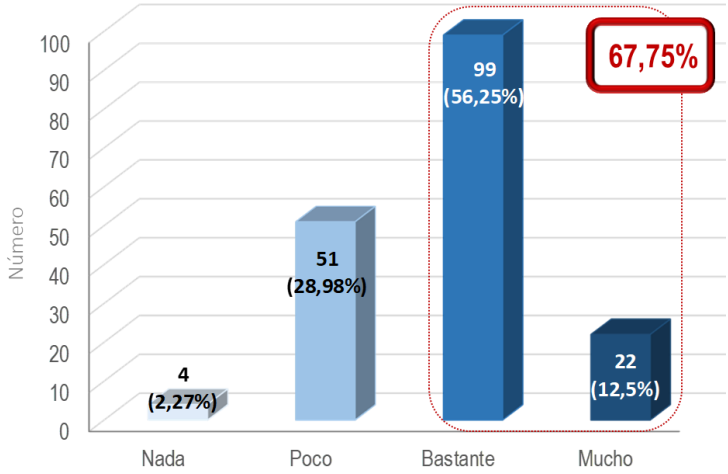
La cuestión acerca de si “La sonoridad (tipo de sonido) de los instrumentos utilizados es adecuada” se respondió en todos los cuestionarios. Hubo un porcentaje del 40.9% que respondieron poco. Las respuestas positivas (bastante-mucho) fueron el 52,84%. (Figura 83)

Figura 83. Respuestas al cuestionario. ¿La sonoridad (tipo de sonido) de los instrumentos utilizados es adecuada?



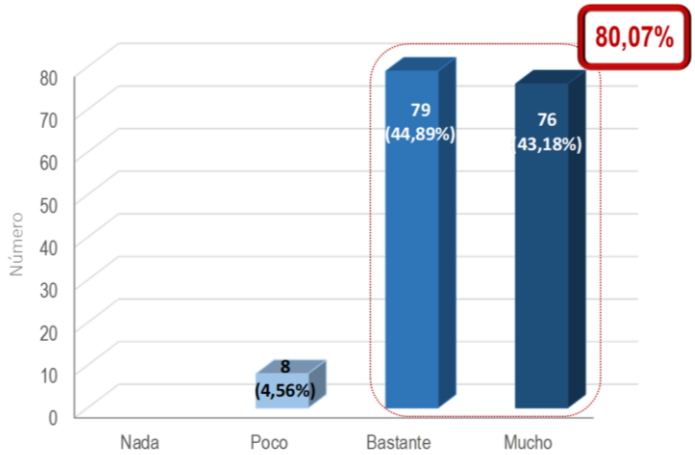
La respuesta a la pregunta “El tipo de música que se ofrece es adecuado” fue mayoritariamente positiva con un 68,75% de las respuestas positivas (bastante-mucho). Se respondió en todos los cuestionarios. (Figura 84)

Figura 84. Respuestas al cuestionario. ¿El tipo de música que se ofrece es adecuado?



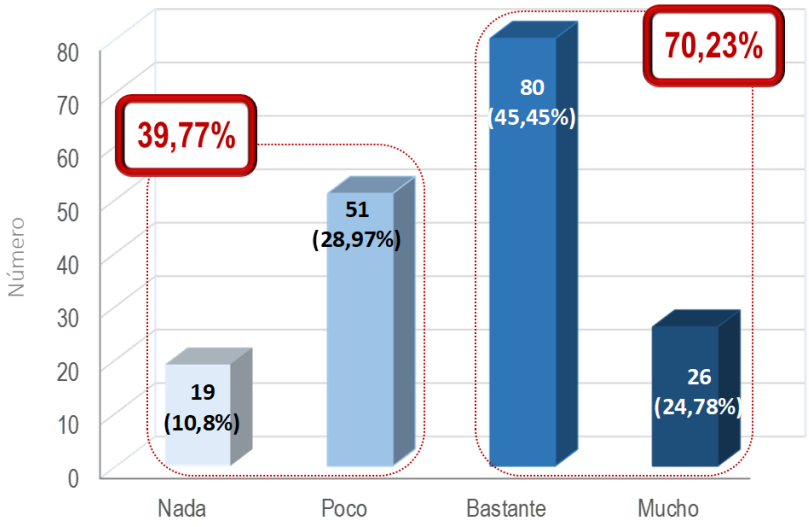
Cuando se preguntó acerca de “La actitud y comportamiento de los músicos son adecuados” el 88,07% de las respuestas fueron positivas (bastante-mucho), destaca que el 43,18% respondió mucho. Fue respondida por 160 personas, quienes no respondieron estaban asignados al turno de tarde. (Figura 85)

Figura 85. Respuestas al cuestionario. ¿La actitud y el comportamiento de los músicos son adecuados?



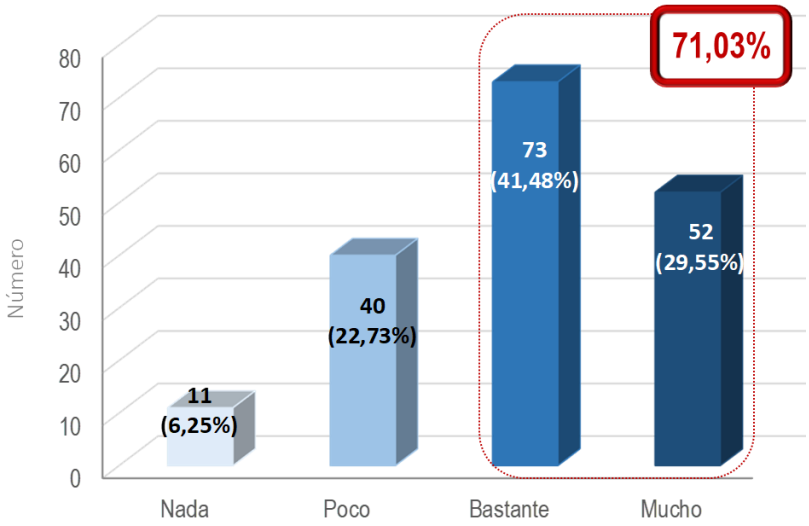
La posible interferencia de la música se planteó con la pregunta “La intervención musical en directo interrumpe/interrumpiría su trabajo como personal sanitario”. De forma mayoritaria el 70,23% respondieron de forma negativa (bastante-mucho), el 39,77% respondió que interfería en menor medida (poco-nada). (Figura 86)

Figura 86. Respuestas al cuestionario. ¿la intervención musical en directo interrumpe/interrumpiría su trabajo como profesional sanitario?



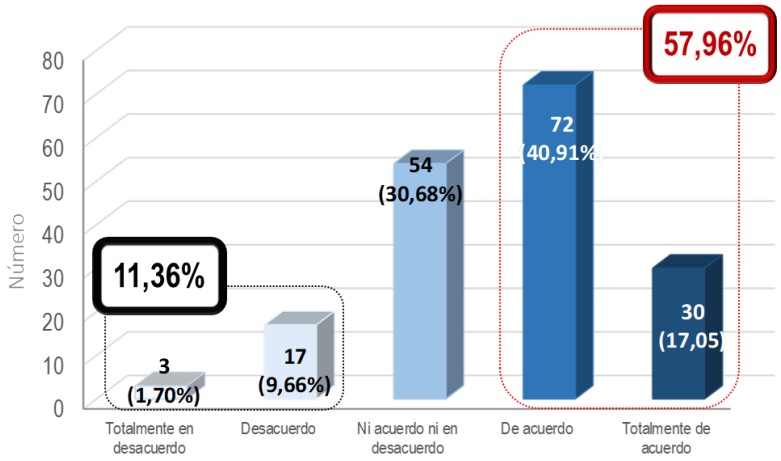
El resultado de la pregunta "La intervención musical en directo le distrae/distraería de su trabajo" obtuvo resultados similares. El 71,03% respondieron que les distraería de forma importante (bastante-mucho). (Figura 87)

Figura 87. Respuestas al cuestionario. ¿La intervención musical en directo le distrae/distraería de su trabajo?



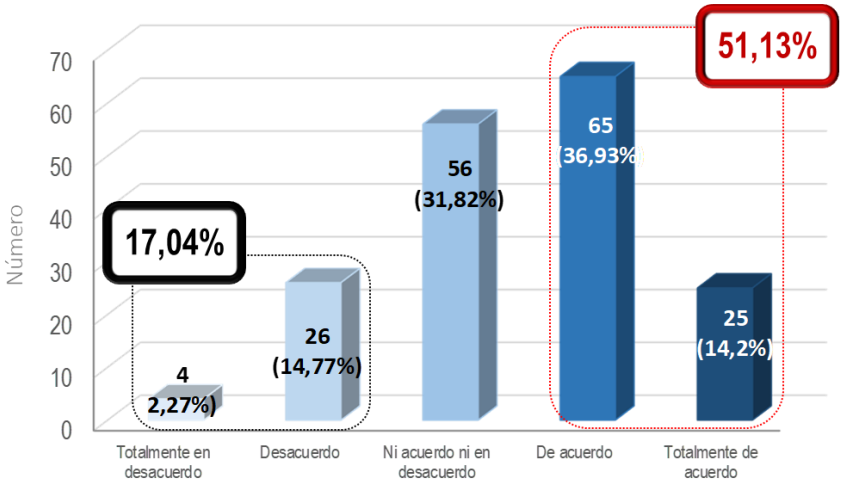
La penúltima pregunta se formuló "De forma global, ¿Cuál es su grado de acuerdo con respecto a que la música en directo ayuda/ayudaría a que la estancia en la UCI sea más amena? ". En este caso se proponían 5 respuestas en cuanto al grado de acuerdo. El 57,96% estaban de acuerdo o totalmente de acuerdo, el 30,68% respondieron "ni de acuerdo ni en desacuerdo" y el 11,36% estaban en desacuerdo o totalmente en desacuerdo. (Figura 88)

Figura 88. Respuestas al cuestionario. De forma global, ¿cuál es su grado de acuerdo con respecto a que la música en directo ayuda/ayudaría a que la estancia en UCI sea más amena?



El enunciado de la pregunta final es "Por último, indique su grado de acuerdo con la implantación de la intervención musical en directo como terapia complementaria a los protocolos médicos". Al igual que en la anterior la respuesta era el grado de acuerdo. El 51,13% de los profesionales estuvieron de acuerdo o totalmente de acuerdo respecto al 17,04% que estuvieron en desacuerdo o muy en desacuerdo. El 31,8% respondió ni de acuerdo ni en desacuerdo". (Figura 89)

Figura 89. Respuestas al cuestionario. Por último, indique su grado de acuerdo con la implantación de la intervención musical en directo como técnica complementaria a los protocolos médicos.



5. DISCUSIÓN

El estudio realizado tiene como objetivo conocer el efecto de las intervenciones musicales sobre el dolor y el estrés al que están expuestos los pacientes ingresados en la UCI durante el periodo de tratamiento con ventilación mecánica. La intención es que la intervención musical sea parte del tratamiento que se administra, de forma diaria, a estos pacientes. Hasta ahora no se han realizado estudios en los que la exposición a la música en directo se mantenga de forma diaria desde el inicio de la ventilación mecánica ni durante un periodo tan prolongado como 28 días.

El uso de la música como medida no farmacológica para reducir el dolor, la ansiedad y el delirio se ha investigado en pacientes críticos con diferentes metodologías en cuanto al tipo de paciente, tipo de música, forma de administración, duración y los objetivos a estudiar. La incorporación de medidas no farmacológicas[107] para reducir la ansiedad, el delirio y el dolor, tan frecuentes en los pacientes ingresados en UCI, se integran en los cuidados y tratamientos que se realizan en la práctica clínica diaria. Las medidas no farmacológicas forman parte del "*Proyecto Humanizando los Cuidados Intensivos*"[108] que promueve un entorno centrado en el paciente y su familia.

En 2014, Bradt J *et al.* realizaron una revisión Cochrane[116] sobre los efectos de las intervenciones musicales en los pacientes con ventilación mecánica, incluyendo 14 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 805 pacientes. En la mayoría de los estudios incluidos la intervención principal fue la escucha de música y solo uno incluyó un musicoterapeuta. Hubo gran diferencia en la metodología: en algunos de los ensayos el paciente decidía el momento y la duración de la intervención y en otros la música se administró por un período limitado con un rango de 20 a 60 minutos. La mayoría de las intervenciones se realizaron utilizando auriculares. Los resultados de la revisión valoraban el efecto de las intervenciones musicales sobre la ansiedad mediante escalas, variables fisiológicas relacionadas con la ansiedad (PAS, PAD, PAM, FC, FR, $SatO_2$, FC), hormonas de estrés, mortalidad y efectos adversos del total de estudios. La mayoría de los ensayos tenían alto riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento. Las conclusiones de esta revisión sistemática fueron que escuchar música puede tener efectos beneficiosos sobre el estado de ansiedad en pacientes con VM y que puede reducir las respuestas fisiológicas incluyendo la frecuencia respiratoria y la PAS.

En 2020 Richard-Lalonde M *et al.* publicaron una revisión sobre las intervenciones musicales en los pacientes con ventilación mecánica[117]. Se trata de una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar el efecto de las intervenciones musicales en las puntuaciones de dolor en adultos ingresados en UCI. Excluyeron los estudios que administraron cualquier otra intervención no farmacológica[117]. La comparación de la intervención musical incluyó métodos de reducción de ruido activos con auriculares que

emiten ruido blanco o ruidos pasivos con auriculares que no emiten sonido, además de la atención estándar. Las escalas que se utilizaron dependieron de la capacidad del paciente para comunicarse: en pacientes conscientes y con capacidad para comunicarse se emplearon las escalas EVA (Escala Analógica Visual), escalas numéricas, la escala de dolor facial (emplea dibujos con expresiones faciales) y el termómetro de dolor (una puntuación más alta significa una mayor de intensidad del dolor); en pacientes sin capacidad de comunicarse utilizaron las escalas conductuales: ["*Critical-Care Pain Observation Tool"* (CPOT)[118] y "*Behavioural Pain Scale"* (BPS)[119]]. Incluyeron 18 estudios aleatorizados que se realizaron en pacientes posoperados de cirugía cardiaca (n= 8), otras cirugías (n=4), pacientes médicos (n=5) y no especificada en un estudio. Es importante destacar que en 15 de los estudios incluyeron pacientes que pudieran comunicarse y únicamente en 3 estudios incluyeron pacientes sin capacidad de comunicarse siendo equiparables al presente estudio ya que una parte del periodo con ventilación mecánica transcurría con medicación sedante y analgésica. Dichos estudios se describen a continuación.

En el estudio realizado en Irán en 2017 por Kyavar M *et al*[120] se evaluó la reducción del dolor por el efecto de la escucha de la música preferida por el paciente con VM tras una cirugía de revascularización coronaria. Se analizaron 60 pacientes con una edad media de 60±8 años. El 73% fueron varones. En el grupo intervención se reprodujo la música preseleccionada por el paciente a través de auriculares, el grupo control utilizó auriculares de reducción de ruido durante 30 minutos mientras se realizaban procedimientos dolorosos. Utilizaron "herramientas de observación del dolor en cuidados críticos" la escala CPOT. Los niveles de dolor de los pacientes se evaluaron en tres intervalos de tiempo: durante el descanso, 10 minutos antes de recibir la música, después de un procedimiento doloroso y en los últimos 3 minutos de música después de un procedimiento doloroso. Encontraron una reducción significativa en la media de dolor en el grupo asignado a música ($p < 0.0001$).

El mismo año, Yaghoubinia F *et al*. publicaron otro estudio en Irán[121] con 60 pacientes para determinar el efecto de la música sobre la intensidad del dolor entre los pacientes ingresados en la UCI con pérdida de conciencia. La edad media fue de 50±8 años y el 50% fueron varones. Las patologías de ingreso fueron: cardiológica 21,7%, neurológica 21,7%, respiratoria 21,7%, gastrointestinal 21,7% y renal 13,3%. Durante la intervención, los pacientes fueron expuestos a la música instrumental de Arnd Stein mediante auriculares, que se reprodujo en tres sesiones de 30 minutos. El grupo control recibió atención de rutina para aliviar el dolor. La medición del dolor se realizó a través de la escala de Dolor Conductual (BPS) 5 minutos antes de la intervención e inmediatamente después de escuchar música. La evaluación de las puntuaciones medias de dolor durante los tres días de la intervención mostró una disminución importante en el grupo de intervención (P<0,0001).[121]

En 2019 Mateu-Capell M *et al.*[122] llevaron a cabo un ensayo clínico cruzado para evaluar el efecto del aislamiento acústico y la música en la comodidad de los pacientes críticos con VM. Aleatorizaron los 82 pacientes a 2 grupos: grupo A (40 pacientes) con aislamiento acústico durante 1 hora seguido de música otra hora y grupo B (42 pacientes) con implementación de música durante 1 hora seguido de aislamiento acústico otra hora. Una sesión por paciente. Las intervenciones se administraron mediante auriculares. La edad media fue de 69±14 años, el 73% fueron varones. Las patologías de ingreso fueron infecciones 40%, patología respiratoria 9,3%, patología cardiaca 6,7%, otras 44%. El nivel hipnótico, el nivel de sedación y la alteración de la conducta por dolor se evaluaron mediante el BIS, la escala de Ramsay y la escala BPS. Se registró una disminución de 4 a 5 puntos sobre 100 del BIS entre ambos grupos sin diferencias significativas respecto a las puntuaciones iniciales. No se observaron diferencias en las puntuaciones obtenidas en la escala de Ramsay y BPS.[122]

Menza R *et al.* han publicado en 2024 una revisión[123] incluyendo las publicaciones realizadas en adultos ingresados en UCI tratados con VM, con patología médica o quirúrgica que recibieron la intervención mediante la escucha de música grabada. Los resultados evaluados fueron entre otros el dolor, la ansiedad, la agitación, la disnea, la sedación y el delirio. Se incluyeron 29 estudios (25 estudios aleatorizados y 6 ensayos cruzados) con un riesgo de sesgo general medio. Se incluyeron pacientes clínicamente estables desde el día 1 al 16 de ingreso en UCI, la mayoría estaban despiertos o eran capaces de responder. Solo 7 estudios incluyeron pacientes con disminución del nivel de conciencia o que estaban sedados. Las intervenciones musicales se asociaron con una reducción del dolor, la agitación, la disnea, la angustia y la ansiedad, y una mejor tolerancia al proceso de retirada de la VM y los sedantes; los resultados en cuanto al delirio fueron mixtos.

El estudio de Beaulieu-Boire G *et al.*[124] realizado en 2013 tuvo un diseño cruzado con análisis antes y después de la música de tempo lento con auriculares los días de estudio 1 y 3, el día 2 no se realizó intervención. Incluyó 49 pacientes con previsión de 3 días de VM, estables; excluyeron sordos, embarazadas y necesidad de relajación neuromuscular. Las características de la muestra fueron: edad media de 62± años, 69% varones, APACHE II medio de 26, duración de VM 11,5 días (6 días-30 días). Las intervenciones musicales se realizaron en reposo dos veces al día a las 10:000 a.m. y a las 20:00 p.m. de una hora de duración. No obtuvieron diferencias en FC, escalas de dolor, FR. Se redujo el cortisol y la prolactina.

El estudio de Chlan L *et al.* realizado en 2013[125] en 12 UCI de 5 Hospitales de Minnealopolis-St. Paul Minnesota incluyó 373 pacientes adultos con ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda que cumplieron los requisitos de estar alerta, participar en sus rutinas diarias de cuidado, tener buena situación cognitiva para participar en el proceso de consentimiento, y visión/audición adecuadas o corregidas.

Se aleatorizó a los pacientes en tres grupos: música iniciada por el paciente (selecciones adaptadas por un musicoterapeuta), uso de auriculares con cancelación de ruido por el propio paciente y atención habitual durante la ventilación mecánica. Se registraron escalas diarias de ansiedad mediante EVA de 100 mm y el uso de sedantes (intensidad y frecuencia). Las características de la muestra fueron: edad de 59±14 años, APACHE III 63 ± 21, 5,7 ± 6,4 días de estudio, tiempo medio de música 79,8±12 minutos/día, tiempo medio de cascos 34±89,6 minutos/día. Sus resultados fueron una menor puntuación del grupo con música en las escalas de ansiedad que fue del 36% el quinto día y reducción de sedantes; no encontraron superioridad en el uso de música frente al uso de auriculares con cancelación de ruido. Las limitaciones descritas en el estudio de Azoulay E *et al.*[126] incluyen que el 5,3% de los pacientes con VM necesitaban bajas dosis de sedantes, no se empleó una escala de ansiedad sino de dolor, se evaluaron los resultados a corto plazo y no se utilizó un protocolo de administración de sedantes.

El estudio realizado por Conrad C *et al.* en 2007[91] ya descrito, se realizó en 10 pacientes postoperados que recibían una intervención musical con auriculares durante 60 minutos tras la retirada de la perfusión de propofol. Incluyó 10 pacientes con una edad media de 53 años, 90% varones, APACHE II >16.

El estudio realizado por Jacq G *et al.* en 2018[127] incluyó 60 pacientes no aleatorizados ingresados en UCI con VM que recibieron una intervención musical mediante auriculares durante el aseo matutino en pacientes sedados en los que registró la escala BPS. Se excluyeron los pacientes tratados con relajantes musculares. Las características de los pacientes fueron: edad media 69, 51% varones, ingresados en una UCI quirúrgica, SAPS II 55,75 tiempo de VM 5-11 días. Los pacientes recibían sedación (28,3%) y analgesia (23%) Realizaron mediaciones antes, durante, a los 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos del aseo. El uso de la música durante el aseo disminuyó significativamente la intensidad y duración del dolor.

En 2013 To W *et al.* realizaron un estudio aleatorizado en una UCI de neurotrauma de Canadá[128] para evaluar la efectividad de la escucha musical de sonatas de Mozart con auriculares para facilitar la retirada de la sedación. Incluyeron 50 pacientes con ventilación mecánica y sedación. Las características de la muestra fueron: edad 50,4 años, varones 74%. Realizaron sesiones de 30 minutos durante 4 horas cuando se iniciaba el proceso de retirada de la sedación. Hubo un menor número de pacientes con necesidad de sedación (64% vs 52%) en el grupo de música; no hubo cambios en FC, FR, PAS, ni en las puntuaciones de sedación.

El séptimo estudio aleatorizado es el realizado por Twiss E *et al.* en 2006[129] en pacientes adultos >65 años posoperados de cirugía cardiaca. Se incluyeron 60 pacientes, edad media 73,88, 33% varones. El grupo experimental escuchó música escogida de una selección ofrecida por el investigador durante y después de la cirugía mediante auriculares, mientras que el grupo de control recibió atención postoperatoria estándar.

Los objetivos fueron evaluar la ansiedad y el tiempo de extubación. Se midieron la escala "*State-Trait Anxiety Inventory*" (STAI) y el tiempo de VM en ambos grupos. Los resultados fueron que el grupo que escuchó música tuvo puntuaciones más bajas en el STAI (5,57, *p 0,022*) y menos minutos de intubación postoperatoria (5,45, *p 0,31*).

Todas las revisiones y metaanálisis[73,85,116,123] realizadas sobre el uso de la música en pacientes críticos destacan las diferencias metodológicas en cuanto a la selección de los pacientes respecto a la edad, la patología, el motivo de ingreso y el uso de medicación sedante, analgésica y relajación neuromuscular. También existe variabilidad en la vía de administración de la música, aunque predomina el uso de auriculares muy pocos estudios emplean música en directo[130], en la duración de las sesiones que oscilan de 20 a 60 minutos, en el número de sesiones que se realizan el mismo día, en los días de estudio. Existe mayor variabilidad en cuanto a quién selecciona la música, el propio paciente, un musicoterapeuta o el investigador y en el cegamiento. Los objetivos de los estudios son también variables, aunque los efectos más estudiados son la ansiedad, el dolor y la agitación valorados a través de variables fisiológicas, escalas clínicas y medición de hormonas de estrés. En todos ellos existe consenso en cuanto al tipo de música más apropiada que debe ser de tempo lento de 60-80 lpm con un volumen de 60 dB, muchos estudios emplean piezas de música clásica.

En nuestro estudio se seleccionaron los pacientes con el criterio de necesitar ventilación mecánica prolongada durante al menos 48 horas y posibilidades de supervivencia sin otro tipo de discriminación. Esto ha permitido investigar de forma amplia el efecto en la práctica habitual a diferencia de gran parte de estudios previos que realizaron una selección de pacientes fundamentalmente postoperados o sometidos a procedimientos invasivos. Este hecho puede haber limitado el efecto de la música en los pacientes incluidos con afectación de las vías auditivas por trauma craneal o accidentes cerebrovasculares; este hecho se apoya el estudio de To W *et al.*[128] que obtuvo resultados más discretos respecto a los publicados en otro tipo de pacientes, aunque obtuvo una reducción porcentual de la sedoanalgesia.

Otros estudios han utilizado la música en pacientes sedados. Kane EO realizó en 1914, el primer estudio utilizando la música en pacientes sedados en el quirófano[110], posteriormente se han realizado estudios especialmente en el postoperatorio (Hole J *et al.*[73]; Ganesan P *et al.*[131], Ames N *et al*.[132]). La mayoría de los pacientes con ventilación mecánica precisan sedación y analgesia, y en algunos casos relajación neuromuscular, durante parte del ingreso. La elegibilidad de estos pacientes se justifica por el efecto de la música sobre el sistema mesolímbico. Este sistema incluye el núcleo accumbens, el área tegmental ventral, el hipotálamo y la ínsula que están involucrados en el procesamiento de la recompensa y en la regulación de las respuestas autonómicas y fisiológicas a los estímulos gratificantes y emocionales, se produce una liberación de dopamina y la producción de opioides endógenos que modulan el dolor.

En el presente estudio el momento de inicio de las intervenciones musicales se estableció de forma precoz, aleatorizando a los pacientes del grupo de intervención en aquellos a los que se aplicaba la intervención musical el primer día de ventilación mecánica (Grupo A) y aquellos a los que la intervención musical se iniciaba al tercer día de ventilación mecánica (Grupo B). El objetivo de esta aleatorización era confirmar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de intervención en función del momento de inicio de la intervención musical. Otro aspecto diferencial de este trabajo es que el inicio de la intervención musical no estaba condicionado por la estabilidad clínica del paciente sobre los sistemas hemodinámico y respiratorio, ni al inicio del proceso de retirada de ventilación mecánica a diferencia de otros estudios incluidos en la revisión de Menza R *et al.*[123].

El diseño del estudio descrito en este trabajo es novedoso al incorporar la música en directo en la práctica diaria de la UCI a través de la figura del "Músico Interno Residente". La inclusión de músicos en la UCI no es novedosa, se han publicado experiencias en varios hospitales, trabajos de Dreyer P *et al*.[133] y Petrucci N *et al.*[134] con el objetivo de reducir la ansiedad de los pacientes y el personal sanitario. Habitualmente se realizan a través de colaboraciones con estudiantes del Conservatorio o a través de asociaciones. En este estudio se trataba de músicos profesionales contratados como parte del plan terapéutico de los pacientes, es decir, incorporados a la plantilla durante el estudio. Contamos con la imprescindible colaboración de la Fundación "Cultura en Vena" que realizó la selección de los músicos y el repertorio musical basado en la literatura que recomienda escuchar música de ritmo lento, sin cambios bruscos y timbres agudos, una selección rigurosa y teniendo en cuenta el tipo de paciente, sin llegar establecer el tipo de música más adecuado[116]. Cada sesión musical fue única, aunque se empleen las mismas piezas musicales y sean interpretadas por el mismo músico nunca serán iguales debido a la interacción que se produce entre el músico y su público (en este caso un paciente de UCI y su familia) que no es reproducible con la música pregrabada[44].

El uso de música en directo impide que se pueda realizar un estudio con simple o doble ciego en una UCI sin habitaciones individuales cerradas. En el caso concreto del estudio realizado se intentó que los pacientes incluidos estuvieran ingresados en distintas secciones del Servicio de Medicina Intensiva para evitar la interferencia de las sesiones musicales dada la estructura arquitectónica abierta de las UCI.

Los pacientes incluidos en el grupo control se asignaron a tratamiento estándar sin utilizar otras medidas externas como el uso de auriculares. Las mediciones se realizaban en condiciones de reposo y en momentos tranquilos.

Se ha discutido si el empleo de música elegida por el propio paciente o la utilización de música estándar es mejor o no. Los objetivos terapéuticos deseados juegan un papel importante a la hora de poder decantarse por una u otra opción. La

musicoterapia utiliza las preferencias musicales como forma de alcanzar los fines planteados en cada caso individual. Desde un punto de vista teórico lo ideal sería la presencia de un musicoterapeuta y disponer de una historia musical de cada paciente. Por otra parte, la incorporación de las artes a la asistencia sanitaria aún no se ha producido, aunque haya avances[40]. Heiderscheit A *et al.*[135] analizaron las preferencias musicales de los pacientes incluidos en el grupo de musicoterapia iniciada por el propio paciente del estudio previo de Chlan L *et al.*[125], en dicho estudio. Emplearon música de 60 a 80 lpm seleccionada por un musicoterapeuta de diferentes géneros. El propio paciente elegía los géneros que prefería en las primeras 24 horas tras la aleatorización. Además, se registró la motivación de los pacientes para escuchar música: la mayor parte lo hacían como entretenimiento o forma de relajación, menos frecuentemente para el control del estrés y en último lugar en las comidas. En un estudio reciente de Menza R *et al*.[136] se analizó el uso de música personalizada durante la estancia en la UCI mediante entrevistas semiestructuradas e identificaron 6 usos principales: para el despertar, mantenimiento cognitivo, humanización de la estancia, como fuente de conexión, bienestar psicológico y para evitar el silencio. En la revisión de Witte M *et al.*[85] sobre los efectos de las intervenciones musicales sobre el estrés de los pacientes se aborda esta cuestión y se recomienda que las intervenciones musicales sean lo más personalizadas posibles a falta de estudios más sólidos. La evolución de las publicaciones científicas sobre los efectos de las intervenciones musicales en UCI ha aumentado en mayor medida que las realizadas con musicoterapia probablemente por su mayor aplicabilidad clínica.

La duración y programación de las intervenciones musicales no está establecida. En el metaanálisis de Richard-Lalonde M *et al.*[117] publicado en 2020, la duración de la música oscilaba entre 10 minutos y 90 minutos en los estudios revisados, según los hallazgos del metanálisis, se obtuvo una reducción del dolor a partir de 20 a 30 minutos de intervención musical. La duración de las intervenciones seleccionada fue de 30 minutos que coincide con la duración de los trabajos de Kyavar M *et al.*[120] y Yaghoubinia F *et al.*[121] (una sesión vespertina de 4 a 6 p.m durante cuatro días). El estudio de Mateu-Capell M *et al.*[122] realizó una intervención musical de 60 minutos en cada grupo por su diseño cruzado. El estudio de Conrad *et al.*[91] realizó una sesión de 60 minutos en el grupo intervención.

El momento de administración de la intervención musical escogido en el presente estudio fue durante el reposo al igual que en los estudios de Beaulieu-Boire G *et al.*[124], Yaghoubinia F *et al.*[121] y Mateu-Capell M *et al.*[122]. En el estudio de Conrad C *et al.*[91] se realizó en un momento de reposo coincidiendo con la retirada de propofol. El estudio de Kyavar M *et al.*[120] se realizó durante un procedimiento doloroso.

La decisión acerca de las variables a estudio se basó en las publicaciones previas de la literatura y en sus recomendaciones. Por ello se incluyeron constantes fisiológicas

relacionadas con la ansiedad y el dolor, escalas clínicas, dosis de fármacos sedantes y analgésicos, así como la medición de hormonas como parámetro más objetivo según Fancourt D *et al.*[45]. También se midieron otras variables relacionadas con el pronóstico inmediato y a corto plazo mediante la mortalidad y las escalas de calidad de vida al alta hospitalaria.

El tamaño muestral del presente estudio se estimó de acuerdo con la actividad registrada en los años previos en cuanto a número de ingresos, necesidad de ventilación mecánica, duración de ventilación mecánica y mortalidad. Se calculó un tamaño muestral que no se alcanzó por la limitación de la disponibilidad del número de sesiones diarias y la imposibilidad de reclutar pacientes tras la declaración de la pandemia mundial causada por la infección por SARS-CoV2 en marzo de 2020.

El tamaño muestral final fue de 231 pacientes considerablemente mayor a los estudios en los que se realizó una intervención musical en pacientes con ventilación mecánica (Beaulieu-Boire G *et al.*[124] con 49 pacientes, Kyavar M *et al.*[120] con 60 pacientes, Yaghoubinia F *et al.*[121] con 60 pacientes, Mateu-Capell M *et al.*[122] con 82 pacientes). Este trabajo no es comparable al estudio multicéntrico realizado por Chlan L *et al.*[125] que incluyó pacientes tratados con ventilación mecánica y que tenían un nivel de conciencia necesario para poder elegir ellos mismos el momento de escuchar música. Por tanto, se trata del estudio con el mayor tamaño muestral de pacientes con ventilación mecánica y sedación a los que se administra una intervención musical en directo.

Al comparar la muestra de pacientes incluidos en el estudio con el total de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva durante todo el periodo de estudio no se encontraron diferencias significativas, siendo la muestra representativa de la población del centro hospitalario.

Los pacientes incluidos en el estudio se aleatorizaron a los grupos de forma sucesiva: en los grupos de intervención A o B cuando existía disponibilidad de músicos, es decir al finalizar el periodo de ventilación mecánica de los pacientes ya incluidos. No se podía realizar intervención musical a más de tres pacientes al día. Los controles se realizaron durante los periodos estivales.

En total hubo un mayor número de pacientes en el grupo de intervención (n 149) que en el grupo control (n 82) por las razones referidas previamente. En cuanto a los grupos de intervención se incluyeron más pacientes en el grupo A (n 85) que recibía de forma precoz la intervención que en el grupo B (n 64), este hecho ha podido limitar comprender el efecto del momento de inicio de las intervenciones musicales en directo.

En la muestra, predominaron los varones en un 72% de forma global sin diferencias entre los grupos. En los estudios realizados la distribución por sexos fue variable, esta distribución es similar a la de los estudios de Beaulieu-Boire G *et a.l*[124], Kyavar M *et al.*[120] y Mateu-Capell M *et al.*[122]. La edad media de los pacientes incluidos (54,03 años) fue similar a la del estudio realizado por Yaghoubinia F *et al.*[121] que fue de 50,3 años. En el resto de los estudios comparables se incluyeron pacientes de mayor edad. Las medidas antropométricas se registraron para el cálculo de dosis de fármacos y permitieron el cálculo de la superficie corporal media, que fue de 1,85 m^2, ligeramente superior al valor de normalidad establecido (1,7 m^2 en general, varones 1,9 m^2 y mujeres 1,6 m^2).

El origen de los pacientes en la muestra fue predominantemente de la comunidad y dado que se trata de un centro de alta complejidad y de referencia para muchas patologías también se incluyeron pacientes trasladados de otras UCI. Los pacientes provenientes de otros centros no fue un factor de exclusión, pero sí limitante en cuanto al tiempo previo de ventilación mecánica. El tipo de paciente ingresado incluyó patologías quirúrgicas urgentes y programadas, pacientes politraumatizados y pacientes médicos. El número de pacientes coronarios incluidos fue menor porque exclusivamente se ingresan en el Servicio de Medicina Intensiva pacientes con patología cardiológica grave.

Las comorbilidades fueron frecuentes en todos los grupos (global 43,29%) sin diferencias significativas en cuanto a porcentaje y número. El tipo de comorbilidad más frecuente en cada grupo fue diferente: en el grupo A hubo más pacientes diabéticos y con insuficiencia renal; en el grupo B hubo más pacientes inmunodeprimidos, desnutridos y con neoplasia; y en el grupo C hubo más pacientes con EPOC, cirrosis y neutropenia. Durante la estancia en la UCI se registraron los factores de riesgo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por su importancia sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes siendo muy frecuentes, en el 50%. El grupo C tuvo una mayor frecuencia de factores de riesgo de IRAS. A destacar la mayor necesidad de terapia de depuración extrarrenal del grupo A que por otra parte tenía más frecuencia de insuficiencia renal previa, aunque no tuvo mayor duración de tratamiento sustitutivo renal.

La gravedad de los pacientes incluidos en otros estudios se especificó en los de Mateu Capell M *et al.*[122] (riesgo de mortalidad por SAPS III del 45%) y Beaulieu-Boire G *et al.*[124] (APACHE II de 26), siendo mayor a la de este estudio. En el estudio de Conrad *et al.*[91] uno de los criterios de inclusión fue una puntuación APACHE II mayor de 16. Se utilizaron las escalas APACHE II, SAPS II y SOFA (la puntuación de GCS se utiliza para calcular las previas). Cuando se valoraron las escalas de gravedad se comprobó que el grupo B tuvo niveles de gravedad menores en las puntuaciones de APACHE II, SAPS II y SOFA y consecuentemente una mortalidad menor que los otros grupos. La mortalidad

estimada por las escalas clínicas al ingreso en UCI fue mayor que la que finalmente se produjo. La escala que más se aproximó a la mortalidad hospitalaria en los tres grupos fue el SAPS II especialmente en el grupo B en el que fue ligeramente mayor (estimada 15,49% vs hospitalaria 15,63%); en los grupos A y C la mortalidad hospitalaria fue menor que la estimada (grupo A -1,74%, grupo C -4,51%). Estos resultados sugieren que la calidad de la práctica asistencial fue adecuada en todos los grupos. Al igual que en el estudio de Beaulieu-Boire G *et al.*[124] no se puede atribuir un efecto de la intervención musical sobre la mortalidad, aunque se debe tener en cuenta que ambos grupos recibieron intervenciones musicales en distintos momentos. Al comparar las puntuaciones de APACHE II de la muestra con otros estudios fueron menores; Beaulieu-Boire G *et al.*[124] presentaba APACHE II de 26,1. La gravedad de la muestra fue menor según la escala APACHE II, Mateu-Capell M *et al*.[122] riesgo de mortalidad por SAPS3 del 45%.

Algunos estudios realizados previamente incluyeron una selección más estricta de pacientes como el de Conrad C et al[91] que incluyó pacientes postoperatorios y el de Kyavar M *et al.*[120] realizado con pacientes postoperados de cirugía cardiaca. Los diagnósticos del estudio de Mateu-Capell M *et al*.[122] fueron infecciones 40%, patología respiratoria 9,3%, patología cardiaca 6,7%, otras 44%. En el estudio de Yaghoubinia F *et al*.[121], las patologías de ingreso fueron: cardiológica 21,7%, neurológica 21,7%, respiratoria 21,7%, gastrointestinal 21,7% y renal 13,3%. En el presente estudio los tres diagnósticos más frecuentes fueron la patología cardiovascular, la neurológica y la digestiva; aunque la proporción de diagnósticos fue distinta en cada grupo. En el grupo A los más frecuentes fueron de causa cardiovascular (40%), neurológico (30,59%), respiratorio (21,18%), digestivo (4,71%), otros (2,35%) y trasplante (1,18%). En el grupo B fueron neurológico (32,81%), respiratorio (29,69%), cardiovascular (18,13%), digestivo (4,69 y trasplante (4,69%). El grupo C cardiovascular (29,27%), respiratorio (28,05%), neurológico (25,61%), digestivo (6,1%), otros (3,66%), trasplante (2,44%), renal (2,44%), hematológico (1,22%) y metabólico (1,22%).

El motivo de intubación se describió en el estudio realizado por Beaulieu-Boire G *et al.*[124] en una unidad con pacientes médicos y coronarios: respiratorio (música n 9 vs control n 11), cardiovascular (música n 9 vs control n 11), neurológico (música n 2 vs control n 1) y otros (música n 4 vs control n 2). En el presente estudio la causa más frecuente fue el bajo nivel de conciencia seguido de cirugía, SDRA, neumonía comunitaria grave y otras causas. En el grupo B fue menos frecuente el bajo nivel de conciencia y más frecuente la cirugía. El tiempo de ventilación mecánica de los pacientes incluidos fue de 7 días de mediana sin diferencias significativas entre los grupos, aunque el grupo A tuvo una mediana de 6 días. En el estudio cruzado de Beaulieu-Boire G *et al.*[124], la media de días de ventilación mecánica fue de 11 días de mediana en el grupo de estudio y 12 en el grupo control.

El tiempo de intubación antes de la inclusión en el estudio de Mateu-Capell M *et al.*[122] fue de 1 día (1-3) en el grupo de música y 2 días en el control, de forma similar al presente estudio. En el estudio de Beaulieu-Boire G *et al.*[124] no se especifica el día que se inicia el estudio desde la intubación solo que se incluyeron pacientes con una estimación de VM superior a 3 día, y que la mayor parte de los pacientes se incluyeron a los 1-2 días de la intubación. El estudio de Yaghoubinia *F et al.*[121] comenzó las intervenciones musicales en las primeras 24 horas de ingreso.

En cuanto a la situación funcional al alta hospitalaria en los pacientes supervivientes no hubo diferencias estadísticamente significativas. A destacar que los pacientes del grupo B (que tuvo menos mortalidad hospitalaria) hubo un mayor porcentaje de pacientes capaces de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados que en el grupo de intervención A en la escala de Karnofsky. En cambio, en la escala ECOG el porcentaje el porcentaje de pacientes capaces de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados fue mayor en el grupo B. Al tomar en cuenta la situación funcional según la escala Barthel hubo un mayor porcentaje de pacientes independientes en el grupo B. El grupo A mantuvo un porcentaje menor de pacientes independientes. Estos datos en conjunto se corresponden con la gravedad ya referida, se emplean diferentes escalas para aproximarse a la estimación ms cercana pero no se puede dar todo el peso a una de ellas. Si se toma en cuenta este hecho las escalas funcionales de ECOG y Barthel serían las más fiables en esta muestra de pacientes.

A pesar de la disparidad de la metodología de los estudios descritos en la literatura en la mayor parte de ellos se realizó una sola intervención musical, entendida como una única sesión con música grabada en cada paciente, por ello en el presente estudio se realizó un primer análisis de los efectos durante las primeras 24 horas. Los estudios con los que se pueden comparar los resultados son: el estudio de Beaulieu-*Boire G et al.*[124] que se realizó en 49 pacientes con una intervención musical el primer o tercer día de aleatorización de forma cruzada; el estudio realizado por Conrad C *et al.*[91] sobre 10 pacientes en el posoperatorio precoz, el primer día tras la cirugía; con el estudio de Mateu-Capell M *et al.*[122] realizado con 82 pacientes en ambos grupos a pesar de su diseño cruzado.

Hubo diferencias significativas en la presión arterial sistólica en el grupo A al cumplirse las primeras 24 horas de la intervención musical en directo a la mañana siguiente. El uso de antihipertensivos fue menor de forma significativa en los grupos de intervención a los 30 minutos tras primera intervención musical en directo fue una medida indirecta del descenso de la presión arterial. El uso de vasoactivos fue alto en todos los grupos entre 60-70% del global de pacientes incluidos sin diferencias significativas. En el estudio de Conrad C *et al.*[91] hubo un aumento significativo de la

presión arterial en el grupo control y un descenso de la presión arterial en el grupo de intervención. En el estudio de Beaulieu-Boire G *et al.*[124] no hubo diferencias estadísticas entre los grupos con música y reducción de ruido, aunque documentaron una tendencia de descenso de la presión arterial en ambos grupos que fue más marcada en las sesiones matutinas que por la tarde. En el estudio de Mateu-Capell M *et al.*[122] el uso de medicación vasoactiva también se empleó en más de la mitad de los pacientes de cada grupo sin diferencias significativas, en el estudio de Beaulieu-Boire G *et al.*[124] tampoco se modificó la dosis de los fármacos vasoactivos.

La frecuencia cardiaca disminuyó de forma significativa a los 30 minutos y a los 60 minutos en el grupo A que recibió la música en directo desde el primer día de ventilación mecánica. Los resultados del estudio realizado por Conrad C *et al.*[91] en cuanto a la frecuencia cardiaca no fueron significativos sin cambios en el grupo de música ni entre grupos, aunque se produjo un incremento significativo de la frecuencia cardiaca (+5 lpm) en el grupo control. Los estudios llevados a cabo por Beaulieu-Boire G *et al.* [124] y Mateu-Capell M et al[122] no encontraron cambios en la frecuencia cardiaca tras la intervención musical.

La frecuencia respiratoria de los pacientes del grupo B, que recibieron la intervención musical al tercer día de ventilación mecánica, fue menor de forma mantenida y significativa estadísticamente. Este resultado difiere de los publicados por Beaulieu-Boire G *et al.*[124] *y* Mateu-Capell M *et al.*[122] que no encontraron diferencias en la frecuencia respiratoria. El estudio realizado por Conrad C *et al.*[91] no hizo referencia la frecuencia respiratoria.

Los pacientes incluidos en el estudio durante las primeras 24 horas estaban sedados con midazolam a 0,2 mg/kg/h y/o propofol a 2 mg/kg hora con dosis mayores de midazolam en el grupo B que no fueron significativamente mayores. En cuanto a las escalas clínicas que permiten conocer el grado de sedación en pacientes durante el primer día, la escala RASS media fue por encima de -3 que implica un grado de sedación profundo, el grupo A tuvo una puntuación menor de forma significativa, es decir, menor sedación, en el registro basal previo a la intervención musical sin que hubiera diferencias en el resto de las evaluaciones. Hubo un incremento en la puntuación del BIS de 11 puntos (escala de 0-100) manteniéndose en el rango de sedación en los pacientes que recibían relajantes musculares en el grupo A, este hecho fue significativo tras 60 minutos y 8 horas de la intervención musical en directo que se mantuvo hasta cumplir las primeras 24 horas (+12 puntos). Se monitorizaron con BIS durante las primeras 24 horas a 43 pacientes, de ellos, 23 pertenecían al grupo A, 11 al grupo B y 11 al grupo C. El grupo B, que inició las intervenciones musicales el tercer día, no modificó la puntuación del BIS. Este incremento de BIS es opuesto al resultado obtenido en el estudio de Mateu-Capell M *et al.*[122] que encontró una reducción no significativa de la puntuación del BIS de 4 a 5 puntos, existen diferencias entre los pacientes incluidos en ambos estudios dado

que se trataba de pacientes sin relajación muscular y con un BIS basal mínimo de 50 como criterio de inclusión. Ambos estudios comparten que los pacientes también recibían perfusiones de midazolam y propofol sin especificar las dosis medias, aunque tenían un nivel de sedación alto en la escala de Ramsay de 5 el 28% y de 6 el 30,7% (Ramsay 5 corresponde a un paciente dormido que sólo responde al dolor, la puntuación de 6 se refiere a un paciente dormido sin respuesta a estímulos); a pesar de estas puntuaciones en las escala clínica de Ramsay los pacientes tuvieron un nivel hipnótico leve según el BIS con puntuaciones de 70. En el estudio realizado por Conrad C *et al.*[91] se registró también la escala Ramsay, sus resultados fueron que todos los pacientes del grupo de música tuvieron una puntuación de 2, que describe a un paciente despierto, colaborador y tranquilo; y el grupo de control obtuvo una puntuación de 1 que se refiere a un paciente ansioso y agitado; también registraron la actividad eléctrica cerebral mediante un electroencefalograma con las derivaciones estándar en la región occipital, temporal y frontal durante la intervención musical sin encontrar diferencias significativas. En el estudio realizado por Beaulieu-Boire G *et al.*[124] se midió el consumo diario de sedantes para conocer el confort de los pacientes que incluyeron midazolam, lorazepam y propofol sin que hubiera diferencias entre los grupos de estudio. El incremento en el BIS tras la sesión de música en directo fue significativo con una elevación importante que implica una activación de la corteza cerebral frontal en los pacientes relajados aunque no tiene una traducción clínica en cuanto a la necesidad de la modificación de los sedantes administrados ni se produjo hipertensión o taquicardia como medidas indirectas de que la sedación fuera insuficiente; este hecho no encontrado en otros estudios en pacientes con ventilación mecánica también se podría explicar por el aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza orbitofrontal que se demostró en personas sanas mediante PET[64].

La analgesia en perfusión más utilizada en la muestra de estudio durante las primeras 24 horas fue el cloruro mórfico en casi el 60% de los pacientes seguido del fentanilo en torno al 20%. En el grupo B hubo un menor uso de mórfico y mayor de fentanilo. Al comparar las dosis de ambos fármacos entre los grupos hubo una menor dosis basal de mórfico antes de la primera intervención musical en directo en el grupo A y una mayor dosis de fentanilo en el grupo B de forma significativa, esta situación se mantuvo a los 30 minutos de la intervención musical. A destacar el hecho de que de la dosis de mórfico a las 8 horas de la sesión musical fue menor en el grupo B de forma significativa. Estas diferencias no se acompañaron de cambios en la escala RASS en todos los grupos.

Al comparar estos resultados con los estudios similares, en el estudio Beaulieu-Boire G *et al.*[124] solo se utilizó perfusión de fentanilo como analgesia en los pacientes de acuerdo con su protocolo, encontraron una tendencia hacia una reducción de la dosis total diaria de fentanilo en las primeras 24 horas; no se hizo referencia las dosis de fentanilo ni a escalas conductuales de dolor. El único fármaco analgésico registrado en

el estudio de Mateu-Capell M *et al.*[122] fue también el fentanilo que se administró a 16 pacientes del grupo A que suponían el 44,4% y a 21 pacientes del grupo B que representaban el 53,9% sin diferencias significativas, no se informó de las dosis de las perfusiones. En dicho estudio ambos grupos recibían una intervención musical y aislamiento acústico de forma alternativa sin grupo control. Registraron la escala conductual de dolor BPS que tiene un rango de puntuaciones de 3 a 12, se define el dolor a partir de 6 puntos; obtuvieron con una puntuación media en el grupo A de 4,1 y de 3,6 en el grupo B que no se modificaron tras la intervención. El estudio realizado por Conrad C *et al.*[91] no hizo referencia a la analgesia.

El efecto biológico de las intervenciones musicales en directo se midió a través de las hormonas séricas. Los niveles de cortisol sérico basal de la muestra fueron elevados en todos los grupos. Los niveles elevados de cortisol son uno de los marcadores de estrés y gravedad de los pacientes, aunque también se incrementan si se administran corticoides exógenos. En la muestra los niveles de cortisol basales fueron elevados, fueron mayores en el grupo C que tuvo un mayor porcentaje de pacientes tratados con corticoides (49,37%) que en los grupos A (40,96%) y B (30,64%). Tras la intervención musical a los 30 minutos el cortisol aumentó en todos los grupos, aunque en menor grado en el grupo B de forma significativa. Este efecto en el grupo B se puede atribuir al menor uso de corticoides y a la menor puntuación de las escalas de gravedad al inicio. Los resultados son similares a los del estudio realizado por Conrad *et al.*[91] en cuanto a las determinaciones de cortisol. Por otro lado, en el estudio desarrollado por Beaulieu-Boire G *et al.*[124] excluyeron del análisis los pacientes tratados con corticoides, obtuvieron una disminución significativa del cortisol basal de –85 ± 39 nmol/L tras la música y un aumento no significativo en el grupo control.

En el estudio realizado por Conrad C *et al.*[91], los niveles de GH aumentaron un 60% tras la sesión musical sin modificarse en el grupo control, los autores justificaron el ascenso de los niveles séricos de GH por el efecto modulador de la música sobre el eje hormonal hipotálamo-hipofisario. La hormona del crecimiento de la muestra se mantuvo durante las primeras 24 horas de estudio en el rango de referencia, los niveles séricos disminuyeron en la determinación posterior a la intervención musical 0,23 ng/mL en el grupo A y aumentaron en el grupo B 1,16 ng/mL que supone un 82,27% y en el grupo C 0,66 ng/mL que representa un 24,75%. El incremento de los niveles séricos de hormona del crecimiento no se constató en el grupo A que tuvo un descenso del 10,6% de la determinación basal.

Los aportes calóricos que recibieron los pacientes durante las primeras 24 horas de estudio se calcularon teniendo en cuenta la nutrición artificial aportada y las calorías de las medicaciones que recibían fundamentalmente perfusión de propofol. El grupo B tuvo un mayor aporte calórico el primer día de estudio que se explica por la introducción progresiva de las calorías a lo largo de los primeros días, los pacientes habían iniciado

antes la ventilación mecánica y estaban en una fase más avanzada que los del grupo en que se incluyeron al tercer día del inicio de ventilación mecánica, por otra parte los pacientes del grupo B podrían estar más estables por la evolución de la enfermedad y los tratamientos y ello permite un mayor aporte nutricional aunque no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con vasoactivos ni en las dosis de noradrenalina y dobutamina. No hubo diferencias en las unidades diarias de insulina entre los grupos. En la revisión de la literatura no hay estudios que informen del efecto de la música sobre la insulina en pacientes con ventilación mecánica.

Existen en la literatura pocos estudios en los que se realizó una intervención musical durante 3 días con auriculares en pacientes con ventilación mecánica y sedación como criterios de inclusión.

En 2012 Zolfaghari M. *et al*.[137] publicaron un ensayo clínico con el objeto de investigar el efecto de escuchar la música preferida sobre los parámetros fisiológicos en pacientes inconscientes como indicador de la evaluación del dolor. Se incluyeron 72 pacientes, la muestra consistió en pacientes con un nivel de conciencia de 5 a 10 puntos de GCS que se aleatorizaron a un grupo de intervención que escuchó música seleccionada por sus familiares durante 30 minutos al día durante tres días consecutivos y un grupo control, que recibió la atención habitual. Durante los 30 minutos de estudio se mantuvo en reposo a los pacientes. Registraron los siguientes parámetros fisiológicos: la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y la saturación capilar periférica de oxígeno (SpO2) que se obtuvieron 10 minutos antes y 30 minutos después de la intervención. Los resultados fueron una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica (*p=0,006*) y de la presión arterial media (*p= 0,038*) de los pacientes del grupo de intervención y un aumento significativo de la frecuencia cardíaca entre los pacientes del grupo de intervención. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la presión arterial diastólica. No ha sido posible obtener más información de este estudio que la del resumen en inglés dado que está redactado en persa.

En el estudio aleatorizado unicéntrico realizado por Yaghoubinia F *et al.*[121] en 2016 incluyeron 60 pacientes ingresados en UCI que aleatorizaron a un grupo que escuchó música de Arnd Stein a través de auriculares durante 30 minutos diarios durante tres días y el grupo control que recibió la atención habitual. El horario de la sesión musical fue de 4 p.m. a 6 p.m., cuando se preveían menos manipulaciones sobre los pacientes y para asegurar que se mantenía el reposo. Los criterios de inclusión fueron tener bajo nivel de conciencia definido por una puntuación en la escala GCS de 5 a 8 puntos; ausencia de deficiencias auditivas; pacientes con estabilidad hemodinámica; recibir tratamiento con perfusión de fentanilo; mayores de 18 años; una estancia en UCI menor de 24 horas; ausencia de adicciones a drogas, alcohol o tabaco; ausencia de trastornos neuromusculares o sensoriomotores; y ausencia de dolor crónico. Los criterios de

exclusión fueron los pacientes con sordera, pacientes sin ventilación mecánica, descenso o retirada de la analgesia, realización de procedimientos dolorosos o intervenciones quirúrgicas y cambios bruscos de conciencia. Midieron los signos vitales para comprobar la estabilidad hemodinámica pero no se registró sus variaciones. La medida de la escala conductual del dolor BPS fue la única medida registrada 5 minutos antes e inmediatamente después de las intervenciones musicales. Los pacientes aleatorizados al grupo de intervención musical tuvieron un descenso en la puntuación BPS, y por tanto menor dolor, al finalizar la sesión de música con auriculares; en el grupo control no se redujo la puntuación de forma significativa. Este hecho se mantuvo durante los tres días de estudio.

Los resultados obtenidos en el presente estudio durante los tres primeros días fueron una disminución de la presión arterial sistólica el segundo día sin cambios en la PAD de forma similar al estudio de Zolfaghari M. *et al.*[137] aunque no se dispone de datos más concretos en cuanto al momento que se produjo. A diferencia del estudio de Zolfaghari M. *et al.*[137] se encontró una disminución de la frecuencia cardiaca mantenida en el grupo de intervención que recibió las intervenciones musicales en directo desde el primer día. Respecto a las escalas conductuales de dolor no se empleó la misma escala, en el estudio de Yaghoubinia F *et al.*[121] utilizaron la escala BPS que no es equiparable a la escala ESCID empleada en este estudio. La puntuación de la escala ESCID disminuyó en el grupo A de intervención el segundo día de estudio a diferencia del estudio de Yaghoubinia F *et al.*[121] en el que la puntuación de la escala BPS se redujo los tres días de estudio de forma significativa. No se dispone de más datos que podrían ayudar a poder hacer una comparación como serían la administración concomitante de fármacos analgésicos y sedantes el nivel de sedación y la dosis de fármacos.

El estudio aleatorizado publicado por Khan SH *et al.*[138] en 2020 con el objeto de conocer el efecto de la una intervención musical con música personalizada sobre el delirio, incluyó 52 pacientes que se asignaron a 3 grupos que recibían mediante auriculares: música personalizada elegida por sus familiares, música relajante con un tempo de 60-80 lpm y un grupo control que escuchó audiolibros. Los criterios de inclusión fueron adultos ingresados en la UCI, que recibieron ventilación mecánica durante al menos 24 horas, pero no más de 48 horas. Los criterios de exclusión fueron los pacientes que tenían lesiones neurológicas, enfermedades neurológicas crónicas, deficiencias auditivas o visuales no corregidas, los intoxicados, abstinencia de alcohol o drogas, bajo nivel de conciencia tras un paro cardiaco, embarazadas y presos. El consentimiento fue firmado por un representante legal y cuando el paciente estuvo consciente se le solicitó de nuevo. Todos los pacientes recibieron dos sesiones de 1 hora cada día durante un máximo de 7 días, aunque se hubiera retirado la ventilación mecánica. Las características de los pacientes fueron una edad media de 57,4 años, 48% de varones, puntuación en la escala APACHE II de 21,7 puntos. Los motivos de ingreso de los pacientes incluidos fueron sepsis o shock séptico el 13,5%, insuficiencia

respiratoria aguda el 38,5%, cirugía o trauma el 27%, cardiológico el 7,7% y otros el 13,5%. La mediana de duración de la ventilación mecánica fue de un día en el grupo de música personalizada, tres días en el grupo de música relajante y dos días en el grupo de audiolibros. Se realizaron el 80% de las sesiones programada en los grupos de música, el porcentaje de sesiones en el grupo de audiolibros fue del 30% por rechazo de los pacientes. Además, realizaron un cuestionario a los tres meses del alta a 10 de los pacientes, la música fue agradable para el 80%, de una duración no demasiado larga, les gustó recibir dos sesiones diarias; preferían elegir su propia música, los auriculares les resultaron cómodos y el volumen les pareció adecuado, por último, el uso de audiolibros se consideró un motivo para retirarse del estudio. A destacar el aumento de frecuencia cardiaca y presión arterial diastólica en el grupo de música relajante que no se produjo en el resto de los grupos. El grupo de música relajante también tuvo una menor frecuencia y gravedad de delirio el día 7 medido con la escala CAM-ICU, aunque sin significación estadística. En cuanto a la sedación recibieron dosis medias más bajas de haloperidol, opioides, propofol y quetiapina los pacientes incluidos en el grupo de música relajante. No se ajustaron las variables fisiológicas con las dosis de vasopresores. La metodología del estudio previo y los criterios inclusión no permiten que sea comparable con el presente estudio.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo realizado con pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica invasiva hasta 28 día que han recibido una intervención musical en directo diaria, no se pueden correlacionar con otros trabajos publicados salvo de forma parcial.

Durante el periodo de estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sobre variables fisiológicas en diferentes momentos. Para analizarlo se establecen los días claves en los que se dibuja un patrón común en la muestra de estudio.

La media del número de días de estudio con intervención musical fue de 5,5 días, el periodo en el que hubo un mayor volumen de pacientes incluidos en cada grupo.

A partir del tercer día de estudio en el total de pacientes se incrementaron de forma progresiva la presión arterial, las dosis de noradrenalina fueron mayores, aumentó la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria. Respecto a los fármacos sedantes, a partir del día 3 disminuyó el uso de midazolam como fármaco de mayor vida media y se aumentó el uso de propofol como dato indirecto del momento de inicio de la retirada de la ventilación mecánica. Durante los primeros días el uso de clonidina y dexmedetomidina fue menor, aumentaron las dosis de clorazepato de los pacientes el día 3 y de haloperidol el día 4. El descenso de las dosis de midazolam, dexmedetomidina y cloruro mórfico fue significativamente mayor en los grupos de intervención los días 3 y 4 de estudio. El incremento de la puntuación en la escala RASS confirmó que en los días 3-4 de estudio se inició el despertar de los pacientes incluidos. El descenso de la

analgesia fue más progresivo, aunque con un patrón distinto entre los grupos y se correlacionó de un aumento de la puntuación de la escala ESCID. El pico de requerimientos de insulina también ocurrió durante los primeros días. Teniendo en cuenta lo referido previamente, en el conjunto de la muestra los resultados que destacan en cuanto a los efectos de las intervenciones musicales son un aumento de los requerimientos de fármacos vasoactivos de forma mantenida junto con un descenso de la presión arterial en el grupo de intervención el día 4. La disminución de la frecuencia respiratoria del grupo A fue menor el día 4 de forma significativa teniendo en cuenta que cuando se inicia el proceso de retirada de la ventilación mecánica las modalidades ventilatorias se modifican de modos controlado a asistidos y la frecuencia respiratoria es la que inicia el propio paciente. El grupo de intervención tuvo puntuaciones menores en las escalas RASS y ESCID.

Por tanto, las intervenciones musicales durante el primer proceso de retirada de ventilación mecánica favorecieron en el grupo intervención el descenso mayor de las perfusiones de sedación y analgesia, el descenso de la frecuencia respiratoria, el descenso de fármacos vasoactivos en mayor grado que en el grupo control; favoreciendo, un despertar más tranquilo y con menor dolor.

El efecto de las intervenciones musicales sobre la puntuación del BIS ya referida el primer día se mantuvo hasta el día 4, fundamentalmente en el grupo A; es conveniente señalar que el uso del BIS estaba indicado en los pacientes con relajación neuromuscular, por tanto, este grupo de pacientes recibían de forma concomitante sedación y analgesia en perfusión. Este incremento del BIS no supuso el hecho de que los pacientes estuvieran por encima del objetivo de sedación. Estos resultados parecen indicar que el inicio precoz de las intervenciones musicales tiene un mayor efecto a nivel electroencefalográfico frontal.

Los pacientes que permanecían en el estudio durante el periodo comprendido entre los días sexto al decimoquinto estaban en momentos de evolución de su enfermedad distintos sin poderse definir un patrón claro. Durante estos días la presión arterial y la frecuencia cardiaca del total de pacientes continuaron elevándose, las dosis de vasoactivos se mantuvieron estables, aumentaron progresivamente los pacientes con fármacos vasoactivos y aumentó la frecuencia respiratoria. Respecto al uso de fármacos se redujeron las dosis de midazolam, continuó aumentando el uso de propofol de vida media corta, amentó el uso de clonidina y dexmedetomidina, así como la dosis diaria y los bolos de clorazepato y haloperidol. La puntuación en la escala RASS aumentó. En cuanto a la sedación aumentó el uso de remifentanilo. La escala ESCID también aumentó.

En los grupos de intervención hubo una disminución significativa en la presión arterial sistólica y media de forma mantenida y acumulativa en ambos grupos de

intervención, la frecuencia cardiaca se redujo en el grupo A, también disminuyeron la dosis de noradrenalina y los fármacos vasoactivos a partir del día 9, a partir del día 11 hubo un descenso mantenido de la frecuencia respiratoria en el grupo B. La puntuación en la escala RASS disminuyó en el grupo A. Las dosis de remifentanilo se redujeron en ambos grupos a partir del día 9.

En este periodo del estudio se continuó el descenso de sedación y analgesia de manera que se aumentaron los fármacos de vida media más corta. Los principales efectos de las intervenciones musicales fueron un descenso mantenido y acumulado de la presión arterial y de la puntuación en la escala RASS.

A partir del decimoquinto día permanecían en el estudio el 20% del total de los pacientes incluidos, 19 del grupo A, 9 del grupo B y 18 del grupo control. En este momento los pacientes incluidos estaban en una fase más cronificada de su patología crítica por lo que no se pueden obtener conclusiones generales sobre efectos de las intervenciones musicales en vivo sin realizar un análisis por subgrupos teniendo en cuenta que el número de pacientes es menor. Persistió el descenso mantenido y acumulativo de la presión arterial hasta el día 20 especialmente de la PAS y una reducción de la frecuencia respiratoria no mantenida.

El grupo B que inició las intervenciones musicales en directo al tercer día del inicio de la ventilación mecánica invasiva tuvo un patrón en cuanto al uso de fármacos vasoactivos y antihipertensivos diferente, con un número de días libres de medicación que no tuvieron el resto de los grupos. El periodo de sedación en perfusión fue menor, aunque con mayor duración de la relajación neuromuscular. Destaca un mayor uso de los sedantes de vida corta respecto a los grupos A y C, un mayor número de días libres de midazolam. El uso de clonidina fue mayor en los primeros días. Todo ello conduce a que la escala RASS fuera de 0 que equivale a un paciente despierto y tranquilo a partir del día 7 mucho antes que los grupos A y C. Especialmente destaca en este grupo que se empleó con menor frecuencia el cloruro mórfico los primeros días y que los días libres de analgesia en perfusión fueron mayores, este hecho se correlaciona con una mayor puntuación en la escala ESCID en dicho grupo. Estos resultados se producen en el grupo que tenía menor gravedad inicial de acuerdo con las escalas pronósticas por ello los objetivos de sedación y el plan de sedación y analgesia fueron diferentes.

La influencia de la música sobre los ejes hormonales se ha utilizado para medir los efectos biológicos de las intervenciones musicales en los pacientes con ventilación mecánica invasiva.

La determinación de los niveles de cortisol y de hormona de crecimiento son una de las formas de conocer el nivel de estrés en los pacientes críticos. En el estudio realizado se confirma que la administración exógena de hidrocortisona y

metilprednisolona producen una elevación importante de los niveles de cortisol en todos los grupos de estudio, los niveles medios de los pacientes incluidos en el estudio estuvieron elevados los días 1, 3, 7 y 10 en los que se realizaron determinaciones basales y también tras 30 minutos de la intervención con música en directo. Su elevación fue del 2,6 a 5 veces superiores a los rangos de referencias de laboratorio, esta elevación es acorde a la literatura revisada.

Las determinaciones basales se realizaron a las 9 horas de la mañana en todos los pacientes, es importante señalar que el ritmo circadiano de liberación en pulsos se altera en los pacientes críticos. El descenso de cortisol es progresivo y se inicia una vez superada la fase aguda. Remmelts HHF *et al*.[139] realizaron en 2012 un estudio en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad hospitalizados que incluyó 270 pacientes, de los cuales 26 ingresaron en UCI. Se realizaron mediciones seriadas de cortisol los días 1, 2, 4 y a los 30 días. Excluyeron a los pacientes inmunodeprimidos, con tratamiento corticoesteroideo crónico y los que ingresaron de forma inmediata en la UCI. La primera determinación de cortisol la realizaron al ingreso sin tener en cuenta la hora, en el análisis estadístico no encontraron asociación entre el nivel de cortisol y la hora del día. En este estudio la persistencia de niveles altos de cortisol a lo largo del curso de la neumonía se asoció con un resultado clínico adverso[139].

Se han realizado varios estudios que incluyen en su diseño mediciones de cortisol basal y posterior a una intervención musical en pacientes con ventilación mecánica.

En 2007 Chlan LL *et al.*[140] realizaron un estudio piloto en el que se incluyeron 10 pacientes con una edad media de 65 años, 60% varones, con un periodo previo medio de 15 días de ventilación mecánica. Los diagnósticos de ingreso incluyeron 5 pacientes con neumonía, 2 con fracaso respiratorio, 1 por taquicardia ventricular, 1 por disnea y 1 por isquemia intestinal. La intervención que realizaron en los pacientes con intervención fue la escucha mediante auriculares de 60 minutos de música que cada paciente seleccionó entre varios géneros, todos eligieron música clásica. El grupo control permanecía en reposo durante 60 minutos. Registraron cada 15 minutos la frecuencia cardiaca y niveles séricos de ACTH, cortisol, epinefrina, norepinefrina. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia respiratoria ni en los biomarcadores[140].

El estudio aleatorio cruzado de Beaulieu-Boire G *et al.*[124] ya descrito publicó una reducción del cortisol sérico tras la escucha de 1 hora de música con auriculares los días 1 y 3 tras la inclusión con una reducción de 3,08 ± 1,41 µg/dL (-85 ± 39 mmol/L) respecto al grupo control que aumentó 0,18 ± 0,87 µg/dL (5 ± 24 mmol/L).

En 2017 el estudio aleatorizado realizado por Lee CH *et al*.[141] evaluó el nivel de ansiedad de los pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica utilizando la medición de cortisol. Incluyeron 85 pacientes con los siguientes criterios: 18-85 años, capacidad para comprender y comunicarse en chino mandarín; taiwanés (Min del sur) o ambos, conciencia y claridad mental; habilidad para comunicarse usando gestos

corporales, escritura o ambos; e ingreso en la UCI durante 24 h. Los criterios de exclusión fueron problemas de audición, una lesión craneal que impidiera el uso de auriculares, el uso de restricciones físicas, alcoholismo, enfermedades infecciosas, inestabilidad hemodinámica, tratamiento con analgésico o sedante intravenoso continuo, y tratamiento con cortisol. Realizaron una única intervención musical mediante escucha durante 30 minutos de música lenta de 60-80 lpm según las preferencias del paciente estando en reposo a las 4 p.m., en el grupo control se utilizaron auriculares sin música. Las características de muestra fue una edad media de 59 años, 43,5% varones, el tiempo de ventilación mecánica previo fue de 1 a 6 días con una media de 2,5 días. Los resultados de las variables fisiológicas PAS, FC, y la escala visual analógica y la escala STAI, se redujeron de forma significativa, no hubo diferencias en la PAD y el cortisol. Los niveles de cortisol basal medios de la muestra fueron de 8,21µg/L el grupo con música y 8,46µg/L el grupo control.

Tampoco hubo diferencias en los niveles de cortisol tras la intervención musical en el estudio de Conrad C *et al.*[91] ya descrito.

En este trabajo hubo una elevación del cortisol tras la intervención musical en directo el primer día en ambos grupos de intervención, que fue mayor en el grupo A, a diferencia de los trabajos publicados previamente que registraron niveles de cortisol estables o una reducción tras la intervención. Se produjo una reducción del cortisol en los grupos de intervención en los días 7 del grupo A y los días 3 y 7 del grupo B. Los cambios en el cortisol fueron menores en el grupo C de control todos los días que se determinó el cortisol.

El grupo A que recibió la intervención musical en directo de forma precoz hubo un aumento durante los días 1 (+2,21 µg/dL) y 3 (+ 8,32 µg/dL). Teniendo en cuenta el uso de los corticoides en cada grupo y día de estudio hubo un mayor uso de corticoides en los grupos A y B los días 1 y 3, a pesar de ello el incremento fue mayor en el grupo A. La gravedad de los pacientes incluidos en los grupos A y C también fue mayor respecto a B.

En el grupo B se produjo un descenso intermedio de 1,7 µg/dL los días 3 y 7 de estudio que fue mayor que el del grupo control (día 3 -0,87 µg/dL).

El día 10 los niveles de cortisol tras la intervención musical en directo fueron similares en los grupos A y B. Estos resultados son consistentes con el estudio de Chlan Ll *et al.*[140].

Los niveles de la hormona de crecimiento durante las primeras horas o días después de una agresión aguda se alteran con un aumento de la frecuencia de los pulsos y se mantienen en niveles elevados. Durante la enfermedad crítica prolongada la liberación pulsátil de GH se suprime, y los niveles de GH permanecen elevados en menor grado que en la fase aguda[103]. En el estudio realizado los niveles de GH basales mayores se registraron el día 1 en el grupo control respecto a los días siguientes.

El efecto de la intervención musical sobre los niveles de hormona de crecimiento se basa en el estudio de Conrad C *et al.*[91] incluido en el metaanálisis de BradtJ *et al.*[116]. Se observó una elevación de los niveles de GH en el grupo de música tras la suspensión del propofol respecto a los controles. Incluyeron 10 pacientes posoperados que recibieron una intervención musical. Los niveles séricos de la hormona del crecimiento permanecieron sin cambios en los controles (5,98 ± 1,74 ng/mL antes de la terapia, 4,36 ± 1,57 ng/mL después de la terapia, $p < 0,05$), aumentaron significativamente después de la música en un 60 % (*p 0,05*).

Los niveles de la hormona de crecimiento en el estudio permanecieron en el rango de la normalidad, aunque fueron mayores el primer y tercer día de estudio coincidiendo con la fase más aguda de la enfermedad crítica. El grupo A con un inicio precoz de la intervención con música en directo tuvo un incremento de los niveles de hormona de crecimiento el tercer día de estudio. En el grupo B el mayor ascenso se produjo el primer día y en menor medida los días tercero, séptimo y décimo. El grupo control también tuvo un ascenso de los niveles el primer día de estudio. La elevación de la hormona de crecimiento que se produjo el primer día en los grupos de estudio difiere de los resultados obtenidos por Conrad C *et al.*[91] . En el presente trabajo se produjo en el grupo de estudio, el tercer día de ventilación mecánica, la elevación de la hormona del crecimiento del grupo control fue menor que la del grupo B. A destacar la elevación tras la intervención musical del grupo B respecto al grupo A, que solo se produjo el tercer día. La diferencia entre los grupos se podría relacionar con la mayor gravedad de grupo A, aunque las complicaciones durante el ingreso fueron más frecuentes en el grupo B.

No hubo variaciones en los niveles de hormona de crecimiento en las determinaciones basales y a los 30 minutos en el grupo control los días tercero y séptimo, en cambio el décimo día descendió a los 30 minutos.

La respuesta metabólica a la agresión se caracteriza por fiebre, glucogenólisis, resistencia la insulina, catabolismo de grasas y degradación de proteínas. En una revisión de los efectos de la música realizada por Nelson A *et al.*[39] en el año 2008 propusieron el mecanismo por el que la música puede modular la respuesta hipermetabólica a la lesión. De acuerdo con su propuesta, la música produce una disminución de las catecolaminas, el glucagón y el cortisol, que reducen en un paso posterior la resistencia la insulina, la gluconeogénesis y la lipolisis que conducen a un descenso de la glucemia. Basándonos en este mecanismo propuesto, en el estudio se registraron las calorías aportadas y las necesidades de insulina cada día. No se observaron diferencias entre los grupos de intervención y control en los requerimientos de insulina para poder asociarlo con el efecto de las intervenciones musicales. La evolución de las calorías aportadas fue acorde con las recomendaciones de nutrición artificial en las que el aporte energético es progresivo durante los primeros 4 días. Las necesidades de insulina fueron elevadas con un pico el segundo día de estudio, descendieron progresivamente a partir de los 10 días

sin decremento de las calorías al reducirse la respuesta hipermetabólica a lo largo de la evolución de la patología crítica. No existen estudios aleatorizados que evalúen el efecto de una intervención musical sobre los requerimientos de insulina como efecto indirecto de la resistencia a la insulina.

Previo al inicio del estudio se realizaron sesiones informativas a todo el personal en varias reuniones y hubo presencia de los músicos realizando micro conciertos antes de comenzar el estudio para intentar detectar los problemas y mejoras previsibles durante el periodo de estudio. En esta fase inicial la percepción mediante entrevistas fue favorable a la incorporación de la música en directo a la asistencia diaria.

Los resultados de la encuesta que se realizó tras 16 meses del inicio del estudio representaron la opinión expuesta de forma anónima de una importante representación del personal que trabaja en la UCI que se corresponde con la participación en el estudio. De acuerdo con el número de pacientes incluidos por unidad: la UCI Polivalente incluyó al 51,08 % de los pacientes y respondió 79 cuestionarios que representan el 44,98% del total; la UCITE incluyó al 25,97% de los pacientes y respondió a 37 que son el 21,02% del total; y la MICA que aportó el 22,94% de los pacientes respondió 52 cuestionarios (29,55% del total).

Las sesiones de música en directo se realizaron por la mañana tras la información a las familias y durante la visita. La mayor parte de los cuestionarios los respondió el personal en turno de mañana, es importante destacar que el personal de enfermería en su mayoría tiene turnos rotatorios por lo que las opiniones pertenecían a profesionales que tuvieron experiencia con las intervenciones musicales en su trabajo.

La distribución por edad y sexo se correspondió con las características del personal que trabajaba en el periodo de estudio en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario 12 de Octubre. En cuanto a las categorías destaca que el porcentaje de médicos que respondieron fue un porcentaje menor respecto al personal de enfermería, esto se atribuyó a la disponibilidad de los médicos en turno de mañana.

Al agrupar las respuestas referidas a la opinión de los profesionales sobre el efecto de las intervenciones musicales en vivo en su trabajo serían las siguientes:

Al 67,61% les gustó que se hiciera una intervención musical en vivo en la UCI. Al 55,11% la música en directo le ayudaba a encontrarse mejor en su lugar de trabajo durante o tras escucharla, sin embargo, en el 53,98% de los profesionales necesitaban sentirse con ánimo para que la música resultase placentera.

El 40,9% de los profesionales opinaron que la sonoridad (tipo de sonido) de los instrumentos utilizados no era adecuada, el 70,23% consideraban que la intervención musical en directo interrumpía su trabajo como personal sanitario en incluso hasta en el 71,03% creían que la intervención musical en directo le distraía de su trabajo.

A pesar de estas respuestas, curiosamente en el 68,75% opinaron que el tipo de música que se ofrecía era adecuado y el 57,96% estaban de acuerdo de forma global con respecto a que la música en directo ayuda a que la estancia en la UCI sea más amena.

Desde el punto de vista de eficacia clínica el 51,13% de los profesionales estuvieron de acuerdo que la implantación de la intervención musical en directo se puede considerar como terapia complementaria a los protocolos médicos.

Si se agrupan las respuestas referidas a la opinión de los profesionales sobre el efecto de la intervención musical en vivo en los pacientes serían las siguientes:

El 73,86% creía que a los pacientes les gusta que se haga intervención musical en directo en el hospital y en el 71,59% consideraba que la música en directo ayuda a los pacientes a encontrarse mejor durante o tras escucharla.

Si se agrupan las respuestas referidas a la opinión de los profesionales sobre el efecto de la intervención musical en vivo en los familiares de los pacientes serían las siguientes:

El 74,43% creía que a los familiares de los pacientes les gusta que se haga intervención musical en directo en la UCI y el 69,32% consideraba que la música en directo ayuda a los familiares a encontrarse mejor durante o tras escucharla.

Para el 88,07% de los profesionales que respondieron el cuestionario la actitud y comportamiento de los músicos fueron adecuados.

De acuerdo con estas respuestas, las principales barreras a la implantación fueron el estado de ánimo del profesional, las posibles distracciones e interrupciones en el trabajo y la resistencia al cambio. A pesar de ello la percepción del impacto de la intervención musical en directo sobre el paciente y su familia fue positiva.

Los resultados del cuestionario una vez iniciado el estudio no son coincidentes con la satisfacción inicial. Estos resultados reflejan una dificultad para la implantación de intervención musical a medio y largo plazo. La evidencia publicada respecto a la implementación de cambios en el cuidado de los pacientes es congruente con este hecho. Los cambios requieren que se realicen estrategias integrales a distintos niveles (profesional, equipo, hospital) adaptadas al entorno concreto. Es fundamental que los planes de cambios se basen en la evidencia y en la detección de los aspectos facilitadores y las barreras en cada caso. A pesar de ello la evidencia muestra que ninguno de los enfoques para conseguir un cambio en la práctica es superior a todos los cambios en todas las situaciones. Ello nos obliga a realizar un análisis continuo de las barreras y la individualización de las medidas para conseguir los cambios.[109,142,143]

Durante el estudio se utilizaron medidas facilitadoras para su implementación: se difundió al equipo multidisciplinario que trabajaba en la UCI, en cada unidad se identificaron dos personas encargadas del estudio que coordinaban y estaban a

disposición del equipo, el quipo conocía los pacientes incluidos para poder planificar la asistencia y los procedimientos.[144]

En la revisión elaborada por Hetland B *et al.* en 2015[144] sobre la influencia de la música durante la ventilación mecánica y el proceso de retirada de la misma, se incluyó además la revisión de la evaluación del personal de enfermería. En 2005 Stubbs T *et al*.[1451] publicaron un artículo en el que se describía la percepción de las enfermeras sobre los beneficios de la intervención musical con auriculares durante la enfermedad crítica en una UCI en la que los pacientes habían recibido musicoterapia en dos ocasiones durante 30 minutos cada día. Para ello realizaron entrevistas no estructuradas Se realizaron entrevistas no estructuradas a cuatro enfermeras que consideraron la musicoterapia una medida útil para ayudar para desconectar a los pacientes del respirador sin expresar desventajas.

El estudio realizado por Chlan Ll *et al.*[125] en 2013 incluyó 373 pacientes que fueron aleatorizados a tres grupos: música con auriculares dirigida por el paciente; uso autoiniciado de auriculares para reducir el ruido y atención habitual. Las enfermeras que atendían a los pacientes tenían una mediana de 5,9 años (rango de 0,25 a 44 años) de experiencia en la UCI. Los investigadores solicitaron una evaluación a las enfermeras acerca la actividad de los turnos en la habitación del paciente, el 21% de las enfermeras dijo que era tranquila, el 49% dijo que estaba a un ritmo habitual, el 24% dijo que estaba ocupada, el 6% dijo que estaba muy ocupada o agitada.

Es fundamental conocer las actitudes del personal que trabaja en contacto con los pacientes ingresados en la UCI acerca de las intervenciones musicales en vivo. Existen escasas publicaciones que incluyan la percepción de los profesionales y la comparación con los resultados de este estudio es difícil ya que los estudios previos se referían a pacientes con auriculares que permitían que solo el paciente escuchase la música y no era percibida por el personal sanitario. En el caso del presente estudio la música se escuchaba por el paciente incluido y las personas circundantes por lo que el efecto de la música no se limitaba al paciente. En el artículo publicado por Moris y Linus[146] en 2012 realizaron una revisión sistemática del uso de la música en el quirófano para reducir la ansiedad de los pacientes, hacían mención del efecto producido en el personal sanitario que participa en la intervención. Describieron que la música reducía la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el esfuerzo muscular de los cirujanos y, al mismo tiempo, aumentaba la precisión de las tareas quirúrgicas, especialmente cuando tocaban instrumentos musicales previamente. El efecto sobre los anestesiólogos fue diferente, consideraban que la música se asocia con dificultades para comunicarse y ofrecer un nivel estable de sedación. Recomendaron el uso de la música clásica como la más apropiada en el quirófano.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron muy amplios, la condición principal fue la previsión de ventilación mecánica durante al menos 48 horas y de supervivencia

en el mismo periodo. No se excluyeron los pacientes por patologías, fármacos administrados como los corticoides, fármacos vasoactivos, ni sedantes, analgésicos o relajantes musculares. Se realizaron mediciones de las variables fisiológicas, tipo y dosis de fármacos escalas clínicas y niveles de hormonas que incluyeron los requerimientos de insulina. Esta decisión práctica puede facilitar que los resultados descritos puedan compararse con mayor facilidad con los estudios futuros.

A pesar de las limitaciones de los resultados, este estudio tiene implicaciones importantes para futuras investigaciones y confirma la incorporación de las intervenciones musicales en directo como medida no farmacológica para reducir la ansiedad, el dolor y el delirio en los pacientes con ventilación mecánica en la UCI.

Actualmente no existen un consenso en cuales deben ser las características de las intervenciones musicales salvo el tempo de la música: no está establecido el estilo de música, la forma de administración mediante música grabada con auriculares o en vivo, quién debe realizar la selección musical (un musicoterapeuta, el investigador, el paciente o sus familiares), la frecuencia, horario y la duración de las sesiones.

La incorporación de la música en directo a la asistencia en los Servicios de Medicina Intensiva es una medida no farmacológica para el tratamiento de los pacientes además de una herramienta facilitadora para la humanización y asegurar el cuidado de los familiares y también de los profesionales que los tratan.

Lamentablemente este estudio se interrumpió bruscamente tras la inclusión del último de los pacientes el día 28 de febrero de 2020. El día 6 de marzo de 2020 ingresó el primer paciente con infección por COVID-19 en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital 12 de Octubre.

Como reflexión final después de analizar los resultados obtenidos en el estudio realizado se puede decir que:

- *La incorporación de la música en directo a la asistencia diaria en los Servicios de Medicina Intensiva es una medida no farmacológica para incluir en el arsenal terapéutico de la ansiedad y el dolor, contribuyendo a la humanización de la asistencia sanitaria de los pacientes, de las familias y personal sanitario.*
- *Es el primer estudio aleatorizado que incluye la aplicación de música en directo en pacientes con ventilación mecánica y sedación profunda de forma diaria durante un periodo tan prolongado.*
- *Los criterios de inclusión en el estudio fueron muy amplios sin exclusión por diagnósticos y con un registro extenso de variables relacionadas con la ansiedad y el dolor. Este diseño puede convertirse en un hito para estudios futuros.*
- *El registro de variables relacionadas con la ansiedad, el dolor y el delirio incluyendo escalas clínicas, constantes fisiológicas, determinación de hormonas, fármacos vasoactivos, antihipertensivos, sedantes y analgésicos, así como la valoración de*

la evolución posterior mediante escalas de calidad de vida al alta hospitalaria y la mortalidad ponen en valor la metodología del estudio.

- *El inicio precoz de las intervenciones musicales en directo tiene un mayor efecto y favorecen un despertar más tranquilo y con menor dolor durante el primer proceso de retirada de ventilación mecánica.*
- *A pesar de ser conscientes todos los profesionales al cuidado del paciente crítico del beneficio que conlleva las intervenciones musicales en directo tanto para los pacientes, familiares y profesionales, al reducir los niveles de estrés, mejorar el estado de ánimo y disminuir la percepción del dolor, todavía es necesario trabajar de manera multidisciplinar para fomentar el espíritu de cultura musical como tratamiento en UCI.*
- *La interrupción del proyecto por la pandemia producida por la infección por SARS-CoV-2 no permitió alcanzar un tamaño muestral mayor como hubiera gustado al equipo investigador.*

6. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio es el primero de los publicados hasta la fecha en el que se evalúa el efecto de la intervención musical en directo en un grupo de pacientes críticos tratados con ventilación mecánica, durante un periodo de estudio de 28 días.

El número de pacientes incluidos es el mayor de los estudios de similares características publicados hasta la fecha.

El amplio número de variables analizadas en el estudio puede facilitar la comparación de los resultados con futuros estudios.

La experiencia acumulada durante el estudio puede servir de base para la incorporación de las intervenciones musicales en directo en la práctica clínica.

La integración de músicos en la UCI, formando parte de la actividad diaria, es un modelo de tratamiento no farmacológico para pacientes críticos acorde con las recomendaciones de la OMS.

La identificación de las barreras en la incorporación de las intervenciones musicales en la UCI sirve para plantear áreas de mejora que contribuyan a consolidar esta terapia como herramienta de trabajo.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio que se ha realizado en un solo centro hospitalario de alta complejidad de tercer nivel, por lo que los resultados obtenidos deben tomarse con cautela a la hora de extrapolarlo a otros centros hospitalarios de diferente complejidad.

En la aplicación de la intervención musical no se ha restringido como criterio de exclusión los pacientes que ingresaron por causa neurológica, los pacientes con discapacidad auditiva ni los ingresos por intoxicaciones. Esta amplia variedad de diagnósticos puede limitar el efecto de la intervención musical que se podría reducir mediante el análisis de subgrupos.

Es difícil llegar a conclusiones generalizables ante la escasa cantidad de estudios similares en su diseño. Los diseños de intervención musical publicados solo comparten algunas características comunes con un pequeño número de pacientes incluidos.

Dado el diseño del estudio con música en directo, no fue posible el enmascaramiento en la recogida de los datos durante las intervenciones.

Se utilizó como grupo control la atención habitual, la arquitectura abierta de la mayor parte de las camas del Servicio de Medicina Intensiva dificultó que se pudiera reducir el ruido ambiental pudiendo ocurrir que se haya sobreestimado el efecto de las intervenciones musicales.

La estructura arquitectónica del Servicio de Medicina Intensiva no ha permitido realizar paralelamente el grupo control sin intervención musical.

El estudio fue interrumpido por el inicio de la Pandemia producida por SARS-CoV2 que impidió terminar el reclutamiento de pacientes especialmente del grupo control.

8. CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este trabajo declara no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de esta memoria para optar al grado de Doctor.

9. CONCLUSIONES

1. La incorporación de la música, en directo, a la asistencia sanitaria es una medida no farmacológica que ayuda a optimizar el tratamiento de la ansiedad y el dolor en los pacientes críticos tratados con ventilación mecánica.

2. En las primeras 24 horas, la intervención musical en directo produjo un efecto beneficioso sobre las variables fisiológicas analizadas y una reducción del nivel de cortisol.

3. La precocidad en el inicio de la intervención musical en directo demostró un mayor efecto beneficioso en la actividad cerebral.

4. Los principales efectos de las intervenciones musicales en directo a partir de sexto día fueron una disminución mantenida de la presión arterial y de la puntuación de la escala RASS.

5. La cinética de la hormona de crecimiento demostró un aumento de sus valores tras la intervención musical en directo.

6. La interpretación musical en directo fue percibida como una intervención positiva por la mayoría de los profesionales sanitarios, el propio paciente y sus allegados.

7. La incorporación de la intervención musical en directo en las UCI contribuye a fomentar la humanización de la asistencia sanitaria de los pacientes, de las familias y del personal sanitario.

8. La incorporación de la intervención musical en directo en el ámbito de los Servicios de Medicina Intensiva no solo ofrece consuelo y alivio emocional, sino que puede jugar un importante papel en la mejora de la salud física y mental de los pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Simon HB. Music as medicine. Am J Med. febrero de 2015;128 (2): 208- 210.
2. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española»- Edición del Tricentenario. [citado 17 de noviembre de 2024]. músico, música | Diccionario de la lengua española. Disponible en: https://dle.rae.es/músico
3. Spintge R, Droh R. Musik-Medizin: physiologische Grundlagen und praktische Anwendungen. En 1992 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/Musik-Medizin-%3A-physiologische-Grundlagen-und-Spintge-Droh/456b65bd5b5dcff26b43e1603f7d16b2c8c4166d
4. Demarin V, Bedeković MR, Puretić MB, Pašić MB. Arts, Brain and Cognition. Psychiatr Danub. diciembre de 2016;28 (4): 343- 348.
5. Toro MB de. Fundamentos de musicoterapia. Morata; 2000. 400 p.
6. Conrad C. Music for healing: from magic to medicine. Lancet Lond Engl. 11 de diciembre de 2010; 376 (9757): 1980- 1981.
7. Palacios Sanz JI. El concepto de Musicoterapia a través de la Historia. RIFOP Rev Interuniv Form Profr Contin Antig Rev Esc Norm. 2001; (42): 19- 31.
8. Hernández LAM. Terapias artístico creativas [Internet]. Amarú; 2011 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=459793
9. Bayley J. IFPI. 2022 [citado 17 de noviembre de 2024]. IFPI releases Engaging with Music 2022 Report. Disponible en: https://www.ifpi.org/ifpi-releases-engaging-with-music-2022-report/
10. Gasenzer, E R, and E A M Neugebauer. “Die Beziehung von Musik und Medizin in Geschichte und Gegenwart” [The relations between music and medicine in history and present]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* vol. 136,51-52 (2011): 2644-51. doi:10.1055/s-0031-1292878
11. Gil-Carcedo García LM, Vallejo Valdezate LÁ. El oído externo [Internet]. Ergon; 2001 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=864581
12. Riedy SM, Smith MG, Rocha S, Basner M. Noise as a sleep aid: A systematic review. Sleep Med Rev. febrero de 2021; 55: 101385.
13. Batlle ES, Scherdel EP, Estupiñá AB. Tratado de audiología. Elsevier España; 2013. 633 p.
14. Butler BE, Lomber SG. Functional and structural changes throughout the auditory system following congenital and early-onset deafness: implications for hearing restoration. Front Syst Neurosci. 26 de noviembre de 2013; 7: 92.
15. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier España; 2016. 1171 p.
16. Stewart L, von Kriegstein K, Warren JD, Griffiths TD. Music and the brain: disorders of musical listening. Brain J Neurol. octubre de 2006; 129 (Pt 10): 2533- 2553.
17. Rauscher FH, Shaw GL, Ky KN. Listening to Mozart enhances spatial-temporal reasoning: towarDE a neurophysiological basis. Neurosci Lett. 6 de febrero de 1995; 185 (1): 44- 47.
18. Castro del Pozo S de, Pérez Arellano JL. Manual de Patología General. [Internet]. Elsevier España; 2019 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=773334

19. Cruz AC, Guíseris JR. Tratado de medicina intensiva. Elsevier Health Sciences; 2016. 1432 p.

20. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. 1 de mayo de 1998; 840: 33- 44.

21. Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. Compr Physiol. 12 de diciembre de 2017; 8 (1): 283- 298.

22. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. julio de 1996; 22 (7): 707- 710.

23. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 10 de octubre de 2001; 286 (14): 1754- 1758.

24. García de Lorenzo A, Mateos, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas. Med Intensiva. 1 de enero de 2000; 24 (8): 361- 370.

25. Koeppen BM, Stanton BA. Berne y Levy. Fisiología. Elsevier Health Sciences; 2018. 880 p.

26. Kapit W, Meisami E, Macey RI. Fisiología: libro de trabajo [Internet]. Ariel España; 2004 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=27024

27. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med. 20 de febrero de 2003; 348 (8): 727- 734.

28. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. diciembre de 2001; 15 (4): 495- 511.

29. Pawlikowski M, Stepien H, Komorowski J. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the immune system. Neuroimmunomodulation. 1994; 1 (3): 149- 152.

30. Weigent DA, Blalock JE. Associations between the neuroendocrine and immune systems. J Leukoc Biol. agosto de 1995; 58 (2): 137- 150.

31. Spangelo BL, Gorospe WC. Role of the cytokines in the neuroendocrine-immune system axis. Front Neuroendocrinol. enero de 1995; 16 (1): 1- 22.

32. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. J Clin Endocrinol Metab. junio de 1998; 83 (6): 1827- 1834.

33. Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. Immune dysregulation and chronic stress among older adults: a review. Neuroimmunomodulation. 2008; 15 (4- 6): 251- 259.

34. Widmer IE, Puder JJ, König C, Pargger H, Zerkowski HR, Girard J, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2005; 90 (8): 4579- 4586.

35. Mohler JL, Michael KA, Freedman AM, Griffen WO, McRoberts JW. The serum and urinary cortisol response to operative trauma. Surg Gynecol Obstet. noviembre de 1985; 161 (5): 445- 449.

36. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, BearDEley D, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med. julio de 1987; 147 (7): 1273- 1278.

37. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA. 23 de febrero de 2000; 283 (8): 1038- 1045.

38. Stephanou A, Knight RA, Lightman SL. Production of a growth hormone-releasing hormone-like peptide and its mRNA by human lymphocytes. Neuroendocrinology. junio de 1991; 53 (6): 628- 633.

39. Nelson A, Hartl W, Jauch KW, Fricchione GL, Benson H, Warshaw AL, et al. The impact of music on hypermetabolism in critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. noviembre de 2008; 11 (6): 790-794.

40. Fancourt D, Finn S. What is the evidence on the role of the arts in improving health and well-being? A scoping review [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019 [citado 19 de noviembre de 2024]. (WHO Health Evidence Network Synthesis Reports). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553773/

41. La musicoterapia: análisis de definiciones, caracterización de su campo de especificidad | Cuadernos Interamericanos de Investigación en Educación Musical [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.revistas.unam.mx/index.php/cem/article/view/7316

42. Sacks O. The power of music. Brain J Neurol. octubre de 2006; 129 (Pt 10): 2528 – 2532.

43. Bartlett D, Kaufman D, Smeltekop R. The effects of music listening and perceived sensory experiences on the immune system as measured by interleukin-1 and cortisol. J Music Ther. 1993; 30 (4): 194- 209.

44. Trost W, Trevor C, Fernandez N, Steiner F, Frühholz S. Live music stimulates the affective brain and emotionally entrains listeners in real time. Proc Natl Acad Sci U S A. 5 de marzo de 2024; 121 (10): e2316306121.

45. Fancourt D, Ockelford A, Belai A. The psychoneuroimmunological effects of music: a systematic review and a new model. Brain Behav Immun. febrero de 2014; 36: 15- 26.

46. Chanda ML, Levitin DJ. The neurochemistry of music. TrenDE Cogn Sci. abril de 2013; 17 (4): 179- 193.

47. Rauscher FH, Shaw GL, Ky KN. Music and spatial task performance. Nature. 14 de octubre de 1993; 365 (6447): 611.

48. Hughes JR, Fino JJ. The Mozart effect: distinctive aspects of the music--a clue to brain coding? Clin EEG Electroencephalogr. abril de 2000; 31 (2): 94- 103.

49. Pietschnig J, Voracek M, Forman AK. Mozart effect-Shmozart effect: a meta-analylis. Intelligence. 2010; 38: 314 - 23. - Search Results. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pietschnig+J%2C+Voracek+M%2C+Forman+AK.+Mozart+effect-Shmozart+effect%3A+a+meta-analylis.+Intelligence.+2010%3B+38%3A+314+-+23.+&filter=pubt.review

50. T Zaatar M, Alhakim K, Enayeh M, Tamer R. The transformative power of music: Insights into neuroplasticity, health, and disease. Brain Behav Immun- Health. febrero de 2024; 35: 100716.

51. Griffiths TD, Uppenkamp S, Johnsrude I, Josephs O, Patterson RD. Encoding of the temporal regularity of sound in the human brainstem. Nat Neurosci. junio de 2001; 4 (6): 633- 637.

52. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, Verberne AJ, Riley TA. Central respiratory control of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. Am J Physiol. junio de 1993; 264 (6 Pt 2): R1035- 1044.

53. HE, Giuliano R. Cardiovascular control by cholinergic mechanisms in the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1982; 22: 341- 381.

54. Hurley RA, Flashman LA, Chow TW, Taber KH. The brainstem: anatomy, assessment, and clinical syndromes. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2010; 22 (1): iv, 1- 7.

55. Iwanaga M, Ikeda M, Iwaki T. The Effects of Repetitive Exposure to Music on Subjective and Physiological Responses. J Music Ther. 1 de octubre de 1996; 33 (3): 219- 230.

56. Koelsch S, Jäncke L. Music and the heart. Eur Heart J. 21 de noviembre de 2015; 36 (44): 3043- 3049.

57. Iwanaga M, Kobayashi A, Kawasaki C. Heart rate variability with repetitive exposure to music. Biol Psychol. septiembre de 2005; 70 (1): 61- 66.

58. Kulinski J, Ofori EK, Visotcky A, Smith A, Sparapani R, Fleg JL. Effects of music on the cardiovascular system. TrenDE Cardiovasc Med. agosto de 2022; 32 (6): 390-398.

59. Amaral MAS do, Neto MG, Queiroz JG de, Martins-Filho PRS, Saquetto MB, Carvalho VO. Effect of music therapy on blood pressure of individuals with hypertension: A systematic review and Meta-analysis. Int J Cardiol. 1 de julio de 2016; 214: 461- 464.

60. Kunikullaya KU, Goturu J, Muradi V, Hukkeri PA, Kunnavil R, Doreswamy V, et al. Music versus lifestyle on the autonomic nervous system of prehypertensives and hypertensives--a randomized control trial. Complement Ther Med. octubre de 2015; 23 (5): 733-740.

61. Mir IA, Chowdhury M, Islam RM, Ling GY, Chowdhury AABM, Hasan ZM, et al. Relaxing music reduces blood pressure and heart rate among pre-hypertensive young adults: A randomized control trial. J Clin Hypertens. 21 de diciembre de 2020; 23 (2): 317.

62. Namdar H, Sadeghi MT, Sabourimoghaddam H, Sadeghi B, Ezzati D. Effects of Music on Cardiovascular Responses in Men with Essential Hypertension Compared with Healthy Men Based on Introversion and Extraversion. J Cardiovasc Thorac Res. 30 de septiembre de 2014; 6 (3): 185.

63. Trappe HJ, Voit G. The Cardiovascular Effect of Musical Genres: A Randomized Controlled Study on the Effect of Compositions by W. A. Mozart, J. Strauss, and ABBA. Dtsch Ärztebl Int. 20 de mayo de 2016; 113 (20): 347.

64. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. Proc Natl Acad Sci U S A. 25 de septiembre de 2001; 98 (20): 11818 - 11823.

65. Brown S, Martinez MJ, Parsons LM. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. Neuroreport. 15 de septiembre de 2004; 15 (13): 2033- 2037.

66. Menon V, Levitin DJ. The rewarDE of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. NeuroImage. 15 de octubre de 2005; 28 (1): 175- 184.

67. Koelsch S, Fritz T, V Cramon DY, Müller K, Friederici AD. Investigating emotion with music: an fMRI study. Hum Brain Mapp. marzo de 2006; 27 (3): 239- 250.

68. Dobek CE, Beynon ME, Bosma RL, Stroman PW. Music modulation of pain perception and pain-related activity in the brain, brain stem, and spinal cord: a functional magnetic resonance imaging study. J Pain. octubre de 2014; 15 (10): 1057- 1068.

69. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. Nat Neurosci. febrero de 2011; 14 (2): 257- 262.

70. Peciña S, Berridge KC. Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplify cue-triggered «wanting» for reward: entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. Eur J Neurosci. mayo de 2013;37(9):1529-40.

71. Stefano GB, Zhu W, Cadet P, Salamon E, Mantione KJ. Music alters constitutively expressed opiate and cytokine processes in listeners. Med Sci Monit. 3 de junio de 2004; 10 (6): MS18- 27.

72. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. Music for pain relief. Cochrane Database Syst Rev. 19 de abril de 2006; (2): CD004843.

73. Hole J, Hirsch M, Ball E, MeaDE C. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 24 de octubre de 2015; 386 (10004): 1659- 1671.

74. Evans C, RicharDEon PH. Improved recovery and reduced postoperative stay after therapeutic suggestions during general anaesthesia. Lancet Lond Engl. 27 de agosto de 1988; 2 (8609): 491- 493.

75. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española»- Edición del Tricentenario. [citado 17 de noviembre de 2024]. ansiedad | Diccionario de la lengua española. Disponible en: *https://dle.rae.es/ansiedad*

76. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. J Nerv Ment Dis. septiembre de 2013; 201 (9): 727- 729.

77. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources | GHDx [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: *https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019*

78. Skapinakis P. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. En: Michalos AC, editor. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research [Internet]. Dordrecht: Springer NetherlanDE; 2014 [citado 16 de noviembre de 2024]. p. 6261-4. Disponible en: *https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2825*

79. Knight WE, Rickard PhD NS. Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females. J Music Ther. 2001; 38 (4): 254- 272.

80. Nilsson U. The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review. AORN J. abril de 2008; 87 (4): 780- 807.

81. Pittman S, Kridli S. Music intervention and preoperative anxiety: an integrative review. Int Nurs Rev. junio de 2011; 58 (2): 157- 163.

82. Bradt J, Dileo C. Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 15 de abril de 2009; (2): CD006577.

83. Martin-Saavedra JS, Vergara-Mendez LD, Pradilla I, Vélez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Standardizing music characteristics for the management of pain: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Complement Ther Med. diciembre de 2018; 41: 81- 89.

84. Berbel P, Moix J, Quintana S. [Music versus diazepam to reduce preoperative anxiety: a randomized controlled clinical trial]. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2007; 54 (6): 355- 358.

85. de Witte M, Spruit A, van Hooren S, Moonen X, Stams GJ. Effects of music interventions on stress-related outcomes: a systematic review and two meta-analyses. Health Psychol Rev. junio de 2020;14 (2): 294-324.

86. Möckel M, Störk T, Vollert J, Röcker L, Danne O, Hochrein H, et al. [Stress reduction through listening to music: effects on stress hormones, hemodynamics and mental state in patients with arterial hypertension and in healthy persons]. Dtsch Med Wochenschr 1946. 26 de mayo de 1995; 120 (21): 745 - 752.

87. Schneider N, Schedlowski M, Schürmeyer TH, Becker H. Stress reduction through music in patients undergoing cerebral angiography. Neuroradiology. junio de 2001; 43 (6): 472 - 476.

88. Fukui H, Yamashita M. The effects of music and visual stress on testosterone and cortisol in men and women. Neuro Endocrinol Lett. 2003; 24 (3-4): 173 - 180.

89. Siejka A, Stepien T, Lawnicka H, Krupinski R, Komorowski J, Stepien H. Effect of the growth hormone-releasing hormone [GHRH(1-44)NH2] on IL-6 and IL-8 secretion from human peripheral blood mononuclear cells in vitro. Endocr Regul. enero de 2005; 39 (1): 7 - 11.

90. Mitsunaka H, Dobashi H, Sato M, Tanaka T, Kitanaka A, Yamaoka G, et al. Growth hormone prevents Fas-induced apoptosis in lymphocytes through modulation of Bcl-2 and caspase-3. Neuroimmunomodulation. 2001; 9 (5): 256 - 262.

91. Conrad C, Niess H, Jauch KW, Bruns CJ, Hartl W, Welker L. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6? Crit Care Med. diciembre de 2007; 35 (12): 2709 - 2713.

92. Spangelo BL, Judd AM, Call GB, Zumwalt J, Gorospe WC. Role of the cytokines in the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes. Neuroimmunomodulation. 1995; 2 (5): 299 - 312.

93. Arzt E, Páez Pereda M, Costas M, Sauer J, Renner U, Holsboer F, et al. Cytokine expression and molecular mechanisms of their auto/paracrine regulation of anterior pituitary function and growth. Ann N Y Acad Sci. 1 de mayo de 1998; 840: 525 - 531.

94. Gloddek J, Lohrer P, Stalla J, Arzt E, Stalla GK, Renner U. The intrapituitary stimulatory effect of lipopolysaccharide on ACTH secretion is mediated by paracrine-acting IL-6. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2001; 109 (8): 410 - 415.

95. Charnetski CJ, Brennan FX, Harrison JF. Effect of music and auditory stimuli on secretory immunoglobulin A (IgA). Percept Mot Skills. diciembre de 1998; 87 (3 Pt 2): 1163 - 1170.

96. Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Medicina intensiva en España. Med Intensiva. marzo de 2011; 35(2): 92 - 101. Español. doi: 10.1016/j.medin.2010.12.008. Epub 2 de marzo de 2011. PMID: 21371787.

97. van de Leur JP, van der Schans CP, Loef BG, Deelman BG, Geertzen JH, Zwaveling JH. Discomfort and factual recollection in intensive care unit patients. Crit Care. 2004; 8 (6): R467 – R473.

98. Simini B. Patients' perceptions of intensive care. Lancet Lond Engl. 14 de agosto de 1999; 354 (9178): 571 - 572.

99. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. Crit Care Med. abril de 2002; 30 (4): 746 - 752.

100. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. Intensive Care Med. diciembre de 1999; 25 (12): 1421 - 1426.

101. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, Nierman DM, Senzel RS, Manfredi PL, et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. Crit Care Med. febrero de 2001; 29 (2): 277.

102. Harvey MA, DaviDEon JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now and Later. Crit Care Med. febrero de 2016; 44 (2): 381.

103. Latorre Marco I, Solís Muñoz M, Falero Ruiz T, Larrasquitu Sánchez A, Romay Pérez AB, Millán Santos I. Validación de la Escala de Conductas Indicadoras de Dolor para valorar el dolor en pacientes críticos, no comunicativos y sometidos a ventilación mecánica: resultados del proyecto ESCID. Enferm Intensiva. 1 de enero de 2010; 22 (1): 3- 12.

104. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 15 de noviembre de 2002; 166 (10): 1338- 1344.

105. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Crit Care Med. julio de 2001; 29 (7): 1370 – 1379.

106. Buisan F, Ruiz N, Grupo de Trabajo de la Sociedad Castellano-Leonesa de Anestesiología, Preanimación y Terapéutica del Dolor (SOCLARTD). Índice Biespectral (BIS) para monitorización de la consciencia en anestesia y cuidados críticos: guía de práctica clínica. Valladolid: SOCLARTD; 2008.

107. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, Robar L, Côté J. Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management. Nurs Crit Care. noviembre de 2013; 18 (6): 307-318.

108. Velasco Bueno JM, La Calle GH. Humanizing Intensive Care: From Theory to Practice. Crit Care Nurs Clin North Am. junio de 2020; 32 (2): 135- 147.

109. Kalfon P, Baumstarck K, Estagnasie P, Geantot MA, Berric A, Simon G, et al. A tailored multicomponent program to reduce discomfort in critically ill patients: a cluster-randomized controlled trial. Intensive Care Med. diciembre de 2017; 43 (12): 1829- 1840.

110. Kane EO. Phonograph in Operating-Room. J Am Med Assoc. 6 de junio de 1914; LXII (23): 1829.

111. Allen K, Blascovich J. Effects of music on cardiovascular reactivity among surgeons. JAMA. 21 de septiembre de 1994; 272 (11): 882- 884.

112. Cultura en Vena [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2024]. Fundación Cultura en Vena. Disponible en: *https://www.culturaenvena.org/*

113. Grieco A, Long CJ. Investigation of the Karnofsky Performance Status as a measure of quality of life. Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc. 1984; 3 (2): 129- 142.

114. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. diciembre de 1982; 5 (6): 649- 655.

115. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. Md State Med J. febrero de 1965; 14: 61- 65.

116. Bradt J, Dileo C. Music interventions for mechanically ventilated patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):CD006902.

117. Richard-Lalonde M, Gélinas C, Boitor M, Gosselin E, Feeley N, Cossette S, et al. The Effect of Music on Pain in the Adult Intensive Care Unit: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Pain Symptom Manage. junio de 2020; 59 (6):1304- 1319.e6.

118. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. julio de 2006; 15 (4): 420- 427.

119. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med. diciembre de 2001; 29 (12): 2258- 2263.

120. Kyavar M, Karkhaneh S, Rohanifar R, Azarfarin R, Sadeghpour A, Alizadehasl A, et al. Effect of preferred music listening on pain reduction in mechanically ventilated patients after coronary artery bypass graft surgery. Res Cardiovasc Med. 2016; 5 (4): 8.

121. Yaghoubinia F, Navidian A, Tabatabaei SMN al din, Sheikh S. Effect of music on pain intensity among patients with loss of consciousness in an intensive care unit. Med- Surg Nurs J [Internet]. 2016 [citado 29 de noviembre de 2024];4(4). Disponible en: https://brieflanDE.com/articles/msnj-68080#abstract

122. Mateu-Capell M, Arnau A, Juvinyà D, Montesinos J, Fernandez R. Sound isolation and music on the comfort of mechanically ventilated critical patients. Nurs Crit Care. 2019; 24 (5): 290- 298.

123. Menza R, Bongiovanni T, Leutwyler H, Tang J, Johnson JK, Howie-Esquivel J. Music-Based Interventions for Symptom Management in Critically Ill, Mechanically Ventilated Adults: A Scoping Review of the Literature. J Integr Complement Med. noviembre de 2024; 30 (11): 1047- 1071.

124. Beaulieu-Boire G, Bourque S, Chagnon F, Chouinard L, Gallo-Payet N, Lesur O. Music and biological stress dampening in mechanically-ventilated patients at the intensive care unit ward-a prospective interventional randomized crossover trial. J Crit Care. agosto de 2013; 28 (4): 442 – 450

125. Chlan L, Weinert C, Heiderscheit A, Tracy M, Skaar D, Guttormson J. Effects of Patient-Directed Music Intervention on Anxiety and Sedative Exposure in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilatory Support A Randomized Clinical Trial. JAMA J Am Med Assoc. 20 de mayo de 2013; 309: 1- 10.

126. Azoulay E, Chaize M, Kentish-Barnes N. Music Therapy for Reducing Anxiety in Critically Ill Patients. JAMA. 12 de junio de 2013; 309 (22): 2386- 2387.

127. Jacq G, Melot K, Bezou M, Foucault L, Courau-Courtois J, Cavelot S, et al. Music for pain relief during bed bathing of mechanically ventilated patients: A pilot study. PloS One. 2018; 13 (11): e0207174.

128. To W, Bertolo T, Dinh V, Jichici D, Hamielec C. Mozart Piano Sonatas as a Nonpharmacological Adjunct to Facilitate Sedation Vacation in Critically Ill Patients. Music Med. 1 de abril de 2013; 5: 119- 127.

129. Twiss E, Seaver J, McCaffrey R. The effect of music listening on older adults undergoing cardiovascular surgery. Nurs Crit Care. 2006; 11 (5): 224- 231.

130. Shultis C. Effects of music therapy vs. music medicine on physiological and psychological parameters of intensive care patients: A randomized controlled trial- ProQuest [Internet]. Ann Arbor, MI: Temple University, 2012: 186) [citado 13 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.proquest.com/openview/a4c32c8c5e9e6a11a8a417fb09f724a8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750

131. Ganesan P, Manjini KJ, Bathala Vedagiri SC. Effect of Music on Pain, Anxiety and Physiological Parameters among Postoperative Sternotomy Patients: A Randomized Controlled Trial. J Caring Sci. agosto de 2022; 11 (3): 139- 147.

132. Ames N, Shuford R, Yang L, Moriyama B, Frey M, Wilson F, et al. Music Listening Among Postoperative Patients in the Intensive Care Unit: A Randomized Controlled Trial with Mixed-MethoDE Analysis. Integr Med Insights. 2017; 12: 1178633717716455.

133. Dreyer P, Thorn L, Lund TH, Bro ML. Live music in the intensive care unit – a beautiful experience. Int J Qual Stud Health Well-Being. 19 (1): 2322755.

134. Petrucci N. Beyond bleeps and alarms: live music by the beDEide in the ICU. Intensive Care Med. diciembre de 2018; 44 (12): 2282- 2283.

135. Heiderscheit A, Johnson K, Chlan LL. Analysis of Preferred Music of Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients Enrolled in a Randomized Controlled Trial. J Integr Complement Med. 1 de junio de 2022; 28 (6): 517- 529.

136. Menza R, Howie-Esquivel J, Bongiovanni T, Tang J, Johnson JK, Leutwyler H. Personalized music for cognitive and psychological symptom management during mechanical ventilation in critical care: A qualitative analysis. PloS One. 2024; 19 (10): e0312175.

137. Zolfaghari mitra, Ajri Khameslou mehdi, Zaherimogadam masoumeh, Ajri Khameslou elham, farokhnezhad pouya. The effect of preferred music on physiological parameters of pain in. Adv Nurs Midwifery [Internet]. 2015 Mar. 9 [cited 2025 Jan. 18]; 24 (86): 1 - 8. Available from: https://journals.sbmu.ac.ir/en-jnm/article/view/8451

138. Khan SH, Xu C, Purpura R, Durrani S, Lindroth H, Wang S, et al. Decreasing Delirium Through Music: A Randomized Pilot Trial. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. 1 de marzo de 2020; 29 (2): e31 – e38.

139. Remmelts HHF, Meijvis SCA, Kovaleva A, Biesma DH, Rijkers GT, Heijligenberg R. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone. Respir Med. junio de 2012; 106 (6): 905- 908.

140. Chlan LL, Engeland WC, Anthony A, Guttormson J. Influence of music on the stress response in patients receiving mechanical ventilatory support: a pilot study. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. marzo de 2007; 16 (2): 141 – 145.

141. Lee CH, Lee CY, Hsu MY, Lai CL, Sung YH, Lin CY, et al. Effects of Music Intervention on State Anxiety and Physiological Indices in Patients Undergoing Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit. Biol Res Nurs. marzo de 2017; 19 (2): 137- 144.

142. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet Lond Engl. 11 de octubre de 2003; 362 (9391): 1225- 1230.

143. Sosnowski K, Lin F, Chaboyer W, Ranse K, Heffernan A, Mitchell M. The effect of the ABCDE/ABCDEF bundle on delirium, functional outcomes, and quality of life in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. febrero de 2023; 138: 104410.

144. Hetland B, Lindquist R, Chlan LL. The influence of music during mechanical ventilation and weaning from mechanical ventilation: A review. Heart Lung J Crit Care. 2015; 44 (5): 416- 425.

145. Stubbs T. Experiences and perceptions of music therapy in critical illness. Nurs Times. 8 de noviembre de 2005; 101 (45): 34- 36.

146. Moris DN, Linos D. Music meets surgery: two sides to the art of «healing». Surg Endosc. marzo de 2013; 27 (3): 719- 723.

147. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA. 5 de diciembre de 2001; 286 (21): 2703- 2710.

148. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. octubre de 1985; 13 (10): 818- 829.

149. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 22 de diciembre de 1993; 270 (24): 2957 - 2963.

150. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet Lond Engl. 13 de julio de 1974; 2 (7872): 81- 84.

151. Grieco A, Long CJ. Investigation of the Karnofsky Performance Status as a measure of quality of life. Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc. 1984;3(2):129- 142.

152. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. diciembre de 1982; 5 (6): 649- 655.

153. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. Md State Med J. febrero de 1965; 14: 61- 65.

11. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Información para el paciente, Formulario de Consentimiento Informado

Anexo 1.1. Hoja de consentimiento informado para el paciente, y Formulario de Consentimiento Informado.



Hoja de Información para el paciente, y Formulario de Consentimiento Informado

Invitación

Le invitamos a usted a tomar parte en nuestro proyecto. Antes de que se decida, queremos que comprenda por qué se hace la investigación y qué implicaría para usted. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio.

Una de las personas de nuestro equipo examinará la hoja de información con usted y responderá todas las preguntas que le haga.

Por favor, lea esta hoja de información atentamente y tómese el tiempo que necesite para decidir si participa o no.

Justificación del estudio

El paciente ingresado en la UCI es un paciente generalmente intubado (con un tubo en la boca que le ayuda a respirar), conectado a ventilación mecánica que le proporciona el oxigeno, con medicación sedante y analgesia para reducir la ansiedad y el dolor, conectado a un monitor para controlar el ritmo del corazón continuamente, con múltiples dispositivos vasculares para administrar medicación, sonda nasogástrica para administrar medicación y nutrición, sonda vesical para medir la cantidad de diuresis horaria que realiza etc...

La sedación y la analgesia son parte integral en el manejo de este tipo de pacientes críticos. Los objetivos de estas dos intervenciones son proporcionar a los pacientes un nivel óptimo de comodidad con seguridad, reduciendo la ansiedad y la desorientación, facilitando el sueño y controlando adecuadamente el dolor.

Tanto en las guías americana como en la hispanoamericana, sobre manejo de la manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo, se dedica un apartado a las estrategias no farmacológicas, terapias complementarias como la musicoterapia.

La musicoterapia puede contribuir a la relajación y disminución del dolor de los pacientes en la UCI. La música aporta múltiples beneficios potenciales para los pacientes ingresados en unidades de críticos sometidos a ventilación mecánica tales como: alivio del dolor y malestar, disminución de la ansiedad, disminución de las alteraciones fisiológicas asociadas con la ansiedad: Taquicardia; hipertensión; taquipnea y mejora a largo plazo efectos, como el trastorno de estrés postraumático.

Escuchar música puede tener efectos beneficiosos sobre el estado de ansiedad en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados críticos y puede reducir las respuestas fisiológicas incluyendo la frecuencia respiratoria y la presión arterial sistólica.

Dado que la ***musicoterapia*** es una ***intervención sin efectos adversos***, segura y fácil de proporcionar, ***debería ser considerada en las medidas de control de la ansiedad y el ruido en la UCI.***

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio es **analizar** si la ***implementación*** de ***musicoterapia*** puede ser una ***intervención no farmacológica eficaz en la terapia de los pacientes sometidos a ventilación mecánica*** ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de alta Complejidad.

Los objetivos secundarios son:

- Valorar los efectos de la musicoterapia sobre la ansiedad y el dolor en pacientes con ventilación mecánica invasiva.

1



- Evaluar si la implementación precoz de la musicoterapia en los pacientes sometidos a ventilación mecánica disminuye el tiempo de ventilación mecánica.
- Analizar si la implementación de musicoterapia en los pacientes sometidos a ventilación mecánica ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de alta Complejidad disminuye los requerimientos de sedoanalgesia; mejora la frecuencia cardíaca; mejora la tensión arterial sistólica; mejora la tensión arterial
- Valorar si existen diferencias en el tipo de musicoterapia implementada.

¿En qué consiste el estudio?

A todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica, se les implementará el protocolo habitual de actuación en función del motivo de ingreso en la UCI Polivalente. Después de haber dado el consentimiento informado se le asignará de manera aleatoria a uno de los tres grupos de tratamiento:

Grupo A: Grupo en el que se aplicará la musicoterapia a partir del primer día de ventilación mecánica además del tratamiento estándar.

Grupo B: Grupo en el que se aplicará la musicoterapia a partir del tercer día de ventilación mecánica además del tratamiento estándar.

Grupo C: Grupo que no recibirá musicoterapia y se aplicará únicamente el tratamiento estándar.

La distribución de realizará de manera correlativa en función del orden de inclusión en el estudio (ABC;ABC;ABC..).

Se aplicará musicoterapia en directo todos los días de la semana por el personal de la asociación sin ánimo de lucro Música en Vena (MeV) hasta la retirada de ventilación mecánica. La musicoterapia se iniciará el primer ó el tercer día de ventilación mecánica en función del grupo al que haya sido seleccionado el paciente. Se realizarán sesiones de 30 minutos al día. La hora de ejecución de la música será de 13h-13:30h, y se permitirá a la familia poder participar en la sesión. El tipo de música será clásica a determinar por los expertos en musicoterapia.

A todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica se les aplicará el protocolo de sedoanalgesia del Servicio de Medicina Intensiva. Se aplicaran horariamente las escalas de monitorización establecidas en el protocolo, para control de la sedoanalgesia: escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID), escala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale), monitorización de sedación con Índice Biespectral (BIS), monitorización de la actividad del cerebro mediante EEG (Masimo), monitorizar delirio: Escala Confusion Assessment Method adapta a la UCI (CAM-ICU).

Así mismo, se cuantificará horariamente el consumo energético del paciente a través de calorimetría (sistema no invasivo que se conecta al sistema de conexión del paciente a ventilación mecánica) que calcula las kilocalorías que consume a diario el paciente. Además, se va a controlar el ruido de la unidad a través del dispositivo de sensibilización acústica disponible en la Unidad.

Durante el estudio se registrarán datos demográficos, antropométricos, motivo de ingreso en UCI y escalas de gravedad al ingreso en UCI. Además se evaluarán dosis de sedoanalgesia que requiere; nivel de sedación alcanzado; constantes fisiológicos: frecuencia cardíaca; frecuencia respiratoria; tensión arterial; requerimientos de drogas vasoactivas (fármacos que ayudan a mantener la tensión arterial adecuada); requerimientos de fármacos para disminuir la tensión por estar elevada, control de los niveles de azúcar en la sangre y los requerimientos de insulina para controlar el azúcar en sangre en los límites más adecuados antes de aplicar la musicoterapia, a los 30min, 60min y a las 8h de finalizada la música.



Se realizarán como pruebas extraordinarias, ya que no se hacen de manera rutinaria en nuestros pacientes, niveles de cortisol, Interleuquina-6 y hormona de crecimiento a las 9 horas, basal previa a la implementación de la musicoterapia, a los 3, 7 y 10 días de iniciada la intervención.

Así mismo, al alta de UCI y al alta hospitalaria le solicitaremos que rellene una encuesta de satisfacción y de calidad de vida que nos permitirá conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas (Escala de Karnofsky); evaluar la capacidad funcional, detectar el grado de deterioro, monitorizar objetivamente la evolución clínica, diseñar planes de cuidados y de rehabilitación de forma interdisciplinar (Escala de Barthel). El tiempo que necesitará para cumplimentar las encuestas no será superior a cinco minutos.

¿Qué riesgo conlleva la participación en el estudio?

Ninguno.

¿Qué beneficios conlleva la participación en el estudio?

La musicoterapia es una terapia con efectos beneficiosos sobre el estado de ansiedad en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados críticos que puede reducir las respuestas fisiológicas incluyendo la frecuencia respiratoria y la presión arterial sistólica.

Confidencialidad

En todo momento se respetará el anonimato y confidencialidad de los datos, según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (B.O.E. 14.12.1999).

Además, los músicos firmarán un documento de confidencialidad respecto a la información que como expertos en musicoterapia necesitan para elegir el tipo de música más adecuada para cada paciente.

Para la realización de este proyecto se obtendrá el consentimiento del Comité de Ética e Investigación Clínica del centro hospitalario, así como el consentimiento escrito por parte de los pacientes y/o familiares para la inclusión en el estudio.



Formulario de Consentimiento Informado por escrito

Título del estudio: Boceto de Proyecto Piloto. "*Música en vena en la UCI*"

Yo, …….... (Nombre y Apellidos)

He sido informado acerca de este estudio

He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

Consiento que personas del Servicio de Medicina Intensiva que participan en el proyecto puedan revisar mi historial médico personal para recoger y verificar los datos.

Consiento la recogida y procesamiento de mis datos personales según las condiciones especificadas en la Hoja de información.

He recibido una copia de este documento.

He hablado con: …….....(Nombre y Apellidos del investigador)

Teléfono de contacto: .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Participante

_____ _____

(Nombre y dos Apellidos) (Firma) (Fecha)

Responsable del Proyecto (la persona que obtiene el consentimiento, debe firmar y fechar el impreso al mismo tiempo que el participante)

_____ _____

(Nombre y dos Apellidos) (Firma) (Fecha)

Se le va a entregar una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.

Anexo 1.2. Hoja de consentimiento informado para el familiar /representante legal, y Formulario de Consentimiento Informado.



Hoja de Información para el familiar /representante legal, y
Formulario de Consentimiento Informado

Invitación

Le invitamos a su familiar/amigo a tomar parte en nuestro proyecto. Antes de que se decida, queremos que comprenda por qué se hace la investigación y qué implicaría para su familiar/amigo. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su familiar / amigo participe en este estudio.

Una de las personas de nuestro equipo examinará la hoja de información con usted y responderá todas las preguntas que le haga.

Por favor, lea esta hoja de información atentamente y tómese el tiempo que necesite para decidir si su familiar/amigo participa o no.

Justificación del estudio

El paciente ingresado en la UCI es un paciente generalmente intubado (con un tubo en la boca que le ayuda a respirar), conectado a ventilación mecánica que le proporciona el oxigeno, con medicación sedante y analgesia para reducir la ansiedad y el dolor, conectado a un monitor para controlar el ritmo del corazón continuamente, con múltiples dispositivos vasculares para administrar medicación, sonda nasogástrica para administrar medicación y nutrición, sonda vesical para medir la cantidad de diuresis horaria que realiza etc...

La sedación y la analgesia son parte integral en el manejo de este tipo de pacientes críticos. Los objetivos de estas dos intervenciones son proporcionar a los pacientes un nivel óptimo de comodidad con seguridad, reduciendo la ansiedad y la desorientación, facilitando el sueño y controlando adecuadamente el dolor.

Tanto en las guías americana como en la hispanoamericana, sobre manejo de la manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo, se dedica un apartado a las estrategias no farmacológicas, terapias complementarias como la musicoterapia.

La musicoterapia puede contribuir a la relajación y disminución del dolor de los pacientes en la UCI. La música aporta múltiples beneficios potenciales para los pacientes ingresados en unidades de críticos sometidos a ventilación mecánica tales como: alivio del dolor y malestar, disminución de la ansiedad, disminución de las alteraciones fisiológicas asociadas con la ansiedad: Taquicardia; hipertensión; taquipnea y mejora a largo plazo efectos, como el trastorno de estrés postraumático.

Escuchar música puede tener efectos beneficiosos sobre el estado de ansiedad en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados críticos y puede reducir las respuestas fisiológicas incluyendo la frecuencia respiratoria y la presión arterial sistólica.

Dado que la ***musicoterapia*** es una ***intervención sin efectos adversos***, segura y fácil de proporcionar, ***debería ser considerada en las medidas de control de la ansiedad y el ruido en la UCI.***

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio es **analizar** si la ***implementación*** de ***musicoterapia*** puede ser una ***intervención no farmacológica eficaz en la terapia de los pacientes sometidos a ventilación mecánica*** ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de alta Complejidad.

1

Los objetivos secundarios son:

- Valorar los efectos de la musicoterapia sobre la ansiedad y el dolor en pacientes con ventilación mecánica invasiva.
- Evaluar si la implementación precoz de la musicoterapia en los pacientes sometidos a ventilación mecánica disminuye el tiempo de ventilación mecánica.
- Analizar si la implementación de musicoterapia en los pacientes sometidos a ventilación mecánica ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de alta Complejidad disminuye los requerimientos de sedoanalgesia; mejora la frecuencia cardíaca; mejora la tensión arterial sistólica; mejora la tensión arterial
- Valorar si existen diferencias en el tipo de musicoterapia implementada.

¿En qué consiste el estudio?

A todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica, se les implementará el protocolo habitual de actuación en función del motivo de ingreso en la UCI Polivalente. Después de haber dado el consentimiento informado se asignará a su familiar/amigo de manera aleatoria a uno de los tres grupos de tratamiento:

Grupo A: Grupo en el que se aplicará la musicoterapia a partir del primer día de ventilación mecánica además del tratamiento estándar.

Grupo B: Grupo en el que se aplicará la musicoterapia a partir del tercer día de ventilación mecánica además del tratamiento estándar.

Grupo C: Grupo que no recibirá musicoterapia y se aplicará únicamente el tratamiento estándar.

La distribución de realizará de manera correlativa en función del orden de inclusión en el estudio (ABC;ABC;ABC..).

Se aplicará musicoterapia en directo todos los días de la semana por el personal de la asociación sin ánimo de lucro Música en Vena (MeV) hasta la retirada de ventilación mecánica. La musicoterapia se iniciará el primer ó el tercer día de ventilación mecánica en función del grupo al que haya sido seleccionado el paciente. Se realizarán sesiones de 30 minutos al día. La hora de ejecución de la música será de 13h-13:30h, y se permitirá a la familia poder participar en la sesión. El tipo de música será clásica a determinar por los expertos en musicoterapia.

A todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica se les aplicará el protocolo de sedoanalgesia del Servicio de Medicina Intensiva. Se aplicaran horariamente las escalas de monitorización establecidas en el protocolo, para control de la sedoanalgesia: escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID), escala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale), monitorización de sedación con Índice Biespectral (BIS), monitorización de la actividad del cerebro mediante EEG (Masimo), monitorizar delirio: Escala Confusion Assessment Method adapta a la UCI (CAM-ICU).

Así mismo, se cuantificará horariamente el consumo energético del paciente a través de calorimetría (sistema no invasivo que se conecta al sistema de conexión del paciente a ventilación mecánica) que calcula las kilocalorías que consume a diario el paciente. Además, se va a controlar el ruido de la unidad a través del dispositivo de sensibilización acústica disponible en la Unidad.

Durante el estudio se registrarán datos demográficos, antropométricos, motivo de ingreso en UCI y escalas de gravedad al ingreso en UCI. Además, se evaluarán dosis de sedoanalgesia que requiere su familiar/amigo; nivel de sedación alcanzado; constantes fisiológicos: frecuencia cardíaca; frecuencia respiratoria; tensión arterial; requerimientos de drogas vasoactivas (fármacos que ayudan a mantener la tensión arterial adecuada); requerimientos de fármacos para disminuir la tensión por estar elevada, control de los niveles de azúcar en la

sangre y los requerimientos de insulina para controlar el azúcar en sangre en los límites más adecuados antes de aplicar la musicoterapia, a los 30min, 60min y a las 8h de finalizada la música.

Se realizarán como pruebas extraordinarias, ya que no se hacen de manera rutinaria en nuestros pacientes, niveles de cortisol, Interleuquina-6 y hormona de crecimiento a las 9 horas, basal previa a la implementación de la musicoterapia, a los 3, 7 y 10 días de iniciada la intervención.

Así mismo, al alta de UCI y al alta hospitalaria le solicitaremos a su familiar/amigo que rellene una encuesta de satisfacción y de calidad de vida que nos permitirá conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas (Escala de Karnofsky); evaluar la capacidad funcional, detectar el grado de deterioro, monitorizar objetivamente la evolución clínica, diseñar planes de cuidados y de rehabilitación de forma interdisciplinar (Escala de Barthel). El tiempo que necesitará para cumplimentar las encuestas no será superior a cinco minutos.

¿Qué riesgo conlleva la participación en el estudio?

Ninguno.

¿Qué beneficios conlleva la participación en el estudio?

La musicoterapia es una terapia con efectos beneficiosos sobre el estado de ansiedad en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados críticos que puede reducir las respuestas fisiológicas incluyendo la frecuencia respiratoria y la presión arterial sistólica.

Confidencialidad

En todo momento se respetará el anonimato y confidencialidad de los datos de su familiar/amigo, según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (B.O.E. 14.12.1999).

Además, los músicos firmarán un documento de confidencialidad respecto a la información que como expertos en musicoterapia necesitan para elegir el tipo de música más adecuada para cada paciente.

Para la realización de este proyecto se obtendrá el consentimiento del Comité de Ética e Investigación Clínica del centro hospitalario, así como el consentimiento escrito por parte de los pacientes y/o familiares /representantes legales para la inclusión en el estudio.



Formulario de Consentimiento Informado por escrito

Título del estudio: Boceto de Proyecto Piloto. "*Música en vena en la UCI*"

Yo, …….. (Nombre y Apellidos)
con DNI ..... como ..... de
Don ..... (Nombre y Apellidos del familiar/amigo)

He sido informado acerca de este estudio

He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

Consiento que personas del Servicio de Medicina Intensiva que participan en el proyecto puedan revisar mi historial médico personal para recoger y verificar los datos.

Consiento la recogida y procesamiento de mis datos personales según las condiciones especificadas en la Hoja de información.

He recibido una copia de este documento.

He hablado con: ……..(Nombre y Apellidos del investigador)
Teléfono de contacto: .....

Comprendo que la participación de mi familiar / amigo es voluntaria.

Comprendo que puedo retiralo del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi familiar / amigo.

Presto libremente mi conformidad para que mi familiar/ amigo participe en el estudio.

Familiar / Representante legal

_____ _____

(Nombre y dos Apellidos) (Firma) (Fecha)

Responsable del Proyecto (la persona que obtiene el consentimiento, debe firmar y fechar el impreso al mismo tiempo que el participante)

_____ _____

(Nombre y dos Apellidos) (Firma) (Fecha)

Se le va a entregar una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.

Anexo 2. Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID)[103]

La Escala de "Conductas Indicadoras de Dolor" es una herramienta validada y ampliamente utilizada para la detección y medición del dolor en pacientes críticos, no comunicativos y tratados con ventilación mecánica. Permite disminuir la variabilidad en la valoración del dolor, su registro y su tratamiento. Se basa en la observación de tres parámetros: expresión facial, movimientos de miembros superiores y adaptación a ventilación mecánica. (Tabla 6)

La puntuación total comprende de 0 a 10 puntos. Se considera dolor leve/moderado una puntuación de 1-3. Dolor moderado/grave de 4-6, y dolor muy intenso una puntuación mayor de 6.[103]

ESCID	0	1	2
MUSCULATURA FACIAL	Relajado	En tensión, Ceño fruncido/ Gesto de dolor	Ceño fruncido de forma habitual, Dientes apretados,
TRANQUILIDAD	Tranquilo, Relajado, Movimientos normales	Movimientos ocasionales, Inquietud y/o posición	Movimientos frecuentes, incluyendo cabeza o extremidades
TONO MUSCULAR	Normal	Aumento de la flexión de dedos de manos y/o pies	Rígido
ADAPTACIÓN A VENTILACIÓN MECÁNICA	Tolera la ventilación mecánica	Tose, pero tolera la ventilación mecánica	Lucha con el respirador
CONFORTABILIDAD	Confortable, Tranquilo	Se tranquiliza al tacto y/o a la voz. Fácil de distraer	Difícil de controlar al tacto o hablándole

Anexo 3. "Richmond Agitation Sedation Scale" (RASS).[104]

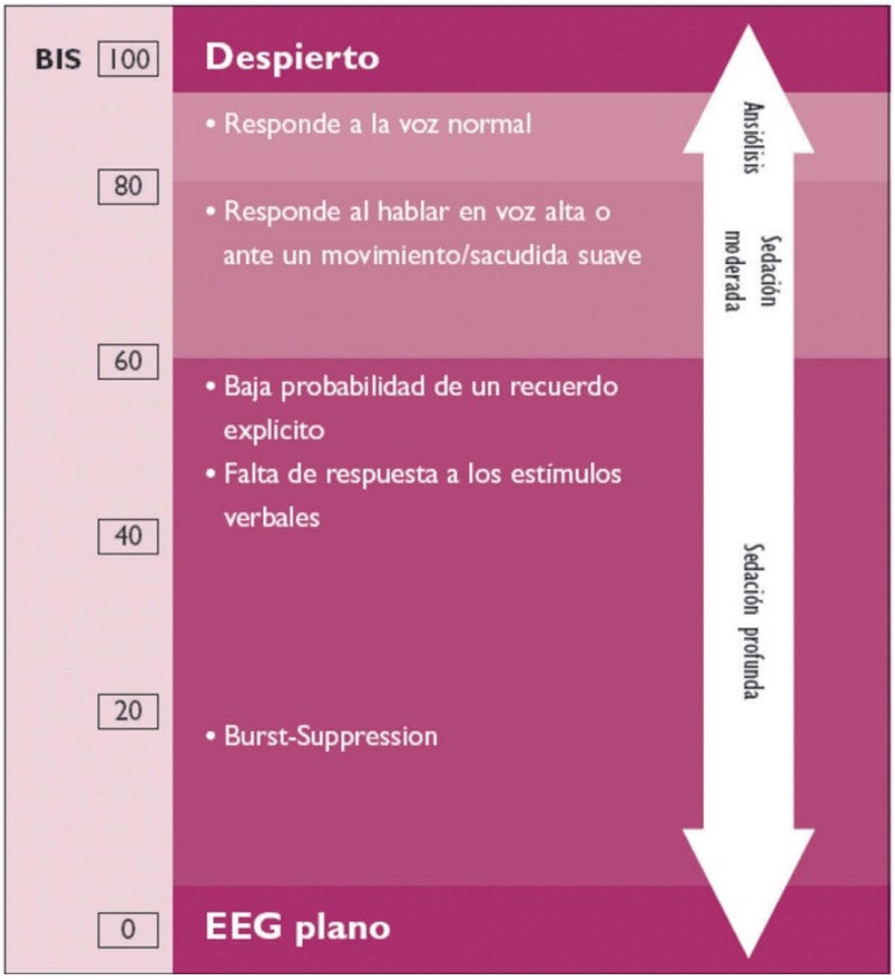
La escala de RASS, o "Escala de Agitación y Sedación de Richmond", es una herramienta de evaluación utilizada para medir el nivel de sedación y agitación de un paciente. Fue desarrollada por el Dr. Curtis Sessler y su equipo en el año 2002.

El RASS se puede establecer en 30-60 segundos, utilizando tres pasos secuenciales: observación, respuesta a la estimulación auditiva y respuesta a la estimulación física. Es una escala de 10 puntos, con cuatro niveles de ansiedad o agitación un nivel de calma y alerta y 5 niveles de sedación.[104]

Puntuación	Término	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el personal.
+3	Muy agitado	Tira o retira los tubos o catéteres o tiene un comportamiento agresivo hacia el personal
+2	Agitado	Movimiento frecuente y sin propósito, lucha con el ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	**Alerta y calma**	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (más de 10 segundos) con contacto visual a la voz.
-2	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz llamado verbal con contacto ocular menos de 10 segundos.
-3	Sedación moderada	Cualquier movimiento con la voz (sin contacto visual).
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, pero sí movimiento o apertura ocular al estímulo físico.
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o estímulo físico.

Anexo 4. Índice Biespectral (BIS) / Grados de profundidad de sedación[106].

El BIS monitoriza la sedación mediante un registro electroencefalográfico que traduce las ondas en un número de 0 a 100, permite conocer el grado de sedación cuando se administran relajantes musculares. [106]



Anexo 5. "Confusion Assessment Method for ICU Patients" (CAM-ICU).[105]

La escala de evaluación de la confusión para pacientes de la UCI (CAM-UCI) es una medida que se realiza en un periodo de 2 minutos con una alta sensibilidad, especificidad y fiabilidad entre evaluadores para la detección del delirio de los pacientes ingresados en UCI.[105,147,]

Un Enfoque en Dos Pasos para Valorar el Estado de Conciencia

Primer paso: Evaluación de la Sedación

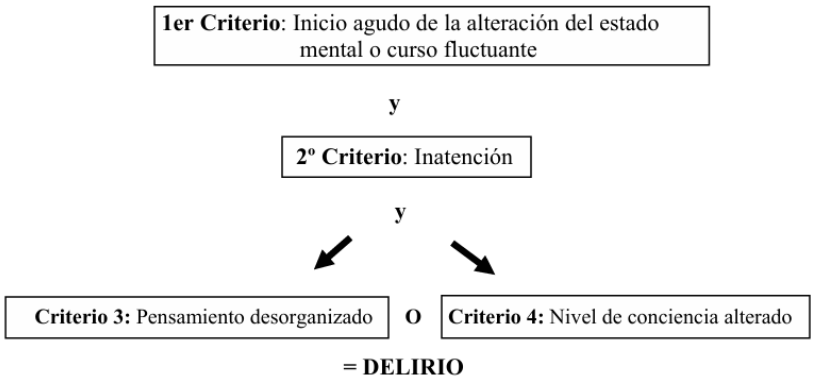
Escala de Agitación y Sedación de Richmond: RASS*

Puntaje	Término	Descripción	
+4	**Combativo**	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo	
+3	**Muy agitado**	Se jala o retira los tubos ó catéteres; agresivo	
+2	**Agitado**	Movimiento frecuentes y sin propósito, lucha con el ventilador	
+1	**Inquieto**	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos	
0	**Alerta y calmado**		
-1	**Somnoliento**	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (apertura y contacto ocular) al llamado verbal **(≥ 10 segundos)**	Estimulación verbal
-2	**Sedación leve**	Despierta brevemente al llamado verbal con contacto ocular **(< 10 segundos)**	
-3	**Sedación moderada**	Movimiento o apertura ocular al llamado verbal **(pero sin contacto visual)**	
-4	**Sedación profunda**	Sin respuesta al llamado verbal, pero hay movimiento o apertura ocular al estímulo físico	Estimulación física
-5	**Sin respuesta**	Sin respuesta a la voz o estímulo físico	

Si RASS es -4 or -5, **Deténgase** y **Reevalue** el paciente posteriormente
Si RASS es mayor a - 4 (-3 a +4) , entonces **Proceda con el Segundo paso**

*Sessler, et al. AJRCCM 2002; 166:1338-1344.
*Ely, et al. JAMA 2003; 289:2983-2991.

Segundo paso: Evaluación del Delirio



Criterios y Descripción del CAM-ICU

1. Inicio agudo o curso fluctuante	Ausente	Presente

A. Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental sobre el estado basal?

O

B. Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas, es decir, tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en severidad evidenciado por la fluctuación en una escala de sedación (p.e., RASS), Escala de Glasgow, o evaluación previa del Delirio?

2. Inatención	Ausente	Presente

¿Tuvo el paciente dificultad para fijar la atención, evidenciada por **puntajes *menores a 8*** en cualquiera de los componentes visual o auditivo del Examen de Tamizaje para la Atención **(ASE**)? (Instrucciones en la página siguiente).

3. Pensamiento desorganizado	Ausente	Presente

¿Hay evidencia de pensamiento desorganizado o incoherente evidenciado **por respuestas incorrectas a 2 o más de las 4 preguntas, y/o incapacidad para obedecer órdenes**?

Preguntas (Alternar grupo A y grupo B)**:**

Grupo A	**Grupo B**
1. ¿Podría flotar una piedra en el agua?	1. ¿Podría flotar una hoja en el agua?
2. ¿Existen peces en el mar?	2. ¿Existen elefantes en el mar?
3. ¿Pesa más una libra que dos libras?	3. ¿Pesan más dos libras que una libra?
4. ¿Se puede usar un martillo para pegarle a un clavo?	4. ¿Se puede usar un martillo para cortar madera?

Otros:

1. ¿Tiene usted algún pensamiento confuso o poco claro?
2. Muestre esta cantidad de dedos. (El examinador muestra dos dedos en frente del paciente).
3. Ahora repita lo mismo con la otra mano. (Sin repetir el mismo número de dedos).

4. Nivel de Conciencia alterado	Ausente	Presente

¿Tiene el paciente un nivel de conciencia diferente al estado de *alerta,* tales como vigilante, letárgico, o estupor? (p.e., RASS diferente a "0" al momento de la evaluación)

Alerta: espontánea y plenamente conciente del medio ambiente e interactúa apropiadamente

Vigilante: hiperalerta

Letárgico: somnoliento pero fácil de despertar, no conciente de algunos elementos del medio ambiente, o no interactua de manera apropiada y espontánea con el entrevistador; llega a estar plenamente conciente e interactua apropiadamente con estímulos mínimos

Estupor: Incompletamente conciente cuando es estimulado fuertemente; puede ser despertado únicamente con estímulos vigorosos y repetidos, y tan pronto como el estímulo cesa , vuelve al estado de no respuesta

CAM-ICU general (Criterios 1 y 2 y cualquiera de los criterios 3 ó 4):	**Sí**	**No**

Examen para el Tamizaje de la Atención (ASE) – Auditivo y Visual

A. Examen auditivo

Instrucciones: Dígale al paciente, "Yo voy a leerle una serie de 10 letras. Cuando escuche la letra 'A,' indíqueme apretando mi mano." Lea las siguientes 10 letras con un volumen normal (con el volumen suficiente para ser escuchado sobre el ruido de la UCI) a una velocidad de una letra por segundo.

S A H E V A A R A T

Puntaje: Se contabiliza un error cuando el paciente no aprieta la mano con la letra "A" y/ó cuando el paciente aprieta la mano con cualquier letra diferente a la "A."

B. Examen visual (dibujos)

*** * Vea los siguientes grupos de dibujos (A y B) * ***

1er Paso: 5 dibujos

Instrucciones: Dígale al paciente, "Sr. o Sra. _____, yo voy a mostrarle a usted dibujos de objetos comunes. Mírelos detenidamente y trate de recordar cada dibujo porque yo voy a preguntarle después cuales dibujos ha visto". Luego muéstrele el 1er paso del grupo A o B, alternado diariamente si se requieren valoraciones repetidas. Muéstrele los primeros 5 dibujos durante 3 segundos cada uno.

2º Paso: 10 dibujos

Instrucciones: Dígale al paciente, "Ahora voy a mostrarle algunos dibujos más. Algunos de estos usted ya los ha visto y algunos son nuevos. Déjeme saber si usted los ha visto o no anteriormente moviendo su cabeza para decir sí (demuéstrele) o no (demuéstrele)." Luego muéstrele 10 dibujos (5 nuevos y 5 repetidos) durante 3 segundos cada uno (2º Paso del grupo A o B, dependiendo del grupo que haya sido usado en el 1er paso).

Puntaje: Esta prueba es evaluada por el número de respuestas correctas "sí " o "no" durante el 2º paso (de 10 posibles). Para mejorar la visibilidad de los pacientes ancianos, las imágenes son impresas en papel neutro, de 6"x 10" y laminado con acabado mate.

Nota: Si un paciente usa lentes esté seguro que las tenga cuando realice el examen visual del ASE.

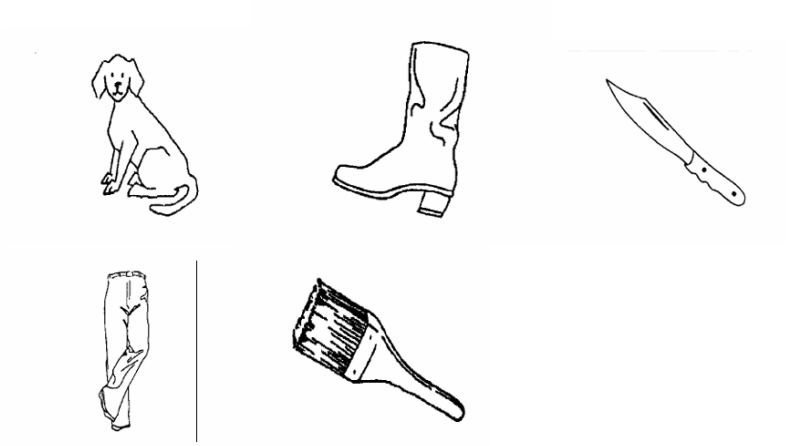
Referencias:

Ely, E.W., Inouye, S., Bernard G., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R, Dittus, R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA; 286, 2703-2710, 2001.

Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, B., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G., Inouye, S. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Critical Care Medicine. 29:1370-1379, 2001.

Examen para el Tamizaje de la Atención (ASE) Visual - Grupo A

Paso 1



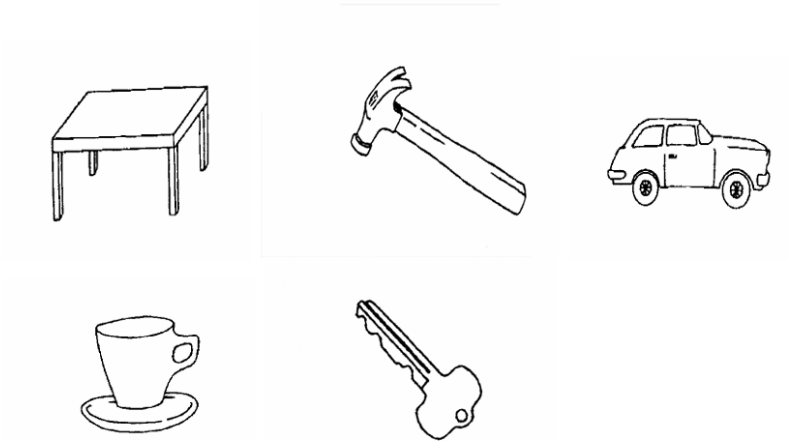
Examen para el Tamizaje de la Atención (ASE) Visual - Grupo A

Paso 2



Examen para el Tamizaje de la Atención (ASE) Visual - Grupo B

Paso 1



Examen para el Tamizaje de la Atención (ASE) Visual - Grupo B

Paso 2



Anexo 6. "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II" (APACHE II).[148]

El sistema de puntuación APACHE se diseñó en 1981 por Knaus *et al*[148], posteriormente se ha actualizado. Permite evaluar la gravedad de los pacientes ingresados en UCI de adultos y establecer una probabilidad de mortalidad. Se emplea la peor puntuación en cada variable durante las primeras 24 horas. El modelo predictivo se desarrolló en base a una cohorte de pacientes incluyendo una ecuación de probabilidad obtenida por regresión logística múltiple, que posteriormente ha sido validado en las UCI de todo el mundo[148].

Definiciones: Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- **Hígado:** Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encéfalo-hepatopatía, o coma.
- **Cardiovascular:** Clase IV según la "*New York Heart Association"* (NYHA)
- **Respiratorio:** Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- **Renal:** Hemodiálisis.
- **Inmunocomprometidos:** que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo: inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como, por ejemplo: leucemia, linfoma, SIDA)

Interpretación del Score

Score	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	Puntos
Temperatura- rectal (°C)	≥41	39 a 40,9		38,5 a 38,9	36 a 38,4	34 a 35,9	32 a 33,9	30 a 31,9	≤29,9	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación: Elegir a o b a. Si FiO2≥0,5 anotar P A-aO_2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO_2	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO_2>70	PO_2 61 a 70		PO_2 55 a 60	PO_2<55	
pH arterial (Preferido) HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥7,7 ≥52	7,6 a 7,69 41 a 51,9		7,5 a 7,59 32 a 40.9	7,33 a 7,49 22 a 31.9		7,25 a 7,32 18 a 21,9	7,15 a 7,24 15 a 17.9	<7,15 <15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6,9		5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9		<2,5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥3,5	2 a 3,4	1.5 a 1,9		0,6 a 1,4		<0,6			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9		20 a 29,9		<20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥40		20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9		1 a 2,9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual										
A. Acute Physiology Score (APS) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde • 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, • 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

Anexo 7. "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II)[149]

				0 <40	Edad en años	**7** 40-59	**12** 60-69	**15** 70-74	**16** 75-79	18 >80
		11 <40	**2** 40-69	**0** 70-119	Pulso (lpm)	**4** 120-159	**7** >160			
		13 <70	**5** 70-99	**0** 100-199	TAS (mmHg)	**2** >200				
				0 <39	Temperatura (ºC)	**2** >39				
	11 <100	**9** 100-199	**6** >200		PaO_2 mm Hg/FiO_2					
		11 <0,5	**4** 0,5-0,999	**0** <1,000	Diuresis (L/24 h)					
				0 <28	BUN mg/dl	**6** 28-83	**10** <84			
			12 <1,0	**0** 1,0-19,9	Leucocitos $x10^9$/L	**3** <20,0				
			3 <3	**0** 3,0-4,9	Potasio (mM/L)	**3** >5,0				
			5 <125	**0** 125-144	Sodio (mM/L)	**1** >145				
		6 <15	**3** 15-19	**0** <20	Bicarbonato (mEq/L)					
				0 <4,0	Bilirrubina (mg/dL)	**4** 4,0-5,9	**9** >6			
26 <6	**13** 6-8	**7** 9-10	**5** 11-13	**0** 14-15	Glasgow Coma Score					
					Enfermedad crónica	**9** Carcinoma metastásico		**10** Neoplasia hematológica		**17** SIDA
			0 Cirugía programada		Tipo de admisión	**6** Causa médica		**8** Cirugía urgente		

El sistema de evaluación de la gravedad SAPS-II se desarrolló en 1993 como escala pronóstica. En relación con el APACHE-II, es algo más sencillo al emplear menor número de parámetros. Comparte con el APACHE-II el que el cálculo se efectúa con los peores valores de las primeras 24 horas tras el ingreso del paciente en la UCI. Según los autores su correlación con la gravedad en un amplio abanico de patologías es algo mejor que la del APACHE-II.

Consta de 12 variables fisiológicas, 3 variables de Estado de salud previo, la edad y una variable indicando la causa de admisión en la UCI (médica o quirúrgica, programada o urgente).[149]

Anexo 8. Glasgow Coma Scale (GCS)[150]

Apertura de ojos	**Puntuación**
Espontáneamente	4
A mandatos verbales	3
Al dolor	2
Sin respuesta	1
Mejor respuesta verbal	
Habla, orientado	5
Habla, desorientado	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1
Mejor respuesta motora	
Obedece a mandatos verbales	6
Localiza el dolor	5
Flexión-retirada al dolor	4
Flexión anormal, rigidez de decorticación. Al dolor	3
Extensión, rigidez de descerebración. Al dolor	2
Sin respuesta	1

La escala de Glasgow evalúa tres componentes del examen neurológico: apertura de ojos (puntuación de 1-4), mejor respuesta verbal (de 1-5 puntos) y mejor respuesta motora (de 1-6 puntos).[150]

Se emplea como indicador de tratamiento en pacientes en coma y en pacientes traumatizados como escala de evaluación clínica, pronóstica y terapéutica. Se incluye en otras escalas de gravedad como el "*Trauma Score*", "*Revised Trauma Score*", *APACHE II, SAPS II,* entre otras.

Anexo 9. Escala Karnofsky (KPS)[151]

Capaz de realizar actividades normales. No requiere cuidados especiales	**100**	Normal, sin quejas, faltan indicios de la enfermedad
	90	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos o síntomas leves
	80	Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas o signos de enfermedad
Incapaz de trabajar. Puede vivir en casa y autocuidarse con ayuda variable	70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo
	60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de las necesidades
	50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
Incapaz de autocuidarse. Requiere cuidados especiales, susceptible de hospitalización. Probable avance rápido de enfermedad	40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
	30	Totalmente incapaz, necesita hospital
	20	Muy gravemente enfermo, tratamiento activo necesario
	10	Moribundo irreversible.
	0	**Muerto**

La escala Karnofsky permite conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas. Es un elemento predictor independiente de mortalidad, tanto en patologías oncológicas y no oncológicas. Sirve para la toma de decisiones clínicas, y valorar el impacto de un tratamiento y el pronóstico de la enfermedad de los pacientes.

Un valor de Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes[151].

Anexo 10. Escala de ECOG (Escala WHO o "Zubrod score").[152]

0	Actividad completa, puede cumplir con todos sus quehaceres al igual que antes de la enfermedad, sin ninguna restricción
1	Tiene que limitar las actividades que requieren esfuerzos, pero sigue siendo ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos ligeros o sedentarios
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse, pero no de llevar a cabo cualquier trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia
3	Solo puede cuidarse en parte, encamado durante> 50% de las horas de vigilia
4	Totalmente inválido e incapaz de cuidarse, encamado por completo
5	Muerto

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria. Se diseñó por el "*Eastern Cooperative Oncology Group*" (ECOG) de Estados Unidos y validada por la OMS. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 correspondiendo los valores mayores a un peor estado funcional.[152]

Existe una correlación entre la interpretación de la escala ECOG y la escala KPS

ECOG	Condición	Equivalencia KPS
0	Asintomático, actividad normal	***100***
1	Sintomático, puede deambular	***80-90***
2	Encamado < 50 % día, asistencia mínima	***60-70***
3	Encamado > 50 % día, asistencia notable	***40-50***
4	Encamado todo el día, gravemente limitado	***20-30***
5	Fallecido	***10-0***

Anexo 11. Escala de Barthel.[153]

Actividad	Descripción	Puntuación
Comer	Independiente	***10***
	Necesita ayuda	***5***
	Dependiente	***0***
Lavarse	Independiente	***5***
	Dependiente	***0***
Arreglarse	Independiente	***5***
	Dependiente	***0***
Vestirse	Independiente	***10***
	Necesita ayuda	***5***
	Dependiente	***0***
Micción	Continente	***10***
	Accidente ocasional	***5***
	Incontinente	***0***
Deposición	Continente	***10***
	Accidente ocasional	***5***
	Incontinente	***0***
Ir al baño	Independiente	***10***
	Necesita ayuda	***5***
	Dependiente	***0***
Traslado sillón-cama	Independiente	***15***
	Mínima ayuda	***10***
	Gran ayuda	***5***
	Dependiente	***0***
Deambulación	Independiente	***15***
	Necesita ayuda	***10***
	Independiente en silla de ruedas	***5***
	Dependiente	***0***
Subir y bajar escaleras	Independiente	***10***
	Necesita ayuda	***5***
	Dependiente	***0***

De acuerdo a la puntuación obtenida en el índice de Barthel, se clasifica la funcionalidad de un paciente o el grado de rehabilitación. Si la puntuación es igual a 100 el paciente podrá hacer sus actividades diarias de autocuidado sin un asistente de salud, sin que esto signifique que pueda vivir solo. Cuanto más cerca esté a 0, mayor será su dependencia.[153]

Puntaje	Clasificación
<20	Dependencia total
21 – 60	Dependencia severa
61 – 90	Dependencia moderada
91 – 99	Dependencia leve
100	Independencia

Anexo 12. Cuestionario sobre la percepción y aceptación que tiene el personal sanitario y no sanitario de la intervención musical en directo en la UCI

1. Edad (años):
    a. <20
    b. 21-30
    c. 31-40
    d. 41-50
    e. 51-60
    f. >60

2. Género:
    a. Femenino
    b. Masculino

3. Tipo de UCI
    a. UCI Polivalente
    b. UCI Cardiológica (MICA)
    c. UCI de Trauma y Emergencia (UCITE)

4. Categoría profesional
    a. Médico
    b. Diplomado en Enfermería
    c. Técnico en Cuidados de Enfermería
    d. Alumno
    e. Otros

5. ¿En qué turno trabaja?
    a. Mañana
    b. Tarde
    c. Noche

6. ¿A usted le gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en la UCI?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

7. ¿Cree que a los pacientes les gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en el hospital?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

8. ¿Cree que a los familiares de los pacientes les gusta/gustaría que se haga intervención musical en directo en la UCI?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

9. ¿La música en directo le ayuda/ayudaría a usted a encontrarse mejor en su lugar de trabajo (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

10. ¿Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los pacientes a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

11. ¿Considera que la música en directo ayuda/ayudaría a los familiares a encontrarse mejor (mayor relajación, menos tristeza, desesperación, frustración u otro tipo de malestar) durante o tras escucharla?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

12. ¿Es necesario que usted se sienta con ánimo para que la música resulte placentera?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

13. ¿La sonoridad (tipo de sonido) de los instrumentos utilizados es adecuada?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

14. ¿El tipo de música que se ofrece es adecuado?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

15. ¿La actitud y comportamiento de los músicos son adecuados?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

16. ¿La intervención musical en directo interrumpe/interrumpiría su trabajo como personal sanitario?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

17. La intervención musical en directo le distrae/distraería de su trabajo
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

18. De forma global, ¿Cuál es su grado de acuerdo con respecto a que la música en directo ayuda/ayudaría a que la estancia en la UCI sea más amena?
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

19. Por último, indique su grado de acuerdo con la implantación de la intervención musical en directo como terapia complementaria a los protocolos médicos
    a. Nada
    b. Poco
    c. Bastante
    d. Mucho

Muchas Gracias por tu colaboración

Anexo 13. Publicaciones / Comunicaciones a Congresos Nacionales/ Cursos

Anexo 13.1. Publicaciones

ISSN: 1578-7710. Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Para los profesionales del enfermo crítico.



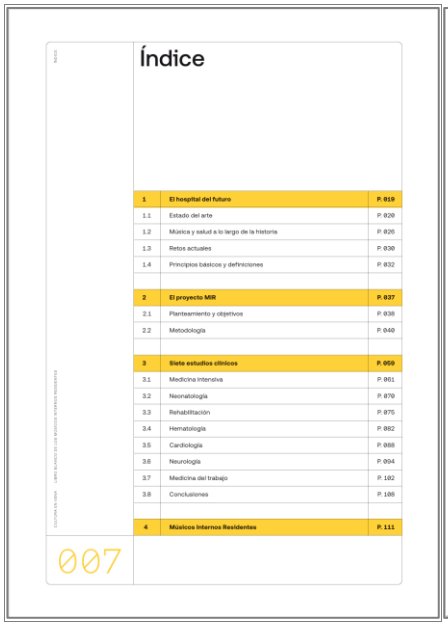
A241. Música en la UCI

Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Para los profesionales del enfermo crítico. UCI, Cuidados Intensivos.

www.medicina-intensiva.com
http://www.medicina-intensiva.com/2018/04/A241.html

Participación en el libro "Cultura en Vena. Libro Blanco. Hoja de ruta para incorporar los M.I.R. (Músicos Internos Residentes) en los entornos sanitarios". Presentado en la Primera Jornada Arte y Salud en el Museo Nacional Thyssen-Bornemisza (Madrid) en octubre de 2022. Libro-blanco-CeV-07.pdf







Músicos Internos Residentes

4

Las aptitudes de los músicos se han valorado en varias esferas, desde la profesional hasta la capacidad de adaptación psicológica a entornos complicados, como son los medios sanitarios. Todos ellos poseen un alto nivel artístico, musical y comunicativo. En el ámbito psicológico se ha buscado la empatía, la sensibilidad y la capacidad de interacción más allá de lo musical, tanto con el paciente como con los familiares.

111



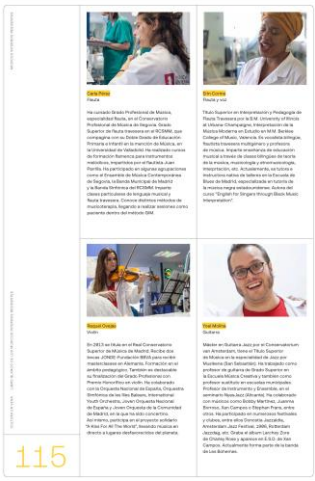
112



113



114



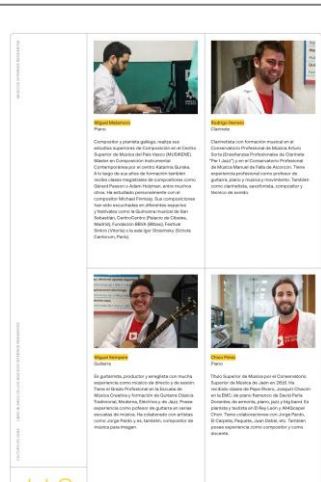
115



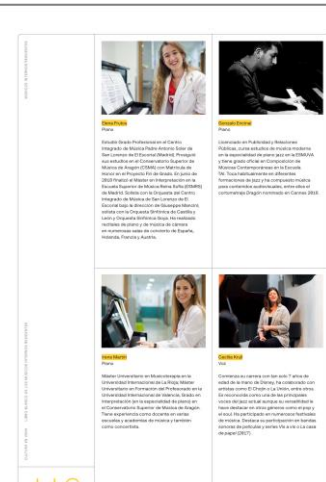
116



117



118



119



Anexo 13.2. Comunicaciones

1. "Programa M.I.R. (Músicos Internos Residentes). Música en Vena en la UCI. ¿Se puede investigar?".
   Autores: Montejo González J.C., Catalán González M, ***Lázaro Martín N***, Temprano Vázquez S, Sáez de la Fuente I, García Gigorro R; Molina Collado Z, Mudarra Reche C, Terceros Almansa L y Díez-Oliver Fernández A.M.
   LII Congreso Nacional de la SEMICYUC celebrado en Madrid en 2017.

2. "Análisis preliminar del proyecto "Música en vena en la UCI" Programa M.I.R. (Músicos Internos Residentes)".
   Autores: ***Lázaro Martín NI***, Catalán González M, García Gigorro R, Pagliarani Gil P, Sánchez Pozo M, Murillo Pérez MA, Castillo Jaramillo M, Rodríguez Biendicho A, Valiente Fernández M y Montejo González JC.
   LIII Congreso Nacional de la SEMICYUC celebrado en Granada en 2018.

3. "Efecto de una intervención musical con música en directo a pacientes con ventilación mecánica (VM) en el ritmo del cortisol y la hormona de crecimiento (GH)".
   Autores: ***Lázaro Martín NI***, Catalán González M, Sánchez Pozo M, Renes Carreño E y Montejo González JC.
   LVII Congreso Nacional de la SEMICYUC celebrado en Sevilla en 2022

Anexo 13.3. Cursos

Se impartió una sesión del protocolo de estudio en los Cursos de Verano del Escorial (Sede Noviciado-San Bernardo) dentro del Curso “Música y Salud” en Julio de 2019.



Anexo 14. Variables hemodinámicas

*Anexo 14.1. **Presión arterial sistólica** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

PENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,57±25,58 (115,0-135,0) 123,0	128,11 ±35,91 (115,0-135,0) 123,0	124,35 ±15,94 (114,0-13,0) 120,0	126,69 ±17,54 (115,0-140,0) 125,0	0,61	0,63	0,31	0,60
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	136,75±128,55 (115,0-134,0) 122,5	138,87 ±22,56 (113,0-136,0) 122,0	150,25 ±19,89 (115,0-135,0) 126,0	124,11 ±16,57 (115,0-131,0) 122,0	0,63	0,60	0,30	0,73
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,20±18,93 (115,0-135,0) 123,0	123,98± 19,64 (113,0-133,0) 121,0	126,41± 16,64 (118,0-135,0) 127,0	125,53 ± 19,99 (115,0-135,0) 123,0	0,47	0,20	0,45	0,68
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,55± 17,87 (114,0-138,0) 125,0	126,36± 17,05 (11,0-138,0) 125,0	125,75± 18,84 (113,0-136,0) 124,0	127,37 ±18,11 (115,0-141,0) 125,0	0,82	0,66	0,54	0,83
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,25±20,15 (111,0-139,0) 123,0	122,35 ±19,67 (110,0-136,0) 119,5	129,90 ±21,58 (116,0-141,0) 127,0	127,38 ±19,03 (112,0-140,0) 127,0	0,068	*0,030*	0,69	0,078
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,15± 21,1 (111,0-138,0) 123,5	123,17 ±21,49 (110,0-138,0) 120,0	127,90 ±24,01 (109,0-140,0) 124,5	125,08 ± 18,28 (114,0-136,0) 126,0	0,60	0,43	0,94	0,36
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,21± 20,48 (112,0-140,0) 124,0	123,64± 20,53 (11070-136,0) 123,5	128,70± 21,72 (113,0-144,0) 123,0	126,91 ±19,16 (115,0-141,0) 125,0	0,45	0,32	0,94	0,25
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,55± 19,02 (112,0-140,0) 123,0	123,92± 19,55 (110,0-140,0) 121,0	126,15± 17,75 (115,0-140,0) 123,0	126,77 ± 19,54 (114,0-140,0) 125,0	0,56	0,35	0,94	0,36
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	127,48±20,46 (115,0-140,0) 126,0	125,45 ±19,26 (112,0-140,0) 122,0	125,93±24,73 (115,0-137,0) 125,0	130,69 ±17,69 (119,0-140,0) 130,0	0,22	0,62	0,24	0,096
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,02± 24,03 (111,0-145,0) 129,0	127,76 ± 23,59 (108,0-147,0) 126,0	129,73 ±23,81 (114,0-139,0) 130,0	132,43 ±24,74 (115,0-145,0) 131,0	0,53	0,43	0,94	0,36
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,84±21,53 (115,0-141,0) 127,0	125,78 ±20,83 (110,0-138,0) 123,0	131,38± 20,91 (118,0-140,0) 125,0	132,71 ± 22,36 (115,0-143,0) 130,0	0,19	0,18	0,78	0,090
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	127,27± 20,62 (114,5-140,0) 123,5	127,07± 23,61 (111,0-140,0) 121,0	126,92± 18,95 (115,0-137,5) 125,5	127,72 ± 18,85 (115,0-139,0) 124,0	0,90	0,84	0,66	0,72
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,78±22,28 (113,0-142,0) 126,0	126,83 ±22,86 (108,0-141,0) 125,5	127,35 ±23,37 (111,0-137,0) 124,0	134,50 ±20,35 (120,5-148,5) 131,5	0,034	0,99	*0,020*	*0,033*
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,20± 22,10 (112,0-143,0) 125,5	125,74 ±23,05 (110,0-140,0) 121,0	128,93±22,78 (113,0-143,0) 123,5	132,73 ±20,39 (117,0-143,5) 132,0	0,12	0,43	0,18	0,053
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,82±21,86 (113,0-143,0) 127,0	128,95 ±22,59 (114,0-142,0) 126,0	127,77± 21,06 (110,0-143,0) 124,0	132,28 ±21,90 (115,0-146,0) 132,5	0,45	0,71	0,24	0,35
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,91± 22,57 (113,0-146,0) 130,0	128,84± 22,98 (110,0-141,0) 123,0	129,23± 19,91 (113,0-145,0) 126,0	134,25 ±24,10 (114,0-151,0) 135,0	0,47	0,88	0,33	0,27
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	134,82± 24,55 (114,0-152,0) 132,0	136,59 ±25,45 (116,0-154,0) 130,0	13,29 ±26,73 (106,0-145,0) 130,0	136,54 ±22,02 (121,0-152,0) 137,0	0,29	0,23	0,13	0,79
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	135,92± 25,25 (117,0-154,0) 132,5	134,55 ±24,31 (116,0-151,0) 130,0	132,17± 28,78 (111,0-145,0) 126,0	139,96 ±23,01 (122,0-162,0) 137,0	0,11	0,47	*0,042*	0,18
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,37± 25,30 (112,0-150,0) 130,0	132,41± 24,11 (116,0-146,0) 128,0	129,59± 29,25 (108,0-146,0) 129,0	137,04 ±23,04 (119,0-155,0) 135,0	0,15	0,47	0,054	0,23

PENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,17±22.76 (115,0-151,0) 130,0	130,54± 21,27 (114,5-143,5) 127,5	133,32± 26,32 (114,0-154,0) 127,0	135,39 ±21,27 (116,0-152,0) 132,0	0,47	0,74	0,50	0,20
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,27± 23,63 (116,0-150,0) 129,0	133,48 ± 25,45 (114,5-148,0) 125,5	129,57 ±23,35 (110,5-145,0) 124,5	136,10 ±22,00 (119,0-153,0) 136,0	0,39	0,57	0,18	0,42
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,43±23,25 (114,0-147,0) 128,0	130,86 ± 25,52 (110,5-153,0) 121,0	128,08 ±24,75 (109,0-145,0) 122,0	134,67 ±19,59 (120,0-151,0) 134,5	0,22	0,80	0,11	0,17
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,61±25,87 (112,0-149,0) 127,0	128,00± 27,71 (108,0-149,0) 120,0	129,15± 26,73 (109,0-145,5) 126,0	136,78 ±23,05 (119,0-149,0) 139,0	0,11	0,69	0,100	0,057
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,17±24,06 (115,0-146,0) 129,0	129,56± 23,56 (113,0-150,0) 125,0	126,25±24,10 (114,0-136,0) 125,0	136,61 ±23,86 (120,0-152,0) 134,0	0,14	0,66	0,051	0,18
DIA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,81±24,87 (115,0-145,0) 128,0	125,24 ±26,29 (115,0-138,0) 129,0	128,89 ±24,70 (112,0-150,0) 121,0	132,07 ±23,75 (115,0-149,5) 128,5	0,61	0,79	0,48	0,35
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,48 ± 23,48 (115,0-148,0) 129,0	129,65 ± 20,04 (115,0-143,0) 128,5	129 ±25,71 (111,5-145,5) 126,5	135,32 ±25,60 (116,0-150,0) 130,0	0,63	0,90	0,38	0,45
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,00± 24,05 (114,0-148,0) 130,0	130,03± 18,52 (114,0-142,5) 130,0	131,28± 23,72 (114,5-151,5) 126,5	136,86 ±28,40 (116,5-153,5) 133,5	0,59	0,81	0,47	0,33
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,29± 21,14 (117,0-143,0) 126,5	128,05± 20,10 (114,0-140,5) 125,0	129,06± 21,67 (11,0-138,0) 125,5	136,07 ± 21,24 (119,0-154,0) 130,5	0,20	0,91	0,16	0,10
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,85±23,23 (112,0-145,0) 130,0	131,86 ±19,70 (122,0-144,0) 131,0	122,93 ±21,56 (105,0-136,0) 120,0	133,08 ±26,87 (117,0-152,5) 127,0	0,18	0,11	0,10	0,97
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,42± 22,36 (115,5-147,5) 131,0	133,89 ±19,39 (121,0-148,0) 132,0	128,93 ±22,28 (110,0-145,0) 128,0	136,50 ±25,19 (115,0-155,0) 132,5	0,48	0,27	0,30	0,97
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,60±22,65 (117,0-150,0) 130,0	135,66± 21,51 (118,0-152,0) 135,0	128,96± 21,21 (110,0-145,0) 125,0	132,34 ± 24,94 (115,0-150,0) 131,0	0,45	0,21	0,54	0,48
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	142,83± 16,66 (113,0-145,0) 132,0	161,97± 19,02 (117,0-143,0) 131,0	129,28± 20,09 (113,0-140,0) 132,0	133,37 ±23,47 (115,0-150,0) 138,0	0,79	0,89	0,46	0,69
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,70± 22,60 (116,0-142,0) 125,0	129,39 ±23,96 (114,0-137,0) 122,0	127,67 ± 21,03 (115,0-145,0) 122,0	133,68 ±22,44 (118,0-145,0) 127,5	0,48	0,75	0,28	0,36
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,83± 22,17 (117,0-146,0) 130,0	131,48 ±23,86 (114,0-146,0) 130,0	130,53 ±23,35 (115,0-153,0) 125,0	132,82 ±20,52 (119,0-142,0) 130,0	0,87	0,97	0,59	0,71
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,94± 22,89 (118,0-145,0) 126,50	130,19± 24,79 (110,0-139,0) 125,0	134,88± 21,48 (119,0-147,0) 127,0	134,47 ±22,18 (118,0-150,0) 127,0	0,74	0,45	0,97	0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,77± 22,51 (115,0-145,0) 127,0	135,06± 22,58 (120,0-152,0) 131,0	126,24± 20,22 (111,0-134,0) 120,0	131,52 ±23,62 (113,0-145,0) 131,0	0,38	0,14	0,50	0,50
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,86±23,06 (115,0-147,0) 130,0	135,26 ±21,68 (118,0-150,0) 133,0	126,73 ± 18,14 (110,0-144,0) 125,0	133,74± 26,28 (115,0-150,0) 130,0	0,52	0,29	0,43	0,55
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	135,71± 25,40 (120,0-147,0) 130,5	135,96 ±20,68 (124,0-151,0) 130,5	126,43 ±15,35 (111,0-135,0) 126,5	139,83 ±31,64 (120,0-150,0) 130,5	0,36	0,14	0,27	0,81
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	135,38± 26,61 (120,0-154,0) 129,0	135,73± 22,55 (120,0-158,0) 129,5	128,71± 16,65 (119,0-138,0) 126,0	138,10 ±32,86 (120,0-150,0) 132,0	0,53	0,20	0,43	0,92
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	135,38± 26,61 (118,0-139,0) 129,5	130,16± 20,59 (117,0-135,0) 128,0	121,93 ±14,59 (109,0-138,0) 122,0	133,67 ±19,34 (124,0-142,0) 133,0	0,15	0,31	0,052	0,34

PENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,68± 19,52 (115,0-144,0) 128,0	128,05 ±22,24 (112,0-144,0) 125,0	120,62 ±12,01 (111,0-123,0) 119,0	135,37 ±18,74 (120,0-150,0) 136,0	0,053	0,41	*0,011*	0,19
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,43± 19,66 (121,0-145,0) 131,0	127,86 ±22,60 (108,0-147,0) 127,0	130,07 ±17,87 (119,0-137,0) 123,5	137,37 ±17,43 (127,0-148,0) 138,0	0,12	0,91	0,083	0,082
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,30±18,79 (117,0-139,5) 125,0	125,74± 18,00 (112,0-137,0) 124,0	130,79± 18,37 (117,0-135,0) 125,0	133,93 ±19,50 (118,0-142,0) 132,0	0,36	0,50	0,53	0,17
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,27± 19,35 (116,0-145,0) 130,0	126,73± 15,61 (114,0-135,0) 123,0	128,00± 17,77 (116,0-135,0) 128,0	136,99 ±22,07 (120,0-155,0) 136,5	0,18	0,97	0,18	0,086
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,74±21,04 (118,0-145,0) 125,5	124,68 ±18,14 (114,0-135,0) 123,5	131,09 ±19,45 (123,0-156,0) 136,0	138,24±22,71 (123,0-156,0) 136,0	0,10	0,49	0,27	*0,038*
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,36± 20,17 (115,0-138,0) 124,5	120,33 ±17,90 (107,0-133,0) 119,0	132,09 ±15,10 (120,0-150,0) 125,0	136,67 ±22,37 (117,5-139,0) 127,0	0,13	0,095	0,79	0,086
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,71±21,55 (115,0-147,0) 124,5	121,59± 17,70 (109,0-129,0) 119,5	127,82± 19,31 (110,0-145,0) 119,0	137,68 ±23,35 (112,0-145,0) 135,0	0,081	0,55	0,26	*0,026*
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,16± 19,62 (115,0-143,0) 125,0	126,90± 18,32 (115,0-143,0) 121,0	127,55± 21,53 (110,0-142,0) 120,0	134,39 ±19,92 (112,0-145,0) 135,0	0,49	0,92	0,32	0,32
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,16± 24,65 (116,0-148,0) 130,5	127,06 ±23,58 (112,0-144,0) 124,5	128,30± 20,96 (120,0-145,0) 129,0	140,36 ±26,11 (120,0-166,0) 135,5	0,31	0,81	0,35	0,14
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,94± 22,62 (117,0-140,0) 130,0	121,56 ±17,23 (112,0-130,0) 125,5	129,78 ±13,75 (124,0-134,0) 130,0	136,86 ±27,32 (118,0-150,0) 135,5	0,11	0,32	0,47	*0,039*
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,18± 22,93 (119,0-148,0) 130,0	126,44± 19,63 (115,0-138,0) 128,5	127,00± 16,84 (120,0-140,0) 122,5	139,23 ±26,46 (120,0-158,0) 135,5	0,23	0,92	0,21	0,12
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,14±23,85 (110,0-141,0) 120,0	115,44± 15,98 (105,0-130,0) 111,0	120,60± 22,31 (115,0-135,0) 117,5	137,41 ±25,72 (115,0-155,0) 132,0	*0,016*	0,83	0,070	*0,006*
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,58±20,61 (110,5-136,5) 124,0	124,72 ±22,21 (111,0-134,0) 121,5	119,00 ±18,92 (103,0-135,0) 118,0	129,65 ±29,97 (115,0-144,0) 128,0	0,41	0,67	0,24	0,31
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,13± 19,23 (112,0-135,0) 125,0	119,76 ±15,04 (107,0-127,0) 122,0	126,00 ± 21,09 (110,0-135,0) 129,0	129,53 ±21,38 (113,0-144,0) 129,0	0,31	0,35	0,88	0,13
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,45± 17,92 (117,0-143,0) 128,0	124,59± 16,87 (110,0-137,0) 122,0	125,01± 21,03 (102,0-138,0) 125,0	133,40 ±16,83 (122,0-145,5) 135,5	0,28	0,96	0,30	0,12
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,79± 25,04 (114,0-145,0) 125,5	130,94± 28,78 (108,0-143,0) 121,5	120,20± 11,42 (113,0-132,0) 117,5	140,75 ±24,39 (124,0-157,0) 139,0	0,063	0,60	*0,014*	0,15
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,32±18,18 (110,5-142,0) 126,0	126,78 ±17,96 (112,0-139,0) 123,0	123,67± 20,15 (108,0-131,0) 120,0	132,41 ±17,60 (120,0-142,0) 136,0	0,34	0,40	0,26	0,25
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	127,95± 19,68 (115,0-140,0) 125,0	128,06 ±23,09 (107,0-142,0) 122,0	120,50 ±22,66 (108,0-137,5) 110,5	131,56 ±13,09 (123,0-139,0) 130,0	0,26	0,50	0,086	0,34
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,58±18,71 (113,0-14,0) 125,0	127,89± 17,88 (111,0-149,0) 124,0	127,38± 23,57 (108,0-145,0) 124,5	129,88 ±18,25 (114,0-140,0) 125,0	0,88	0,82	0,66	0,70
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,60± 20,30 (118,0-150,0) 129,0	134,39± 21,06 (119,0-153,0) 133,5	114,63± 15,07 (105,5-127,0) 115,5	139,18 ±17,32 (129,0-150,0) 138,0	*0,014*	*0,023*	*0,004*	0,46

PENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	132,68±20,92 (117,0-150,5) 133,0	129,69 ±20,08 (118,0-145,0) 133,0	121,63 ±16,85 (108,0-134,0) 116,5	141,19 ±21,21 (128,5-155,0) 138,5	0,077	0,30	***0,040***	0,12
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,44± 22,09 (115,0-149,0) 130,0	126,00 ±23,55 (104,0-142,0) 128,0	124,25 ±15,54 (112,0-135,0) 124,0	139,35 ±21,87 (127,0-152,0) 141,5	0,15	0,98	0,088	0,099
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,53± 20,52 (116,0-146,0) 129,0	130,44± 22,43 (118,0-139,0) 124,0	127,00± 17,02 (112,0-138,0) 130,0	134,80 ±20,67 (120,0-155,0) 133,0	0,68	0,79	0,42	0,51
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	127,34± 21,51 (112,0-14,0) 124,0	126,71± 19,86 (115,0-130,0) 122,0	120,50± 23,88 (104,0-135,5) 115,0	131,44 ±22,44 (120,0-147,0) 130,0	0,29	0,19	0,22	0,36
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	127,00± 25,32 (108,0-143,0) 120,0	123,36 ±28,44 (106,0-143,0) 116,0	127,13 ±28,33 (107,0-137,5) 118,5	130,85± 20,98 (115,0-142,0) 129,0	0,47	0,71	0,38	0,26
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	123,12± 30,06 (108,0-140,0) 120,0	110,62 ±35,48 (102,0-125,0) 113,0	131,13 ±29,58 (111,0-139,0) 124,0	130,69 ±21,03 (116,0-144,0) 130,0	0,16	0,17	0,69	0,081
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,89± 24,93 (111,0-143,0) 128,5	120,00± 26,12 (105,0-140,0) 113,5	131,75± 28,54 (113,0-138,0) 129,5	136,71 ±19,97 (125,0-147,0) 164,0	0,15	0,39	0,39	0,054
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,41± 23,45 (108,0-143,0) 123,5	115,77± 22,16 (104,0-128,0) 114,0	128,14± 25,70 (108,0-140,0) 121,0	135,43 ±20,87 (117,0-150,0) 142,5	0,11	0,40	0,30	***0,044***
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,03± 21,91 (107,0-140,0) 124,0	124,77± 21,91 (114,0-129,0) 124,0	122,83 ±18,94 (110,0-127,0) 123,0	126,70 ±25,46 (104,0-145,0) 123,5	0,96	0,79	0,83	0,90
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	166,38± 25,36 (112,0-140,0) 119,0	122,67 ± 27,08 (104,5-128,0) 117,0	120,00 ±23,38 (197,0-127,0) 119,5	133,91 ±24,85 (114,0-160,0) 135,0	0,52	1,00	0,36	0,31
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,24± 21,05 (115,0-140,0) 125,0	126,83± 20,70 (112,0-135,0) 122,5	126,33± 14,47 (121,0-129,0) 122,5	130,82 ±25,54 (100,0-151,0) 134,0	0,84	0,78	0,65	0,62
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	121,67±20,71 (105,0-140,0) 115,5	112.92± 12,10 (105,0-120,0) 111,0	113,83±19,79 (102,0-114,0) 109,0	136,27 ±22,40 (114,0-157,0) 140,0	0,029	0,51	***0,039***	***0,020***
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,43±17,20 (111,0-140,5) 120,0	127,25 ± 15,26 (115,0-139,5) 122,5	114,40±13,67 (108,0-118,0) 110,0	128,45 ±19,83 (105,0-149,0) 133,0	0,22	0,073	0,17	0,90
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,81± 19,25 (111,0-140,0) 125,0	126,18 ± 22,27 (104,0-139,0) 125,0	127,40±17,94 (120,0-132,0) 120,0	132,09 ±17,83 (114,0-146,0) 138,0	0,59	0,95	0,69	0,26
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,96± 21,74 (119,0-147,0) 125,0	128,58± 21,77 (119,5-138,5) 125,0	126,00±17,12 (117,0-126,0) 121,0	133,27 ±24,82 (107,0-153,0) 133,0	0,77	0,60	0,65	0,54
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,61± 21,37 (115,0-144,0) 129,0	12,67± 22,76 (107,0-136,5) 117,0	126,00±23,70 (115,0-120,0) 116,0	139,91 ±15,49 (130,0-148,0) 135,0	0,055	0,71	0,069	***0,031***
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,42±22,66 (107,0-140,0) 125,5	123,08 ±24,61 (104,5-138,5) 116,0	122,75 ±15,97 (112,5-133,0) 127,0	131,90 ±23,38 (110,0-145,0) 137,0	0,49	0,95	0,40	0,28
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,24±21,30 (110,0-147,0) 128,0	126,33 ±21,82 (110,0-139,0) 120,5	122,00 ±12,19 (115,0-132,5) 122,5	133,56 ±24,38 (115,0-150,0) 137,0	0,52	0,90	0,22	0,39
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,42±21,57 (104,0-145,0) 130,0	129,33± 25,06 (105,0-146,0) 126,5	119,25± 12,12 (101,0-137,5) 119,0	131,00 ± 18,17 (125,0-147,0) 130,5	0,57	0,28	0,44	0,74
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129±19,15 (119,0-142,0) 128,0	133,42± 17,93 (121,0-144,5) 137,5	113,25± 10,24 (106,5-120,0) 110,0	130,00 ±21,28 (121,0-142,0) 127,5	0,18	***0,045***	0,20	0,74

PENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,17±23,82 (115,0-139,0) 128,0	129,36 ±30,06 (100,0-151,0) 126,0	123,67 ±9,61 (115,0-134,0) 122,0	133,33 ±19,48 (115,0-134,0) 122,0	0,79	0,70	0,40	0,85
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	133,82±24,39 (121,0-145,0) 134,5	129,09 ±29,13 (103,0-147,0) 125,0	125,50 ±6,36 (121,0-130,0) 125,5	141,44 ±19,56 (135,0-145,0) 140,0	0,32	0,84	0,16	0,24
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	131,13±27,54 (102,0-158,0) 129,0	125,82± 31,47 (100,0-143,0) 133,0	120,67± 13,58 (105,0-129,0) 128,0	141,11 ±24,70 (124,0-160,0) 145,0	0,38	0,82	0,40	0,18
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,17± 21,56 (110,0-145,0) 119,0	121,09±19,32 (110,0-139,0) 112,0	123,33± 19,86 (106,0-145,0) 119,0	133,33 ±24,84 (115,0-145,0) 127,0	0,39	0,94	0,58	0,16
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,09±18,98 (114,0-141,0) 128,0	132,55 ±22,85 (111,0-147,0) 129,0	123,33 ±16,07 (105,0-135,0) 130,0	126,50 ±14,48 (117,0-137,5) 123,5	0,82	0,59	0,76	0,68
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,48±20,31 (114,0-139,0) 130,0	133,91 ±24,11 (114,0-139,0) 131,0	130,33 ±6,43 (123,0-135,0) 133,0	126,33 ±19,01 (114,0-140,0) 120,0	0,78	0,82	0,52	0,59
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,74±20,29 (116,0-140,0) 125,0	133,91± 22,34 (110,0-143,0) 133,0	126,00± 3,61 (123,0-130,0) 125,0	125,89 ±21,44 (114,0-14,0) 120,0	0,72	0,88	0,71	0,42
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,59±20,65 (119,0-141,0) 125,5	123,5± 15,44 (111,0-130,0) 120,5	126,67± 4,04 (122,0-129,0) 129,0	137,33 ±27,02 (119,0-155,0) 140,0	0,48	0,35	0,40	0,33
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	127,86± 20,14 (115,0-136,0) 130,0	127,50 ±18,17 (115,0-134,0) 128,0	137,50 ±2,12 (136,0-139,0) 137,5	126,11 ±24,81 (110,0-139,0) 130,0	0,41	0,11	0,41	0,97
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	124,76±20,24 (118,0-130,0) 124,0	122 ±17,52 (111,0-125,0) 121,5	124,50 ±2,12 (123,0-126,0) 124,5	127,89 ± 25,64 (120,0-130,0) 125,0	0,70	0,45	0,81	0,49
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	123,38± 21,99 (110,0-134,0) 124,0	120,40± 22,99 (100,0-133,0) 125,0	125± 26,87 (106,0-144,0) 125,0	126,33 ±22,40 (112,0-140,0) 120,0	0,96	0,67	0,81	0,87
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,71±19,17 (120,0-138,0) 125,0	122,60± 7,53 (106,0-121,0) 1123,0	124± 19,80 (110,0-138,0) 124,0	129,56 ± 27,87 (120,0-144,0) 140,0	0,40	0,83	0,48	0,19
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	118,72± 20,06 (103,0-130,0) 119,0	111,88 ± 20,43 (96,0-122,0) 105,0	120,50 ±23,33 (104,0-137,0) 120,5	125,13 ±19,52 (111,0-139,0) 120,0	0,31	0,43	0,90	0,14
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	123,58±19,46 (106,0-135,0) 127,0	118,56 ± 19,39 (106,0-127,0) 113,0	121,50 ±19,09 (108,0-135,0) 121,5	129,75 ±20,37 (115,0-137,5) 130,0	0,58	0,81	1,00	0,27
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,16± 22,41 (105,0-137,0) 125,0	123,44± 28,38 (103,0-136,0) 115,0	124,50± 21,92 (109,0-140,0) 124,5	127,25 ±17,12 (115,0-134,0) 127,5	0,72	0,64	1,00	0,44
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	123,89±22,83 (107,0-144,0) 120,0	116,11± 25,98 (103,0-122,0) 119,0	116,50± 13,44 (107,0-126,0) 116,5	134,5 ±17,92 (119,0-150,0) 134,5	0,23	0,72	0,29	0,11
DÍA 25	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	124,23± 26,16 (107,0-140,0) 112,0	116,00 ±25,60 (103,0-121,0) 110,0	118,00 ±18,38 (105,0-131,0) 118,0	141,75 ±26,86 (123,0-160,0) 144,0	0,30	0,77	0,16	0,18
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,43± 28,90 (111,0-150,0) 119,5	119,14 ±30,93 (106,0-121,0) 113,0	121,00 ±21,21 (106,0-136,0) 121,0	147,20 ±23,49 (140,0-165,0) 150,0	0,22	0,88	0,12	0,14
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,29± 26,00 (107,0-146,0) 127,0	119,57± 28,48 (104,0-133,0) 116,0	115± 11,31 (107,0-123,0) 115,0	145,80 ±18,55 (140,0-160,0) 146,0	0,15	1,00	0,12	0,088
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	123,36±28,46 (102,0-152,0) 116,5	116,86± 31,69 (102,0-119,0) 102,0	113,50± 19,09 (100,0-127,0) 113,5	142,00 ±22,18 (145,0-155,0) 152,0	0,15	1,00	0,12	0,085

PENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 26	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	119,27±23,32 (105,0-139,0) 115,0	117,00 ±29,43 (93,0-140,5) 122,0	112,50 ±9,19 (106,0-119,0) 112,5	123,80 ±25,19 (105,0-139,0) 115,0	0,97	0,64	1,00	0,81
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	119,27± 19,40 (109,0-136,0) 122,0	129,75 ± 15,31 (119,0-140,5) 132,5	116,00 ±8,49 (110,0-122,0) 116,0	112,20 ±23,86 (110,0-130,0) 111,0	0,52	0,35	1,00	0,33
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	126,27± 18,37 (113,0-142,0) 122,0	127,25± 11,87 (117,5-137,0) 129,0	115,50± 2,12 (114,0-117,0) 115,5	129,80 ±25,73 (104,0-150,0) 142,0	0,75	0,35	0,70	0,62
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	125,55± 17,66 (106,0-135,0) 129,0	122,25± 16,44 (110,0-134,5) 122,0	129,50± 0,71 (129,0-130,0) 129,5	126,60 ±23,60 (106,0-135,0) 130,0	0,84	0,35	0,85	0,81
DÍA 27	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	129,64± 9,82 (119,0-136,0) 130,0	127,50± 11,09 (120,5-134,5) 128,0	135,50 ±0,71 (135,0-13,0) 135,5	129,00 ±11,25 (119,0-135,0) 130,0	0,52	*0,35*	0,33	0,62
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	130,73±19,56 (123,0-136,0) 126,0	128,50 ±19,64 (115,5-141,5) 133,0	126,50 ±4,95 (123,0-13,0) 126,5	134,20 ±25,13 (123,0-126,0) 123,0	0,79	0,48	0,69	0,62
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	124,18± 14,21 (119,0-130,0) 121,0	114,50± 8,74 (108,5-120,5) 117,5	128± 2,83 (126,0-130,0) 128,0	130,40 ±17,21 (120,0-131,0) 122,0	0,12	0,064	0,70	0,11
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	128,45± 22,96 (109,0-154,0) 118,0	115,75±18,73 (103,5-114,0) 111,5	110,00± 7,07 (105,0-115,0) 110,0	146,00 ±18,06 (138,0-16,0) 154,0	0,058	1,00	*0,051*	*0,049*
DÍA 28	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	114,33±13,90 (106,0-118,0) 111,0	107,50±9,75 (101,0-114,0) 109,5	117,50 ±17,68 (105,0-130,0) 117,5	121,33 ±17,24 (106,0-140,0) 118,0	0,54	0,64	0,56	0,29
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	118,78±16,18 (110,0-128,0) 120,0	112,75 ± 18,45 (97,5-128,0) 112,5	119,00 ±12,73 (110,0-128,0) 119,0	126,67 ±17,01 (114,0-146,0) 120,0	0,70	0,64	0,56	0,48
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	117,67±21,08 (103,0-127,0) 109,0	101,25± 4,65 (102,0-104,5) 102,0	114± 7,07 (109,0-119,0) 114,0	142,00 ±16,70 (127,0-160,0) 139,0	0,030	0,064	0,083	*0,034*
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	114,33±12,98 (107,0-121,0) 118,0	112,75± 14,66 (104,5-121,0) 118,0	111,50± 6,36 (107,0-116,0) 111,5	118,33 ±17,16 (100,0-134,0) 121,0	0,61	0,35	0,56	0,48

Anexo 14.2. ***Presión arterial diastólica*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C)*

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	62,36 (10,81)	62,64 (10,92)	61,94 (11,73)	62,40 (10,06)	0,93	0,71	0,80	0,88
		Mediana rango intercuartil)	60,00 (55,00-70,00)	62,00 (55,00-70,00)	60,00 (55,00-68,00)	60,00 (55,00-70,00)	0,81	0,53	0,63	0,89
	30 min	Media (DE)	62,64 (10,57)	62,60 (10,55)	62,49 (10,75)	62,79 (10,58)	0,99	0,95	0,87	0,91
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (55,00-69,00)	62,00 (54,00-69,00)	60,00 (56,00-69,00)	60,00 (55,00-68,00)	1,00	0,97	0,99	0,98
	60 min	Media (DE)	62,29 (10,89)	63,21 (11,72)	62,65 (12,43)	61,05 (8,47)	0,42	0,78	0,36	0,18
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (55,00-70,00)	62,00 (55,00-70,00)	62,00 (55,00-71,00)	60,00 (55,00-67,00)	0,54	0,84	0,39	0,32
	8 horas	Media (DE)	63,17 (11,58)	64,42 (12,63)	62,08 (10,59)	62,73 (11,21)	0,44	0,24	0,72	0,37
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (55,00-70,00)	61,50 (55,00-71,00)	60,00 (54,00-69,00)	60, (55,00-70,00)	0,53	0,28	0,79	0,42
DÍA 2	Basal	Media (DE)	62,79 (11,94)	62,19 (13,21)	63,92 (12,92)	62,53 (9,65)	0,68	0,44	0,47	0,86
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (55,00-70,00)	61,00 (53,00-72,00)	62,50 (56,00-71,50)	60, (56,50-70,00)	0,68	0,41	0,50	0,78
	30 min	Media (DE)	62,53 (12,24)	60,73 (12,56)	65,00 (13,66)	62,48 (10,39)	0,13	0,062	0,23	0,35
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (53,50-71,00)	60,00 (52,00-68,00)	65,00 (54,00-75,00)	60,00 (57,00-69,00)	0,15	0,066	0,31	0,25
	60 min	Media (DE)	63,44 (12,21)	63,03 (12,94)	65,67 (13,82)	62,07 (9,66)	0,22	0,25	0,079	0,61
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (55,00-72,00)	61,00 (53,00-73,00)	61,50 (56,00-74,50)	60,00 (56,00-66,00)	0,41	0,38	0,19	0,60
	8 horas	Media (DE)	63,00 (11,46)	63,77 (12,98)	64,44 (10,49)	61,05 (10,33)	0,18	0,75	0,063	0,16
		Mediana Rango intercuartil	61,00 (55,00-71,00)	62,00 (54,00-72,00)	64,00 58,00-71,00)	60,00 (53,00-70,00)	0,20	0,55	0,075	0,24
DÍA 3	Basal	Media (DE)	64,02 (10,95)	64,65 (12,86)	63,26 (9,96)	63,99 (9,67)	0,78	0,51	0,68	0,73
		Mediana Rango intercuartil	62,00 (56,00-70,00)	62,00 (56,00-72,00)	60,50 (57,00-69,00)	63,00 (56,00-70,00)	0,79	0,53	0,57	0,97
	30 min	Media (DE)	69,40 (59,85)	78,02 (98,83)	64,20 (13,04)	64,94 (10,87)	0,35	0,32	0,73	0,28
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (56,00-74,00)	61,50 (56,00-77,00)	63,00 (56,00-74,00)	65,00 (56,00-72,00)	0,91	0,64	0,78	0,93
	60 min	Media (DE)	65,23 (11,38)	63,87 (11,72)	65,58 (11,58)	66,32 (10,89)	0,44	0,42	0,72	0,21
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (57,00-72,00)	62,50 (55,50-71,00)	64,00 (58,00-72,00)	65,50 (58,00-73,50)	0,38	0,47	0,59	0,16
	8 horas	Media (DE)	63,90 (11,87)	64,47 (12,28)	63,65 (11,51)	63,53 (11,88)	0,89	0,71	0,95	0,65
		Mediana Rango intercuartil	62,00 (55,00-71,00)	61,50 (55,00-71,00)	62,00 (55,00-69,50)	62,00 (54,00-71,00)	0,90	0,78	0,90	0,65
DÍA 4	Basal	Media (DE)	64,92 (13,12)	66,50 (15,04)	63,11 (12,05)	64,78 (11,90)	0,43	0,22	0,48	0,49
		Mediana Rango intercuartil	61,50 (56,00-70,50)	62,00 (58,00-69,00)	60,50 (54,00-71,00)	61,50 (56,50-72,00)	0,55	0,29	0,48	0,62
	30 min	Media (DE)	65,39 (12,79)	66,00 (13,82)	65,41 (13,22)	64,78 (11,55)	0,88	0,83	0,79	0,60
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (56,50-74,00)	63,00 (58,00-75,00)	65,00 (55,00-75,00)	62,50 (56,00-72,50)	0,86	0,93	0,79	0,54
	60 min	Media (DE)	64,66 (13,35)	66,47 (13,54)	64,49 (12,17)	63,05 (14,03)	0,38	0,44	0,58	0,18
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (57,00-71,00)	65,00 (58,00-76,00)	63,00 (57,00-72,00)	60,50 (55,50-68,00)	0,30	0,63	0,31	0,13
	8 horas	Media (DE)	64,39 (12,18)	65,02 (12,78)	63,51 (11,85)	64,49 (12,00)	0,82	0,54	0,68	0,82
		Mediana Rango intercuartil	62,00 (56,00-72,00)	62,00 (59,00-70,00)	60,00 (56,00-72,00)	63,00 (57,00-74,00)	0,61	0,36	0,40	0,96

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	Basal	Media (DE)	66,33 (13,58)	67,98 (14,04)	66,17 (15,77)	65,04 (11,41)	0,54	0,57	0,68	0,24
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (57,00-74,00)	67,00 (60,00-75,00)	61,00 (56,00-75,00)	66,00 (59,00-72,00)	0,64	0,35	0,79	0,51
	30 min	Media (DE)	66,15 (13,74)	64,89 (12,83)	68,37 (17,20)	65,56 (11,44)	0,46	0,28	0,34	0,78
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (57,00-74,00)	64,00 (56,00-70,00)	63,00 (55,00-77,00)	64,00 (58,00-74,00)	0,85	0,61	0,86	0,66
	60 min	Media (DE)	65,43 (13,61)	64,59 (13,16)	66,44 (16,40)	65,44 (11,80)	0,82	0,55	0,73	0,73
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (56,00-74,00)	62,00 (57,00-70,00)	61,00 (54,00-74,00)	63,00 (57,00-75,00)	0,92	0,92	0,77	0,70
	8 horas	Media (DE)	65,94 (12,88)	63,67 (12,62)	67,61 (14,77)	66,70 (11,44)	0,31	0,18	0,74	0,21
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (57,00-72,00)	62,50 (54,50-69,50)	62,00 (58,00-72,00)	65,50 (56,00-75,00)	0,37	0,35	0,98	0,15
DÍA 6	Basal	Media (DE)	65,26 (10,51)	65,43 (12,27)	65,85 (10,21)	64,63 (9,13)	0,86	0,87	0,55	0,72
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (59,00-72,00)	66,00 (58,00-74,50)	64,50 (59,00-72,50)	63,00 (59,00-70,00)	0,89	0,94	0,74	0,63
	30 min	Media (DE)	64,17 (12,11)	63,86 (12,83)	65,05 (13,25)	63,73 (10,58)	0,86	0,68	0,61	0,96
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (55,00- 71,00)	63,50 (54,50-73,50)	62,00 (55,00-71,00)	63,50 (55,00-71,00)	0,99	0,90	0,98	0,96
	60 min	Media (DE)	65,63 (13,39)	64,19 (15,47)	65,90 (12,18)	66,67 (12,50)	0,67	0,58	0,77	0,40
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (56,00-73,50)	63,00 (55,00-71,00)	63,50 (56,50-73,50)	67,00 (56,00-75,00)	0,60	0,48	0,72	0,34
	8 horas	Media (DE)	64,73 (10,43)	64,42 (9,78)	62,25 (10,32)	67,04 (10,76)	0,094	0,33	*0,036*	0,23
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (56,00-72,50)	65,00 (56,00-70,00)	61,00 (54,50-70,00)	67,00 (58,00-75,00)	0,080	0,25	*0,030*	0,22
DÍA 7	Basal	Media (DE)	64,75 (12,06)	66,27 (13,29)	64,86 (12,03)	63,25 (10,91)	0,52	0,63	0,53	0,25
		Mediana Rango intercuartil	63,50 (57,00-73,00)	67,00 (60,00-73,00)	61,00 (56,00-70,00)	61,50 (55,00-72,00)	0,44	0,30	0,83	0,25
	30 min	Media (DE)	66,05 (12,62)	65,35 (12,86)	67,50 (14,06)	65,46 (11,16)	0,71	0,49	0,48	0,97
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (57,00-75,00)	66,00 (58,50-74,50)	62,00 (58,00-78,00)	63,00 (56,00-75,00)	0,87	0,86	0,60	0,75
	60 min	Media (DE)	65,60 (13,69)	66,03 (12,57)	67,19 (14,89)	63,91 (13,75)	0,55	0,71	0,31	0,47
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (57,00-75,50)	66,50 (57,50-75,50)	60,50 (57,00-77,50)	60,50 (52,50-73,50)	0,53	0,71	0,39	0,32
	8 horas	Media (DE)	64,63 (12,99)	63,08 (12,25)	65,28 (15,17)	65,52 (11,84)	0,65	0,49	0,94	0,35
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (55,00-73,50)	60,50 (55,50-72,50)	62,50 (53,50-74,00)	66,00 (56,00-74,00)	0,65	0,70	0,56	0,38
DÍA 8	Basal	Media (DE)	65,42 (12,38)	67,57 (12,10)	67,70 (13,07)	61,61 (11,48)	0,066	0,97	0,054	*0,037*
		Mediana Rango intercuartil	64,50 (56,00-75,00)	67,00 (60,00-76,00)	65,00 (57,00-78,00)	60,50 (54,00-68,00)	0,069	0,85	0,10	*0,026*
	30 min	Media (DE)	64,77 (12,49)	65,11 (12,98)	67,26 (14,64)	62,44 (9,80)	0,32	0,54	0,13	0,34
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (55,00-73,50)	65,00 (55,00-78,00)	65,00 (55,00-77,00)	62,00 (55,00-65,00)	0,50	0,72	0,27	0,39
	60 min	Media (DE)	65,32 (12,90)	67,57 (14,15)	65,93 (13,83)	62,60 (10,48)	0,26	0,65	0,29	0,099
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (55,00-75,00)	65,00 (57,00-80,00)	60,00 (55,00-76,00)	60,00 (55,00-68,00)	0,28	0,48	0,43	0,11
	8 horas	Media (DE)	63,96 (11,45)	62,31 (10,30)	66,04 (12,57)	64,11 (11,78)	0,46	0,21	0,55	0,50
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (55,00-70,00)	63,00 (55,00-70,00)	67,00 (60,00-70,00)	63,00 (55,00-70,00)	0,42	0,20	0,31	0,79
DÍA 9	Basal	Media (DE)	64,80 (10,88)	65,42 (10,15)	67,00 (14,02)	63,06 (9,66)	0,43	0,65	0,24	0,34
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (56,00-72,00)	66,00 (57,00-73,00)	60,50 (58,00-75,00)	61,50 (56,00-70,00)	0,52	0,98	0,39	0,30
	30 min	Media (DE)	66,46 (11,61)	67,52 (12,12)	68,29 (10,95)	64,52 (11,51)	0,45	0,83	0,27	0,31
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (57,00-75,00)	69,00 (58,00-78,00)	67,00 (58,00-75,00)	65,00 (56,00-72,00)	0,43	0,97	0,34	0,23
	60 min	Media (DE)	65,29 (11,74)	64,16 (11,91)	67,29 (10,33)	65,32 (12,43)	0,68	0,37	0,58	0,70
		Mediana Rango intercuartil	63,50 (57,00-71,00)	63,00 (54,00-76,00)	69,00 (62,00-71,00)	61,50 (58,00-70,00)	0,50	0,29	0,32	0,69

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 9	8 horas	Media (DE)	64,32 (11,22)	66,10 (10,98)	62,76 (10,53)	63,45 (11,87)	0,53	0,31	0,84	0,36
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (55,00-71,00)	68,00 (55,00-74,00)	60,00 (58,00-67,00)	60,00 (55,00-70,00)	0,41	0,18	0,86	0,34
DÍA 10	Basal	Media (DE)	66,15 (13,17)	67,07 (15,32)	69,07 (12,35)	63,94 (11,48)	0,42	0,67	0,17	0,38
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (58,00-73,00)	65,00 (55,00-82,00)	65,00 (61,00-73,00)	64,00 (54,00-70,00)	0,42	0,51	0,20	0,47
	30 min	Media (DE)	65,13 (12,09)	67,12 (14,02)	65,43 (10,98)	63,27 (10,83)	0,50	0,70	0,54	0,25
		Mediana Rango intercuartil	63,50 (56,00-71,00)	67,50 (53,00-77,00)	63,50 (60,00-70,00)	63,00 (55,00-69,00)	0,59	0,71	0,49	0,35
	60 min	Media (DE)	65,07 (13,08)	65,73 (14,07)	65,64 (11,02)	64,26 (13,44)	0,90	0,98	0,74	0,69
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (55,00-73,00)	63,50 (54,00-73,00)	63,50 (60,00-70,00)	64,00 (55,00-75,00)	0,95	0,93	0,71	0,91
	8 horas	Media (DE)	63,86 (12,00)	65,12 (11,39)	61,07 (8,62)	64,20 (13,93)	0,58	0,24	0,43	0,79
		Mediana Rango intercuartil	62,50 (56,00-70,00)	66,00 (58,00-71,00)	59,00 (55,00-66,00)	62,00 (56,00-71,00)	0,34	0,12	0,48	0,47
DÍA 11	Basal	Media (DE)	65,00 (12,23)	66,18 (13,42)	64,00 (14,83)	64,52 (10,11)	0,85	0,66	0,90	0,62
		Mediana Rango intercuartil	63,50 (57,00-71,00)	65,00 (57,00-71,00)	60,00 (55,00-68,00)	64,00 (58,00-73,00)	0,69	0,44	0,46	0,80
	30 min	Media (DE)	63,13 (10,40)	62,05 (10,03)	63,43 (13,33)	63,85 (9,29)	0,83	0,72	0,91	0,52
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (56,00-70,00)	63,00 (56,00-70,00)	58,50 (55,00-70,00)	64,00 (56,00-70,00)	0,70	0,53	0,43	0,73
	60 min	Media (DE)	64,45 (12,63)	64,35 (13,52)	62,71 (11,11)	65,44 (12,94)	0,81	0,71	0,51	0,77
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (57,50-70,00)	62,00 (55,00-70,00)	61,00 (55,00-68,00)	65,00 (58,00-71,00)	0,72	0,60	0,42	0,73
	8 horas	Media (DE)	63,81 (11,98)	62,23 (12,74)	59,79 (6,39)	67,31 (12,99)	0,12	0,51	***0,049***	0,18
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (55,00-70,00)	62,00 (55,00-70,00)	60,00 (55,00-63,00)	69,00 (59,00-74,00)	0,093	0,40	***0,032***	0,19
DÍA 12	Basal	Media (DE)	64,81 (11,41)	63,32 (11,80)	63,82 (8,42)	66,56 (12,34)	0,60	0,90	0,51	0,36
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (55,00-71,00)	57,00 (55,00-74,00)	65,00 (56,00-70,00)	65,00 (58,00-71,00)	0,70	0,89	0,61	0,42
	30 min	Media (DE)	64,71 (12,45)	62,48 (14,62)	65,00 (9,87)	66,54 (11,61)	0,56	0,61	0,71	0,30
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (54,50-75,00)	60,00 (52,00-76,00)	64,00 (57,00-75,00)	65,00 (57,50-75,50)	0,70	0,65	0,83	0,41
	60 min	Media (DE)	66,66 (13,48)	62,77 (14,42)	63,55 (9,93)	71,44 (12,90)	0,059	0,87	0,080	***0,035***
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (55,00-78,00)	58,50 (51,00-79,00)	62,00 (56,00-70,00)	71,00 (60,00-82,00)	0,066	0,67	0,092	***0,036***
	8 horas	Media (DE)	64,27 (12,22)	64,14 (14,84)	61,55 (7,70)	65,70 (11,56)	0,66	0,59	0,29	0,70
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (54,00-73,00)	68,00 (50,00-73,00)	64,00 (52,00-66,00)	62,00 (57,00-76,00)	0,67	0,54	0,41	0,65
DÍA 13	Basal	Media (DE)	65,62 (12,10)	63,56 (13,88)	66,40 (9,61)	66,95 (11,83)	0,67	0,57	0,90	0,41
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (60,00-74,00)	63,00 (60,00-72,00)	67,50 (60,00-70,00)	65,50 (56,00-75,00)	0,80	0,74	0,92	0,49
	30 min	Media (DE)	64,08 (11,67)	63,33 (13,24)	65,67 (9,59)	64,05 (11,52)	0,89	0,64	0,71	0,86
		Mediana Rango intercuartil	62,00 (57,00-72,00)	61,50 (55,00-75,00)	70,00 (60,00-74,00)	62,00 (57,00-70,00)	0,88	0,74	0,57	0,91
	60 min	Media (DE)	65,86 (13,14)	63,33 (14,33)	66,30 (11,97)	67,73 (12,89)	0,58	0,58	0,77	0,31
		Mediana Rango intercuartil	65,50 (57,00-75,00)	65,00 (55,00-76,00)	65,00 (59,00-73,00)	70,00 (58,00-75,00)	0,77	0,75	0,67	0,51
	8 horas	Media (DE)	63,28 (13,09)	60,17 (15,42)	60,40 (11,45)	67,14 (11,11)	0,18	0,97	0,13	0,11
		Mediana Rango intercuartil	62,50 (55,00-71,00)	58,50 (53,00-69,00)	59,50 (55,00-65,00)	66,50 (60,00-75,00)	0,16	0,94	0,12	0,100
DÍA 14	Basal	Media (DE)	62,94 (13,30)	61,39 (15,52)	64,00 (12,68)	63,80 (11,93)	0,83	0,65	0,97	0,59
		Mediana Rango intercuartil	60,00 (53,00-73,00)	59,00 (51,00-77,00)	62,50 (53,00-72,00)	60,50 (56,00-70,50)	0,88	0,72	0,98	0,63
	30 min	Media (DE)	63,29 (12,86)	61,59 (14,07)	62,11 (12,69)	65,37 (12,18)	0,66	0,93	0,52	0,39
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (54,00-72,00)	65,00 (52,00-74,00)	60,00 (53,00-70,00)	67,00 (58,00-72,00)	0,73	0,79	0,37	0,70

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	60 min	Media (DE)	65,49 (12,80)	63,29 (14,04)	63,80 (11,17)	68,20 (12,58)	0,47	0,92	0,36	0,27
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (58,00-76,00)	65,00 (52,00-76,00)	60,50 (55,00-72,00)	68,00 (61,50-76,00)	0,46	0,98	0,23	0,36
	8 horas	Media (DE)	66,96 (13,24)	62,72 (13,67)	66,20 (10,21)	71,15 (13,47)	0,14	0,49	0,32	0,064
		Mediana Rango intercuartil	65,50 (57,00-77,50)	60,00 (53,00-71,00)	66,50 (57,00-70,00)	71,00 (61,50-79,50)	0,15	0,37	0,38	0,061
DÍA 15	Basal	Media (DE)	64,57 (13,07)	64,00 (16,96)	63,44 (7,73)	65,76 (11,01)	0,89	0,93	0,58	0,72
		Mediana Rango intercuartil	63,50 (55,00-72,00)	64,50 (50,00-75,00)	65,00 (59,00-68,00)	63,00 (59,00-73,00)	0,94	0,98	0,91	0,70
	30 min	Media (DE)	65,98 (13,80)	67,94 (18,89)	62,63 (6,76)	65,44 (9,16)	0,66	0,45	0,45	0,63
		Mediana Rango intercuartil	64,50 (56,00-72,00)	71,50 (53,00-85,00)	64,00 (61,00-66,00)	64,50 (60,00-70,50)	0,76	0,49	0,67	0,69
	60 min	Media (DE)	65,84 (12,71)	67,72 (16,19)	63,25 (7,65)	65,06 (10,60)	0,68	0,47	0,67	0,57
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (57,00-75,00)	65,50 (54,00-80,00)	64,00 (58,50-68,50)	62,00 (60,00-73,00)	0,73	0,54	0,86	0,49
	8 horas	Media (DE)	67,05 (13,11)	67,89 (15,52)	57,88 (9,95)	70,47 (9,85)	0,073	0,11	***0,007***	0,56
		Mediana Rango intercuartil	68,00 (58,00-74,00)	66,50 (58,00-73,00)	55,00 (51,50-65,50)	70,00 (66,00-75,00)	0,046	0,095	***0,014***	0,30
DÍA 16	Basal	Media (DE)	67,10 (12,19)	66,94 (14,48)	63,63 (8,18)	69,00 (11,62)	0,61	0,56	0,26	0,66
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (58,00-75,50)	67,00 (53,00-76,00)	62,00 (59,00-67,00)	72,50 (59,00-76,50)	0,47	0,74	0,23	0,40
	30 min	Media (DE)	66,10 (12,19)	66,35 (15,05)	64,50 (6,63)	66,71 (11,38)	0,92	0,74	0,62	0,94
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (56,00-74,00)	69,00 (56,00-73,00)	63,50 (59,00-70,00)	65,00 (55,00-75,00)	0,87	0,56	0,73	0,94
	60 min	Media (DE)	64,76 (11,39)	62,94 (12,15)	68,57 (7,83)	64,93 (12,15)	0,56	0,27	0,48	0,65
		Mediana Rango intercuartil	64,50 (56,00-74,00)	60,00 (55,00-72,00)	67,00 (64,00-76,00)	67,00 (54,00-76,00)	0,43	0,15	0,55	0,59
	8 horas	Media (DE)	66,32 (12,99)	66,24 (15,07)	62,38 (10,27)	68,38 (12,05)	0,58	0,52	0,24	0,66
		Mediana Rango intercuartil	66,00 (55,00-75,00)	66,00 (55,00-75,00)	64,50 (53,00-69,00)	67,00 (58,00-76,00)	0,56	0,45	0,27	0,74
DÍA 17	Basal	Media (DE)	62,94 (14,42)	59,93 (14,52)	65,13 (16,28)	64,85 (13,73)	0,61	0,45	0,97	0,38
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (51,00-76,00)	64,50 (51,00-70,00)	62,50 (51,50-78,50)	64,00 (55,00-76,00)	0,71	0,54	0,86	0,45
	30 min	Media (DE)	64,44 (12,90)	60,54 (14,39)	69,38 (11,96)	65,31 (11,56)	0,31	0,16	0,45	0,36
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (59,00-74,00)	61,00 (50,00-73,00)	71,00 (63,00-75,00)	62,00 (60,00-70,00)	0,34	0,18	0,28	0,52
	60 min	Media (DE)	64,08 (12,39)	59,64 (14,23)	68,75 (8,55)	65,86 (11,54)	0,20	0,12	0,54	0,22
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (55,50-74,00)	63,50 (49,00-68,00)	71,50 (60,50-76,00)	69,00 (59,00-77,00)	0,20	0,10	0,58	0,18
	8 horas	Media (DE)	61,88 (12,87)	56,00 (12,54)	64,71 (4,82)	65,93 (14,42)	0,11	0,097	0,83	0,069
		Mediana Rango intercuartil	61,50 (56,00-70,00)	57,00 (50,00-65,00)	65,00 (59,00-70,00)	65,50 (56,00-70,00)	0,14	0,081	1,00	0,10
DÍA 18	Basal	Media (DE)	63,24 (11,44)	63,23 (12,64)	63,33 (10,60)	63,20 (11,49)	1,00	0,99	0,98	1,00
		Mediana Rango intercuartil	60,00 (54,00-71,00)	60,00 (54,00-75,00)	64,00 (54,00-69,00)	59,00 (54,00-70,00)	1,00	0,96	0,96	0,95
	30 min	Media (DE)	63,69 (13,50)	64,75 (15,29)	63,33 (9,81)	62,73 (14,23)	0,94	0,84	0,93	0,75
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (53,00-75,00)	70,00 (50,50-75,50)	62,50 (53,00-73,00)	60,00 (50,00-79,00)	0,96	0,89	0,88	0,78
	60 min	Media (DE)	65,97 (12,18)	68,83 (12,56)	66,50 (8,78)	62,55 (13,44)	0,48	0,69	0,53	0,26
		Mediana Rango intercuartil	70,00 (55,00-75,00)	73,00 (57,50-79,00)	66,50 (61,00-72,00)	59,00 (54,00-75,00)	0,41	0,37	0,36	0,27
	8 horas	Media (DE)	61,10 (10,57)	60,08 (12,04)	58,17 (7,14)	63,91 (10,47)	0,52	0,73	0,25	0,42
		Mediana Rango intercuartil	59,50 (52,00-70,00)	60,00 (51,00-71,00)	56,50 (53,00-65,00)	65,00 (52,00-76,00)	0,52	0,60	0,29	0,43

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA19	Basal	Media (DE)	65,54 (13,14)	65,42 (14,71)	64,40 (11,55)	66,18 (13,19)	0,97	0,89	0,80	0,90
		Mediana Rango intercuartil	64,50 (54,50-74,50)	62,50 (55,00-73,00)	65,00 (54,00-67,00)	70,00 (55,00-75,00)	0,91	0,92	0,69	0,73
	30 min	Media (DE)	65,70 (12,77)	62,18 (13,41)	72,80 (13,77)	66,00 (11,38)	0,31	0,17	0,32	0,48
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (60,00-76,00)	62,00 (47,00-75,00)	67,00 (62,00-85,00)	65,00 (60,00-76,00)	0,35	0,19	0,33	0,43
	60 min	Media (DE)	65,25 (11,73)	63,50 (10,90)	69,00 (8,77)	65,45 (14,12)	0,69	0,34	0,62	0,71
		Mediana Rango intercuartil	65,50 (56,00-71,50)	65,00 (55,00-70,00)	66,00 (66,00-68,00)	63,00 (53,00-79,00)	0,72	0,43	0,53	0,83
	8 horas	Media (DE)	219,14 (813,02)	58,92 (11,21)	66,80 (9,39)	463,18 (1294,84)	0,46	0,19	0,51	0,29
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (55,00-79,00)	55,00 (49,00-68,00)	62,00 (61,00-67,00)	77,00 (60,00-90,00)	0,064	0,22	0,39	*0,025*
DÍA 20	Basal	Media (DE)	66,04 (13,42)	65,33 (13,34)	68,50 (12,77)	65,90 (15,00)	0,93	0,68	0,77	0,93
		Mediana Rango intercuartil	68,00 (52,00-76,00)	64,00 (53,50-76,00)	72,50 (60,50-76,50)	62,50 (52,00-80,00)	0,96	0,72	0,89	0,97
	30 min	Media (DE)	66,84 (13,77)	66,92 (14,43)	66,50 (13,99)	66,89 (14,46)	1,00	0,96	0,96	1,00
		Mediana Rango intercuartil	68,00 (56,00-80,00)	70,50 (56,00-78,50)	66,00 (57,00-76,00)	65,00 (60,00-80,00)	0,99	0,90	0,88	0,97
	60 min	Media (DE)	65,15 (14,30)	64,08 (14,64)	69,50 (16,34)	64,70 (14,38)	0,81	0,54	0,60	0,92
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (54,00-74,00)	61,50 (53,50-77,00)	69,50 (57,50-81,50)	64,00 (57,00-70,00)	0,78	0,47	0,62	0,84
	8 horas	Media (DE)	65,46 (12,95)	67,58 (10,56)	63,25 (6,02)	63,80 (17,50)	0,76	0,46	0,95	0,54
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (55,00-74,00)	66,00 (60,50-75,00)	64,50 (59,00-67,50)	59,50 (49,00-80,00)	0,68	0,54	0,83	0,43
DÍA 21	Basal	Media (DE)	65,87 (12,59)	64,91 (13,33)	70,00 (8,00)	65,67 (13,78)	0,84	0,55	0,62	0,90
		Mediana Rango intercuartil	62,00 (58,00-75,00)	60,00 (57,00-75,00)	70,00 (62,00-78,00)	65,00 (59,00-70,00)	0,48	0,19	0,58	0,59
	30 min	Media (DE)	70,05 (14,19)	69,45 (16,60)	75,00 (1,41)	69,67 (13,32)	0,88	0,66	0,60	0,98
		Mediana Rango intercuartil	70,00 (63,00-80,00)	68,00 (60,00-80,00)	75,00 (74,00-76,00)	70,00 (65,00-81,00)	0,78	0,55	0,48	0,82
	60 min	Media (DE)	66,30 (13,80)	65,09 (17,47)	67,00 (14,73)	67,56 (9,18)	0,93	0,87	0,94	0,71
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (56,00-75,00)	60,00 (56,00-72,00)	75,00 (50,00-76,00)	65,00 (60,00-75,00)	0,67	0,64	0,93	0,38
	8 horas	Media (DE)	66,91 (13,70)	65,45 (17,15)	71,33 (10,26)	67,22 (10,58)	0,82	0,59	0,57	0,79
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (55,00-75,00)	56,00 (54,00-74,00)	74,00 (60,00-80,00)	72,00 (60,00-75,00)	0,47	0,27	0,51	0,42
DÍA 22	Basal	Media (DE)	67,17 (12,04)	66,36 (13,62)	80,33 (11,06)	63,78 (7,60)	0,11	0,13	*0,014*	0,62
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (60,00-76,00)	63,00 (58,00-77,00)	79,00 (70,00-92,00)	62,00 (60,00-65,00)	0,13	0,10	*0,032*	0,82
	30 min	Media (DE)	67,52 (13,91)	69,45 (15,40)	81,67 (9,29)	60,44 (8,79)	0,052	0,22	*0,005*	0,14
		Mediana Rango intercuartil	66,00 (55,00-74,00)	67,00 (61,00-74,00)	79,00 (74,00-92,00)	60,00 (55,00-66,00)	0,046	0,12	*0,020*	0,16
	60 min	Media (DE)	66,04 (12,98)	66,82 (12,85)	75,67 (11,59)	61,89 (12,99)	0,28	0,30	0,14	0,41
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (56,00-76,00)	67,00 (57,00-77,00)	74,00 (65,00-88,00)	60,00 (52,00-75,00)	0,39	0,31	0,23	0,47
	8 horas	Media (DE)	66,32 (10,31)	65,60 (10,11)	72,00 (7,81)	65,22 (11,60)	0,61	0,34	0,37	0,94
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (58,00-75,00)	64,50 (56,00-71,00)	76,00 (63,00-77,00)	69,00 (58,00-75,00)	0,54	0,40	0,23	1,00
DÍA 23	Basal	Media (DE)	66,52 (12,04)	65,70 (13,90)	75,50 (6,36)	65,44 (10,84)	0,56	0,37	0,25	0,97
		Mediana Rango intercuartil	69,00 (64,00-74,00)	66,50 (59,00-74,00)	75,50 (71,00-80,00)	69,00 (64,00-70,00)	0,41	0,39	0,098	0,93
	30 min	Media (DE)	63,05 (13,58)	62,30 (12,52)	70,50 (16,26)	62,22 (15,37)	0,74	0,43	0,51	0,99
		Mediana Rango intercuartil	62,00 (50,00-74,00)	64,50 (56,00-74,00)	70,50 (59,00-82,00)	60,00 (50,00-72,00)	0,77	0,52	0,48	0,93
	60 min	Media (DE)	63,14 (14,33)	60,70 (14,86)	66,50 (27,58)	65,11 (12,47)	0,77	0,66	0,91	0,50
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (49,00-75,00)	61,50 (47,00-75,00)	66,50 (47,00-86,00)	65,00 (59,00-75,00)	0,78	0,59	0,81	0,57

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media (DE)	62,71 (14,05)	59,40 (12,88)	68,50 (21,92)	65,11 (14,79)	0,58	0,42	0,79	0,38
		Mediana Rango intercuartil	60,00 (55,00-73,00)	61,50 (51,00-67,00)	68,50 (53,00-84,00)	60,00 (55,00-73,00)	0,75	0,52	1,00	0,54
DÍA 24	Basal	Media (DE)	66,83 (13,46)	56,50 (10,74)	75,00 (9,90)	75,13 (9,52)	***0,006***	0,059	0,99	***0,003***
		Mediana Rango intercuartil	67,50 (57,00-75,00)	56,50 (50,00-64,50)	75,00 (68,00-82,00)	75,00 (67,50-82,00)	***0,012***	0,067	1,00	***0,005***
	30 min	Media (DE)	65,42 (13,02)	60,33 (13,70)	74,50 (10,61)	68,88 (11,61)	0,24	0,21	0,55	0,19
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (53,00-80,00)	60,00 (50,00-67,00)	74,50 (67,00-82,00)	69,00 (59,50-80,00)	0,24	0,19	0,51	0,18
	60 min	Media (DE)	67,89 (12,94)	62,78 (15,99)	78,50 (12,02)	71,00 (6,41)	0,21	0,23	0,23	0,19
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (60,00-75,00)	60,00 (56,00-60,00)	78,50 (70,00-87,00)	73,00 (66,00-75,50)	0,076	0,15	0,43	***0,042***
	8 horas	Media (DE)	64,16 (14,80)	57,56 (12,62)	69,50 (13,44)	70,25 (15,76)	0,19	0,26	0,95	0,085
		Mediana Rango intercuartil	60,00 (57,00-74,00)	57,00 (49,00-65,00)	69,50 (60,00-79,00)	64,50 (58,50-82,00)	0,27	0,24	0,79	0,16
DÍA 25	Basal	Media (DE)	63,79 (12,43)	56,71 (10,95)	71,50 (6,36)	70,60 (11,70)	0,094	0,12	0,92	0,061
		Mediana Rango intercuartil	63,00 (56,00-72,00)	56,00 (50,00-65,00)	71,50 (67,00-76,00)	70,00 (60,00-75,00)	0,097	0,079	0,70	0,088
	30 min	Media (DE)	65,14 (10,47)	59,86 (10,06)	70,00 (8,49)	70,60 (9,40)	0,17	0,24	0,94	0,091
		Mediana Rango intercuartil	64,50 (60,00-72,00)	63,00 (51,00-67,00)	70,00 (64,00-76,00)	71,00 (65,00-72,00)	0,18	0,14	1,00	0,12
	60 min	Media (DE)	63,43 (10,58)	57,86 (10,33)	70,50 (7,78)	68,40 (8,85)	0,14	0,16	0,78	0,095
		Mediana Rango intercuartil	62,00 60,00-69,00)	60,00 (58,00-62,00)	70,50 (65,00-76,00)	69,00 (61,00-70,00)	0,096	0,076	0,70	0,086
	8 horas	Media (DE)	61,64 (13,61)	51,14 (10,62)	72,00 (2,83)	72,20 (6,72)	***0,004***	***0,034***	0,97	***0,003***
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (53,00-70,00)	53,00 (47,00-59,00)	72,00 (70,00-74,00)	70,00 (70,00-70,00)	***0,006***	***0,037***	0,52	***0,004***
DÍA 26	Basal	Media (DE)	59,27 (12,74)	54,25 (10,37)	66,50 (10,61)	60,40 (15,63)	0,57	0,25	0,64	0,52
		Mediana Rango intercuartil	59,00 (47,00-69,00)	50,50 (47,00-61,50)	66,50 (59,00-74,00)	59,00 (59,00-60,00)	0,44	0,16	0,69	0,46
	30 min	Media (DE)	59,91 (11,28)	58,25 (11,64)	61,50 (16,26)	60,60 (12,07)	0,94	0,79	0,94	0,78
		Mediana Rango intercuartil	60,00 (50,00-70,00)	57,50 (50,00-66,50)	61,50 (50,00-73,00)	66,00 (60,00-67,00)	0,91	0,81	0,70	0,71
	60 min	Media (DE)	66,82 (11,02)	59,50 (16,36)	71,00 (0,00)	71,00 (4,30)	0,27	0,40	1,00	0,17
		Mediana Rango intercuartil	69,00 (60,00-74,00)	59,00 (49,00-70,00)	71,00 (71,00-71,00)	69,00 (68,00-74,00)	0,40	0,35	0,70	0,22
	8 horas	Media (DE)	65,64 (13,34)	55,75 (15,15)	76,50 (2,12)	69,20 (9,93)	0,14	0,14	0,37	0,15
		Mediana Rango intercuartil	70,00 (54,00-75,00)	55,00 (46,00-65,50)	76,50 (75,00-78,00)	70,00 (70,00-73,00)	0,20	0,10	0,24	0,33
DÍA 27	Basal	Media (DE)	64,45 (10,65)	58,00 (9,42)	77,00 (18,38)	64,60 (3,51)	0,11	0,15	0,15	0,19
		Mediana Rango intercuartil	64,00 (59,00-67,00)	60,00 (51,50-64,50)	77,00 (64,00-90,00)	65,00 (64,00-67,00)	0,24	0,16	0,56	0,18
	30 min	Media (DE)	67,18 (11,22)	58,50 (10,75)	74,00 (5,66)	71,40 (9,96)	0,14	0,14	0,75	0,10
		Mediana Rango intercuartil	70,00 (60,00-73,00)	57,00 (50,00-67,00)	74,00 (70,00-78,00)	70,00 (67,00-73,00)	0,21	0,16	0,56	0,14
	60 min	Media (DE)	65,09 (14,33)	54,25 (12,58)	81,50 (10,61)	67,20 (10,43)	0,061	0,060	0,16	0,13
		Mediana Rango intercuartil	66,00 (55,00-74,00)	56,50 (46,00-62,50)	81,50 (74,00-89,00)	66,00 (65,00-73,00)	0,092	0,064	0,12	0,22
	8 horas	Media (DE)	64,45 (15,73)	53,25 (17,04)	75,00 (14,14)	69,20 (11,90)	0,19	0,20	0,60	0,14
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (55,00-76,00)	50,50 (41,00-65,50)	75,00 (65,00-85,00)	75,00 (57,00-76,00)	0,17	0,16	0,44	0,11

PENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media (DE)	64,44 (14,41)	53,75 (15,31)	77,00 (4,24)	70,33 (5,69)	0,11	0,12	0,26	0,14
		Mediana Rango intercuartil	67,00 (61,00-74,00)	58,00 (43,50-64,00)	77,00 (74,00-80,00)	72,00 (64,00-75,00)	0,064	0,064	0,25	0,077
	30 min	Media (DE)	62,22 (14,41)	50,25 (13,30)	75,50 (3,54)	69,33 (4,51)	0,043	0,067	0,21	0,067
		Mediana Rango intercuartil	66,00 (55,00-73,00)	50,00 (40,00-60,50)	75,50 (73,00-78,00)	69,00 (65,00-74,00)	0,064	0,064	0,25	0,077
	60 min	Media (DE)	63,00 (15,04)	49,25 (11,09)	77,00 (2,83)	72,00 (4,58)	***0,012***	***0,030***	0,27	***0,022***
		Mediana Rango intercuartil	68,00 (57,00-75,00)	51,50 (40,50-58,00)	77,00 (75,00-79,00)	71,00 (68,00-77,00)	0,040	0,064	0,25	***0,034***
	8 horas	Media (DE)	62,67 (16,09)	52,75 (18,14)	78,50 (12,02)	65,33 (3,51)	0,17	0,15	0,15	0,30
		Mediana Rango intercuartil	65,00 (62,00-70,00)	52,50 (37,50-68,00)	78,50 (70,00-87,00)	65,00 (62,00-69,00)	0,19	0,16	0,083	0,48

Anexo 14.3. ***Presión arterial media*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C)*

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	85,67 (40,79)	83,35 (11,48)	92,16 (75,72)	83,06 (10,66)	0,33	0,29	0,29	0,87
		Mediana rango intercuartil)	83,00 (75,00-90,00)	83,00 (74,00-91,00)	83,00 (75,00-90,00)	83,00 (75,00-89,00)	0,99	0,94	0,93	0,90
	30 min	Media (DE)	82,71 (11,58)	82,91 (10,73)	83,76 (10,57)	81,68 (13,11)	0,55	0,64	0,31	0,51
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (76,00-88,00)	83,00 (75,00-90,00)	84,00 (77,00-89,00)	81,00 (75,00-87,00)	0,53	0,70	0,24	0,52
	60 min	Media (DE)	82,77 (11,40)	82,88 (12,08)	83,49 (12,00)	82,11 (10,24)	0,77	0,76	0,46	0,66
		Mediana Rango intercuartil	82,50 (75,00-89,00)	83,00 (75,00-89,50)	84,00 (75,00-91,00)	80,00 (76,00-87,00)	0,65	0,63	0,33	0,68
	8 horas	Media (DE)	83,59 (11,33)	84,77 (11,88)	83,05 (11,54)	82,77 (10,61)	0,48	0,38	0,88	0,26
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (75,00-90,00)	83,00 (75,50-93,50)	81,00 (76,00-90,00)	82,00 (75,00-91,00)	0,50	0,29	0,70	0,37
DÍA 2	Basal	Media (DE)	83,56 (12,47)	81,94 (13,42)	85,68 (13,08)	83,55 (10,75)	0,22	0,10	0,30	0,41
		Mediana Rango intercuartil	82,50 (75,00-92,00)	80,00 (72,00-91,00)	83,50 (76,00-94,50)	83,00 (76,00-91,00)	0,21	0,093	0,45	0,25
	30 min	Media (DE)	82,63 (13,85)	79,93 (15,39)	85,66 (14,25)	83,07 (11,21)	0,055	*0,029*	0,25	0,16
		Mediana Rango intercuartil	80,50 (75,00-92,00)	80,00 (72,00-90,00)	84,50 (75,00-96,00)	82,00 (76,00-92,00)	0,097	0,051	0,40	0,12
	60 min	Media (DE)	84,09 (13,50)	82,90 (14,65)	86,27 (14,86)	83,59 (10,76)	0,32	0,19	0,23	0,74
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (74,00-92,00)	80,50 (73,00-92,00)	86,00 (75,00-96,00)	83,00 (76,00-89,00)	0,36	0,19	0,48	0,34
	8 horas	Media (DE)	83,57 (11,99)	83,33 (13,21)	84,41 (11,71)	83,17 (10,98)	0,82	0,62	0,53	0,94
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (75,00-92,50)	81,50 (73,00-93,00)	83,00 (75,00-93,00)	82,00 (77,00-90,00)	0,84	0,58	0,64	0,87
DÍA 3	Basal	Media (DE)	89,54 (66,48)	84,81 (12,88)	100,96 (124,44)	85,40 (9,80)	0,33	0,29	0,30	0,76
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (77,00-92,00)	83,00 (75,00-93,00)	83,00 (76,00-91,00)	84,00 (79,00-92,00)	0,75	0,84	0,61	0,47
	30 min	Media (DE)	86,35 (13,91)	86,24 (15,80)	85,41 (12,55)	87,16 (13,04)	0,79	0,76	0,46	0,71
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (76,00-95,00)	83,50 (74,00-98,00)	85,00 (75,00-96,00)	86,00 (77,00-94,00)	0,80	0,98	0,68	0,49
	60 min	Media (DE)	85,80 (12,48)	84,25 (12,84)	86,26 (12,24)	87,00 (12,34)	0,42	0,38	0,74	0,20
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (77,00-94,00)	82,50 (76,00-92,00)	83,00 (77,00-97,00)	85,50 (78,00-93,50)	0,37	0,36	0,72	0,16
	8 horas	Media (DE)	85,06 (13,03)	85,56 (13,63)	84,54 (12,46)	84,97 (13,01)	0,91	0,67	0,85	0,80
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (75,00-94,00)	83,00 (76,00-95,00)	81,00 (75,00-91,50)	83,00 (75,50-96,00)	0,91	0,66	0,84	0,85
DÍA 4	Basal	Media (DE)	86,26 (13,89)	86,38 (15,48)	84,87 (13,51)	87,20 (12,63)	0,69	0,60	0,36	0,75
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (77,00-94,50)	83,00 (76,00-94,00)	84,00 (74,00-93,00)	84,00 (78,00-97,00)	0,58	0,89	0,35	0,40
	30 min	Media (DE)	86,06 (13,68)	84,76 (14,56)	86,67 (13,97)	86,85 (12,67)	0,67	0,50	0,95	0,41
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (77,00-95,00)	80,00 (76,00-93,00)	83,50 (76,00-95,00)	85,00 (77,50-94,50)	0,58	0,40	0,92	0,34
	60 min	Media (DE)	85,99 (13,70)	86,71 (14,03)	84,57 (12,42)	86,40 (14,46)	0,70	0,42	0,49	0,91
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (77,00-93,00)	84,00 (78,00-93,00)	86,00 (76,00-90,00)	84,50 (76,00-94,00)	0,90	0,68	0,79	0,77
	8 horas	Media (DE)	86,31 (13,94)	86,07 (14,57)	85,26 (12,57)	87,39 (14,49)	0,73	0,76	0,43	0,63
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (77,00-95,00)	85,00 (77,00-93,00)	84,00 (76,00-95,00)	87,00 (77,00-98,00)	0,65	0,80	0,37	0,51

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	Basal	Media (DE)	88,82 (15,68)	90,47 (15,65)	87,56 (18,38)	88,32 (13,65)	0,65	0,42	0,82	0,45
		Mediana Rango intercuartil	88,00 (76,00-99,00)	89,00 (80,00-102,00)	87,00 (75,00-94,00)	90,00 (78,00-100,00)	0,52	0,30	0,39	0,66
	30 min	Media (DE)	89,00 (15,49)	87,89 (13,89)	88,98 (19,72)	89,98 (13,26)	0,80	0,76	0,77	0,44
		Mediana Rango intercuartil	87,50 (78,00-98,00)	83,00 (79,00-97,00)	85,00 (74,00-97,00)	90,50 (81,00-98,00)	0,47	0,81	0,29	0,31
	60 min	Media (DE)	87,78 (15,49)	86,90 (14,14)	87,39 (18,81)	88,85 (14,08)	0,80	0,89	0,66	0,48
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (76,00-97,00)	84,00 (76,00-96,00)	84,00 (73,00-100,00)	89,00 (77,00-97,00)	0,53	0,82	0,34	0,35
	8 horas	Media (DE)	88,17 (14,34)	86,06 (13,85)	89,24 (16,89)	89,22 (12,62)	0,46	0,33	0,99	0,23
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (78,00-96,00)	82,00 (77,00-94,50)	83,00 (77,00-96,00)	89,00 (82,00-97,00)	0,30	0,50	0,47	0,12
DÍA 6	Basal	Media (DE)	87,64 (13,17)	87,77 (14,72)	87,17 (13,35)	87,90 (11,75)	0,96	0,85	0,79	0,96
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (78,00-96,00)	87,50 (76,00-97,00)	85,50 (76,00-99,00)	86,00 (79,00-95,00)	0,93	0,93	0,77	0,72
	30 min	Media (DE)	86,08 (14,15)	85,45 (15,42)	86,03 (15,36)	86,71 (12,04)	0,91	0,87	0,82	0,66
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (76,00-95,00)	80,50 (74,50-95,00)	84,00 (73,00-93,00)	89,00 (77,00-95,00)	0,69	0,88	0,45	0,47
	60 min	Media (DE)	87,47 (15,93)	85,16 (17,43)	87,35 (16,00)	89,59 (14,48)	0,42	0,55	0,49	0,19
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (76,00-95,00)	81,00 (73,00-94,00)	84,00 (77,50-94,50)	90,00 (80,00-97,00)	0,24	0,45	0,34	0,10
	8 horas	Media (DE)	86,47 (13,38)	85,70 (13,62)	83,47 (12,76)	89,59 (13,27)	0,089	0,45	*0,030*	0,17
		Mediana Rango intercuartil	85,50 (77,00-98,50)	84,00 (74,00-99,00)	83,50 (77,00-92,00)	92,00 (78,00-100,00)	0,11	0,50	*0,040*	0,19
DÍA 7	Basal	Media (DE)	86,55 (13,14)	86,79 (12,62)	86,59 (14,36)	86,30 (12,84)	0,99	0,95	0,92	0,86
		Mediana Rango intercuartil	87,50 (77,00-94,00)	88,00 (79,00-93,00)	83,00 (74,00-94,00)	87,50 (78,50-94,50)	0,91	0,69	0,74	0,90
	30 min	Media (DE)	87,51 (14,10)	86,75 (12,59)	87,61 (15,97)	88,17 (14,07)	0,90	0,79	0,87	0,63
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (78,00-96,00)	87,00 (78,00-96,00)	82,50 (75,50-97,00)	86,00 (79,00-95,00)	0,96	0,79	0,83	0,95
	60 min	Media (DE)	86,97 (14,83)	86,33 (12,23)	87,78 (15,35)	86,91 (16,73)	0,91	0,65	0,81	0,86
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (75,50-97,50)	86,50 (77,00-96,00)	84,00 (76,00-101,50)	87,50 (73,50-99,00)	0,98	0,92	0,79	0,93
	8 horas	Media (DE)	86,15 (14,07)	84,25 (12,15)	85,64 (16,44)	88,30 (13,62)	0,41	0,67	0,43	0,16
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (76,00-95,00)	84,00 (74,50-93,00)	81,50 (76,00-92,50)	88,00 (77,00-98,00)	0,33	0,89	0,21	0,20
DÍA 8	Basal	Media (DE)	92,60 (64,23)	88,74 (12,30)	86,15 (13,75)	101,19 (105,00)	0,60	0,44	0,46	0,49
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (78,00-95,00)	90,00 (79,00-98,00)	85,00 (76,00-91,00)	85,00 (76,50-92,50)	0,32	0,24	0,87	0,17
	30 min	Media (DE)	86,66 (13,76)	87,86 (12,87)	87,11 (15,19)	85,06 (13,73)	0,69	0,84	0,58	0,39
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (77,00-95,50)	88,00 (78,00-96,00)	86,00 (73,00-100,00)	86,00 (77,00-95,00)	0,77	0,80	0,74	0,45
	60 min	Media (DE)	86,46 (14,49)	88,97 (14,71)	85,74 (15,55)	84,51 (13,44)	0,42	0,41	0,74	0,19
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (75,00-97,00)	89,00 (77,00-100,00)	82,00 (74,00-95,00)	81,00 (74,00-95,00)	0,35	0,26	0,92	0,19
	8 horas	Media (DE)	85,95 (12,18)	84,74 (10,06)	86,80 (12,80)	86,54 (13,82)	0,76	0,49	0,94	0,54
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (77,00-93,00)	88,00 (76,00-92,00)	87,00 (79,00-94,00)	87,00 (75,00-95,00)	0,82	0,53	0,82	0,71
DÍA 9	Basal	Media (DE)	86,39 (12,48)	86,23 (12,02)	87,39 (15,26)	86,00 (11,62)	0,93	0,77	0,71	0,94
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (77,00-93,00)	83,00 (77,00-95,00)	85,00 (76,00-95,00)	84,50 (78,00-93,00)	1,00	0,90	0,99	0,96
	30 min	Media (DE)	87,58 (13,15)	88,39 (13,08)	88,24 (12,50)	86,48 (13,84)	0,83	0,97	0,66	0,57
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (77,00-95,00)	90,00 (77,00-99,00)	87,00 (80,00-95,00)	86,00 (76,00-94,00)	0,81	0,88	0,64	0,56
	60 min	Media (DE)	87,01 (13,60)	85,39 (13,39)	89,00 (12,95)	87,50 (14,31)	0,66	0,37	0,72	0,54
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (77,00-97,00)	83,00 (74,00-97,00)	86,00 (81,00-96,00)	82,50 (77,00-95,00)	0,65	0,38	0,50	0,68

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 9	8 horas	Media (DE)	86,37 (12,93)	88,35 (13,00)	83,12 (10,39)	86,18 (13,99)	0,41	0,16	0,43	0,52
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (78,00-95,00)	90,00 (79,00-98,00)	81,00 (77,00-86,00)	83,00 (75,00-96,00)	0,32	0,11	0,50	0,44
DÍA 10	Basal	Media (DE)	86,65 (14,99)	88,56 (15,05)	84,02 (13,91)	86,26 (15,68)	0,64	0,34	0,64	0,57
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (75,00-95,00)	87,00 (73,00-101,00)	85,00 (77,00-91,00)	86,00 (73,00-95,00)	0,76	0,57	0,86	0,51
	30 min	Media (DE)	88,03 (13,98)	89,35 (14,74)	85,86 (12,32)	87,91 (14,33)	0,76	0,46	0,65	0,71
		Mediana Rango intercuartil	86,50 (78,00-99,00)	90,00 (76,00-102,00)	85,50 (78,00-91,00)	86,00 (79,00-96,00)	0,78	0,50	0,84	0,62
	60 min	Media (DE)	88,00 (15,49)	88,46 (15,29)	85,86 (10,74)	88,58 (17,68)	0,85	0,58	0,60	0,98
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (77,00-98,00)	86,00 (77,00-96,00)	85,00 (78,00-92,00)	86,00 (76,00-105,00)	0,94	0,68	0,83	0,97
	8 horas	Media (DE)	85,37 (12,57)	86,64 (12,69)	81,07 (8,74)	86,47 (13,90)	0,33	0,14	0,18	0,96
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (79,00-93,00)	86,00 (80,00-99,00)	81,00 (71,00-86,00)	83,00 (79,00-95,00)	0,30	0,11	0,28	0,64
DÍA 11	Basal	Media (DE)	85,31 (11,26)	86,59 (12,72)	79,69 (6,40)	86,96 (11,30)	0,13	0,078	***0,038***	0,91
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (78,00-94,00)	85,50 (77,00-96,00)	82,00 (73,00-85,00)	84,00 (80,00-96,00)	0,12	0,065	0,066	0,82
	30 min	Media (DE)	84,59 (9,77)	83,86 (11,55)	81,50 (7,72)	86,78 (8,91)	0,24	0,50	0,068	0,32
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (79,00-91,00)	82,50 (76,00-95,00)	81,50 (77,00-86,00)	87,00 (82,00-92,00)	0,23	0,52	0,056	0,49
	60 min	Media (DE)	84,77 (12,20)	84,91 (11,87)	82,00 (8,97)	86,07 (13,98)	0,60	0,43	0,33	0,76
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (77,00-91,00)	84,00 (77,00-91,00)	84,00 (75,00-90,00)	81,00 (76,00-91,00)	0,69	0,44	0,43	0,96
	8 horas	Media (DE)	85,89 (12,24)	83,55 (11,72)	82,36 (9,11)	89,77 (13,41)	0,100	0,75	0,073	0,097
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (76,00-95,00)	83,00 (76,00-95,00)	78,50 (75,00-89,00)	88,00 (83,00-98,00)	0,15	0,64	0,083	0,14
DÍA 12	Basal	Media (DE)	86,43 (11,94)	83,73 (11,98)	85,55 (10,85)	89,20 (12,21)	0,29	0,67	0,40	0,13
		Mediana Rango intercuartil	88,00 (76,00-95,00)	79,50 (73,00-95,00)	84,00 (77,00-96,00)	90,00 (80,00-96,00)	0,34	0,54	0,44	0,16
	30 min	Media (DE)	85,59 (14,26)	82,52 (16,79)	86,64 (9,80)	87,79 (13,61)	0,46	0,46	0,80	0,25
		Mediana Rango intercuartil	82,50 (75,00-95,50)	79,00 (70,00-97,00)	91,00 (78,00-94,00)	83,00 (78,00-95,50)	0,39	0,31	0,97	0,20
	60 min	Media (DE)	86,45 (15,10)	81,59 (14,66)	81,09 (12,57)	93,08 (14,38)	***0,012***	0,92	***0,023***	***0,010***
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (75,00-99,00)	75,50 (68,00-97,00)	78,00 (70,00-93,00)	94,00 (82,00-102,00)	***0,017***	0,85	***0,028***	***0,013***
	8 horas	Media (DE)	85,64 (12,38)	84,62 (14,31)	83,27 (11,30)	87,70 (11,13)	0,56	0,79	0,29	0,43
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (75,00-97,00)	85,00 (72,00-97,00)	82,00 (72,00-91,00)	87,00 (78,00-98,00)	0,46	0,84	0,23	0,37
DÍA 13	Basal	Media (DE)	87,92 (14,29)	84,50 (15,26)	86,80 (12,19)	91,23 (14,22)	0,33	0,69	0,40	0,16
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (77,00-97,00)	84,00 (74,00-94,00)	90,00 (79,00-95,00)	89,50 (81,00-105,00)	0,45	0,65	0,53	0,22
	30 min	Media (DE)	86,01 (13,29)	83,11 (13,95)	86,67 (9,60)	88,12 (14,10)	0,50	0,50	0,78	0,27
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (77,00-94,00)	80,00 (76,00-94,00)	88,00 (83,00-92,00)	86,50 (77,00-103,00)	0,51	0,41	0,83	0,28
	60 min	Media (DE)	87,38 (13,77)	83,67 (13,56)	86,20 (11,30)	90,95 (14,60)	0,24	0,62	0,37	0,11
		Mediana Rango intercuartil	85,50 (78,00-98,00)	82,50 (77,00-91,00)	84,50 (83,00-97,00)	89,50 (80,00-102,00)	0,40	0,58	0,45	0,21
	8 horas	Media (DE)	84,78 (14,38)	80,61 (14,07)	81,20 (14,41)	89,82 (13,63)	0,087	0,92	0,11	***0,043***
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (75,00-94,00)	81,00 (72,00-89,00)	80,00 (72,00-85,00)	90,50 (78,00-96,00)	0,13	0,89	0,10	0,086
DÍA 14	Basal	Media (DE)	83,79 (13,44)	82,22 (14,29)	81,90 (12,57)	86,15 (13,39)	0,60	0,95	0,41	0,39
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (73,00-94,00)	82,50 (72,00-95,00)	82,00 (71,00-85,00)	84,50 (74,00-95,00)	0,64	0,85	0,40	0,46
	30 min	Media (DE)	83,58 (13,62)	80,82 (12,20)	82,00 (12,72)	86,79 (15,16)	0,40	0,82	0,42	0,21
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (72,00-90,00)	82,00 (71,00-90,00)	78,00 (77,00-88,00)	88,00 (76,00-97,00)	0,43	0,89	0,48	0,19

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	60 min	Media (DE)	86,04 (12,77)	83,35 (12,47)	84,00 (13,47)	89,35 (12,56)	0,32	0,90	0,29	0,16
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (76,00-98,00)	81,00 (76,00-90,00)	81,00 (77,00-95,00)	88,50 (81,50-98,50)	0,32	0,96	0,23	0,19
	8 horas	Media (DE)	87,90 (14,53)	83,52 (12,89)	83,20 (10,90)	94,20 (15,66)	0,036	0,95	0,057	***0,029***
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (77,00-96,00)	78,15 (76,00-93,00)	84,00 (75,00-88,00)	94,00 (80,50-104,50)	0,028	0,77	0,068	***0,012***
DÍA 15	Basal	Media (DE)	85,77 (12,46)	85,78 (14,93)	83,44 (10,35)	87,00 (11,06)	0,79	0,68	0,43	0,79
		Mediana Rango intercuartil	84,50 (76,00-94,50)	82,50 (74,00-92,00)	80,00 (77,00-87,00)	86,00 (79,00-97,00)	0,74	0,96	0,48	0,53
	30 min	Media (DE)	86,33 (13,52)	87,39 (17,60)	80,88 (9,39)	87,88 (9,38)	0,46	0,34	0,099	0,92
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (77,00-95,00)	83,50 (73,00-103,00)	79,50 (74,50-87,00)	86,00 (81,00-93,50)	0,39	0,50	0,098	0,69
	60 min	Media (DE)	86,36 (12,93)	87,17 (14,86)	84,63 (11,90)	86,33 (11,83)	0,90	0,67	0,74	0,86
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (77,00-96,00)	84,50 (78,00-96,00)	83,00 (75,50-93,00)	85,00 (77,00-91,00)	0,90	0,70	0,68	0,87
	8 horas	Media (DE)	88,55 (13,81)	89,61 (14,96)	75,43 (10,45)	92,82 (10,68)	***0,014***	***0,032***	***0,001***	0,47
		Mediana Rango intercuartil	89,50 (78,00-95,00)	89,00 (81,00-95,00)	70,00 (68,00-89,00)	92,00 (84,00-97,00)	***0,013***	***0,032***	***0,003***	0,34
DÍA 16	Basal	Media (DE)	87,50 (77,00-97,50)	87,50 (76,50-94,00)	80,50 (75,00-83,50)	93,50 (82,50-103,00)	0,15	0,30	0,086	0,18
		Mediana Rango intercuartil	87,21 (14,37)	85,88 (17,22)	83,88 (6,69)	90,71 (13,86)	0,51	0,76	0,21	0,40
	30 min	Media (DE)	87,00 (77,00-96,00)	87,00 (75,00-94,00)	84,50 (78,00-89,50)	91,50 (79,00-101,00)	0,36	0,54	0,18	0,33
		Mediana Rango intercuartil	87,11 (14,62)	86,31 (17,89)	87,71 (8,56)	87,67 (13,77)	0,96	0,85	0,99	0,82
	60 min	Media (DE)	85,50 (77,00-96,00)	81,50 (75,00-91,50)	87,00 (85,00-90,00)	86,00 (77,00-100,00)	0,60	0,33	0,80	0,48
		Mediana Rango intercuartil	86,85 (15,47)	87,35 (17,27)	80,75 (13,30)	89,38 (14,50)	0,44	0,35	0,17	0,72
	8 horas	Media (DE)	84,00 (78,00-94,00)	84,00 (80,00-90,00)	78,00 (69,50-91,00)	88,00 (78,00-102,50)	0,31	0,28	0,13	0,58
		Mediana Rango intercuartil	84,31 (16,14)	82,00 (16,22)	85,25 (18,75)	86,23 (15,40)	0,79	0,67	0,90	0,49
DÍA 17	Basal	Media (DE)	84,00 (69,00-99,00)	83,50 (66,00-96,00)	78,50 (70,00-102,00)	85,00 (78,00-94,00)	0,83	0,56	0,86	0,64
		Mediana Rango intercuartil	85,29 (14,87)	79,62 (13,16)	91,50 (17,93)	87,15 (13,52)	0,18	0,096	0,53	0,16
	30 min	Media (DE)	84,50 (73,00-95,00)	73,00 (71,00-89,00)	92,00 (78,50-98,00)	82,00 (76,00-93,00)	0,15	0,12	0,47	0,11
		Mediana Rango intercuartil	85,78 (14,44)	80,21 (15,53)	89,38 (13,39)	89,29 (13,01)	0,19	0,18	0,99	0,11
	60 min	Media (DE)	87,50 (75,00-96,00)	81,50 (64,00-90,00)	89,00 (79,50-96,00)	91,50 (80,00-97,00)	0,23	0,19	0,81	0,12
		Mediana Rango intercuartil	82,88 (14,91)	75,62 (13,68)	85,57 (10,74)	88,29 (15,81)	0,072	0,11	0,69	***0,036***
	8 horas	Media (DE)	83,50 (74,00-93,00)	76,00 (65,00-85,00)	85,00 (78,00-90,00)	91,00 (78,00-97,00)	0,11	0,17	0,57	***0,046***
		Mediana Rango intercuartil	83,33 (13,72)	83,54 (13,42)	83,00 (11,98)	83,26 (16,28)	1,00	0,93	0,97	0,96
DÍA 18	Basal	Media (DE)	83,00 (71,00-94,00)	85,00 (74,00-90,00)	83,50 (70,00-95,00)	78,50 (69,00-95,00)	0,99	1,00	0,83	0,98
		Mediana Rango intercuartil	84,66 (16,25)	83,75 (17,61)	82,50 (12,88)	86,82 (17,50)	0,85	0,88	0,61	0,68
	30 min	Media (DE)	85,00 (72,00-98,00)	85,50 (69,00-94,50)	81,50 (72,00-91,00)	80,00 (73,00-106,00)	0,89	0,96	0,72	0,67
		Mediana Rango intercuartil	86,48 (14,07)	88,33 (12,89)	85,83 (10,63)	84,82 (17,54)	0,84	0,69	0,90	0,59
	60 min	Media (DE)	87,00 (78,00-98,00)	87,50 (79,00-98,00)	85,00 (81,00-95,00)	86,00 (68,00-101,00)	0,93	0,81	0,92	0,71
		Mediana Rango intercuartil	81,03 (11,43)	77,38 (8,37)	76,50 (10,84)	87,82 (12,49)	0,040	0,85	0,082	***0,023***
	8 horas	Media (DE)	80,00 (71,00-90,00)	80,00 (70,00-83,00)	73,00 (71,00-81,00)	90,00 (74,00-96,00)	0,083	0,72	0,11	***0,039***
		Mediana Rango intercuartil	87,50 (77,00-97,50)	87,50 (76,50-94,00)	80,50 (75,00-83,50)	93,50 (82,50-103,00)	0,15	0,30	0,086	0,18

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA19	Basal	Media (DE)	84,75 (13,99)	84,00 (14,98)	82,80 (13,26)	86,45 (14,33)	0,87	0,88	0,64	0,69
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (75,00-96,00)	80,00 (77,00-92,00)	80,00 (72,00-94,00)	85,00 (74,00-99,00)	0,82	0,92	0,50	0,64
	30 min	Media (DE)	86,67 (13,16)	83,73 (14,91)	90,80 (12,93)	87,73 (11,90)	0,59	0,38	0,65	0,49
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (78,00-99,00)	82,00 (75,00-99,00)	88,00 (80,00-100,00)	83,00 (79,00-101,00)	0,50	0,28	0,78	0,37
	60 min	Media (DE)	87,00 (13,17)	85,92 (12,38)	87,60 (7,67)	87,91 (16,55)	0,94	0,78	0,97	0,75
		Mediana Rango intercuartil	85,50 (77,00-95,00)	82,50 (77,00-91,50)	87,00 (84,00-95,00)	86,00 (71,00-103,00)	0,89	0,52	0,86	0,93
	8 horas	Media (DE)	87,21 (13,49)	79,58 (13,04)	86,40 (8,38)	95,91 (11,09)	*0,009*	0,30	0,11	*0,004*
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (79,00-96,50)	79,50 (67,00-89,00)	82,00 (80,00-95,00)	97,00 (85,00-107,00)	0,018	0,32	0,069	*0,009*
DÍA 20	Basal	Media (DE)	85,85 (13,60)	84,67 (13,40)	86,50 (13,77)	87,00 (15,09)	0,92	0,82	0,96	0,70
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (75,00-95,00)	80,50 (74,00-95,00)	92,50 (78,50-94,50)	83,00 (77,00-102,00)	0,86	0,72	0,94	0,62
	30 min	Media (DE)	87,24 (14,09)	86,83 (13,97)	84,75 (12,79)	88,89 (16,11)	0,89	0,80	0,66	0,76
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (80,00-100,00)	86,50 (75,50-96,50)	84,50 (75,00-94,50)	85,00 (82,00-106,00)	0,87	0,72	0,54	0,94
	60 min	Media (DE)	85,73 (14,25)	85,92 (14,78)	85,50 (17,18)	85,60 (14,09)	1,00	0,96	0,99	0,96
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (75,00-100,00)	80,00 (73,00-101,00)	86,00 (71,50-99,50)	83,00 (79,00-88,00)	0,95	1,00	0,89	0,74
	8 horas	Media (DE)	85,65 (13,71)	89,50 (10,25)	74,75 (11,62)	85,40 (16,62)	0,18	*0,030*	0,27	0,49
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (78,00-98,00)	88,00 (82,50-99,00)	77,00 (65,50-84,00)	84,50 (74,00-98,00)	0,18	0,052	0,26	0,49
DÍA 21	Basal	Media (DE)	86,78 (13,16)	85,91 (14,39)	88,00 (7,00)	87,44 (14,24)	0,96	0,82	0,95	0,81
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (74,00-97,00)	89,00 (72,00-97,00)	85,00 (83,00-96,00)	87,00 (83,00-91,00)	1,00	0,94	0,93	0,94
	30 min	Media (DE)	90,82 (14,40)	88,73 (16,52)	91,50 (3,54)	93,22 (13,75)	0,80	0,82	0,87	0,52
		Mediana Rango intercuartil	93,50 (80,00-101,00)	90,00 (79,00-101,00)	91,50 (89,00-94,00)	95,00 (86,00-101,00)	0,83	1,00	0,64	0,59
	60 min	Media (DE)	87,00 (16,46)	84,55 (18,55)	84,67 (14,43)	90,78 (15,37)	0,70	0,99	0,56	0,43
		Mediana Rango intercuartil	91,00 (69,00-103,00)	83,00 (67,00-103,00)	93,00 (68,00-93,00)	100,00 (81,00-103,00)	0,59	0,94	0,31	0,42
	8 horas	Media (DE)	83,78 (11,08)	79,09 (10,55)	88,33 (0,58)	88,00 (11,85)	0,15	0,17	0,96	0,092
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (79,00-90,00)	82,00 (68,00-86,00)	88,00 (88,00-89,00)	90,00 (82,00-96,00)	0,076	*0,034*	0,78	0,079
DÍA 22	Basal	Media (DE)	87,35 (11,63)	88,18 (13,33)	94,67 (9,87)	83,89 (9,56)	0,38	0,45	0,12	0,43
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (79,00-97,00)	80,00 (79,00-100,00)	90,00 (88,00-106,00)	85,00 (79,00-90,00)	0,40	0,39	0,14	0,62
	30 min	Media (DE)	87,63 (13,76)	90,69 (14,77)	97,67 (6,35)	80,56 (11,46)	0,10	0,45	*0,036*	0,11
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (76,00-94,00)	90,00 (79,00-102,00)	94,00 (94,00-105,00)	76,00 (73,00-93,00)	0,073	0,19	*0,050*	0,12
	60 min	Media (DE)	86,75 (13,13)	88,91 (11,89)	93,33 (9,02)	81,92 (15,09)	0,34	0,56	0,25	0,26
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (73,00-96,00)	87,00 (80,00-94,00)	94,00 (84,00-102,00)	73,00 (69,00-97,00)	0,38	0,39	0,23	0,36
	8 horas	Media (DE)	88,45 (11,16)	84,50 (6,38)	90,00 (4,58)	92,33 (15,45)	0,32	0,20	0,81	0,16
		Mediana Rango intercuartil	88,50 (82,00-95,00)	85,50 (79,00-89,00)	91,00 (85,00-94,00)	96,00 (82,00-98,00)	0,17	0,15	0,41	0,11
DÍA 23	Basal	Media (DE)	87,00 (11,45)	86,20 (9,50)	96,00 (2,83)	85,89 (14,24)	0,53	0,19	0,36	0,96
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-94,00)	84,50 (79,00-95,00)	96,00 (94,00-98,00)	90,00 (80,00-93,00)	0,32	0,20	0,12	0,87
	30 min	Media (DE)	83,00 (12,98)	82,00 (9,68)	88,00 (11,31)	83,00 (17,09)	0,85	0,45	0,71	0,88
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (76,00-89,00)	86,00 (71,00-88,00)	88,00 (80,00-96,00)	83,00 (76,00-90,00)	0,84	0,59	0,64	0,81
	60 min	Media (DE)	83,00 (13,75)	80,40 (12,20)	86,00 (26,87)	85,22 (14,10)	0,73	0,63	0,95	0,44
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (71,00-91,00)	83,50 (71,00-87,00)	86,00 (67,00-105,00)	85,00 (81,00-91,00)	0,82	0,83	1,00	0,51

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media (DE)	83,52 (14,47)	80,20 (9,92)	87,00 (21,21)	86,44 (18,16)	0,63	0,47	0,97	0,36
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (74,00-93,00)	80,50 (74,00-88,00)	87,00 (72,00-102,00)	85,00 (76,00-98,00)	0,59	0,67	0,81	0,31
DÍA 24	Basal	Media (DE)	83,94 (11,36)	74,75 (8,00)	90,00 (14,14)	91,63 (6,82)	*0,002*	0,064	0,81	*<0,001*
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (74,00-94,00)	73,50 (68,00-82,00)	90,00 (80,00-100,00)	93,00 (86,50-96,50)	*0,011*	0,15	0,90	*0,003*
	30 min	Media (DE)	84,63 (11,42)	79,67 (9,39)	89,50 (13,44)	89,00 (12,19)	0,21	0,24	0,96	0,095
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (71,00-95,00)	80,00 (71,00-86,00)	89,50 (80,00-99,00)	95,00 (78,50-97,00)	0,14	0,34	0,79	0,054
	60 min	Media (DE)	86,84 (11,32)	82,89 (13,61)	93,50 (14,85)	89,63 (6,72)	0,34	0,35	0,57	0,22
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (75,00-96,00)	75,00 (71,00-95,00)	93,50 (83,00-104,00)	87,50 (85,00-93,00)	0,49	0,29	0,90	0,36
	8 horas	Media (DE)	83,26 (15,74)	76,33 (15,13)	85,00 (14,14)	90,63 (14,91)	0,18	0,48	0,64	0,069
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (69,00-95,00)	69,00 (68,00-84,00)	85,00 (75,00-95,00)	86,00 (81,00-99,50)	0,19	0,41	0,69	0,075
DÍA 25	Basal	Media (DE)	84,07 (15,11)	76,29 (13,74)	90,00 (14,14)	92,60 (13,94)	0,15	0,26	0,83	0,071
		Mediana Rango intercuartil	82,50 (74,00-93,00)	74,00 (62,00-88,00)	90,00 (80,00-100,00)	89,00 (85,00-93,00)	0,11	0,14	0,85	0,061
	30 min	Media (DE)	86,07 (13,94)	79,71 (13,28)	87,00 (12,73)	94,60 (12,82)	0,20	0,51	0,51	0,081
		Mediana Rango intercuartil	82,50 (78,00-96,00)	81,00 (69,00-86,00)	87,00 (78,00-96,00)	93,00 (84,00-104,00)	0,17	0,56	0,44	0,060
	60 min	Media (DE)	83,43 (12,70)	78,14 (13,69)	85,50 (9,19)	90,00 (10,79)	0,29	0,51	0,63	0,14
		Mediana Rango intercuartil	83,50 (77,00-92,00)	77,00 (65,00-89,00)	85,50 (79,00-92,00)	86,00 (81,00-100,00)	0,27	0,38	0,44	0,14
	8 horas	Media (DE)	82,71 (15,66)	72,71 (14,38)	86,00 (8,49)	95,40 (9,34)	0,028	0,27	0,28	*0,012*
		Mediana Rango intercuartil	81,00 (69,00-96,00)	69,00 (62,00-81,00)	86, (80,00-92,00)	96,00 (95,00-98,00)	0,057	0,23	0,12	*0,033*
DÍA 26	Basal	Media (DE)	79,82 (13,71)	75,25 (14,86)	82,00 (9,90)	82,60 (15,71)	0,75	0,60	0,96	0,50
		Mediana Rango intercuartil	75,00 (72,00-89,00)	74,50 (65,00-85,50)	82,00 (75,00-89,00)	75,00 (73,00-85,00)	0,78	0,64	0,56	0,62
	30 min	Media (DE)	79,55 (11,84)	81,75 (9,07)	79,50 (13,44)	77,80 (15,32)	0,90	0,81	0,90	0,66
		Mediana Rango intercuartil	78,00 (73,00-90,00)	81,50 (74,00-89,50)	79,50 (70,00-89,00)	78,00 (77,00-90,00)	0,89	0,64	0,70	0,90
	60 min	Media (DE)	86,36 (9,69)	81,75 (13,33)	85,50 (0,71)	90,40 (7,70)	0,45	0,73	0,43	0,26
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (79,00-96,00)	81,00 (71,50-92,00)	85,50 (85,00-86,00)	94,00 (86,00-96,00)	0,54	0,81	0,33	0,39
	8 horas	Media (DE)	85,45 (12,47)	77,50 (13,53)	94,00 (1,41)	88,40 (11,84)	0,26	0,18	0,56	0,24
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (71,00-97,00)	73,00 (68,50-86,50)	94,00 (93,00-95,00)	90,00 (83,00-98,00)	0,31	0,35	0,70	0,14
DÍA 27	Basal	Media (DE)	86,09 (7,52)	81,50 (5,51)	96,50 (12,02)	85,60 (2,61)	0,047	0,087	0,077	0,18
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (84,00-88,00)	81,00 (77,00-86,00)	96,50 (88,00-105,00)	84,00 (84,00-86,00)	0,12	0,10	0,11	0,25
	30 min	Media (DE)	88,27 (11,84)	82,25 (10,44)	91,50 (2,12)	91,80 (14,52)	0,49	0,31	0,98	0,31
		Mediana Rango intercuartil	88,00 (83,00-93,00)	84,00 (75,50-89,00)	91,50 (90,00-93,00)	88,00 (85,00-89,00)	0,33	0,24	0,25	0,39
	60 min	Media (DE)	84,64 (12,68)	74,25 (8,46)	97,00 (7,07)	88,00 (11,73)	0,066	*0,032*	0,37	0,091
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (75,00-92,00)	75,00 (67,50-81,00)	97,00 (92,00-102,00)	84,00 (83,00-92,00)	0,066	0,064	0,33	0,065
	8 horas	Media (DE)	86,09 (16,05)	75,25 (16,84)	86,50 (12,02)	94,60 (13,69)	0,21	0,46	0,50	0,098
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (77,00-102,00)	70,50 (62,50-88,00)	86,50 (78,00-95,00)	102,00 (83,00-103,00)	0,21	0,48	0,44	0,086

PENSIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media (DE)	80,89 (12,51)	71,50 (11,50)	90,50 (9,19)	87,00 (7,81)	0,11	0,12	0,68	0,10
		Mediana Rango intercuartil	83,00 (78,00-84,00)	73,00 (62,50-80,50)	90,50 (84,00-97,00)	83,00 (82,00-96,00)	0,077	0,064	0,25	0,11
	30 min	Media (DE)	80,89 (12,54)	71,00 (12,08)	90,00 (7,07)	88,00 (5,57)	0,083	0,12	0,74	0,077
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (71,00-88,00)	67,50 (62,50-79,50)	90,00 (85,00-95,00)	87,00 (83,00-94,00)	0,21	0,16	0,56	0,16
	60 min	Media (DE)	80,89 (15,28)	66,25 (7,41)	89,00 (4,24)	95,00 (7,00)	***0,003***	***0,018***	0,37	***0,003***
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (72,00-92,00)	67,00 (60,00-72,50)	89,00 (86,00-92,00)	98,00 (87,00-100,00)	0,040	0,064	0,25	***0,034***
	8 horas	Media (DE)	79,67 (12,61)	72,75 (15,09)	89,00 (9,90)	82,67 (7,02)	0,33	0,25	0,45	0,35
		Mediana Rango intercuartil	82,00 (76,00-89,00)	72,00 (60,00-85,50)	89,00 (82,00-96,00)	82,00 (76,00-90,00)	0,37	0,24	0,37	0,37

Anexo 14.4. ***Frecuencia cardiaca*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C)*

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	84,58 (18,97)	81,21 (20,21)	85,90 (19,27)	87,04 (17,03)	0,12	0,16	0,71	***0,047***
		Mediana	85,00	80,00	87,00	90,00				
		rango intercuartil)	(72,00-98,00)	(69,50-95,00)	(72,00-100,00)	(75,00-100,00)	0,16	0,20	0,75	0,061
	30 min	Media (DE)	85,25 (18,20)	82,05 (18,10)	86,22 (21,25)	87,70 (15,27)	0,13	0,21	0,63	***0,033***
		Mediana	85,00	81,00	90,00	90,00				
		Rango intercuartil	(72,00-97,00)	(70,00-94,00)	(69,00-99,00)	(75,00-100,00)	0,076	0,20	0,59	***0,019***
	60 min	Media (DE)	86,07 (20,09)	81,84 (19,09)	85,90 (20,43)	90,53 (20,10)	0,021	0,22	0,18	***0,005***
		Mediana	85,00	80,00	89,00	90,00				
		Rango intercuartil	(71,00-100,00)	(68,00-95,00)	(70,00-100,00)	(76,00-100,00)	0,024	0,19	0,38	***0,004***
	8 horas	Media (DE)	86,34 (19,51)	85,33 (20,86)	87,62 (21,83)	86,38 (16,02)	0,78	0,52	0,70	0,72
		Mediana	85,00	80,00	88,00	88,00				
		Rango intercuartil	(70,00-95,50)	(70,00-98,00)	(70,00-100,00)	(75,00-95,00)	0,56	0,42	0,95	0,30
DÍA 2	Basal	Media (DE)	85,65 (18,07)	85,45 (19,95)	84,00 (19,93)	87,17 (14,20)	0,59	0,67	0,28	0,54
		Mediana	86,00	80,50	86,00	90,00				
		Rango intercuartil	(74,00-99,00)	(71,00-100,00)	(68,00-95,00)	(77,00-98,50)	0,54	0,72	0,29	0,44
	30 min	Media (DE)	85,63 (17,06)	84,13 (18,92)	86,33 (18,08)	86,64 (14,07)	0,62	0,50	0,91	0,36
		Mediana	85,00	78,00	87,00	85,00				
		Rango intercuartil	(75,00-99,00)	(70,00-100,00)	(75,00-101,00)	(80,00-95,00)	0,32	0,28	0,99	0,15
	60 min	Media (DE)	85,02 (17,01)	84,50 (18,91)	84,60 (18,23)	85,92 (13,74)	0,85	0,98	0,63	0,60
		Mediana	85,00	79,50	85,00	87,00				
		Rango intercuartil	(74,00-98,50)	(73,00-100,00)	(67,50-99,50)	(77,00-95,00)	0,65	0,95	0,51	0,36
	8 horas	Media (DE)	86,33 (17,40)	87,13 (17,91)	85,66 (18,64)	86,04 (16,00)	0,87	0,64	0,90	0,69
		Mediana	85,00	90,00	85,00	85,00				
		Rango intercuartil	(71,00-100,00)	(75,00-100,00)	(70,00-100,00)	(70,00-100,00)	0,94	0,73	0,89	0,82
DÍA 3	Basal	Media (DE)	90,63 (67,86)	97,35 (111,26)	86,72 (18,15)	87,03 (17,10)	0,59	0,49	0,92	0,44
		Mediana	86,00	85,00	88,50	90,00				
		Rango intercuartil	(73,00-96,00)	(72,00-96,00)	(75,00-98,00)	(75,00-97,00)	0,72	0,47	0,94	0,50
	30 min	Media (DE)	86,31 (15,91)	84,00 (14,04)	87,92 (17,81)	87,35 (16,09)	0,33	0,19	0,86	0,20
		Mediana	89,00	85,00	91,00	90,00				
		Rango intercuartil	(75,00-96,00)	(74,00-95,00)	(75,00-99,00)	(79,00-95,00)	0,26	0,14	0,66	0,20
	60 min	Media (DE)	86,67 (16,06)	84,84 (15,38)	87,91 (17,60)	87,54 (15,53)	0,50	0,31	0,90	0,31
		Mediana	88,00	84,50	90,00	90,00				
		Rango intercuartil	(75,00-98,00)	(73,50-96,00)	(75,00-100,00)	(75,50-95,00)	0,44	0,26	0,62	0,33
	8 horas	Media (DE)	86,94 (17,70)	84,24 (18,43)	86,90 (16,21)	89,66 (17,86)	0,20	0,41	0,39	0,084
		Mediana	86,50	80,50	90,00	90,00				
		Rango intercuartil	(75,00-100,00)	(75,00-98,00)	(75,00-100,00)	(75,00-100,00)	0,20	0,27	0,56	0,078
DÍA 4	Basal	Media (DE)	86,06 (18,04)	84,47 (18,09)	83,59 (17,55)	89,50 (18,13)	0,17	0,80	0,095	0,13
		Mediana	87,	82,50	86,00	90,00				
		Rango intercuartil	(75,00-99,50)	(75,00-96,00)	(72,00-99,00)	(80,00-100,50)	0,20	0,99	0,15	0,10
	30 min	Media (DE)	86,84 (16,94)	87,07 (15,98)	85,98 (19,26)	87,28 (16,19)	0,92	0,75	0,71	0,94
		Mediana	87,00	85,00	90,00	89,50				
		Rango intercuartil	(75,00-97,00)	(78,00-96,00)	(70,00-100,00)	(79,00-96,50)	0,88	0,92	0,89	0,55
	60 min	Media (DE)	86,15 (16,26)	86,78 (15,01)	85,02 (19,23)	86,43 (15,08)	0,85	0,60	0,67	0,90
		Mediana	89,00	84,50	88,00	90,00				
		Rango intercuartil	(75,00-97,00)	(75,00-97,00)	(67,00-100,00)	(75,00-96,00)	0,92	0,72	0,73	0,96
	8 horas	Media (DE)	86,91 (16,57)	86,82 (16,49)	84,64 (17,41)	88,80 (15,99)	0,44	0,51	0,20	0,51
		Mediana	85,00	85,00	85,00	90,00				
		Rango intercuartil	(75,00-100,00)	(75,00-100,00)	(75,00-95,00)	(80,00-100,00)	0,29	0,52	0,12	0,34

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	Basal	Media (DE)	85,33 (17,53)	86,43 (15,41)	83,83 (21,73)	85,47 (16,06)	0,78	0,51	0,67	0,76
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (70,00-100,00)	90,00 (75,00-100,00)	86,00 (70,00-98,00)	88,00 (75,00-95,00)	0,85	0,58	0,82	0,70
	30 min	Media (DE)	87,01 (19,72)	85,34 (14,47)	85,27 (25,63)	89,78 (18,56)	0,43	0,99	0,32	0,19
		Mediana Rango intercuartil	88,00 (72,00-100,00)	85,00 (72,00-97,00)	86,00 (70,00-105,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,53	0,72	0,60	0,23
	60 min	Media (DE)	86,54 (17,91)	84,39 (14,94)	85,51 (20,55)	89,24 (18,21)	0,35	0,76	0,35	0,14
		Mediana Rango intercuartil	89,00 (70,00-100,00)	89,00 (70,00-95,00)	87,00 (67,00-100,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,31	0,91	0,33	0,12
	8 horas	Media (DE)	88,06 (18,14)	86,96 (15,42)	88,22 (17,24)	88,93 (21,07)	0,86	0,72	0,86	0,60
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-100,00)	90,00 (77,00-95,00)	90,00 (75,00-100,00)	95,00 (80,00-100,00)	0,49	0,62	0,52	0,24
DÍA 6	Basal	Media (DE)	86,11 (17,94)	84,23 (15,90)	84,22 (18,81)	89,35 (18,82)	0,29	1,00	0,20	0,16
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (73,00-97,00)	85,00 (75,00-93,50)	84,00 (71,00-99,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,29	0,89	0,23	0,14
	30 min	Media (DE)	86,98 (18,49)	83,70 (15,25)	85,64 (18,63)	91,06 (20,59)	0,14	0,60	0,21	0,056
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (74,00-100,00)	83,00 (73,00-95,00)	83,00 (71,00-100,00)	90,00 (75,00-101,00)	0,16	0,68	0,23	0,055
	60 min	Media (DE)	86,93 (18,78)	84,49 (16,12)	84,57 (19,01)	91,00 (20,37)	0,16	0,98	0,13	0,096
		Mediana Rango intercuartil	87,50 (70,50-100,00)	82,00 (72,00-95,00)	80,00 (70,00-100,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,21	0,91	0,17	0,100
	8 horas	Media (DE)	88,11 (16,84)	85,02 (13,80)	89,57 (18,13)	89,63 (18,09)	0,34	0,20	0,99	0,18
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-100,00)	85,00 (74,00-95,00)	90,00 (77,50-105,00)	90,00 (78,00-100,00)	0,40	0,23	0,94	0,25
DÍA 7	Basal	Media (DE)	85,66 (17,25)	83,54 (13,74)	85,75 (20,21)	87,57 (17,73)	0,56	0,57	0,67	0,25
		Mediana Rango intercuartil	86,00 (73,00-95,00)	85,00 (70,00-94,00)	87,00 (70,00-95,00)	89,50 (75,00-102,00)	0,63	0,71	0,70	0,30
	30 min	Media (DE)	85,99 (18,66)	81,38 (16,16)	86,94 (21,11)	89,51 (18,24)	0,13	0,20	0,57	***0,035***
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (75,00-98,00)	84,00 (72,50-90,00)	86,00 (70,00-99,00)	89,00 (80,00-100,00)	0,25	0,31	0,60	0,099
	60 min	Media (DE)	86,26 (16,18)	83,32 (12,79)	86,26 (18,12)	88,93 (17,18)	0,29	0,42	0,50	0,096
		Mediana Rango intercuartil	88,00 (75,00-95,00)	86,50 (74,00-93,00)	84,00 (75,00-97,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,38	0,57	0,52	0,15
	8 horas	Media (DE)	86,21 (16,81)	81,30 (12,49)	87,44 (20,20)	89,66 (16,51)	0,064	0,11	0,59	***0,011***
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (75,00-100,00)	82,50 (72,00-90,00)	87,50 (73,00-100,00)	89,00 (77,50-100,00)	0,086	0,19	0,52	***0,025***
DÍA 8	Basal	Media (DE)	87,44 (16,11)	83,71 (13,30)	90,70 (18,12)	88,61 (16,74)	0,21	0,085	0,64	0,18
		Mediana Rango intercuartil	88,50 (74,00-100,00)	85,00 (72,00-95,00)	85,00 (75,00-107,00)	90,00 (73,50-103,50)	0,27	0,16	0,91	0,18
	30 min	Media (DE)	88,57 (17,01)	84,26 (13,91)	93,85 (20,60)	88,82 (16,02)	0,087	***0,033***	0,29	0,21
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-100,00)	83,00 (74,00-95,00)	95,00 (75,00-110,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,13	0,056	0,28	0,24
	60 min	Media (DE)	88,55 (16,02)	84,66 (12,47)	91,67 (18,99)	90,03 (16,36)	0,18	0,085	0,72	0,13
		Mediana Rango intercuartil	89,00 (75,00-100,00)	83,00 (75,00-95,00)	90,00 (74,00-110,00)	90,00 (75,00-105,00)	0,19	0,12	0,70	0,12
	8 horas	Media (DE)	89,55 (16,22)	85,29 (14,48)	93,80 (18,54)	90,77 (15,53)	0,11	0,051	0,50	0,13
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (76,00-100,00)	85,00 (75,00-95,00)	95,00 (80,00-106,00)	95,00 (76,00-100,00)	0,12	***0,047***	0,53	0,15
DÍA 9	Basal	Media (DE)	88,35 (18,22)	82,87 (13,47)	95,72 (20,51)	89,44 (19,59)	0,051	***0,011***	0,28	0,12
		Mediana Rango intercuartil	89,00 (73,00-100,00)	80,00 (73,00-92,00)	100,00 (75,00-115,00)	90,00 (70,00-103,00)	0,080	***0,034***	0,25	0,16
	30 min	Media (DE)	87,70 (16,89)	81,55 (11,26)	95,38 (21,14)	89,76 (17,47)	***0,017***	***0,005***	0,33	***0,030***
		Mediana Rango intercuartil	85,00 (74,50-100,00)	84,00 (73,00-90,00)	96,00 (77,50-115,50)	95,00 (75,00-100,00)	0,039	***0,027***	0,32	0,053
	60 min	Media (DE)	87,73 (17,20)	81,71 (11,79)	98,00 (20,44)	88,38 (17,75)	***0,007***	***0,001***	0,095	0,082
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (75,00-97,00)	84,00 (75,00-90,00)	99,00 (81,00-117,00)	89,00 (75,00-98,00)	0,023	***0,009***	0,089	0,13

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 9	8 horas	Media (DE)	89,21 (17,26)	84,58 (14,16)	95,12 (21,40)	90,52 (16,93)	0,11	*0,046*	0,41	0,13
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-100,00)	85,00 (71,00-95,00)	95,00 (80,00-110,00)	95,00 (75,00-100,00)	0,12	0,098	0,54	0,083
DÍA 10	Basal	Media (DE)	89,36 (18,00)	86,56 (16,66)	94,80 (20,40)	89,16 (17,91)	0,37	0,16	0,34	0,57
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (77,00-100,00)	90,00 (75,00-96,00)	98,00 (80,00-110,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,36	0,15	0,34	0,55
	30 min	Media (DE)	89,47 (17,64)	87,77 (15,93)	96,14 (21,22)	87,83 (17,10)	0,29	0,17	0,17	0,99
		Mediana Rango intercuartil	91,00 (77,00-100,00)	86,50 (79,00-97,00)	102,50 (80,00-111,00)	90,00 (74,00-100,00)	0,27	0,15	0,14	0,93
	60 min	Media (DE)	90,31 (17,73)	87,19 (15,94)	95,93 (22,28)	90,39 (16,83)	0,34	0,16	0,36	0,47
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (76,00-103,00)	88,00 (76,00-96,00)	99,50 (76,00-110,00)	90,00 (76,00-107,00)	0,33	0,15	0,37	0,41
	8 horas	Media (DE)	91,33 (16,07)	87,44 (16,57)	97,47 (18,25)	91,50 (13,92)	0,16	0,082	0,23	0,33
		Mediana Rango intercuartil	94,50 (80,00-105,00)	85,00 (78,00-100,00)	95,00 (84,00-112,00)	95,00 (85,00-100,00)	0,24	0,099	0,37	0,32
DÍA 11	Basal	Media (DE)	92,02 (18,58)	91,36 (21,77)	91,69 (19,92)	92,70 (15,57)	0,97	0,96	0,86	0,80
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-105,00)	88,00 (77,00-107,00)	87,00 (82,00-95,00)	95,00 (80,00-103,00)	0,78	0,99	0,47	0,64
	30 min	Media (DE)	91,37 (16,77)	88,86 (18,29)	94,00 (19,14)	92,04 (14,42)	0,65	0,43	0,71	0,50
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-106,00)	85,50 (76,00-104,00)	93,00 (84,00-107,00)	90,00 (80,00-106,00)	0,73	0,53	0,80	0,49
	60 min	Media (DE)	91,66 (17,97)	88,22 (19,99)	95,00 (22,34)	92,85 (13,31)	0,49	0,34	0,70	0,33
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (79,50-105,00)	90,00 (74,00-102,00)	91,00 (83,00-114,00)	90,00 (80,00-105,00)	0,69	0,48	0,76	0,47
	8 horas	Media (DE)	92,53 (18,06)	88,64 (15,64)	96,93 (23,63)	93,46 (16,58)	0,39	0,21	0,59	0,31
		Mediana Rango intercuartil	93,50 (80,00-105,00)	90,00 (77,00-100,00)	91,00 (85,00-115,00)	97,50 (80,00-105,00)	0,60	0,42	0,89	0,37
DÍA 12	Basal	Media (DE)	90,81 (16,70)	88,45 (14,66)	91,18 (23,16)	92,72 (15,54)	0,69	0,68	0,82	0,34
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-100,00)	89,50 (80,00-95,00)	89,00 (70,00-100,00)	95,00 (80,00-105,00)	0,60	0,92	0,55	0,32
	30 min	Media (DE)	90,32 (17,21)	87,29 (16,12)	91,45 (24,29)	92,46 (14,57)	0,59	0,56	0,88	0,26
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-100,00)	90,00 (80,00-92,00)	90,00 (70,00-110,00)	90,00 (80,00-101,50)	0,65	0,83	0,61	0,37
	60 min	Media (DE)	90,45 (17,78)	88,82 (15,21)	91,91 (25,41)	91,24 (16,59)	0,86	0,66	0,93	0,61
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-104,00)	89,50 (80,00-95,00)	92,00 (70,00-105,00)	90,00 (80,00-105,00)	0,86	0,85	0,67	0,63
	8 horas	Media (DE)	90,91 (17,82)	87,62 (13,94)	92,18 (24,24)	93,30 (17,84)	0,56	0,50	0,88	0,25
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-102,00)	89,00 (80,00-100,00)	92,00 (72,00-105,00)	90,00 (85,00-110,00)	0,42	0,89	0,58	0,16
DÍA 13	Basal	Media (DE)	89,78 (21,52)	85,94 (15,61)	90,70 (25,77)	92,50 (24,05)	0,63	0,55	0,85	0,33
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (72,00-103,00)	85,50 (73,00-99,00)	89,50 (65,00-109,00)	92,50 (76,00-105,00)	0,76	0,76	0,92	0,43
	30 min	Media (DE)	87,56 (19,62)	85,56 (16,97)	90,30 (24,86)	87,95 (19,82)	0,83	0,55	0,78	0,69
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (71,00-102,00)	90,50 (73,00-99,00)	91,00 (65,00-102,00)	90,00 (70,00-105,00)	0,91	0,77	0,97	0,68
	60 min	Media (DE)	87,86 (18,95)	84,56 (16,26)	88,10 (25,44)	90,45 (18,17)	0,63	0,66	0,77	0,29
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (73,00-100,00)	85,00 (73,00-100,00)	87,00 (65,00-100,00)	93,50 (75,00-104,00)	0,54	0,98	0,55	0,25
	8 horas	Media (DE)	87,26 (18,16)	82,72 (18,97)	91,50 (24,95)	89,05 (13,49)	0,40	0,30	0,72	0,23
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-100,00)	75,00 (64,00-102,00)	87,50 (70,00-100,00)	90,00 (75,00-100,00)	0,43	0,40	0,84	0,21
DÍA 14	Basal	Media (DE)	85,75 (19,46)	82,00 (17,05)	90,60 (28,72)	86,70 (16,09)	0,52	0,33	0,64	0,39
		Mediana Rango intercuartil	84,50 (70,00-100,00)	82,50 (68,00-90,00)	91,00 (65,00-102,00)	86,50 (75,00-97,50)	0,73	0,70	0,98	0,40
	30 min	Media (DE)	84,93 (17,45)	82,56 (15,00)	86,44 (29,43)	86,47 (12,43)	0,77	0,65	1,00	0,39
		Mediana Rango intercuartil	81,00 (70,00-95,00)	80,00 (69,00-95,00)	80,00 (68,00-96,00)	89,00 (78,00-95,00)	0,54	0,86	0,39	0,33

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	60 min	Media (DE)	87,23 (17,09)	83,44 (14,44)	90,70 (26,72)	88,90 (13,23)	0,49	0,36	0,81	0,23
		Mediana Rango intercuartil	86,50 (75,00-98,00)	82,50 (70,00-97,00)	91,00 (65,00-100,00)	91,00 (76,00-95,00)	0,58	0,70	0,98	0,24
	8 horas	Media (DE)	89,81 (18,00)	85,22 (16,46)	94,80 (27,57)	91,45 (12,78)	0,36	0,26	0,65	0,20
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-100,00)	87,50 (70,00-100,00)	87,50 (70,00-110,00)	90,00 (85,00-98,00)	0,54	0,49	0,77	0,29
DÍA 15	Basal	Media (DE)	89,55 (21,31)	89,06 (19,12)	89,44 (25,72)	90,12 (22,37)	0,99	0,96	0,95	0,88
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (75,00-105,00)	88,00 (70,00-106,00)	81,00 (75,00-103,00)	95,00 (80,00-105,00)	0,95	0,84	0,77	0,84
	30 min	Media (DE)	90,98 (20,12)	87,17 (20,70)	90,25 (24,71)	95,63 (17,19)	0,48	0,74	0,54	0,21
		Mediana Rango intercuartil	88,00 (75,00-106,00)	86,00 (70,00-105,00)	83,00 (70,00-110,50)	100,00 (81,00-105,50)	0,57	0,87	0,56	0,29
	60 min	Media (DE)	88,72 (18,09)	85,06 (16,21)	88,75 (22,82)	92,59 (17,92)	0,48	0,64	0,65	0,20
		Mediana Rango intercuartil	89,00 (75,00-105,00)	86,00 (75,00-98,00)	82,00 (72,50-102,50)	95,00 (80,00-105,00)	0,43	0,93	0,52	0,18
	8 horas	Media (DE)	93,50 (19,16)	90,50 (20,59)	101,57 (20,39)	93,35 (17,20)	0,44	0,24	0,32	0,66
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (78,00-105,00)	92,00 (73,00-105,00)	95,00 (90,00-120,00)	95,00 (78,00-105,00)	0,56	0,32	0,41	0,65
DÍA 16	Basal	Media (DE)	92,22 (19,80)	86,31 (15,99)	96,38 (23,75)	96,06 (20,92)	0,31	0,23	0,97	0,15
		Mediana Rango intercuartil	88,50 (75,00-110,00)	83,50 (75,00-98,50)	94,00 (77,00-115,00)	90,00 (75,00-116,00)	0,43	0,39	0,88	0,22
	30 min	Media (DE)	92,49 (24,46)	91,24 (29,82)	95,13 (22,08)	92,50 (19,64)	0,94	0,75	0,78	0,89
		Mediana Rango intercuartil	87,00 (75,00-105,00)	83,00 (75,00-100,00)	102,50 (72,50-109,50)	89,50 (75,00-110,00)	0,76	0,47	0,84	0,63
	60 min	Media (DE)	88,22 (19,54)	81,80 (14,44)	96,29 (23,76)	90,87 (21,15)	0,22	0,090	0,60	0,18
		Mediana Rango intercuartil	84,00 (75,00-103,00)	84,00 (75,00-90,00)	95,00 (80,00-125,00)	89,00 (72,00-110,00)	0,44	0,27	0,50	0,36
	8 horas	Media (DE)	92,63 (16,85)	87,47 (16,33)	94,13 (18,14)	97,38 (16,24)	0,24	0,37	0,66	0,091
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (85,00-102,00)	90,00 (80,00-100,00)	87,50 (80,00-110,00)	97,50 (90,00-109,00)	0,29	0,58	0,48	0,12
DÍA 17	Basal	Media (DE)	92,40 (19,22)	89,57 (20,53)	90,75 (21,51)	96,46 (17,07)	0,64	0,90	0,51	0,35
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (80,00-105,00)	94,00 (80,00-104,00)	94,00 (75,00-105,00)	95,00 (90,00-105,00)	0,73	0,95	0,56	0,47
	30 min	Media (DE)	91,34 (18,84)	89,86 (21,57)	96,75 (19,43)	89,62 (16,02)	0,67	0,46	0,37	0,97
		Mediana Rango intercuartil	91,00 (77,00-105,00)	92,50 (80,00-102,00)	97,50 (80,00-114,50)	90,00 (77,00-104,00)	0,70	0,45	0,45	0,98
	60 min	Media (DE)	89,89 (20,48)	89,21 (20,36)	95,50 (21,63)	87,36 (20,88)	0,67	0,50	0,40	0,81
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (75,50-105,50)	90,50 (72,00-105,00)	100,00 (75,00-114,50)	90,00 (76,00-105,00)	0,72	0,49	0,47	0,80
	8 horas	Media (DE)	92,06 (22,31)	91,92 (15,04)	84,14 (39,40)	96,14 (16,92)	0,52	0,53	0,33	0,50
		Mediana Rango intercuartil	92,50 (80,00-105,00)	86,00 (80,00-105,00)	80,00 (70,00-123,00)	100,00 (88,00-105,00)	0,79	0,69	0,50	0,75
DÍA 18	Basal	Media (DE)	96,34 (18,04)	94,46 (18,95)	104,33 (21,35)	94,00 (15,06)	0,49	0,32	0,27	0,95
		Mediana Rango intercuartil	91,00 (85,00-110,00)	95,00 (76,00-107,00)	103,00 (87,00-124,00)	90,00 (85,00-110,00)	0,52	0,33	0,28	0,88
	30 min	Media (DE)	97,93 (19,11)	99,42 (18,19)	101,67 (25,57)	94,27 (17,49)	0,72	0,83	0,49	0,50
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (85,00-114,00)	99,50 (89,00-112,00)	102,00 (87,00-125,00)	93,00 (80,00-110,00)	0,70	0,93	0,42	0,52
	60 min	Media (DE)	96,07 (21,97)	99,00 (23,06)	100,33 (24,77)	90,55 (20,13)	0,58	0,91	0,39	0,36
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (80,00-116,00)	101,00 (81,50-121,00)	97,00 (86,00-124,00)	80,00 (80,00-115,00)	0,52	0,93	0,34	0,32
	8 horas	Media (DE)	95,13 (19,03)	97,54 (17,64)	97,50 (27,88)	91,00 (16,06)	0,68	1,00	0,55	0,36
		Mediana Rango intercuartil	90,50 (80,00-108,00)	100,00 (85,00-108,00)	100,00 (80,00-120,00)	90,00 (80,00-105,00)	0,64	0,83	0,51	0,38

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA19	Basal	Media (DE)	91,36 (21,71)	94,42 (20,62)	103,00 (23,51)	82,73 (20,56)	0,18	0,46	0,10	0,19
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (77,00-103,00)	91,50 (83,00-108,00)	105,00 (81,00-119,00)	85,00 (60,00-92,00)	0,24	0,46	0,19	0,16
	30 min	Media (DE)	92,41 (20,66)	96,18 (21,56)	102,00 (19,80)	84,27 (18,80)	0,21	0,62	0,11	0,18
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (80,00-110,00)	90,00 (80,00-115,00)	108,00 (82,00-120,00)	85,00 (65,00-104,00)	0,25	0,73	0,14	0,20
	60 min	Media (DE)	92,64 (18,80)	92,25 (20,29)	101,20 (20,68)	89,18 (16,75)	0,51	0,42	0,24	0,70
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (81,50-105,00)	90,00 (80,00-105,50)	98,00 (83,00-120,00)	90,00 (75,00-95,00)	0,60	0,56	0,28	0,69
	8 horas	Media (DE)	91,07 (22,55)	90,83 (17,45)	99,60 (21,57)	87,45 (28,30)	0,62	0,39	0,41	0,73
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (79,50-104,50)	90,00 (80,00-102,50)	90,00 (85,00-114,00)	85,00 (75,00-104,00)	0,72	0,49	0,46	0,83
DÍA 20	Basal	Media (DE)	96,15 (20,03)	93,08 (16,46)	104,25 (15,46)	96,60 (25,71)	0,64	0,25	0,59	0,70
		Mediana Rango intercuartil	97,50 (85,00-107,00)	95,00 (87,00-102,50)	107,00 (94,50-114,00)	90,00 (85,00-110,00)	0,61	0,22	0,57	0,92
	30 min	Media (DE)	97,12 (18,91)	94,83 (17,23)	105,00 (10,80)	96,67 (24,13)	0,66	0,29	0,53	0,84
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (90,00-110,00)	94,00 (90,00-105,00)	107,50 (97,50-112,50)	105,00 (75,00-110,00)	0,61	0,33	0,59	0,62
	60 min	Media (DE)	97,54 (18,37)	95,25 (17,96)	107,75 (7,63)	96,20 (21,65)	0,50	0,21	0,33	0,91
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (90,00-110,00)	94,50 (89,50-107,50)	109,50 (103,00-112,50)	97,50 (80,00-110,00)	0,45	0,18	0,39	0,74
	8 horas	Media (DE)	99,50 (18,98)	95,75 (17,91)	101,75 (22,49)	103,10 (20,11)	0,66	0,59	0,91	0,38
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (86,00-110,00)	91,50 (83,00-105,00)	101,00 (87,50-116,00)	102,50 (95,00-110,00)	0,51	0,46	0,94	0,28
DÍA 21	Basal	Media (DE)	98,09 (18,58)	100,73 (13,65)	101,33 (18,58)	93,78 (24,42)	0,69	0,95	0,64	0,43
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (90,00-110,00)	99,00 (90,00-112,00)	110,00 (80,00-114,00)	97,00 (90,00-100,00)	0,68	0,81	0,40	0,52
	30 min	Media (DE)	98,05 (19,20)	103,36 (16,63)	98,00 (24,04)	91,56 (21,52)	0,41	0,70	0,71	0,18
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (89,00-111,00)	100,00 (89,00-116,00)	98,00 (81,00-115,00)	90,00 (85,00-100,00)	0,42	0,69	0,81	0,18
	60 min	Media (DE)	97,87 (15,75)	100,82 (12,50)	94,33 (16,17)	95,44 (19,96)	0,71	0,46	0,93	0,47
		Mediana Rango intercuartil	96,00 (87,00-110,00)	99,00 (93,00-112,00)	85,00 (85,00-113,00)	95,00 (87,00-100,00)	0,52	0,39	0,78	0,34
	8 horas	Media (DE)	96,70 (19,45)	95,27 (16,60)	107,33 (4,04)	94,89 (25,36)	0,62	0,25	0,43	0,97
		Mediana Rango intercuartil	96,00 (85,00-105,00)	95,00 (80,00-105,00)	105,00 (105,00-112,00)	95,00 (86,00-100,00)	0,34	0,18	0,16	0,94
DÍA 22	Basal	Media (DE)	93,52 (18,54)	98,27 (17,02)	109,33 (9,29)	82,44 (17,29)	0,038	0,31	*0,030*	0,055
		Mediana Rango intercuartil	97,00 (85,00-105,00)	102,00 (85,00-115,00)	105,00 (103,00-120,00)	85,00 (80,00-90,00)	0,023	0,21	*0,012*	0,056
	30 min	Media (DE)	95,95 (17,11)	98,27 (16,38)	115,50 (13,44)	88,78 (15,81)	0,11	0,19	0,056	0,21
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (85,00-110,00)	102,00 (85,00-114,00)	115,50 (106,00-125,00)	95,00 (80,00-100,00)	0,086	0,17	0,058	0,15
	60 min	Media (DE)	96,13 (15,37)	97,91 (15,57)	107,33 (4,93)	90,22 (15,82)	0,22	0,33	0,10	0,29
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (85,00-107,00)	102,00 (85,00-110,00)	105,00 (104,00-113,00)	95,00 (80,00-100,00)	0,15	0,39	0,064	0,20
	8 horas	Media (DE)	97,41 (16,93)	98,10 (14,00)	107,67 (10,79)	93,22 (21,06)	0,46	0,30	0,29	0,56
		Mediana Rango intercuartil	101,00 (83,00-110,00)	101,00 (83,00-110,00)	103,00 (100,00-120,00)	90,00 (80,00-110,00)	0,54	0,35	0,31	0,71
DÍA 23	Basal	Media (DE)	100,81 (14,73)	98,80 (15,78)	112,00 (5,66)	100,56 (14,88)	0,53	0,28	0,33	0,81
		Mediana Rango intercuartil	102,00 (93,00-110,00)	101,00 (93,00-106,00)	112,00 (108,00-116,00)	100,00 (90,00-110,00)	0,42	0,13	0,34	1,00
	30 min	Media (DE)	99,57 (13,31)	97,50 (14,38)	111,00 (5,66)	99,33 (12,96)	0,45	0,23	0,26	0,77
		Mediana Rango intercuartil	102,00 (93,00-107,00)	102,00 (93,00-102,00)	111,00 (107,00-115,00)	100,00 (92,00-105,00)	0,26	0,10	0,16	0,84
	60 min	Media (DE)	99,24 (12,34)	98,60 (15,12)	106,00 (1,41)	98,44 (10,53)	0,74	0,52	0,36	0,98
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (95,00-105,00)	100,50 (94,00-109,00)	106,00 (105,00-107,00)	100,00 (95,00-103,00)	0,44	0,39	0,12	0,87

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media (DE)	95,00 (17,74)	90,50 (19,69)	103,50 (4,95)	98,11 (17,11)	0,53	0,39	0,68	0,38
		Mediana Rango intercuartil	94,00 (84,00-106,00)	92,00 (70,00-106,00)	103,50 (100,00-107,00)	92,00 (85,00-106,00)	0,58	0,39	0,48	0,51
DÍA 24	Basal	Media (DE)	98,61 (14,28)	100,63 (15,57)	102,50 (7,78)	95,63 (14,99)	0,74	0,88	0,56	0,52
		Mediana Rango intercuartil	101,00 (85,00-108,00)	105,00 (96,00-110,50)	102,50 (97,00-108,00)	92,50 (85,00-102,50)	0,41	0,90	0,43	0,20
	30 min	Media (DE)	100,16 (15,04)	99,67 (18,46)	110,50 (0,71)	98,13 (12,52)	0,60	0,45	0,22	0,85
		Mediana Rango intercuartil	102,00 (90,00-111,00)	102,00 (90,00-113,00)	110,50 (110,00-111,00)	97,50 (90,00-105,00)	0,45	0,55	0,11	0,66
	60 min	Media (DE)	98,95 (15,09)	96,56 (16,77)	100,50 (7,78)	101,25 (15,53)	0,82	0,76	0,95	0,56
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (90,00-110,00)	95,00 (90,00-110,00)	100,50 (95,00-106,00)	97,50 (90,00-112,50)	0,92	0,81	0,69	0,77
	8 horas	Media (DE)	97,95 (17,19)	96,22 (17,47)	104,50 (10,61)	98,25 (19,46)	0,84	0,55	0,68	0,82
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (90,00- 110,00)	95,00 (90,00-105,00)	104,50 (97,00-112,00)	100,50 (82,50-112,50)	0,78	0,34	0,79	0,88
DÍA 25	Basal	Media (DE)	101,00 (12,42)	100,29 (15,04)	102,00 (15,56)	101,60 (9,99)	0,98	0,89	0,97	0,87
		Mediana Rango intercuartil	99,50 (92,00-113,00)	102,00 (90,00-115,00)	102,00 (91,00-113,00)	99,00 (95,00-100,00)	0,94	1,00	0,70	0,81
	30 min	Media (DE)	100,07 (11,14)	98,29 (13,00)	102,00 (14,14)	101,80 (9,42)	0,86	0,74	0,98	0,62
		Mediana Rango intercuartil	101,00 (92,00-108,00)	102,00 (90,00-108,00)	102,00 (92,00-112,00)	100,00 (100,00-105,00)	0,98	0,77	1,00	0,94
	60 min	Media (DE)	97,36 (16,30)	91,86 (19,37)	101,00 (15,56)	103,60 (11,50)	0,48	0,56	0,81	0,26
		Mediana Rango intercuartil	101,00 (90,00-110,00)	93,00 (70,00-110,00)	101,00 (90,00-112,00)	105,00 (100,00-105,00)	0,70	0,77	1,00	0,37
	8 horas	Media (DE)	101,07 (15,69)	96,43 (18,09)	107,00 (24,04)	105,20 (9,36)	0,57	0,51	0,88	0,35
		Mediana Rango intercuartil	103,50 (90,00-110,00)	102,00 (80,00-110,00)	107,00 (90,00-124,00)	105,00 (100,00-106,00)	0,69	0,38	1,00	0,57
DÍA 26	Basal	Media (DE)	96,91 (16,19)	90,00 (20,64)	105,50 (3,54)	99,00 (15,57)	0,55	0,38	0,60	0,48
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (85,00-108,00)	82,50 (76,50-103,50)	105,50 (103,00-108,00)	95,00 (90,00-100,00)	0,31	0,35	0,25	0,22
	30 min	Media (DE)	94,64 (12,89)	91,00 (20,35)	96,50 (6,36)	96,80 (8,58)	0,81	0,74	0,97	0,58
		Mediana Rango intercuartil	92,00 (89,00-101,00)	84,50 (77,00-105,00)	96,50 (92,00-101,00)	95,00 (90,00-100,00)	0,54	0,35	0,70	0,39
	60 min	Media (DE)	96,91 (12,53)	91,50 (20,73)	97,00 (1,41)	101,20 (4,15)	0,56	0,74	0,24	0,33
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (95,00-105,00)	86,00 (75,50-107,50)	97,00 (96,00-98,00)	101,00 (100,00-105,00)	0,43	0,48	0,24	0,33
	8 horas	Media (DE)	101,09 (13,06)	95,75 (19,26)	108,00 (11,31)	102,60 (7,83)	0,57	0,47	0,49	0,49
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (95,00-115,00)	92,50 (83,00-108,50)	108,00 (100,00-116,00)	100,00 (98,00-105,00)	0,37	0,35	0,33	0,27
DÍA 27	Basal	Media (DE)	96,18 (16,05)	94,50 (21,08)	110,00 (5,66)	92,00 (13,51)	0,44	0,39	0,14	0,83
		Mediana Rango intercuartil	90,00 (85,00-114,00)	90,00 (81,50-107,50)	110,00 (106,00-114,00)	90,00 (85,00-90,00)	0,48	0,35	0,24	0,81
	30 min	Media (DE)	94,82 (14,26)	95,25 (19,28)	105,00 (0,00)	90,40 (12,38)	0,52	0,54	0,18	0,66
		Mediana Rango intercuartil	92,00 (82,00-105,00)	91,50 (83,50-107,00)	105,00 (105,00-105,00)	85,00 (82,00-95,00)	0,48	0,35	0,24	0,81
	60 min	Media (DE)	96,91 (12,81)	95,50 (18,30)	106,50 (2,12)	94,20 (10,03)	0,55	0,47	0,16	0,90
		Mediana Rango intercuartil	91,00 (86,00-105,00)	90,00 (84,50-106,50)	106,50 (105,00-108,00)	90,00 (86,00-105,00)	0,36	0,35	0,11	1,00
	8 horas	Media (DE)	98,09 (13,57)	93,25 (15,20)	103,00 (18,38)	100,00 (12,75)	0,69	0,52	0,81	0,49
		Mediana Rango intercuartil	95,00 (90,00-112,00)	93,00 (83,00-103,50)	103,00 (90,00-116,00)	100,00 (95,00-100,00)	0,69	0,64	1,00	0,39

FRECUENCIA CARDIACA (Lpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media (DE)	97,00 (14,53)	93,75 (17,46)	109,00 (16,97)	93,33 (7,64)	0,48	0,37	0,24	0,97
		Mediana Rango intercuartil	97,00 (95,00-102,00)	98,50 (82,00-105,50)	109,00 (97,00-121,00)	95,00 (85,00-100,00)	0,44	0,35	0,25	0,59
	30 min	Media (DE)	97,00 (13,07)	95,00 (14,40)	109,00 (18,38)	91,67 (2,89)	0,37	0,36	0,18	0,72
		Mediana Rango intercuartil	96,00 (90,00-100,00)	98,00 (85,50-104,50)	109,00 (96,00-122,00)	90,00 (90,00-95,00)	0,21	0,48	0,076	0,28
	60 min	Media (DE)	99,22 (12,16)	97,25 (12,50)	109,50 (9,19)	95,00 (13,23)	0,44	0,30	0,28	0,83
		Mediana Rango intercuartil	103,00 (97,00-105,00)	100,00 (88,50-106,00)	109,50 (103,00- 116,00)	100,00 (80,00-105,00)	0,41	0,24	0,25	0,86
	8 horas	Media (DE)	96,78 (14,57)	95,25 (17,80)	107,50 (17,68)	91,67 (7,64)	0,54	0,47	0,24	0,76
		Mediana Rango intercuartil	96,00 (90,00-105,00)	100,50 (83,00-107,50)	107,50 (95,00-120,00)	90,00 (85,00-100,00)	0,51	0,64	0,25	0,48

Anexo 14.5. ***Fármacos vasoactivos y antihipertensivos*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C)*

Anexo 14.5.1. ***Dosis de noradrenalina*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

DOSIS DE NORADRENALINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,14 ± 10,16 (0,09-0,39) 0,20	0,40 ±0,42 (0,13-0,53) 0,24	3,45 ± 20,20 (0,08-0,35) 0,15	0,32 ±0,43 (0,10-0,37) 0,20	0,24	0,11	0,31	0,39
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,40 ± 0,93 (0,10-0,37) 0,21	0,38 ±0,40 (0,13-0,40) 0,23	0,25± 0,34 (0,08-0,35) 0,13	0,52 ±1,44 (0,10-0,38) 0,23	0,043	*0,023*	*0,031*	0,75
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,26 ± 0,33 (0,07-0,30) 0,14	0,32 ±0,35 (0,08-0,35) 0,18	0,26 ± 0,36 (0,06-0,23) 0,13	0,22 ±0,26 (0,07-0,27) 0,12	0,24	0,16	0,92	0,13
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,45 ±1,93 (0,09-0,33) 0,18	0,77 ±3,07 (0,12-0,54) 0,18	0,29 ±0,35 (0,06-0,36) 0,16	0,24 ±0,30 (0,09-0,26) 0,17	0,32	0,28	0,99	0,15
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,17 ± 9,41 (0,10-0,30) 0,18	0,30 ± 0,30 (0,12-0,36) 0,20	0,29 ±0,29 (0,08-0,35) 0,17	2,72 ±15,66 (0,06-0,23) 0,15	0,26	0,63	0,39	0,096
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,41± 1,84 (0,07-0,25) 0,14	0,69 ±2,92 (0,10-0,29) 0,17	0,21 ±0,17 (0,08-0,29) 0,16	0,23 ±0,36 (0,05-0,21) 0,14	0,14	0,65	0,27	*0,044*
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,12 ± 0,11 (0,07-0,26) 0,15	0,20 ±0,17 (0,09-0,26) 0,15	0,16 ±0,13 (0,08-0,18) 0,14	0,24 ±0,44 (0,05-0,29) 0,14	0,49	0,29	0,83	0,34
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,22 ± 0,31 (0,07-0,29) 0,15	0,23 ±0,23 (0,10-0,26) 0,15	0,17 ±0,15 (0,06-0,22) 0,12	0,25 ±0,46 (0,05-0,30) 0,16	0,60	0,26	0,87	0,55
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,42 ± 2,09 (0,07-0,21) 0,14	0,70 ±3,18) (0,06-0,21) 0,14	0,16 ±0,11 (0,07-0,21) 0,13	0,24 ±0,47 (0,08-0,22) 0,15	0,97	0,83	0,84	0,98
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,28± 0,58 (0,06-0,26) 0,14	0,37 ±0,76) (0,08-0,44) 0,17	0,17 ±0,15 (0,06-0,26) 0,16	0,25 ±0,52 (0,04-0,23) 0,10	0,24	0,40	0,64	0,083
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,22± 0,32 (0,07-0,25) 0,13	0,20 ±0,17 (0,09-0,30) 0,11	0,18 ±0,16 (0,07-0,25) 0,19	0,30 ±0,56 (0,04-0,24) 0,13	0,77	0,66	0,79	0,50
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,55 ±2,68 (0,08-0,22) 0,13	0,19 ±0,16 (0,09-0,26) 0,11	1,30 ±4,69 (0,06-0,22) 0,16	0,17 ±0,22 (0,08-0,16) 0,11	0,69	0,95	0,44	0,45
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20 ± 0,21 (0,08-0,24) 0,14	0,18 ±0,15 (0,08-0,24) 0,11	0,15 ±0,09 (0,08-0,23) 0,14	0,28 ±0,34 (0,08-0,24) 0,16	0,81	0,83	0,54	0,64
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20 ± 0,21 (0,08-0,24) 0,13	0,18 ±0,15 (0,08-0,24) 0,11	0,16 ±0,09 (0,10-0,24) 0,15	0,28 ±0,35 (0,06-0,24) 0,15	0,96	0,79	1,00	0,83
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18 ±0,28 (0,08-0,20) 0,11	0,13 ±0,10 (0,06-0,18) 0,10	0,16 ±0,10 (0,08-0,20) 0,13	0,27 ±0,49 0,11 (0,08- 0,18)	0,61	0,37	0,74	0,47
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,26 ±0,57 (0,08-0,23) 0,15	0,16 ±0,11 (0,06-0,23) 0,16	0,15 ±0,11 (0,08-0,15) 0,15	0,63 ±1,18) (0,09-0,37) 0,21	0,38	0,55	0,22	0,27
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,29 ± 0,59 (0,09-0,29) 0,15	0,20 ±0,11 (0,15-0,29) 0,19	0,15 ±0,11 (0,08-0,15) 0,13	0,66 ±1,18 (0,09-0,45) 0,21	0,29	0,20	0,22	0,49
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,26 ±0,53 (0,08-0,24) 0,16	0,19 ±0,12 (0,09-0,24) 0,17	0,21 ±0,14 (0,10-0,27) 0,17	0,40 ±0,92 (0,08-0,17) 0,11	0,57	0,93	0,34	0,39

DOSIS DE NORADRENALINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16 ±0,18 (0,12-0,30) 0,20	0,16 ±0,11 (0,10-0,23) 0,12	0,21 ±0,12 (0,15-0,30) 0,21	0,25±0,19 (0,12-0,49) 0,30	0,25	0,35	0,48	0,10
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,31± 0,60 (0,11-0,30) 0,17	0,13± 0,06 (0,10-0,17) 0,11	0,21 ±0,13 (0,13-0,26) 0,21	0,55 ±0,98 (0,12-0,33) 0,30	0,093	0,14	0,36	*0,040*
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,24 ± 0,32 (0,08-0,23) 0,15	0,20 ±0,23 (0,08-0,19) 0,10	0,21 ±0,15 (0,12-0,22) 0,16	0,31 ±0,47 (0,07-0,30) 0,14	0,67	0,33	0,64	0,79
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,25± 0,29 (0,10-0,25) 0,15	0,24 ±0,29 (0,05-0,23) 0,17	0,20 ±0,15 (0,10-0,24) 0,15	0,30 ±0,40 (0,06-0,50) 0,13	0,98	0,70	0,85	0,96
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,52±0,51 (0,15-0,89) 0,36		0,10±0 (0,10-0,10) 0,10	0,65±0,53 (0,19-1,23) 0,54	0,18		0,18	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,49 (0,37-1,00) 0,73	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56	0,10±0 (0,20-0,10) 0,10	1,07±0,40 (0,72-1,50) 1,00	0,21	0,22	0,18	0,25
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,78±0,54 (0,44-1,13) 0,72	0,46±0,40 (0,18-0,75) 0,46		1,10±0,57 (0,70-1,50) 1,10	0,44			0,44
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,98±0,45 (0,70-1,50) 0,75	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75		1,10±0,57 (0,70-1,50) 1,10	1,00			1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,43 (0,40-0,92) 0,63	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75		0,69±0,55 (0,38-,100) 0,45	0,48			0,48
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,45 (0,46-0,75) 0,50	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75	0,46±0 (0,46-0,46) 0,46	0,80±0,61 (0,40-1,50) 0,50	0,67	0,32	0,65	0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,45 (0,46-0,75) 0,50	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75	0,46±0 (0,46-0,46) 0,46	0,80±0,61 (0,40-1,50) 0,50	0,67	0,32	0,65	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,45 (0,40-0,75) 0,49	0,61±0,19 (0,48-0,75) 0,61	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	0,80±0,61 (0,40-1,50) 0,50	0,34	0,22	0,18	1,00
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,46 (0,46-0,75) 0,50	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	0,56			0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,46 (0,46-0,75) 0,50	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	0,56			0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,43 (0,48-1,17) 0,63	0,80±0,35 (0,48-1,17) 0,75		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	0,83			0,83
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,44 (0,48-0,75) 0,50	0,61±0,19 (0,48-0,75) 0,61		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	1,00			1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,53 (0,37-0113) 0,56	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56		0,94±0,80 (0,37-1,50) 0,94	0,68			0,68
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,68±0,31 (0,37-0,93) 0,75	0,65±0,40 (0,37-0,93) 0,65		0,69±0,34 (0,33-1,00) 0,75	1,00			1,00
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,71±0,60 (0,16-0,93) 0,90	0,48±0,63 (0,04-0,93) 0,48		0,85±0,67 (0,16-1,50) 0,90	0,56			0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,91±0,49 (0,60-1,22) 0,92	0,61±0,45 (0,30-0,93) 0,61		1,20±0,42 (0,90-1,50) 1,20	0,44			0,44
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,91±0,49 (0,56-1,25) 0,93	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56		1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,083			0,083

DOSIS DE NORADRENALINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,50 (0,33-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,33±0 (0,33-0,33) 0,33	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,17	0,65	0,22	0,083
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,79±0,52 (0,30-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,12	0,18	0,22	0,083
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,79±0,52 (0,30-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,12	0,18	0,22	0,083
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15 ± 0,12 (0,05-0,22) 0,11	0,14 ± 0,15 (0,04-0,23) 0,08	0,10 ±0,06 (0,04-0,17) 0,09	0,18 ±0,14 (0,09-0,32) 0,17	0,68	1,00	0,36	0,59
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18 ± 0,11 (0,10-0,24) 0,16	0,20 ±0,21 (0,05-0,35) 0,20	0,13 ±0,06 (0,09-0,17) 0,13	0,19 ±0,10 (0,11-0,24) 0,16	0,80	1,00	0,44	0,85
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18 ± 0,15 (0,05-0,25) 0,12	0,11 ±0,12 (0,04-0,25) 0,05	0,08 ±0,09 (0,02-0,15) 0,08	0,25 ±0,18 (0,09-0,39) 0,21	0,28	0,56	0,25	0,18
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13 ±0,09 (0,05-0,17) 0,12	0,17±0,00 (0,17-0,17) 0,17	0,04 ±0,00 (0,04-0,04) 0,04	0,14 ±0,09 (0,08-0,21) 0,12	0,29	0,32	0,16	0,48
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,27 ± 0,19 (0,14-0,40) 0,22	0,17±0,00 (0,17-0,17) 0,17		0,30 ±0,22 (0,10-0,53) 0,27	0,65			0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,27 ± 0,25 (0,10-0,46) 0,15	0,29 ± 0,27 (0,13-0,60) 0,15	0,19 ±0,18 (0,06-0,32) 0,19	0,30 ±0,36 (0,05-0,71) 0,15	0,93	0,56	1,00	1,00
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18 ±0,09 (0,08-0,27) 0,17	0,13 ± 0,08 (0,07-0,18) 0,13	0,32 ± 0,00 (0,32-0,32) 0,32	0,17 ±0,08 (0,11-0,22) 0,16	0,30	0,22	0,16	0,64
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17 ± 0,09 (0,09-0,24) 0,15	0,10 ±0,05 (0,07-0,15) 0,07	0,32 ± 0,00 (0,32-0,32) 0,32	0,18 ±0,07 (0,13-0,24) 0,18	0,090	0,16	0,16	0,074
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17 ± 0,11 (0,07-0,24) 0,15	0,17 ± 0,15 (0,07-0,27) 0,11	0,16 ± 0,00 (0,16-0,16) 0,16	0,17 ±0,09 (0,10-0,24) 0,20	0,90	0,47	1,00	0,88
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,12± 0,07 (0,07-0,18) 0,10	0,11± 0,06 (0,07-0,12) 0,07	0,04 ± 0,00 (0,04-0,04) 0,04	0,18 ±0,00 (0,18-0,18) 0,18	0,18	0,14	0,16	0,24
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,12± 0,07 (0,07-0,18) 0,10	0,10 ±0,07 (0,05-0,18) 0,07	0,07 ±0,00 (0,07-0,07) 0,07	0,17 ±0,00 (0,13-0,21) 0,17	0,37	1,00	0,22	0,25
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15 ± 0,08 (0,12-0,18) 0,13	0,17 ± 0,09 (0,12-0,26) 0,15	0,04 ± 0,00 (0,04-0,04) 0,04	0,14 ±0,00 (0,13-0,15) 0,14	0,29	0,13	0,22	0,87
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21 ±0,10 (0,15-0,32) 0,18	0,20 ±0,10 (0,14-0,26) 0,18		0,23 ±0,12 (0,15-0,32) 0,23	1,00			1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,24 ±0,11 (0,18-0,34) 0,20	0,21± 0,10 (0,14-0,28) 0,20		0,29 ±0,16 (0,18-0,40) 0,29	0,48			0,48
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19± 0,14 (0,07-0,35) 0,14	0,18 ± 0,14 (0,05-0,34) 0,14		0,23 ±0,20 (0,09-0,37) 0,23	0,61			0,61
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,26 ± 0,30 (0,05-0,34) 0,19	0,16 ±0,11 (0,05-0,22) 0,15		0,90 ± 0,00 (0,90-0,90) 0,90	0,13			0,13
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,25 ± 0,30 (0,05-0,34) 0,13	0,14 ± 0,11 (0,05-0,19) 0,12		0,90 ± 0,00 (0,90-0,90) 0,90	0,13			0,13
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,30 ± 0,35 (0,06-0,28) 0,19	0,21 ± 0,23 (0,06-0,24) 0,13		1,02 ±0,00 (1,02-1,02) 1,02	0,69			0,69

DOSIS DE NORADRENALINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,23 ±0,36 (0,05-0,10) 0,06	0,14 ±0,23 (0,04-0,10) 0,05		0,54 ±0,68 (0,06-1,02) 0,54	0,18			0,18
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,30 ± 0,42 (0,05-0,45) 0,08	0,19 ±0,24 (0,06-0,23) 0,08		0,62 ±0,81 (0,05-1,20) 0,62	0,74			0,74
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,61± 1,26 (0,04-0,40) 0,12	0,19± 0,21 (0,05-0,23) 0,12		1,86 ±2,60 (0,02-3,70) 1,86	1,00			1,00
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,53 ± 1,09 (0,04-0,40) 0,09	0,17 ± 0,21 (0,04-0,22) 0,09		1,61 ±2,25 (0,02-3,20) 1,61	1,00			1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,79 ± 1,65 (0,03-0,58) 0,10	0,21 ± 0,22 (0,10-0,22) 0,10		2,26 ±3,17 (0,02-4,50) 2,26	1,00			1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,86 ± 1,88 (0,03-0,58) 0,08	0,19 ± 0,23 (0,06-0,18) 0,08		2,56 ±3,59 (0,02-5,10) 2,56	1,00			1,00
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,34± 2,06 (0,09-2,00) 0,30	0,19 ±0,19 (0,08-0,30) 0,10		3,63 ±2,31 (2,00-5,27) 3,63	0,064			0,064
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,16 ± 2,30 (0,12-0,18) 0,13	0,13 ±0,04 (0,10-0,15) 0,13		5,27 ±0,00 (5,27-5,27) 5,27	0,16			0,16
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,44 ± 2,77 (0,13-0,42) 0,14	0,20 ± 0,15 (0,13-0,28) 0,14		6,40 ± 0,00 (6,40-6,40) 6,40	0,16			0,16
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17 ±0,16 (0,08-0,27) 0,13	0,17 ±0,16 (0,08-0,27) 0,13						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17 ± 0,16 (0,08-0,27) 0,13	0,17 ±0,16 (0,08-0,27) 0,13						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20± 0,17 (0,09-0,40) 0,12	0,20 ±0,17 (0,09-0,40) 0,12						
DÍA 25	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18 ±0,10 (0,10-0,27) 0,18	0,18 ±0,10 (0,10-0,27) 0,18						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18 ±0,10 (0,10-0,27) 0,18	0,18 ±0,10 (0,10-0,27) 0,18						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,25 ± 0,07 (0,18-0,32) 0,24	0,25 ± 0,07 (0,18-0,32) 0,24						
DÍA 26	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21 ± 0,04 (0,18-0,24) 0,21	0,21 ±0,04 (0,18-0,24) 0,21						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21 ± 0,04 (0,18-0,24) 0,21	0,21 ±0,04 (0,18-0,24) 0,21						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17 ± 0,07 (0,10-0,24) 0,18	0,21 ±0,04 (0,18-0,24) 0,21		0,10 ± 0,00 (0,10-0,10) 0,10				
DÍA 27	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21± 0,14 (0,10-0,31) 0,17	0,24± 0,16 (0,09-0,40) 0,22		0,12 ± 00,00 (0,12-0,12) 0,12	0,65			0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20 ±0,14 (0,10-0,31) 0,16	0,24 ± 0,16 (0,09-0,40) 0,22		0,10 ± 00,00 (0,1-0,10) 0,10	0,65			0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,12 ±0,09 (0,04-0,19) 0,11	0,14 ± 0,10 (0,03-0,22) 0,16		0,06 ±0,00 (0,06-0,06) 0,06	0,65			0,65

DOSIS DE NORADRENALINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,29± 0,19 (0,14-0,45) 0,31	0,37 ± 0,14 (0,22-0,50) 0,40		0,06 ±0,00 (0,06-0,06) 0,06	0,18			0,18
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,22 ±0,20 (0,08-0,36) 0,16	0,27 ±0,21 (0,10-0,50) 0,22		0,06 ±0,00 (0,06-0,06) 0,06	0,18			0,18
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20± 0,18 (0,10-0,22) 0,15	0,24 ± 0,18 (0,13-0,36) 0,18		0,04 ±0,00 (0,04-0,04) 0,04	0,22			0,22

Anexo 14.5.2. ***Dosis de dobutamina*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C)*

DOSIS DE DOBUTAMINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,63 ± 5,33 (2,50-8,69) 4,85	5,43 ±3,04 (3,50-7,00) 4,70	7,72 ±5,79 (2,17-12,95) 6,47	6,89 ±6,69 (2,10-8,57) 5,17	0,79	0,55	0,57	0,78
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,58 ±5,54 (2,20-8,80) 4,70	4,87± 3,06 (3,13-6,70) 4,35	8,49 ±6,13 (2,20-13,30) 8,15	6,81 ±6,71 (2,10-8,57) 4,55	0,39	0,20	0,35	0,55
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,39 ±4,83 (2,10-6,90) 3,57	4,66 ±2,74 (2,50-6,40) 4,15	6,84 ± 5,71 (2,50-12,50) 3,30	5,12 ±6,04 (1,95-7,14) 2,98	0,57	0,61	0,31	0,50
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,79 ±5,00 (2,40-7,40) 4,30	4,86 ±2,84 (2,40-6,95) 4,95	7,14 ±5,86 (2,21-12,90) 4,42	5,70 ±6,15 (2,40-7,40) 3,87	0,78	0,50	0,57	0,90
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,73 ± 4,84 (2,40-7,14) 4,44	4,77 ±2,83 (2,50-6,95) 4,95	6,87 ±6,04 (1,77-12,90) 3,50	5,84 ±5,66 (2,80-6,67) 4,17	0,95	0,68	0,93	0,97
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,63 ± 4,45 (1,13-7,14) 2,50	3,67 ±2,90 (1,13-6,30) 2,10	5,93 ±6,19 (1,09-10,65) 1,77	4,69 ±4,29 (1,19-6,67) 3,96	0,96	0,88	0,88	0,75
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,25 ± 4,32 (1,69-8,15) 4,53	4,38 ±2,73 (1,97-6,60) 4,53	6,85 ±5,93 (1,67-9,30) 8,30	4,89 ±4,27 (1,00-8,00) 3,00	0,64	0,43	0,38	0,98
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,47 ± 4,14 (1,83-8,30) 5,50	4,55 ±2,71 (1,83-6,90) 4,20	7,42 ±6,09 (1,26-10,65) 8,40	4,91 ±3,39 (2,38-8,00) 4,63	0,53	0,28	0,37	0,92
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,32 ± 3,74) (1,70-6,90) 2,75	3,79 ±2,81 (1,70-6,30) 2,22	5,27 ±5,53 (1,70-7,40) 4,10	4,14 ±3,02 (2,00-7,20) 2,75	0,90	0,84	0,87	0,62
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,76 ±3,79 (1,70-5,59) 4,44	3,68 ±2,02 (1,70-5,50) 4,44	6,13 ±6,24 (3,00-4,60) 4,23	5,33 ±3,50 (4,17-8,33) 5,00	0,78	0,79	0,75	0,46
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,46 ± 3,79 (2,00-5,50) 3,60	3,12 ±1,79 (2,00-3,60) 2,22	6,13 ±6,24 4,23 (3,00-4,60)	5,21 ±3,34 (3,70-8,33) 4,17	0,38	0,32	0,92	0,21
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,97 ± 4,13 (1,56-5,50) 2,39	2,53 ±2,13 (1,25-3,82) 1,61	5,25 ±6,66 (1,66-3,20) 2,64	4,99 ±3,56 (3,12-8,33) 4,10	0,31	0,19	0,60	0,24
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,44 ± 4,38 (1,45-6,21) 2,09	2,22 ±1,73 (1,25-3,18) 1,45	5,69 ±6,59 (1,66-13,30) 2,11	5,46 ±4,62 (2,08-7,08) 5,33	0,30	0,16	0,88	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,19 ± 4,52 (1,60-7,08) 3,44	2,57 ±1,95 (1,33-4,81) 1,56	5,52 ±6,74 (1,60-13,30) 1,66	6,92 ±4,20 (4,15-9,69) 6,65	0,18	0,28	0,48	0,077
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,79 ± 4,12 (2,08-6,22) 4,80	2,34 ±2,18 (0,66-4,80) 1,56	8,15 ±8,55 (2,11-14,20) 8,15	4,95 ±2,02 (3,54-6,36) 5,61	0,19	0,25	0,64	0,077
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,73 ±4,58 (1,66-6,50) 2,90	1,69 ±1,29 (0,78-2,60) 1,69	7,93 ±8,87 (1,66-14,20) 7,93	4,61 ±1,81 (2,90-6,50) 4,44	0,29	0,44	1,00	0,083
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,21 ± 5,07 (1,30-4,44) 2,28	1,04 ±0,37 (0,78-1,30) 1,04	7,93 ±8,87 (1,66-14,20) 7,93	3,67 ±1,09 (2,90-4,44) 3,67	0,18	0,12	1,00	0,12
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	4,22 ± 4,85 (0,80-6,80) 1,94	2,83 ±2,42 (0,78-5,50) 2,22	7,93 ±8,87 (1,66-14,20) 7,93	3,12 ±4,31 (0,44-8,10) 0,83	0,57	0,56	0,25	0,83

DOSIS DE DOBUTAMINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,45± 4,74 (2,22-8,30) 6,15	4,91 ±3,10 (2,22-8,30) 4,20	7,93 ±8,87 (1,66-14,20) 7,93	8,10 ±0,00 (8,10-8,10) 8,10	0,95	1,00	1,00	0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,43 ±4,74 (2,22-8,30) 6,10	4,87 ±3,11 (2,22-8,30) 4,10	7,93 ±8,87 (1,66-14,20) 7,93	8,10 ±0,00 (8,10-8,10) 8,10	0,95	1,00	1,00	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,03 ± 4,15 (2,06-7,48) 3,55	4,07 ±3,13 (1,89-6,25) 3,55	7,17 ±5,79 (1,66-13,20) 6,66	2,46 ±0,00 (2,46-2,46) 2,46	0,68	0,48	0,65	0,48
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	8,50 ± 3,45 (2,40-12,40) 5,60	4,03 ±3,84 (0,88-8,30) 2,90	9,20±6,74 (2,40-12,30) 9,20	2,40 ±0,00 (2,40-2,40) 2,40	0,17	0,083	0,22	0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,21 ± 4,44 (2,90-10,40) 5,38	4,58 ±4,11 (1,89-7,28) 3,53	9,45 ±4,03 (6,60-12,30) 9,45		0,16	0,16		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,04 ± 4,28 (2,08-10,40) 5,75	4,57 ±4,24 (1,48-7,65) 3,49	9,00 ±3,39 (6,60-11,40) 9,00		0,16	0,16		
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,83 ± 4,05 (2,97-8,70) 5,75	5,58 ±4,90 (1,04-10,80) 4,90	6,60 ± 0,00 (6,60-6,60) 6,60		0,65	0,65		
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,15 ± 4,90 (1,04-10,80) 6,60	5,92 ±6,90 (1,04-10,80) 5,92	6,60 ± 0,00 (6,60-6,60) 6,60		1,00	1,00		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	8,72± 7,84 (0,05-15,30) 10,80	0,09 ±0,07 (0,05-0,11) 0,05	15,30 ± 0,00 (15,30-15,30) 15,30		0,22	0,22		
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	8,72 ±7,84 (0,05-15,30) 10,80	5,43 ±7,60 (0,05-10,80) 5,43	15,30 ± 0,00 (15,30-15,30) 15,30		0,22	0,22		
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	10,80 ± 0,00 (10,80-10,80) 10,80	10,80 ± 0,00 (10,80-10,80) 10,80						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	12,05 ± 1,77 (10,80-13,30) 12,05	10,80 ± 0,00 (10,80-10,80) 10,80	13,30 ± 0,00 (13,30-13,30) 13,30		0,32	0,32		
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	11,05 ± 0,35 (10,80-11,30) 11,05	10,80 ±0,00 (10,80-10,80) 10,80	11,30 ± 0,00 (11,30-11,30) 11,30		0,32	0,32		
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	11,05 ±0,35 11,05 (10,80-11,30)	10,80 ±0,00 (10,80-10,80) 10,80	11,30 ± 0,00 (11,30-11,30) 11,30		0,32	0,32		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	10,40 ± 0,57 (10,00-10,80) 10,40	10,80 ±0,00 (10,80-10,80) 10,80	11,00 ± 0,00 (11,00-10,00) 10,00		0,32	0,32		
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	10,65 ± 3,75) (8,00-13,30) 10,65	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	8,00 ± 0,00 (8,00-8,00) 8,00		0,32	0,32		
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	10,65 ± 3,75 (8,00-13,30) 10,65	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	8,00 ± 0,00 (8,00-8,00) 8,00		0,32	0,32		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	8,65 ± 6,58 (4,00-13,30) 8,65	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	4,00 ±0,00 (4,00-4,00) 4,00		0,32	0,32		
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	7,32 ± 8,46 (1,33-13,30) 7,32	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	1,33 ± 0,00 (1,33-1,33) 1,33		0,32	0,32		
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	6,98 ±8,94 (0,66-13,30) 6,98	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	0,66 ±0,00 (0,66-0,66) 0,66		0,32	0,32		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,30± 0,00 (13,30-13,30) 13,30	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30						

DOSIS DE DOBUTAMINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	13,30 ± 0,00 (13,30-13,30) 13,30	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	8,32 ±7,05 (3,33-13,30) 8,32	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		0,32	0,32		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	9,15 ± 5,87 (5,00-13,30) 9,15	13,30 ±0,00 (13,30-13,30) 13,30	5,00 ±0,00 (5,00-5,00) 5,00		0,32	0,32		
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	5,00 ± 0,00 (5,00-5,00) 5,00		5,00 ±0,00 (5,00-5,00) 5,00		0,68	1,00	0,36	0,59
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,05 ± 2,76 (1,10-5,00) 3,05	1,10 ±0,00 (1,10-1,10) 1,10	5,00 ±0,00 (5,00-5,00) 5,00		0,32	0,32		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,05 ± 2,76 (1,10-5,00) 3,05	1,10 ±0,00 (1,10-1,10) 1,10	5,00 ±0,00 (5,00-5,00) 5,00		0,32	0,32		
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33					
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33					
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33					
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		3,30 ±0,00 (3,30-3,30) 3,30					
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		3,30 ±0,00 (3,30-3,30) 3,30					
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,33 ± 0,00 (3,33-3,33) 3,33		3,30 ±0,00 (3,30-3,30) 3,30					
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,30 ± 0,00 (3,30-3,30) 3,30		3,30 ±0,00 (3,30-3,30) 3,30					
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,30 ± 0,00 (3,30-3,30) 3,30		3,30 ±0,00 (3,30-3,30) 3,30					
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,30 ± 0,00 (2,30-2,30) 2,30		2,30 ±0,00 (2,30-2,30) 2,30					
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,60± 0,00 (1,60-1,60) 1,60		1,60 ±0,00 (1,60-1,60) 1,60					
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,60± 0,00 (1,60-1,60) 1,60		1,60 ±0,00 (1,60-1,60) 1,60					
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,00 ± 0,00 (1,00-1,00) 1,00		1,00 ±0,00 (1,00-1,00) 1,00					
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,00 ±0,00 (1,00-1,00) 1,00		1,00 ±0,00 (1,00-1,00) 1,00					
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,00 ±0,00 (1,00-1,00) 1,00		1,00 ±0,00 (1,00-1,00) 1,00					
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								

DOSIS DE DOBUTAMINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80						
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80						
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80	3,80 ± 0,00 (3,80-3,80) 3,80						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,70 ±0,00 (2,70-2,70) 2,70	2,70 ±0,00 (2,70-2,70) 2,70						
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,90 ± 0,00 (1,90-1,90) 1,90	1,90 ± 0,00 (1,90-1,90) 1,90						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,90 ± 0,00 (1,90-1,90) 1,90	1,90 ± 0,00 (1,90-1,90) 1,90						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,90 ± 0,00 (1,90-1,90) 1,90	1,90 ± 0,00 (1,90-1,90) 1,90						
DÍA 25	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,14 ± 0,00 (1,14-1,14) 1,14	1,14 ± 0,00 (1,14-1,14) 1,14						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,14 ± 0,00 (1,14-1,14) 1,14	1,14 ± 0,00 (1,14-1,14) 1,14						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,14 ± 0,00 (1,14-1,14) 1,14	1,14 ± 0,00 (1,14-1,14) 1,14						
DÍA 26	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
DÍA 27	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								

DOSIS DE DOBUTAMINA (µg/kg/min)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								

Anexo 15. Variables respiratorias

Anexo 15.1. ***Frecuencia respiratoria*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	19,05 (4,35)	19,18 (3,62)	18,25 (5,66)	19,54 (3,84)	0,21	0,23	0,11	0,54
		Mediana rango intercuartil)	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	18,00 (15,00-22,00)	20,00 (18,00-22,00)	0,21	0,17	0,089	0,77
	30 min	Media (DE)	19,45 (6,14)	19,80 (7,68)	18,32 (6,10)	19,97 (4,00)	0,24	0,22	0,056	0,86
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	18,00 (15,00-22,00)	20,00 (18,00-22,00)	0,056	0,10	***0,018***	0,42
	60 min	Media (DE)	18,96 (4,22)	19,04 (3,57)	18,08 (5,62)	19,58 (3,46)	0,11	0,22	0,056	0,33
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	18,00 (15,00-21,00)	20,00 (18,00-21,00)	0,092	0,12	***0,029***	0,61
	8 horas	Media (DE)	19,05 (4,20)	19,14 (4,03)	19,22 (4,37)	18,82 (4,29)	0,83	0,91	0,58	0,62
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (16,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	19,00 (17,00-23,00)	18,00 (16,00-22,00)	0,68	0,73	0,44	0,50
DÍA 2	Basal	Media (DE)	19,24 (4,36)	19,28 (4,18)	19,67 (5,17)	18,85 (3,80)	0,56	0,63	0,30	0,51
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-22,50)	19,00 (16,00-21,00)	0,47	0,97	0,32	0,26
	30 min	Media (DE)	19,00 (4,42)	19,01 (4,00)	19,56 (4,29)	18,55 (4,92)	0,44	0,45	0,23	0,53
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (16,00-22,00)	20,00 (16,00-22,00)	20,00 (17,00-23,00)	18,00 (15,00-21,00)	0,25	0,40	0,11	0,31
	60 min	Media (DE)	19,12 (4,65)	19,29 (4,08)	19,87 (5,25)	18,31 (4,65)	0,15	0,47	0,074	0,17
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (16,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-23,00)	18,00 (15,00-21,00)	0,11	0,60	0,051	0,11
	8 horas	Media (DE)	18,99 (4,52)	19,10 (4,11)	19,62 (4,97)	18,35 (4,54)	0,27	0,51	0,13	0,29
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (16,00-22,00)	19,50 (17,00-22,00)	20,00 (16,00-23,00)	18,50 (15,00-21,50)	0,19	0,33	0,091	0,25
DÍA 3	Basal	Media (DE)	19,55 (4,21)	19,86 (3,19)	19,87 (5,10)	19,00 (4,36)	0,40	0,99	0,31	0,19
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-22,00)	20,00 (18,00-22,00)	20,00 (16,00-23,00)	20,00 (16,00-22,00)	0,68	0,95	0,46	0,45
	30 min	Media (DE)	19,99 (4,65)	20,02 (3,72)	20,49 (5,25)	19,59 (5,04)	0,59	0,57	0,35	0,58
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (18,00-23,00)	20,00 (18,00-22,00)	20,00 (18,00-23,00)	20,00 (16,00-23,00)	0,73	0,75	0,45	0,62
	60 min	Media (DE)	20,03 (5,24)	19,68 (3,61)	20,31 (6,35)	20,17 (5,74)	0,78	0,49	0,90	0,55
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-23,00)	20,00 (18,00-22,00)	20,00 (16,00-23,50)	20,00 (16,00-24,00)	0,92	0,87	0,98	0,62
	8 horas	Media (DE)	19,92 (8,47)	20,59 (12,21)	18,76 (5,36)	20,12 (5,09)	0,50	0,32	0,17	0,77
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (16,00-23,00)	19,00 (16,50-22,00)	18,00 (15,00-23,00)	20,00 (17,00-23,00)	0,24	0,51	0,13	0,22
DÍA 4	Basal	Media (DE)	20,06 (7,85)	20,05 (11,36)	19,51 (5,63)	20,48 (4,53)	0,82	0,77	0,33	0,79
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (16,00-22,00)	18,50 (16,00-22,00)	19,00 (15,00-22,00)	20,00 (17,00-23,00)	0,16	0,65	0,24	0,055
	30 min	Media (DE)	19,61 (4,66)	18,76 (4,85)	19,52 (4,82)	20,50 (4,26)	0,13	0,44	0,28	***0,040***
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (17,00-22,00)	18,50 (16,00-22,00)	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (18,00-23,00)	0,067	0,22	0,40	***0,020***
	60 min	Media (DE)	19,36 (4,56)	18,40 (3,87)	19,16 (4,96)	20,43 (4,71)	0,049	0,38	0,19	***0,012***
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (16,00-22,00)	17,00 (16,00-20,00)	19,00 (16,00-22,00)	20,00 (17,00-23,50)	0,051	0,26	0,28	***0,014***
	8 horas	Media (DE)	20,06 (4,57)	19,33 (3,64)	19,79 (5,66)	20,97 (4,32)	0,14	0,62	0,23	***0,030***
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-23,00)	20,00 (16,00-21,00)	20,00 (16,00-23,00)	21,00 (18,00-24,00)	0,081	0,42	0,28	***0,020***

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	Basal	Media (DE)	20,31 (7,25)	19,53 (4,71)	20,54 (11,63)	20,81 (4,55)	0,65	0,58	0,87	0,16
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-23,00)	19,00 (16,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	21,00 (18,00-24,00)	0,17	0,92	0,10	0,12
	30 min	Media (DE)	20,46 (5,09)	20,04 (4,71)	19,85 (4,79)	21,28 (5,57)	0,32	0,85	0,20	0,24
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (18,00-24,00)	20,00 (17,00-22,00)	20,00 (17,00-22,00)	21,50 (18,00-24,00)	0,25	0,94	0,13	0,19
	60 min	Media (DE)	20,00 (5,00)	19,35 (4,14)	19,54 (5,10)	20,93 (5,55)	0,22	0,85	0,21	0,11
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-23,00)	19,00 (17,00-22,00)	20,00 (16,00-23,00)	22,00 (17,00-24,00)	0,15	0,63	0,19	0,059
	8 horas	Media (DE)	20,70 (5,66)	20,40 (5,33)	19,32 (4,90)	22,02 (6,26)	0,064	0,32	***0,025***	0,17
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-24,00)	20,00 (16,00-24,00)	20,00 (18,00-22,00)	22,00 (18,00-25,00)	0,14	0,56	0,053	0,20
DÍA 6	Basal	Media (DE)	20,41 (4,98)	19,84 (4,67)	19,13 (4,72)	22,00 (5,15)	***0,016***	0,49	***0,008***	***0,038***
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-23,00)	20,00 (17,00-22,00)	18,00 (16,50-22,00)	22,00 (19,00-25,00)	***0,014***	0,56	***0,008***	***0,021***
	30 min	Media (DE)	20,34 (5,42)	19,75 (4,87)	19,87 (5,66)	21,28 (5,68)	0,33	0,92	0,26	0,17
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (16,00-24,00)	19,50 (16,00-23,50)	20,00 (15,00-22,00)	22,00 (17,00-26,00)	0,27	0,88	0,17	0,16
	60 min	Media (DE)	21,05 (8,92)	19,67 (4,51)	22,27 (14,02)	21,25 (6,00)	0,41	0,25	0,65	0,16
		Mediana Rango intercuartil	20,00(17,00- 24,00)	20,00 (16,00-23,00)	20,00 (17,00-22,50)	20,00 (17,00-25,00)	0,58	0,81	0,52	0,29
	8 horas	Media (DE)	20,30 (5,17)	19,79 (4,96)	21,10 (4,99)	20,10 (5,52)	0,49	0,23	0,38	0,78
		Mediana Rango intercuartil	20,0 (17,00- 24,00)	20,00 (16,00-23,00)	20,50 (18,00-24,00)	20,00 (16,00-24,00)	0,59	0,35	0,39	0,82
DÍA 7	Basal	Media (DE)	19,68 (5,49)	19,17 (5,74)	19,54 (5,25)	20,27 (5,51)	0,64	0,77	0,54	0,37
		Mediana Rango intercuartil	20,0 (16,00-23,00)	20,00 (16,00-21,00)	20,00 (16,00-23,00)	20,00 (17,00-24,50)	0,46	0,52	0,58	0,22
	30 min	Media (DE)	21,19 (10,52)	23,47 (16,84)	20,14 (5,85)	20,05 (4,47)	0,27	0,26	0,94	0,20
		Mediana Rango intercuartil	20,0 (17,00-24,00)	20,00 (17,00-23,00)	20,00 (17,00-25,00)	20,00 (18,00-23,00)	0,96	0,84	0,86	0,79
	60 min	Media (DE)	20,74 (9,57)	21,02 (10,92)	21,14 (12,31)	20,16 (4,64)	0,88	0,97	0,63	0,63
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (17,00-23,00)	20,00 (17,00-22,50)	21,00 (17,00-22,00)	21,00 (17,00-23,00)	0,55	0,80	0,39	0,33
	8 horas	Media (DE)	20,71 (5,45)	20,23 (5,18)	20,00 (5,09)	21,70 (5,91)	0,31	0,85	0,18	0,23
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-24,00)	20,00 (17,00-23,00)	20,00 (16,00-23,00)	21,00 (17,50-26,00)	0,38	0,89	0,23	0,24
DÍA 8	Basal	Media (DE)	20,79 (5,35)	21,59 (5,74)	19,63 (4,77)	20,91 (5,38)	0,36	0,16	0,33	0,62
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (17,00-24,00)	21,00 (19,00-24,00)	20,00 (16,00-24,00)	22,00 (16,00-25,00)	0,44	0,18	0,41	0,78
	30 min	Media (DE)	21,14 (5,15)	21,23 (4,62)	20,56 (5,76)	21,56 (5,20)	0,76	0,63	0,48	0,79
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-25,00)	21,00 (18,00-24,00)	20,00 (17,00-25,00)	22,00 (18,00-25,50)	0,66	0,56	0,40	0,65
	60 min	Media (DE)	21,21 (5,70)	21,56 (5,53)	20,15 (6,32)	21,68 (5,43)	0,54	0,36	0,32	0,93
		Mediana Rango intercuartil	21,50 (17,00-25,00)	21,50 (19,00-25,00)	19,00 (16,00-25,00)	22,00 (18,00-25,00)	0,60	0,39	0,37	0,91
	8 horas	Media (DE)	21,47 (5,23)	21,24 (5,02)	21,04 (5,39)	22,00 (5,43)	0,75	0,89	0,51	0,55
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-25,00)	20,00 (19,00-23,00)	21,00 (16,50-25,00)	21,50 (18,00-26,00)	0,70	0,98	0,54	0,43
DÍA 9	Basal	Media (DE)	21,32 (5,85)	21,29 (6,22)	20,24 (5,85)	21,88 (5,59)	0,64	0,57	0,33	0,69
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (17,00-25,00)	20,00 (17,00-25,00)	20,00 (17,00-25,00)	22,50 (18,00-25,00)	0,59	0,80	0,37	0,42
	30 min	Media (DE)	20,99 (5,85)	20,61 (6,48)	20,93 (5,91)	21,36 (5,33)	0,88	0,87	0,80	0,61
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (17,00-24,00)	19,00 (16,00-24,00)	22,00 (17,00-25,00)	23,00 (19,00-24,00)	0,56	0,57	0,93	0,27
	60 min	Media (DE)	22,05 (6,40)	22,47 (7,12)	22,47 (7,65)	21,50 (5,18)	0,81	1,00	0,61	0,53
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-26,00)	22,00 (18,00-26,00)	23,00 (17,00-27,00)	22,00 (18,00-25,00)	0,95	0,89	0,73	0,86

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 9	8 horas	Media (DE)	22,25 (6,33)	22,81 (6,31)	21,41 (7,89)	22,15 (5,57)	0,77	0,51	0,70	0,66
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,00)	22,00 (19,00-25,00)	21,00 (17,00-25,00)	22,00 (19,00-25,00)	0,70	0,42	0,52	0,77
DÍA 10	Basal	Media (DE)	20,93 (6,04)	20,63 (6,60)	20,47 (6,17)	21,42 (5,63)	0,84	0,94	0,60	0,62
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (17,00-25,00)	21,00 (16,00-25,00)	21,00 (14,00-25,00)	22,00 (18,00-24,00)	0,96	0,88	0,73	0,93
	30 min	Media (DE)	22,21 (6,46)	22,28 (5,46)	21,54 (7,57)	22,43 (6,92)	0,92	0,73	0,71	0,93
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,50)	23,00 (20,00-25,00)	21,00 (18,00-25,00)	22,00 (17,00-26,00)	0,80	0,48	0,75	0,72
	60 min	Media (DE)	21,77 (6,12)	21,84 (5,34)	21,50 (6,68)	21,84 (6,64)	0,98	0,86	0,88	1,00
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-25,00)	21,00 (19,00-26,00)	21,00 (18,00-25,00)	21,00 (17,00-25,00)	0,98	0,93	0,92	0,81
	8 horas	Media (DE)	21,33 (5,80)	21,12 (5,57)	19,87 (6,35)	22,23 (5,75)	0,43	0,52	0,22	0,47
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,00)	22,00 (18,00-25,00)	21,00 (16,00-24,00)	24,00 (20,00-26,00)	0,54	0,66	0,25	0,56
DÍA 11	Basal	Media (DE)	21,61 (6,38)	23,00 (6,32)	17,42 (6,35)	22,33 (5,85)	0,034	***0,020***	***0,024***	0,70
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-26,00)	22,00 (18,00-27,00)	17,50 (11,50-23,50)	22,00 (19,00-26,00)	0,089	**0,043**	0,053	0,72
	30 min	Media (DE)	21,80 (6,07)	24,10 (6,70)	17,75 (5,88)	21,89 (4,81)	***0,014***	***0,011***	***0,026***	0,19
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-26,00)	23,00 (20,50-29,00)	17,50 (13,00-23,00)	21,00 (19,00-24,00)	0,024	***0,015***	0,053	0,14
	60 min	Media (DE)	22,23 (6,33)	23,77 (6,69)	19,58 (7,76)	22,15 (5,04)	0,18	0,11	0,22	0,34
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-26,00)	22,00 (19,00-27,00)	18,50 (12,50-26,00)	22,00 (19,00-25,00)	0,27	0,13	0,34	0,33
	8 horas	Media (DE)	22,36 (5,85)	22,73 (5,73)	19,31 (6,32)	23,58 (5,38)	0,092	0,11	***0,034***	0,60
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-26,00)	22,00 (18,00-29,00)	21,00 (14,00-23,00)	24,50 (20,00-25,00)	0,21	0,18	0,088	0,63
DÍA 12	Basal	Media (DE)	21,19 (5,97)	20,64 (3,81)	19,60 (7,53)	22,32 (6,82)	0,41	0,61	0,31	0,31
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-24,00)	21,00 (18,00-23,00)	20,50 (14,00-22,00)	22,00 (19,00-25,00)	0,35	0,29	0,20	0,44
	30 min	Media (DE)	22,27 (6,60)	22,94 (7,60)	19,00 (7,20)	23,13 (5,29)	0,22	0,19	0,072	0,93
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,50)	21,00 (18,00-28,00)	19,00 (13,00-22,00)	23,00 (20,00-25,50)	0,14	0,18	0,051	0,49
	60 min	Media (DE)	21,74 (5,34)	22,14 (5,27)	18,30 (6,77)	22,76 (4,35)	0,073	0,091	**0,026**	0,66
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,00)	22,00 (18,00-26,00)	17,50 (13,00-22,00)	23,00 (21,00-25,00)	0,062	0,086	**0,016**	0,55
	8 horas	Media (DE)	22,85 (6,22)	22,76 (6,84)	20,40 (6,45)	24,00 (5,44)	0,32	0,37	0,11	0,51
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (19,00-25,00)	21,00 (19,00-24,00)	21,00 (18,00-22,00)	24,00 (21,00-27,00)	0,14	0,52	0,074	0,14
DÍA 13	Basal	Media (DE)	22,14 (5,49)	20,28 (4,34)	20,56 (7,18)	24,32 (5,01)	0,040	0,90	0,11	***0,010***
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (19,00-26,00)	19,50 (18,00-22,00)	20,00 (18,00-22,00)	24,50 (20,00-27,00)	0,037	1,00	0,097	***0,015***
	30 min	Media (DE)	22,38 (6,64)	20,07 (4,33)	22,56 (10,35)	23,95 (5,88)	0,23	0,42	0,64	***0,037***
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,00)	21,00 (16,00-22,00)	21,00 (19,00-22,00)	23,00 (19,00-27,00)	0,19	0,86	0,31	0,071
	60 min	Media (DE)	22,69 (6,33)	20,59 (4,70)	23,00 (8,40)	24,18 (6,31)	0,21	0,35	0,67	0,057
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,50-26,00)	22,00 (17,00-23,00)	22,00 (20,00-25,00)	25,00 (19,00-30,00)	0,29	0,64	0,53	0,11
	8 horas	Media (DE)	22,59 (10,58)	23,89 (16,26)	20,89 (5,49)	22,23 (5,24)	0,77	0,60	0,53	0,65
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-25,00)	21,50 (18,00-26,00)	22,00 (16,00-25,00)	22,50 (18,00-26,00)	0,83	0,98	0,56	0,65
DÍA 14	Basal	Media (DE)	21,91 (5,85)	21,11 (6,78)	21,89 (7,41)	22,65 (4,16)	0,73	0,79	0,72	0,40
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (17,00-25,00)	20,00 (16,00-22,00)	21,00 (17,00-30,00)	23,50 (19,00-25,00)	0,44	0,84	0,72	0,16
	30 min	Media (DE)	21,95 (6,50)	22,06 (7,48)	21,57 (7,04)	22,00 (5,54)	0,99	0,88	0,87	0,98
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (17,00-27,00)	20,50 (16,00-23,00)	21,00 (15,00-30,00)	20,50 (18,00-27,00)	0,97	0,86	0,93	0,80

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	60 min	Media (DE)	22,36 (5,88)	22,22 (6,06)	23,33 (8,25)	22,05 (4,64)	0,86	0,69	0,59	0,92
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (17,00-26,00)	21,50 (17,00-25,00)	22,00 (15,00-30,00)	22,00 (18,00-25,50)	0,95	0,92	0,76	0,74
	8 horas	Media (DE)	22,23 (5,44)	21,50 (5,18)	22,67 (8,50)	22,70 (4,05)	0,77	0,66	0,99	0,43
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (17,00-27,00)	21,50 (17,00-26,00)	18,00 (17,00-32,00)	24,00 (18,50-25,50)	0,82	0,90	0,81	0,50
DÍA 15	Basal	Media (DE)	21,66 (5,99)	21,50 (6,66)	20,50 (7,56)	22,35 (4,66)	0,77	0,74	0,46	0,67
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (19,00-26,00)	22,00 (18,50-25,50)	20,00 (13,50-27,00)	22,00 (19,00-26,00)	0,78	0,62	0,48	0,79
	30 min	Media (DE)	21,85 (6,65)	21,50 (8,36)	21,86 (7,38)	22,19 (4,49)	0,96	0,92	0,90	0,77
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (19,00-26,00)	20,50 (15,50-27,50)	22,00 (14,00-30,00)	22,00 (19,50-25,50)	0,84	0,89	0,92	0,52
	60 min	Media (DE)	21,52 (6,13)	20,94 (7,57)	20,57 (7,79)	22,47 (3,68)	0,71	0,92	0,42	0,46
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,50-25,00)	21,50 (16,00-26,00)	21,00 (14,00-29,00)	24,00 (22,00-24,00)	0,53	0,76	0,39	0,34
	8 horas	Media (DE)	23,55 (4,54)	22,28 (4,06)	23,29 (4,86)	25,00 (4,73)	0,21	0,60	0,43	0,076
		Mediana Rango intercuartil	23,00 (20,00-27,00)	21,50 (19,00-26,00)	20,00 (20,00-28,00)	24,00 (22,00-28,00)	0,24	0,67	0,39	0,095
DÍA 16	Basal	Media (DE)	22,02 (6,57)	20,13 (7,54)	21,75 (6,32)	24,06 (5,31)	0,24	0,61	0,35	0,098
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-26,50)	20,00 (15,50-22,50)	19,50 (18,00-24,50)	25,00 (20,00-27,00)	0,17	0,67	0,22	0,076
	30 min	Media (DE)	21,84 (6,51)	19,07 (6,69)	22,50 (5,45)	24,43 (6,07)	0,078	0,23	0,47	*0,033*
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (18,00-27,00)	21,00 (12,00-24,00)	21,50 (18,50-27,00)	23,00 (20,00-30,00)	0,13	0,33	0,39	0,051
	60 min	Media (DE)	22,95 (6,02)	20,93 (5,28)	23,43 (5,77)	24,73 (6,56)	0,22	0,33	0,66	0,092
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (19,00-27,00)	21,00 (19,00-25,00)	22,00 (19,00-29,00)	24,00 (20,00-31,00)	0,30	0,36	0,72	0,13
	8 horas	Media (DE)	21,76 (6,34)	20,24 (6,78)	18,63 (3,96)	24,94 (5,66)	0,026	0,54	0,010	0,039
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-26,00)	20,00 (18,00-23,00)	18,50 (15,00-21,50)	25,50 (21,50-29,00)	*0,017*	0,52	0,011	0,025
DÍA 17	Basal	Media (DE)	21,77 (5,19)	21,07 (3,85)	22,63 (6,80)	22,00 (5,67)	0,79	0,50	0,82	0,62
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-24,00)	20,00 (19,00-24,00)	20,00 (18,00-25,50)	22,00 (20,00-23,00)	0,93	0,92	0,88	0,70
	30 min	Media (DE)	22,21 (10,10)	18,85 (3,87)	21,50 (6,12)	26,00 (14,69)	0,19	0,24	0,42	0,10
		Mediana Rango intercuartil	20,50 (17,00-24,00)	19,00 (16,00-23,00)	21,00 (17,00-25,50)	24,00 (19,00-27,00)	0,16	0,34	0,44	0,057
	60 min	Media (DE)	22,03 (5,43)	21,00 (4,55)	22,00 (7,09)	23,00 (5,38)	0,65	0,70	0,71	0,31
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (17,00-25,00)	21,00 (17,00-23,00)	19,50 (16,50-27,50)	23,00 (20,00-25,00)	0,49	0,97	0,43	0,24
	8 horas	Media (DE)	24,88 (17,15)	20,69 (3,97)	35,86 (36,30)	23,29 (6,27)	0,15	0,14	0,21	0,21
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (20,00-26,00)	21,00 (20,00-23,00)	24,00 (17,00-31,00)	22,50 (20,00-27,00)	0,50	0,40	0,94	0,27
DÍA 18	Basal	Media (DE)	22,66 (7,52)	21,92 (6,46)	19,50 (3,73)	25,50 (9,81)	0,28	0,41	0,18	0,30
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (19,00-26,00)	21,00 (20,00-26,00)	19,50 (16,00-22,00)	22,00 (18,00-31,00)	0,37	0,27	0,21	0,53
	30 min	Media (DE)	22,78 (6,32)	23,18 (7,51)	21,20 (5,63)	23,09 (5,77)	0,84	0,61	0,55	0,97
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (17,00-27,00)	20,00 (19,00-27,00)	22,00 (16,00-25,00)	22,00 (17,00-27,00)	0,84	0,73	0,53	0,82
	60 min	Media (DE)	23,07 (6,15)	23,67 (6,12)	21,17 (5,27)	23,45 (6,92)	0,71	0,41	0,49	0,94
		Mediana Rango intercuartil	23,00 (20,00-27,00)	23,50 (20,00-26,00)	21,50 (16,00-25,00)	23,00 (17,00-29,00)	0,72	0,48	0,45	1,00
	8 horas	Media (DE)	22,72 (4,20)	23,25 (2,34)	21,67 (4,76)	22,73 (5,57)	0,77	0,35	0,70	0,77
		Mediana Rango intercuartil	23,00 (20,00-25,00)	23,00 (22,00-24,50)	22,00 (17,00-25,00)	20,00 (18,00-28,00)	0,76	0,60	0,61	0,56

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p* Total	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA19	Basal	Media (DE)	21,33 (4,38)	22,18 (3,49)	19,40 (4,16)	21,36 (5,30)	0,52	0,18	0,48	0,67
		Mediana	20,00	23,00	19,00	20,00				
		Rango intercuartil	(17,00-25,00)	(20,00-25,00)	(16,00-22,00)	(17,00-28,00)	0,39	0,17	0,46	0,49
	30 min	Media (DE)	22,85 (5,91)	21,30 (3,59)	19,80 (6,22)	25,64 (6,68)	0,10	0,56	0,12	0,084
		Mediana	22,00	21,50	16,00	24,00				
		Rango intercuartil	(20,00-26,00)	(20,00-23,00)	(15,00-25,00)	(20,00-31,00)	0,22	0,67	0,078	0,27
	60 min	Media (DE)	22,07 (5,27)	21,92 (3,75)	20,00 (5,10)	23,18 (6,75)	0,55	0,40	0,37	0,58
		Mediana	22,00	22,00	17,00	23,00				
		Rango intercuartil	(20,00-25,50)	(20,00-23,50)	(17,00-25,00)	(20,00-28,00)	0,43	0,46	0,23	0,44
	8 horas	Media (DE)	24,32 (14,84)	20,33 (4,16)	20,60 (6,99)	30,36 (22,12)	0,23	0,92	0,36	0,14
		Mediana	21,00	20,50	18,00	22,00				
		Rango intercuartil	(18,00-24,50)	(18,00-23,50)	(17,00-22,00)	(18,00-31,00)	0,42	0,63	0,31	0,27
DÍA 20	Basal	Media (DE)	20,28 (5,04)	19,64 (3,01)	21,75 (5,56)	20,40 (6,77)	0,78	0,35	0,73	0,74
		Mediana	20,00	20,00	19,50	19,00				
		Rango intercuartil	(17,00-22,00)	(16,00-22,00)	(18,50-25,00)	(17,00-22,00)	0,87	0,84	0,62	0,72
	30 min	Media (DE)	21,75 (6,17)	20,82 (5,40)	21,00 (6,06)	23,22 (7,45)	0,68	0,96	0,61	0,41
		Mediana	20,50	20,00	18,50	22,00				
		Rango intercuartil	(18,00-22,50)	(16,00-23,00)	(17,50-24,50)	(20,00-22,00)	0,54	1,00	0,39	0,32
	60 min	Media (DE)	21,28 (4,81)	21,27 (4,20)	22,25 (5,68)	20,90 (5,55)	0,90	0,72	0,69	0,86
		Mediana	20,00	20,00	20,50	21,00				
		Rango intercuartil	(18,00-23,00)	(17,00-26,00)	(18,00-26,50)	(17,00-23,00)	0,88	0,74	0,57	0,92
	8 horas	Media (DE)	21,31 (5,87)	20,50 (4,01)	22,25 (7,50)	21,90 (7,46)	0,82	0,55	0,94	0,58
		Mediana	20,00	20,00	21,00	21,00				
		Rango intercuartil	(17,00-25,00)	(17,50-23,50)	(16,50-28,00)	(17,00-26,00)	0,95	0,81	0,94	0,79
DÍA 21	Basal	Media (DE)	20,70 (5,80)	19,73 (5,71)	16,33 (5,51)	23,33 (5,27)	0,14	0,38	0,077	0,16
		Mediana	20,00	20,00	16,00	22,00				
		Rango intercuartil	(16,00-26,00)	(14,00-24,00)	(11,00-22,00)	(20,00-26,00)	0,23	0,48	0,094	0,25
	30 min	Media (DE)	22,05 (6,21)	20,50 (3,89)	19,00 (7,07)	24,44 (7,83)	0,31	0,66	0,39	0,18
		Mediana	21,00	20,50	19,00	22,00				
		Rango intercuartil	(20,00-24,00)	(18,00-23,00)	(14,00-24,00)	(20,00-25,00)	0,47	0,75	0,48	0,25
	60 min	Media (DE)	22,30 (6,06)	21,36 (4,50)	19,33 (5,86)	24,44 (7,57)	0,36	0,52	0,32	0,27
		Mediana	23,00	21,00	17,00	25,00				
		Rango intercuartil	(17,00-26,00)	(17,00-25,00)	(15,00-26,00)	(20,00-27,00)	0,40	0,48	0,27	0,32
	8 horas	Media (DE)	21,09 (5,07)	21,09 (5,38)	17,67 (2,52)	22,22 (5,21)	0,42	0,31	0,18	0,64
		Mediana	20,00	20,00	18,00	21,00				
		Rango intercuartil	(18,00-23,00)	(16,00-23,00)	(15,00-20,00)	(19,00-24,00)	0,32	0,27	0,14	0,54
DÍA 22	Basal	Media (DE)	22,41 (4,95)	23,09 (5,94)	21,50 (2,12)	21,78 (4,29)	0,82	0,72	0,93	0,59
		Mediana	22,00	24,00	21,50	22,00				
		Rango intercuartil	(19,00-26,00)	(18,00-28,00)	(20,00-23,00)	(19,00-23,00)	0,80	0,69	0,91	0,54
	30 min	Media (DE)	21,73 (5,25)	22,45 (6,77)	21,00 (2,83)	21,00 (3,54)	0,82	0,78	1,00	0,57
		Mediana	22,50	25,00	21,00	22,00				
		Rango intercuartil	(19,00-25,00)	(20,00-28,00)	(19,00-23,00)	(18,00-24,00)	0,53	0,43	0,91	0,32
	60 min	Media (DE)	22,74 (6,57)	23,18 (6,85)	20,67 (2,08)	22,89 (7,54)	0,85	0,55	0,63	0,93
		Mediana	23,00	25,00	20,00	22,00				
		Rango intercuartil	(18,00-26,00)	(17,00-27,00)	(19,00-23,00)	(18,00-26,00)	0,69	0,39	0,78	0,59
	8 horas	Media (DE)	21,32 (5,96)	23,00 (7,04)	18,00 (0,00)	20,56 (5,41)	0,41	0,26	0,45	0,41
		Mediana	20,00	24,50	18,00	21,00				
		Rango intercuartil	(17,00-26,00)	(16,00-26,00)	(18,00-18,00)	(17,00-26,00)	0,58	0,31	0,57	0,57
DÍA 23	Basal	Media (DE)	21,67 (4,76)	23,10 (4,12)	21,00 (0,00)	20,22 (5,70)	0,43	0,50	0,86	0,22
		Mediana	21,00	22,50	21,00	21,00				
		Rango intercuartil	(20,00-25,00)	(20,00-26,00)	(21,00-21,00)	(17,00-25,00)	0,67	0,66	1,00	0,39
	30 min	Media (DE)	21,90 (4,10)	23,30 (3,16)	23,00 (1,41)	20,11 (4,91)	0,23	0,90	0,45	0,11
		Mediana	23,00	25,00	23,00	21,00	0,28	0,51	0,48	0,13
		Rango intercuartil	(19,00-25,00)	(20,00-25,00)	(22,00-24,00)	(18,00-24,00)				
	60 min	Media (DE)	21,14 (4,25)	21,30 (3,16)	20,50 (6,36)	21,11 (5,35)	0,97	0,78	0,89	0,93
		Mediana	21,00	21,00	20,50	20,00	0,93	0,83	0,64	0,90
		Rango intercuartil	(19,00-24,00)	(18,00-23,00)	(16,00-25,00)	(19,00-26,00)				

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media (DE)	22,20 (5,63)	23,22 (5,95)	17,50 (3,54)	22,22 (5,61)	0,45	0,23	0,29	0,72
		Mediana Rango intercuartil	22,50 (17,50-25,50)	23,00 (20,00-25,00)	17,50 (15,00-20,00)	22,00 (17,00-26,00)	0,39	0,19	0,24	0,69
DÍA 24	Basal	Media (DE)	22,06 (6,67)	21,29 (4,39)	16,50 (2,12)	24,43 (8,58)	0,33	0,19	0,26	0,41
		Mediana Rango intercuartil	21,50 (16,50-26,50)	22,00 (18,00-25,00)	16,50 (15,00-18,00)	22,00 (15,00-30,00)	0,32	0,14	0,23	0,56
	30 min	Media (DE)	20,94 (5,36)	19,38 (3,74)	17,50 (0,71)	23,71 (6,63)	0,19	0,52	0,25	0,14
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (17,00-24,00)	19,00 (17,00-19,50)	17,50 (17,00-18,00)	24,00 (16,00-30,00)	0,36	0,42	0,38	0,22
	60 min	Media (DE)	21,44 (5,97)	21,25 (4,95)	14,00 (2,83)	23,50 (6,35)	0,13	0,089	0,081	0,44
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (16,00-26,00)	21,50 (17,50-25,00)	14,00 (12,00-16,00)	24,00 (18,00-28,00)	0,14	0,088	0,067	0,56
	8 horas	Media (DE)	23,00 (5,10)	23,88 (4,61)	19,50 (0,71)	23,00 (6,12)	0,58	0,24	0,46	0,75
		Mediana Rango intercuartil	23,50 (20,00-26,00)	24,00 (20,50-25,50)	19,50 (19,00-20,00)	24,00 (18,50-28,00)	0,40	0,15	0,29	0,92
DÍA 25	Basal	Media (DE)	23,86 (6,68)	23,71 (6,58)	21,00 (14,14)	25,20 (4,87)	0,78	0,69	0,54	0,68
		Mediana Rango intercuartil	25,50 (18,00-29,00)	25,00 (17,00-28,00)	21,00 (11,00-31,00)	26,00 (23,00-29,00)	0,87	0,77	1,00	0,51
	30 min	Media (DE)	23,50 (6,44)	20,86 (3,58)	21,50 (13,44)	28,00 (5,57)	0,15	0,90	0,37	***0,021***
		Mediana Rango intercuartil	22,50 (20,00-31,00)	20,00 (18,00-23,00)	21,50 (12,00-31,00)	31,00 (23,00-32,00)	0,11	1,00	0,33	***0,034***
	60 min	Media (DE)	25,43 (5,87)	23,43 (2,88)	22,00 (14,14)	29,60 (3,85)	0,13	0,77	0,26	***0,010***
		Mediana Rango intercuartil	25,00 (23,00-31,00)	24,00 (22,00-25,00)	22,00 (12,00-32,00)	31,00 (26,00-33,00)	0,082	1,00	0,43	***0,018***
	8 horas	Media (DE)	24,43 (9,63)	20,00 (2,71)	25,00 (4,24)	30,40 (14,38)	0,19	0,074	0,64	0,086
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (18,00-27,00)	20,00 (18,00-21,00)	25,00 (22,00-28,00)	27,00 (19,00-35,00)	0,16	0,076	1,00	0,16
DÍA 26	Basal	Media (DE)	26,09 (8,07)	20,75 (4,03)	28,00 (0,00)	29,60 (10,24)	0,27	0,075	0,84	0,15
		Mediana Rango intercuartil	25,00 (21,00-28,00)	21,00 (17,50-24,00)	28,00 (28,00-28,00)	25,00 (22,00-35,00)	0,17	0,060	0,70	0,18
	30 min	Media (DE)	26,45 (10,76)	23,25 (5,19)	20,00 (7,07)	31,60 (13,87)	0,37	0,55	0,33	0,30
		Mediana Rango intercuartil	25,00 (16,00-34,00)	25,00 (19,50-27,00)	20,00 (15,00-25,00)	34,00 (22,00-36,00)	0,47	0,35	0,33	0,46
	60 min	Media (DE)	27,00 (10,46)	23,25 (6,34)	20,50 (7,78)	32,60 (12,40)	0,28	0,66	0,27	0,22
		Mediana Rango intercuartil	25,00 (21,00-31,00)	23,00 (18,50-28,00)	20,50 (15,00-26,00)	31,00 (22,00-36,00)	0,28	0,64	0,24	0,17
	8 horas	Media (DE)	27,27 (12,74)	24,50 (6,61)	20,00 (1,41)	32,40 (17,49)	0,49	0,42	0,39	0,43
		Mediana Rango intercuartil	21,00 (19,00-34,00)	22,00 (20,00-29,00)	20,00 (19,00-21,00)	29,00 (19,00-35,00)	0,70	0,35	0,56	0,81
DÍA 27	Basal	Media (DE)	24,55 (6,98)	23,75 (5,50)	25,00 (5,66)	25,00 (9,49)	0,97	0,81	1,00	0,82
		Mediana Rango intercuartil	22,00 (19,00-29,00)	23,50 (19,00-28,50)	25,00 (21,00-29,00)	22,00 (18,00-34,00)	0,93	0,47	1,00	1,00
	30 min	Media (DE)	31,09 (21,86)	39,00 (35,56)	25,50 (13,44)	27,00 (10,10)	0,71	0,65	0,88	0,49
		Mediana Rango intercuartil	27,00 (18,00-35,00)	23,00 (18,50-59,50)	25,50 (16,00-35,00)	30,00 (22,00-34,00)	0,97	0,64	1,00	0,81
	60 min	Media (DE)	27,18 (13,10)	21,75 (9,64)	26,50 (13,44)	31,80 (16,05)	0,57	0,64	0,70	0,31
		Mediana Rango intercuartil	29,00 (15,00-36,00)	22,00 (13,50-30,00)	26,50 (17,00-36,00)	34,00 (21,00-36,00)	0,41	0,35	0,85	0,22
	8 horas	Media (DE)	19,91 (5,84)	17,00 (2,94)	21,50 (0,71)	21,60 (8,08)	0,51	0,11	0,99	0,32
		Mediana Rango intercuartil	20,00 (15,00-22,00)	17,00 (14,50-19,50)	21,50 (21,00-22,00)	21,00 (15,00-24,00)	0,27	0,064	0,85	0,32

FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media (DE)	23,13 (6,81)	18,33 (3,79)	22,00 (8,49)	28,67 (5,51)	0,17	0,54	0,35	0,055
		Mediana Rango intercuartil	23,00 (18,00-27,00)	20,00 (14,00-21,00)	22,00 (16,00-28,00)	26,00 (25,00-35,00)	0,19	0,56	0,56	***0,050***
	30 min	Media (DE)	30,44 (26,74)	18,50 (4,20)	22,00 (9,90)	52,00 (41,62)	0,25	0,55	0,41	0,16
		Mediana Rango intercuartil	24,00 (17,00-29,00)	18,00 (15,50-21,50)	22,00 (15,00-29,00)	30,00 (26,00-100,00)	0,10	0,64	0,25	***0,034***
	60 min	Media (DE)	23,33 (5,48)	21,25 (5,85)	21,50 (6,36)	27,33 (3,51)	0,34	0,96	0,26	0,18
		Mediana Rango intercuartil	24,00 (18,00-27,00)	18,50 (18,00-24,50)	21,50 (17,00-26,00)	27,00 (24,00-31,00)	0,28	0,64	0,25	0,15
	8 horas	Media (DE)	21,89 (6,64)	21,25 (9,25)	18,50 (0,71)	25,00 (4,58)	0,61	0,71	0,15	0,55
		Mediana Rango intercuartil	19,00 (18,00-26,00)	17,50 (16,00-26,50)	18,50 (18,00-19,00)	26,00 (20,00-29,00)	0,29	0,48	0,083	0,29

Anexo 15.2. ***Saturación arterial de oxígeno*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	98,56 (2,06)	98,60 (2,06)	98,34 (1,97)	98,69 (2,14)	0,59	0,44	0,31	0,78
		Mediana rango intercuartil)	100,00 (98,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	0,26	0,25	0,11	0,60
	30 min	Media (DE)	98,50 (2,09)	98,70 (2,16)	98,13 (2,15)	98,59 (1,97)	0,24	0,12	0,18	0,75
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,069	***0,023***	0,12	0,43
	60 min	Media (DE)	97,96 (6,84)	98,73 (2,24)	97,89 (2,44)	97,22 (11,01)	0,37	***0,033***	0,64	0,22
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,034	***0,012***	0,32	0,081
	8 horas	Media (DE)	98,56 (2,07)	98,94 (1,67)	98,31 (2,21)	98,36 (2,28)	0,10	***0,050***	0,89	0,062
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (98,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	0,16	***0,050***	0,46	0,29
DÍA 2	Basal	Media (DE)	98,48 (2,08)	98,59 (2,03)	98,22 (2,27)	98,57 (2,00)	0,53	0,32	0,35	0,94
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,50 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (98,00-100,00)	0,51	0,27	0,35	0,95
	30 min	Media (DE)	98,34 (2,20)	98,45 (2,06)	98,30 (2,24)	98,27 (2,35)	0,87	0,69	0,95	0,62
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,99	0,90	0,96	1,00
	60 min	Media (DE)	98,47 (1,98)	98,45 (2,04)	98,32 (2,13)	98,62 (1,81)	0,68	0,72	0,38	0,58
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	0,66	0,75	0,40	0,50
	8 horas	Media (DE)	98,33 (2,08)	98,27 (2,28)	98,03 (1,90)	98,61 (1,97)	0,27	0,53	0,091	0,32
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,089	0,27	***0,031***	0,21
DÍA 3	Basal	Media (DE)	97,91 (6,86)	97,09 (11,14)	98,39 (1,91)	98,34 (2,14)	0,47	0,40	0,90	0,36
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,83	0,72	0,81	0,55
	30 min	Media (DE)	98,31 (2,02)	98,50 (1,96)	98,29 (1,98)	98,13 (2,11)	0,58	0,58	0,67	0,30
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,58	0,44	0,78	0,33
	60 min	Media (DE)	98,49 (1,90)	98,65 (1,81)	98,60 (1,74)	98,24 (2,10)	0,39	0,89	0,30	0,22
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,60	0,77	0,50	0,33
	8 horas	Media (DE)	97,52 (7,42)	96,68 (11,98)	98,12 (1,86)	97,91 (2,56)	0,50	0,39	0,63	0,41
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,97	0,83	0,82	0,99
DÍA 4	Basal	Media (DE)	97,57 (7,88)	96,47 (12,91)	98,15 (2,16)	98,18 (2,25)	0,42	0,38	0,94	0,31
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,79	0,74	0,78	0,49
	30 min	Media (DE)	97,57 (7,45)	96,83 (12,17)	97,78 (2,32)	98,13 (2,24)	0,62	0,60	0,43	0,42
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,39	0,16	0,40	0,63
	60 min	Media (DE)	98,28 (1,96)	98,28 (2,18)	98,32 (1,85)	98,25 (1,84)	0,98	0,91	0,85	0,94
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,88	0,70	0,85	0,65
	8 horas	Media (DE)	98,15 (2,10)	97,93 (2,53)	97,96 (1,94)	98,53 (1,70)	0,23	0,95	0,11	0,14
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-99,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,25	0,41	0,11	0,33

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	Basal	Media (DE)	98,20 (2,05)	98,06 (2,34)	98,17 (2,01)	98,33 (1,82)	0,79	0,81	0,68	0,50
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,96	0,91	0,81	0,82
	30 min	Media (DE)	98,06 (2,12)	97,87 (2,33)	98,17 (1,99)	98,13 (2,07)	0,77	0,52	0,92	0,56
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,83	0,61	0,99	0,58
	60 min	Media (DE)	98,04 (2,07)	97,98 (2,39)	98,10 (1,77)	98,05 (1,99)	0,96	0,79	0,91	0,86
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (98,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,96	0,77	0,93	0,85
	8 horas	Media (DE)	98,07 (2,44)	98,06 (2,44)	98,17 (1,79)	98,00 (2,87)	0,94	0,81	0,74	0,91
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,76	0,81	0,48	0,62
DÍA 6	Basal	Media (DE)	97,97 (2,12)	98,05 (2,46)	98,05 (1,87)	97,84 (2,03)	0,86	0,99	0,61	0,66
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,56	0,53	0,65	0,30
	30 min	Media (DE)	97,26 (8,74)	95,70 (14,79)	98,31 (1,67)	97,83 (2,33)	0,34	0,28	0,29	0,33
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,50 (96,50-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,77	0,57	0,49	0,96
	60 min	Media (DE)	97,42 (8,76)	98,00 (2,40)	98,28 (1,75)	96,20 (14,13)	0,47	0,56	0,36	0,41
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,91	0,94	0,66	0,78
	8 horas	Media (DE)	97,41 (6,67)	96,02 (11,32)	98,07 (1,80)	98,08 (2,05)	0,25	0,26	0,99	0,21
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-99,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,64	0,62	0,72	0,34
DÍA 7	Basal	Media (DE)	98,25 (2,06)	97,93 (2,45)	98,51 (1,54)	98,34 (2,03)	0,43	0,22	0,67	0,40
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,50-100,00)	0,80	0,62	0,86	0,54
	30 min	Media (DE)	98,02 (2,17)	97,93 (2,46)	98,22 (1,81)	97,93 (2,21)	0,80	0,55	0,53	0,99
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,98	0,95	0,78	0,95
	60 min	Media (DE)	98,15 (1,96)	97,85 (2,19)	98,25 (1,65)	98,34 (1,99)	0,49	0,38	0,83	0,28
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,52	0,64	0,47	0,27
	8 horas	Media (DE)	98,32 (1,84)	98,38 (1,82)	98,33 (1,67)	98,25 (2,01)	0,95	0,92	0,84	0,77
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,50-100,00)	99,00 (97,50-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,94	0,70	0,83	0,95
DÍA 8	Basal	Media (DE)	97,26 (7,77)	97,91 (2,24)	95,41 (14,42)	98,00 (2,08)	0,35	0,31	0,29	0,87
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	0,99	0,95	0,92	0,95
	30 min	Media (DE)	96,88 (10,13)	95,37 (16,51)	97,85 (2,49)	97,65 (2,37)	0,55	0,44	0,74	0,43
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,86	0,93	0,62	0,65
	60 min	Media (DE)	97,93 (2,09)	98,29 (1,78)	97,89 (1,85)	97,60 (2,52)	0,39	0,39	0,62	0,19
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,58	0,35	0,94	0,38
	8 horas	Media (DE)	97,97 (2,02)	97,94 (2,01)	98,24 (1,88)	97,80 (2,17)	0,71	0,56	0,42	0,78
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,78	0,61	0,48	0,86
DÍA 9	Basal	Media (DE)	98,33 (2,12)	98,61 (1,84)	97,56 (2,85)	98,47 (1,88)	0,22	0,12	0,17	0,76
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,39	0,19	0,28	0,72
	30 min	Media (DE)	109,38 (100,22)	127,90 (161,86)	98,35 (1,93)	97,67 (2,38)	0,43	0,46	0,31	0,29
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,073	0,37	0,32	*0,022*
	60 min	Media (DE)	98,26 (1,94)	98,61 (1,75)	97,82 (2,13)	98,15 (2,00)	0,37	0,17	0,60	0,32
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,41	0,20	0,58	0,37

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 9	8 horas	Media (DE)	98,16 (2,32)	97,58 (2,67)	98,59 (1,54)	98,48 (2,24)	0,21	0,16	0,87	0,15
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,27	0,30	0,72	0,12
DÍA 10	Basal	Media (DE)	98,18 (2,06)	97,93 (1,64)	98,07 (2,69)	98,45 (2,08)	0,61	0,83	0,60	0,29
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,26	0,34	0,63	0,11
	30 min	Media (DE)	97,84 (2,14)	97,73 (1,69)	97,57 (2,50)	98,07 (2,35)	0,74	0,81	0,53	0,55
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-99,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,47	0,91	0,52	0,21
	60 min	Media (DE)	98,17 (1,92)	98,19 (1,92)	97,57 (2,03)	98,42 (1,88)	0,39	0,34	0,18	0,65
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-99,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,32	0,30	0,14	0,55
	8 horas	Media (DE)	97,99 (2,13)	97,52 (2,29)	98,33 (1,54)	98,20 (2,23)	0,39	0,23	0,84	0,27
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (97,00-100,00)	98,00 (95,00-99,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,41	0,36	0,70	0,21
DÍA 11	Basal	Media (DE)	97,58 (4,32)	96,82 (6,67)	98,38 (2,14)	97,81 (2,18)	0,55	0,42	0,44	0,47
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,60	0,59	0,33	0,59
	30 min	Media (DE)	97,97 (2,38)	98,00 (2,54)	98,79 (1,81)	97,52 (2,47)	0,27	0,32	0,098	0,51
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (98,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,23	0,41	0,084	0,37
	60 min	Media (DE)	98,08 (2,33)	98,09 (2,59)	98,79 (1,89)	97,70 (2,28)	0,37	0,39	0,14	0,58
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,21	0,29	0,092	0,36
	8 horas	Media (DE)	97,90 (2,20)	97,68 (2,53)	97,79 (2,19)	98,15 (1,95)	0,75	0,90	0,59	0,47
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,87	0,97	0,65	0,66
DÍA 12	Basal	Media (DE)	98,24 (2,16)	98,09 (2,04)	99,00 (1,34)	98,04 (2,52)	0,44	0,19	0,24	0,94
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (99,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,52	0,22	0,45	0,72
	30 min	Media (DE)	96,29 (13,25)	93,48 (21,26)	97,55 (4,39)	98,17 (2,55)	0,47	0,54	0,60	0,29
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (96,50-100,00)	0,54	0,45	0,88	0,30
	60 min	Media (DE)	98,19 (2,18)	98,09 (1,69)	98,45 (1,92)	98,16 (2,69)	0,90	0,58	0,75	0,92
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	0,61	0,43	0,97	0,38
	8 horas	Media (DE)	98,29 (2,21)	98,57 (1,86)	98,45 (2,77)	97,96 (2,27)	0,64	0,89	0,58	0,33
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	0,48	0,60	0,28	0,40
DÍA 13	Basal	Media (DE)	98,32 (2,11)	98,33 (2,25)	98,30 (1,57)	98,32 (2,30)	1,00	0,97	0,98	0,98
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-99,00)	99,50 (97,00-100,00)	0,75	0,49	0,50	0,94
	30 min	Media (DE)	97,36 (6,69)	98,44 (2,04)	98,10 (2,47)	96,14 (9,78)	0,52	0,69	0,54	0,33
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (95,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,87	0,94	0,77	0,61
	60 min	Media (DE)	98,04 (2,35)	98,33 (2,25)	98,10 (2,28)	97,77 (2,52)	0,76	0,80	0,73	0,47
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (95,00-100,00)	98,50 (96,00-100,00)	0,76	0,94	0,69	0,46
	8 horas	Media (DE)	96,22 (12,65)	97,67 (2,52)	88,50 (27,75)	98,55 (1,50)	0,093	0,17	0,094	0,18
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	98,50 (97,00-99,00)	97,50 (93,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,43	0,77	0,25	0,32
DÍA 14	Basal	Media (DE)	98,42 (2,25)	98,44 (2,50)	98,20 (2,04)	98,50 (2,21)	0,94	0,79	0,72	0,94
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,50-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,73	0,50	0,61	0,60
	30 min	Media (DE)	98,52 (2,22)	98,11 (2,97)	99,11 (1,27)	98,63 (1,71)	0,53	0,35	0,46	0,51
		Mediana Rango intercuartil	99,50 (98,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	100,00 (99,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,81	0,69	0,48	0,85

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	60 min	Media (DE)	98,40 (2,30)	98,33 (3,03)	98,10 (2,08)	98,60 (1,67)	0,85	0,83	0,48	0,74
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (99,00-100,00)	98,50 (96,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,76	0,64	0,75	0,47
	8 horas	Media (DE)	97,79 (2,65)	98,00 (3,12)	98,60 (1,84)	97,20 (2,50)	0,37	0,58	0,13	0,39
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (98,00-100,00)	98,00 (95,00-99,50)	0,21	0,73	0,13	0,16
DÍA 15	Basal	Media (DE)	97,39 (2,38)	96,89 (2,83)	98,78 (1,64)	97,18 (2,01)	0,14	0,077	*0,051*	0,73
		Mediana Rango intercuartil	97,50 (96,00-100,00)	97,50 (94,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	96,00 (96,00-99,00)	0,13	0,095	*0,045*	0,89
	30 min	Media (DE)	97,62 (2,55)	97,22 (3,04)	99,00 (1,41)	97,38 (2,25)	0,23	0,13	0,077	0,87
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (96,00-100,00)	99,00 (94,00-100,00)	100,00 (97,50-100,00)	98,00 (95,50-99,00)	0,20	0,15	0,074	0,79
	60 min	Media (DE)	97,93 (2,43)	97,83 (2,96)	98,50 (2,27)	97,76 (1,95)	0,77	0,58	0,41	0,94
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	99,50 (96,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	98,00 (96,00-99,00)	0,50	0,61	0,27	0,43
	8 horas	Media (DE)	97,74 (2,36)	98,39 (2,09)	97,88 (2,36)	97,00 (2,55)	0,22	0,58	0,42	0,087
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	100,00 (96,00-100,00)	98,50 (96,00-100,00)	97,00 (96,00-99,00)	0,17	0,47	0,39	0,066
DÍA 16	Basal	Media (DE)	97,72 (2,24)	98,25 (1,98)	98,25 (1,91)	96,94 (2,52)	0,20	1,00	0,21	0,11
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	97,50 (94,50-99,00)	0,24	0,97	0,21	0,13
	30 min	Media (DE)	97,56 (2,78)	97,59 (3,28)	98,38 (1,77)	97,07 (2,64)	0,58	0,53	0,23	0,64
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (96,50-100,00)	97,00 (96,00-99,00)	0,53	0,86	0,31	0,36
	60 min	Media (DE)	97,53 (2,76)	97,50 (3,46)	98,86 (1,21)	96,93 (2,31)	0,32	0,33	0,053	0,60
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-99,00)	99,00 (96,50-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	98,00 (95,00-98,00)	0,11	0,49	*0,045*	0,14
	8 horas	Media (DE)	97,98 (2,46)	98,18 (2,81)	98,00 (2,67)	97,75 (2,08)	0,89	0,88	0,80	0,63
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,50 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-99,50)	0,51	1,00	0,53	0,24
DÍA 17	Basal	Media (DE)	98,09 (2,06)	98,14 (2,41)	98,50 (1,69)	97,77 (1,96)	0,74	0,72	0,39	0,66
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-99,00)	0,59	0,80	0,37	0,42
	30 min	Media (DE)	98,51 (1,95)	98,29 (2,58)	99,13 (1,25)	98,38 (1,50)	0,61	0,40	0,26	0,91
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (96,00-100,00)	100,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,50	0,65	0,22	0,51
	60 min	Media (DE)	98,42 (1,93)	98,29 (2,46)	99,25 (0,89)	98,07 (1,73)	0,38	0,30	0,090	0,79
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,50-100,00)	99,50 (97,00-100,00)	99,50 (98,50-100,00)	98,50 (97,00-99,00)	0,27	0,61	0,091	0,36
	8 horas	Media (DE)	98,24 (1,97)	98,69 (2,29)	98,57 (2,15)	97,64 (1,50)	0,35	0,91	0,26	0,17
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	100,00 (99,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	98,00 (96,00-98,00)	0,075	0,57	0,11	*0,040*
DÍA 18	Basal	Media (DE)	97,83 (2,25)	97,92 (2,56)	98,17 (1,72)	97,50 (2,27)	0,84	0,84	0,55	0,68
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	98,50 (98,00-99,00)	98,00 (96,00-99,00)	0,79	0,82	0,74	0,49
	30 min	Media (DE)	97,86 (2,95)	97,67 (3,11)	99,33 (0,52)	97,27 (3,44)	0,38	0,22	0,17	0,78
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	99,00 (99,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	0,65	0,55	0,34	0,72
	60 min	Media (DE)	98,24 (1,79)	98,33 (2,19)	98,83 (1,47)	97,82 (1,47)	0,54	0,62	0,19	0,52
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (97,00-100,00)	99,50 (97,00-100,00)	99,50 (97,00-100,00)	97,00 (97,00-99,00)	0,38	0,80	0,17	0,31
	8 horas	Media (DE)	98,30 (2,09)	98,15 (1,63)	98,67 (1,21)	98,27 (2,94)	0,89	0,50	0,76	0,90
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (97,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	98,50 (98,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	0,60	0,56	0,62	0,36

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA19	Basal	Media (DE)	97,64 (2,45)	96,67 (3,08)	98,40 (1,67)	98,36 (1,63)	0,19	0,26	0,97	0,12
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,50-100,00)	97,00 (95,00-99,50)	98,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,35	0,26	0,95	0,21
	30 min	Media (DE)	97,19 (2,86)	96,73 (2,94)	96,80 (2,77)	97,82 (2,96)	0,65	0,96	0,53	0,40
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	97,00 (96,00-99,00)	98,00 (95,00-98,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,43	0,95	0,39	0,22
	60 min	Media (DE)	97,21 (3,04)	95,83 (3,81)	97,80 (1,79)	98,45 (1,86)	0,10	0,29	0,52	0,052
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	97,00 (93,00-99,00)	98,00 (98,00-98,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,20	0,28	0,45	0,10
	8 horas	Media (DE)	94,25 (18,37)	97,25 (1,66)	98,20 (2,68)	89,18 (29,30)	0,52	0,38	0,51	0,35
		Mediana Rango intercuartil	97,50 (96,50-100,00)	97,50 (96,50-98,00)	100,00 (97,00-100,00)	97,00 (96,00-100,00)	0,62	0,31	0,55	0,73
DÍA 20	Basal	Media (DE)	97,69 (2,40)	97,33 (2,71)	96,75 (2,50)	98,50 (1,90)	0,38	0,71	0,18	0,27
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (95,50-100,00)	96,50 (95,00-98,50)	99,50 (97,00-100,00)	0,39	0,67	0,21	0,30
	30 min	Media (DE)	93,64 (19,28)	88,92 (27,56)	97,25 (2,22)	98,33 (2,00)	0,52	0,56	0,40	0,32
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (95,00-100,00)	97,00 (93,00-100,00)	97,00 (95,50-99,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,53	0,85	0,43	0,29
	60 min	Media (DE)	97,27 (2,92)	96,33 (3,50)	96,75 (2,99)	98,60 (1,58)	0,18	0,83	0,15	0,073
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	97,00 (95,00-99,50)	97,00 (94,50-99,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,23	0,90	0,24	0,11
	8 horas	Media (DE)	97,96 (2,05)	98,17 (1,70)	97,50 (2,38)	97,90 (2,47)	0,86	0,55	0,79	0,77
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	97,50 (95,50-99,50)	98,50 (96,00-100,00)	0,88	0,58	0,72	0,97
DÍA 21	Basal	Media (DE)	97,48 (2,27)	97,45 (2,30)	98,33 (2,89)	97,22 (2,28)	0,78	0,59	0,51	0,82
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	100,00 (95,00-100,00)	97,00 (96,00-99,00)	0,77	0,52	0,51	0,82
	30 min	Media (DE)	97,50 (2,72)	97,36 (2,34)	100,00 (0,00)	97,11 (3,30)	0,41	0,15	0,26	0,84
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	98,00 (95,00-100,00)	0,30	0,10	0,20	0,97
	60 min	Media (DE)	97,70 (2,10)	97,55 (2,11)	98,33 (2,89)	97,67 (2,06)	0,86	0,60	0,67	0,90
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	100,00 (95,00-100,00)	98,00 (96,00-99,00)	0,78	0,52	0,51	0,91
	8 horas	Media (DE)	97,52 (3,13)	97,91 (2,12)	98,00 (2,00)	96,89 (4,43)	0,76	0,95	0,69	0,51
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,99	0,94	0,92	0,91
DÍA 22	Basal	Media (DE)	98,04 (1,85)	98,00 (1,61)	97,00 (2,65)	98,44 (1,94)	0,52	0,42	0,33	0,58
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	98,00 (97,00-99,00)	96,00 (95,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,53	0,48	0,39	0,41
	30 min	Media (DE)	97,41 (2,87)	97,90 (1,97)	96,33 (3,51)	97,22 (3,67)	0,71	0,33	0,72	0,62
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (95,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	96,00 (93,00-100,00)	99,00 (94,00-100,00)	0,81	0,49	0,63	1,00
	60 min	Media (DE)	96,74 (2,88)	96,91 (2,07)	95,33 (3,06)	97,00 (3,77)	0,68	0,31	0,51	0,95
		Mediana Rango intercuartil	97,00 (95,00-100,00)	97,00 (95,00-98,00)	96,00 (92,00-98,00)	98,00 (95,00-100,00)	0,60	0,48	0,35	0,61
	8 horas	Media (DE)	97,59 (2,09)	97,20 (2,35)	98,00 (2,00)	97,89 (1,96)	0,74	0,61	0,93	0,50
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-99,00)	97,50 (95,00-99,00)	98,00 96,00-100,00)	98,00 (97,00-99,00)	0,80	0,61	1,00	0,56
DÍA 23	Basal	Media (DE)	96,43 (3,28)	97,20 (2,44)	97,00 (4,24)	95,44 (4,00)	0,51	0,93	0,63	0,26
		Mediana Rango intercuartil	97,00 (94,00-100,00)	97,50 (95,00-100,00)	97,00 (94,00-100,00)	95,00 (94,00-98,00)	0,59	0,91	0,71	0,30
	30 min	Media (DE)	96,81 (3,22)	97,30 (2,21)	95,50 (6,36)	96,56 (3,81)	0,75	0,44	0,75	0,60
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (95,00-99,00)	97,50 (95,00-99,00)	95,50 (91,00-100,00)	98,00 (95,00-99,00)	0,98	0,83	1,00	0,87
	60 min	Media (DE)	97,24 (2,70)	96,90 (2,92)	97,00 (4,24)	97,67 (2,45)	0,83	0,97	0,76	0,55
		Mediana Rango intercuartil	97,00 (96,00-100,00)	97,00 (96,00-99,00)	97,00 (94,00-100,00)	98,00 (97,00-100,00)	0,84	1,00	0,90	0,53

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media (DE)	97,38 (5,29)	97,90 (2,69)	100,00 (0,00)	96,22 (7,63)	0,62	0,31	0,52	0,52
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,50 (95,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	98,00 (98,00-99,00)	0,29	0,23	0,083	0,67
DÍA 24	Basal	Media (DE)	97,72 (2,56)	96,13 (3,00)	98,50 (2,12)	99,13 (0,99)	0,047	0,33	0,53	***0,018***
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	97,00 (94,00-98,00)	98,50 (97,00-100,00)	99,50 (98,00-100,00)	0,061	0,35	0,57	***0,019***
	30 min	Media (DE)	97,58 (2,61)	96,56 (3,28)	98,50 (2,12)	98,50 (1,41)	0,28	0,45	1,00	0,14
		Mediana Rango intercuartil	97,00 (96,00-100,00)	96,00 (96,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	98,50 (97,00-100,00)	0,27	0,33	1,00	0,14
	60 min	Media (DE)	97,89 (2,31)	97,33 (2,69)	98,00 (2,83)	98,50 (1,85)	0,61	0,76	0,76	0,32
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	97,00 (96,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	99,00 (97,50-100,00)	0,64	0,80	0,78	0,34
	8 horas	Media (DE)	97,74 (2,10)	97,00 (2,24)	98,50 (0,71)	98,38 (2,07)	0,37	0,39	0,94	0,21
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	97,00 (95,00-99,00)	98,50 (98,00-99,00)	99,00 (97,50-100,00)	0,41	0,41	0,69	0,22
DÍA 25	Basal	Media (DE)	97,50 (2,68)	96,57 (2,99)	100,00 (0,00)	97,80 (2,28)	0,29	0,17	0,25	0,46
		Mediana Rango intercuartil	98,50 (95,00-100,00)	95,00 (94,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	0,22	0,12	0,20	0,36
	30 min	Media (DE)	97,86 (2,48)	97,43 (2,44)	100,00 (0,00)	97,60 (2,88)	0,45	0,20	0,32	0,91
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (95,00-100,00)	98,00 (95,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	99,00 (95,00-100,00)	0,31	0,13	0,20	0,87
	60 min	Media (DE)	97,57 (2,87)	97,43 (2,44)	100,00 (0,00)	96,80 (3,77)	0,44	0,20	0,31	0,73
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (95,00-100,00)	98,00 (95,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	99,00 (95,00-99,00)	0,24	0,13	0,10	0,87
	8 horas	Media (DE)	97,71 (1,77)	96,86 (1,86)	99,00 (1,41)	98,40 (1,34)	0,18	0,18	0,62	0,15
		Mediana Rango intercuartil	97,50 (97,00-99,00)	97,00 (96,00-98,00)	99,00 (98,00-100,00)	99,00 (97,00-99,00)	0,17	0,14	0,55	0,13
DÍA 26	Basal	Media (DE)	97,82 (2,27)	97,50 (3,32)	98,00 (2,83)	98,00 (1,58)	0,95	0,87	1,00	0,77
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	98,50 (95,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (97,00-99,00)	0,99	1,00	1,00	0,90
	30 min	Media (DE)	97,64 (2,01)	97,25 (2,75)	98,00 (2,83)	97,80 (1,48)	0,91	0,77	0,90	0,71
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (96,00-100,00)	97,50 (95,00-99,50)	98,00 (96,00-100,00)	98,00 (97,00-98,00)	0,92	0,63	1,00	0,80
	60 min	Media (DE)	97,55 (2,50)	97,25 (2,75)	98,50 (2,12)	97,40 (2,88)	0,86	0,61	0,65	0,94
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	97,50 (95,00-99,50)	98,50 (97,00-100,00)	99,00 (96,00-99,00)	0,77	0,48	0,55	1,00
	8 horas	Media (DE)	98,18 (2,64)	98,00 (2,83)	99,50 (0,71)	97,80 (3,19)	0,77	0,52	0,51	0,92
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (96,00-100,00)	99,00 (96,00-100,00)	99,50 (99,00-100,00)	100,00 (96,00-100,00)	0,93	0,62	0,83	1,00
DÍA 27	Basal	Media (DE)	98,00 (2,41)	97,50 (3,00)	98,00 (2,83)	98,40 (2,30)	0,88	0,85	0,85	0,62
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (96,00-100,00)	98,00 (95,00-100,00)	98,00 (96,00-100,00)	100,00 (97,00-100,00)	0,86	0,80	0,83	0,59
	30 min	Media (DE)	98,27 (2,10)	98,75 (1,89)	97,50 (3,54)	98,20 (2,17)	0,82	0,58	0,75	0,70
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (96,00-100,00)	99,50 (97,50-100,00)	97,50 (95,00-100,00)	99,00 (97,00-100,00)	0,86	0,62	0,84	0,70
	60 min	Media (DE)	98,73 (1,42)	99,00 (1,41)	99,00 (1,41)	98,40 (1,67)	0,82	1,00	0,68	0,59
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,50 (98,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	98,00 (98,00-100,00)	0,85	1,00	0,68	0,61
	8 horas	Media (DE)	98,55 (1,51)	99,00 (1,15)	98,00 (0,00)	98,40 (2,07)	0,76	0,31	0,81	0,62
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (98,00-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	98,00 (98,00-98,00)	99,00 (98,00-100,00)	0,58	0,26	0,42	0,79

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (%)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media (DE)	98,67 (1,66)	98,75 (1,89)	97,50 (2,12)	99,33 (1,15)	0,54	0,50	0,28	0,66
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-100,00)	99,50 (97,50-100,00)	97,50 (96,00-99,00)	100,00 (98,00-100,00)	0,43	0,33	0,24	0,70
	30 min	Media (DE)	82,44 (32,30)	98,75 (1,50)	62,00 (50,91)	74,33 (42,74)	0,42	0,17	0,79	0,29
		Mediana Rango intercuartil	98,00 (97,00-100,00)	99,00 (97,50-100,00)	62,00 (26,00-98,00)	98,00 (25,00-100,00)	0,53	0,23	0,77	0,58
	60 min	Media (DE)	98,56 (1,33)	99,00 (1,41)	97,50 (2,12)	98,67 (0,58)	0,48	0,35	0,40	0,72
		Mediana Rango intercuartil	99,00 (98,00-99,00)	99,50 (98,00-100,00)	97,50 (96,00-99,00)	99,00 (98,00-99,00)	0,43	0,23	0,52	0,46
	8 horas	Media (DE)	99,11 (1,36)	98,75 (1,89)	99,00 (1,41)	99,67 (0,58)	0,73	0,88	0,50	0,46
		Mediana Rango intercuartil	100,00 (99,00-100,00)	99,50 (97,50-100,00)	99,00 (98,00-100,00)	100,00 (99,00-100,00)	0,78	1,00	0,52	0,55

Anexo 16. Variables relacionadas con la sedación

***Anexo 16.1. Dosis horaria de midazolam** en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

DOSIS DE MIDAZOLAM (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,22 ± 0,51 (0,13-0,21) 0,16	0,18 ±0,20 (0,12-0,19) 0,15	0,16±1,01 (0,13-0,23) 0,18	0,18±0,14 (0,13-0,21) 0,16	0,20	0,091	0,19	0,45
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,25 ± 0,55 (0,12-0,2) 0,16	0,18±0,21 (0,12-0,20) 0,15	0,15±1,11 (0,12-0,25) 0,18	0,20±0,22 (0,13-0,20) 0,16	0,22	0,10	0,23	0,42
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21 ± 0,52 (0,11-0,2) 0,14	0,17±0,25 (0,12-0,20) 0,14	0,18±1,03 (0,10-0,20) 0,17	0,14±0,05 (0,10-0,19) 0,15	0,63	0,85	0,35	0,47
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20± 0,32 (0,11-0,2) 0,15	0,16±0,07 (0,1-0,20) 0,14	0,19±0,62 (0,11-0,21) 0,18	0,15±0,06 (0,09-0,20) 0,16	0,65	0,71	0,32	0,63
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,06 (0,11-0,2) 0,14	0,16±0,07 (0,11-0,23) 0,13	0,17±0,06 (0,11-0,21) 0,20	0,15±0,06 (0,09-0,19) 0,15	0,48	0,53	0,15	0,74
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,41 (0,09-0,20) 0,14	0,16±0,07 (0,10-0,24) 0,13	0,18±0,80 (0,12-0,20) 0,17	0,15±0,06 (0,08-0,19) 0,14	0,23	0,47	0,10	0,24
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,07 (0,10-0,20) 0,14	0,16±0,07 (0,1-0,20) 0,14	0,18±0,10 (0,10-0,21) 0,16	0,15±0,06 (0,10-0,20) 0,15	0,86	0,63	0,63	0,99
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,13 (0,10-0,20) 0,14	0,18±0,07 (0,10-0,20) 0,13	0,20±0,13 (0,13-0,24) 0,18	0,15±0,06 (0,10-0,20) 0,14	0,29	0,14	0,20	0,77
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,22±0,56 (0,08-0,20) 0,14	0,14±0,08 (0,09-0,18) 0,13	0,14±1,09 (0,13-0,24) 0,18	0,15±0,06 (0,10-0,20) 0,15	0,13	0,14	0,15	0,56
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,26 (0,10-0,21) 0,15	0,14±0,07 (0,09-0,16) 0,13	0,201±0,47 (0,13-0,25) 0,18	0,15±0,06 (0,11-0,21) 0,16	0,052	***0,02***	0,23	0,21
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,09 (0,10-0,21) 0,15	0,15±0,08 (0,09-0,18) 0,14	0,21±0,13 (0,13-0,24) 0,20	0,15±0,05 (0,11-0,19) 0,15	0,19	0,092	0,20	0,51
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,10 (0,08-0,20) 0,14	0,13±0,07 (0,07-0,19) 0,12	0,21±0,14 (0,13-0,23) 0,19	0,14±0,06 (0,09-0,17) 0,12	0,061	***0,024***	0,10	0,57
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,09 (0,08-0,20) 0,14	0,13±0,06 (0,07-0,19) 0,11	0,19±0,13 (0,13-0,21) 0,19	0,13±0,07 (0,08-0,21) 0,12	0,16	0,066	0,17	0,96
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,10 (0,08-0,21) 0,13	0,13±0,06 (0,07-0,19) 0,11	0,18±0,13 (0,11-0,22) 0,15	0,14±0,07 (0,08-0,21) 0,13	0,40	0,18	0,43	0,79
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,29 (0,09-0,21) 0,12	0,12±0,06 (0,07-0,19) 0,11	0,19±0,46 (0,11-0,23) 0,14	0,14±0,07 (0,09-0,21) 0,12	0,26	0,11	0,40	0,54
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,10 (0,11-0,22) 0,14	0,14±0,05 (0,13-0,11) 0,13	0,21±0,13 (0,12-0,23) 0,17	0,17±0,07 (0,11-0,22) 0,17	0,17	0,061	0,64	0,35
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,10 (0,11-0,22) 0,16	0,14±0,05 (0,11-0,19) 0,13	0,20±0,14 (0,13-0,23) 0,17	0,19±0,06 (0,18-0,22) 0,21	0,26	0,21	0,58	0,15
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20±0,18 (0,11-0,22) 0,17	0,13±0,05 (0,10-0,16) 0,11	0,20±0,25 (0,14-0,23) 0,18	0,20±0,07 (0,21-0,25) 0,22	0,034	***0,018***	0,68	0,064

DOSIS DE MIDAZOLAM (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,10 (0,13-0,22) 0,18	0,15±0,06 (0,11-0,21) 0,13	0,21±0,14 (0,16-0,23) 0,18	0,20±0,06 (0,17-0,25) 0,21	0,28	0,26	0,51	0,14
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,10 (0,13-0,22) 0,18	0,15±0,06 (0,11-0,21) 0,13	0,23±0,14 (0,16-0,23) 0,18	0,20±0,06 (0,17-0,25) 0,21	0,17	0,090	0,80	0,14
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,10 (0,11-0,21) 0,15	0,13±0,07 (0,07-0,21) 0,12	0,17±0,15 (0,12-0,18) 0,17	0,20±0,06 (0,12-0,23) 0,19	0,28	0,26	0,59	0,14
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,11 (0,13-0,22) 0,17	0,15±0,06 (0,13-0,21) 0,15	0,22±0,17 (0,13-0,23) 0,17	0,18±0,07 (0,11-0,25) 0,17	0,69	0,39	1,00	0,52
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,11 (0,12-0,23) 0,15	0,15±0,06 (0,13-0,21) 0,15	0,17±0,17 (0,15-0,18) 0,17	0,18±0,07 (0,11-0,25) 0,17	0,79	0,60	0,86	0,52
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,12 (0,12-0,23) 0,15	0,17±0,04 (0,15-0,21) 0,15	0,20±0,17 (0,11-0,21) 0,17	0,18±0,08 (0,11-0,26) 0,12	0,97	1,00	1,00	0,68
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,11 (0,13-0,212) 0,17	0,17±0,04 (0,14-0,21) 0,15	0,17±0,18 (0,13-0,18) 0,16	0,20±0,07 (0,15-0,27) 0,20	0,61	0,83	0,42	0,40
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,14±0,44 (0,14-0,24) 0,18	0,17±0,04 (0,14-0,21) 0,15	0,2±0,14 (0,13-0,25) 0,18	0,20±0,07 (0,15-0,27) 0,20	0,70	0,57	0,70	0,40
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20±0,11 (0,14-0,24) 0,17	0,17±0,04 (0,14-0,21) 0,15	0,17±0,19 (0,13-0,18) 0,16	0,22±0,07 (0,14-0,28) 0,23	0,53	1,00	0,44	0,27
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21±0,10 (0,15-0,24) 0,18	0,18±0,04 (0,15-0,21) 0,18	0,23±0,17 (0,13-0,24) 0,18	0,21±0,07 (0,16-0,26) 0,21	0,68	0,89	0,63	0,34
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,08 (0,13-0,24) 0,17	0,18±0,04 (0,15-0,21) 0,21	0,14±0,06 (0,13-0,15) 0,13	0,22±0,10 (0,14-0,26) 0,21	0,36	0,40	0,16	0,64
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,10 (0,10-0,23) 0,14	0,14±0,09 (0,13-0,21) 0,14	0,16±0,09 (0,10-0,17) 0,13	0,20±0,11 (0,10-0,26) 0,16	0,79	0,92	0,58	0,58
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,10 (0,13-0,22) 0,18	0,18±0,04 (0,14-0,21) 0,20	0,14±0,05 (0,10-0,17) 0,13	0,24±0,15 (0,14-0,37) 0,25	0,17	0,14	0,12	0,33
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,20±0,10 (0,13-0,22) 0,19	0,17±0,04 (0,13-0,21) 0,17	0,14±0,09 (0,07-0,20) 0,14	0,24±0,14 (0,14-0,37) 0,21	0,44	0,40	0,32	0,38
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,11 (0,10-0,22) 0,2	0,16±0,06 (0,10-0,21) 0,20	0,12±0,12 (0,03-0,20) 0,12	0,23±0,14 (0,11-0,37) 0,20	0,44	0,37	0,32	0,39
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,07 (0,10-0,21) 0,2	0,16±0,06 (0,10-0,21) 0,20	0,20±0 (0,20-0,20) 0,20	0,19±0,10 (0,12-0,30) 0,14	0,95	1,00	0,76	0,80
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,07 (0,12-0,21) 0,14	0,15±0,06 (0,10-0,21) 0,13	0,20±0 (0,20-0,20) 0,20	0,19±0,10 (0,12-0,30) 0,14	0,68	0,66	0,77	0,42
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,08 (0,10-0,21) 0,14	0,14±0,06 (0,10-0,20) 0,12	0,20±0 (0,20-0,20) 0,20	0,18± 0,10 (0,12-0,30) 0,14	0,58	0,38	0,61	0,47
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,07 (0,15-0,21) 0,19	0,17±0,08 (0,18-0,21) 0,20	0,20±0 (0,12-0,20) 0,20	0,19±0,07 (0,14-0,26) 0,17	0,95	1,00	0,62	0,93
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,07 (0,13-0,22) 0,18	0,16±0,09 (0,10-0,21) 0,19	0,20±0 (0,20-0,20) 0,20	0,19±0,08 (0,13-0,26) 0,16	0,89	0,72	0,62	0,91
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,08 (0,10-0,21) 0,14	0,16±0,06 (0,12-0,21) 0,14	0,10±0 (0,10-0,10) 0,10	0,16±0,10 (0,08-0,26) 0,14	0,77	0,38	0,61	1,00

DOSIS DE MIDAZOLAM (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,08 (0,10-0,22) 0,14	0,14±0,07 (0,09-0,22) 0,12	0,10±0 (0,10-0,10) 0,10	0,18±0,10 (0,14-0,26) 0,14	0,56	0,65	0,37	0,45
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,09 (0,10-0,24) 0,16	0,15±0,08 (0,06-0,22) 0,18		0,18±0,10 (0,14-0,26) 0,14	0,76			0,76
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,08 (0,10-0,21) 0,11	0,12±0,09 (0,06-0,22) 0,09		0,17±0,08 (0,11-0,20) 0,12	0,88			0,88
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,08 (0,11-0,22) 0,13	0,14±0,07 (0,09-0,22) 0,13		0,17±0,09 (0,11-0,20) 0,13	0,72			0,72
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13±0,06 (0,09-0,20) 0,12	0,12±0,09 (0,06-0,22) 0,09		0,14±0,04 (0,11-0,217) 0,13	0,48			0,48
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,14±0,06 (0,10-0,19) 0,12	0,12±0,07 (0,07-0,17) 0,10		0,15±0,05 (0,11-0,19) 0,15	0,47			0,47
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,09 (0,10-0,22) 0,16	0,21±0,13 (0,12-0,30) 0,21		0,15±0,07 (0,09-0,21) 0,15	0,060			0,060
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,09 (0,10-0,22) 0,11	0,21±0,13 (0,12-0,30) 0,21		0,12±0,07 (0,08-0,16) 0,10	0,16			0,16
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,14±0,08 (0,10-0,17) 0,11	0,17±0,11 (0,09-0,30) 0,12	0,16±0 (0,16-0,16) 0,16	0,11±0,06 (0,08-0,15) 0,10	0,64	0,65	0,47	0,48
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13±0,06 (0,08-0,19) 0,12	0,14±0,06 (0,09-0,20) 0,12	0,08±0 (0,08-0,08) 0,08	0,13±0,07 (0,05-0,19) 0,15	0,56	0,18	0,65	0,83
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,14±0,06 (0,09-0,19) 0,15	0,15±0,08 (0,09-0,20) 0,15	0,08±0 (0,08-0,08) 0,08	0,17±0,03 (0,15-0,19) 0,17	0,37	0,22	0,22	1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13±0,09 (0,06-0,20) 0,14	0,15±0,08 (0,09-0,20) 0,15		0,10±0,12 (0,02-0,19) 0,10	0,44			0,44
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,03 (0,09-0,20) 0,14	0,15±0,08 (0,09-0,20) 0,15		0,12 ±0,8 (0,02-0,14) 0,14	1,00			1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,04 (0,14-0,20) 0,17	0,2±0 (0,20-0,20) 0,20		0,14 ±0 (0,14-0,14) 0,14	0,32			0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,09 (0,11-0,26) 0,19	0,22±0,08 (0,13-0,27) 0,25		0,09±0 (0,09-0,09) 0,09	0,18			0,18
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,21±0,13 (0,11-0,32) 0,20	0,26±0,12 (0,13-0,37) 0,27		0,09± 0 (0,09-0,09) 0,09	0,18			0,18
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,26±0,12 (0,13-0,37) 0,27	0,26±0,12 (0,13-0,37) 0,27						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,07 (0,13-0,27) 0,17	0,19±0,07 (0,13-0,27) 0,17						
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13±0,04 (0,11-0,16) 0,14	0,15±0,02 (0,13-0,17) 0,14	0,08± 0 (0,08-0,08) 0,08		0,083	0,083		
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13±0,04 (0,11-0,16) 0,14	0,15±0,02 (0,13-0,17) 0,14	0,08 ±0 (0,08-0,08) 0,08		0,18	0,18		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,13±0,03 (0,13-0,14) 0,13	0,15±0,02 (0,13-0,17) 0,14	0,08± 0 (0,08-0,08) 0,08	0,13 ±0 (0,13-0,13) 0,13	0,26	0,18	0,32	0,35

DOSIS DE MIDAZOLAM (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,02 (0,14-0,16) 0,15	0,14±0,01 (0,13-0,15) 0,14		0,18± 0 (0,18-0,18) 0,18	0,16			0,16
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,15±0,02 (0,14-0,16) 0,15	0,14±0,01 (0,13-0,15) 0,14		0,18±0 (0,18-0,18) 0,18	0,18			0,18
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,06 (0,14-0,23) 0,16	0,18±0,08 (0,13-0,27) 0,15		0,18±0 (0,18-0,18) 0,18	0,65			0,65
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,06 (0,14-0,23) 0,16	0,18±0,08 (0,13-0,27) 0,15		0,18 ±0 (0,18-0,18) 0,18	0,65			0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,19±0,07 (0,13-0,27) 0,18	0,20±0,10 (0,13-0,27) 0,20		0,18 ± 0 (0,18-0,18) 0,18	1,00			1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,17±0,09 (0,11-0,27) 0,13	0,20±0,10 (0,13-0,27) 0,20		0,18±0 (0,11-0,11) 0,11	0,22			0,22
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,10 (0,08-0,27) 0,13	0,20±0,10 (0,13-0,27) 0,20		0,08±0 (0,08-0,08) 0,08	0,22			0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,10 (0,08-0,27) 0,13	0,20±0,10 (0,13-0,27) 0,20		0,08±0 (0,08-0,08) 0,08	0,22			0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,16±0,08 (0,11-0,21) 0,14	0,18±0,08 (0,13-0,27) 0,15		0,08±0 (0,08-0,08) 0,08	0,18			0,18
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,18±0,02 (0,17-0,20) 0,18	0,18±0,02 (0,17-0,20) 0,18						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,24±0,05 (0,20-0,27) 0,24	0,24±0,05 (0,20-0,27) 0,24						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,27±0 (0,27-0,27) 0,27	0,27±0 (0,27-0,27) 0,27						
DÍA 25	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,27±0 (0,27-0,27) 0,27	0,27±0 (0,27-0,27) 0,27						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,27±0 (0,27-0,27) 0,27	0,27± 0 (0,27-0,27) 0,27						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,27± 0 (0,27-0,27) 0,27	0,27± 0 (0,27-0,27) 0,27						

Anexo 16.2. Dosis horaria de propofol en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).

DOSIS DE PROPOFOL (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,06±1,78 (1,33-2,66) 2,00	2,07±0,83 (1,25-2,52) 2,21	2,13±0,98 (1,40-2,88) 2,00	2,05±1,02 (1,33-2,60) 1,86	0,84	0,86	0,52	0,72
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,08±0,93 (1,25-2,55) 1,90	2,00±0,94 (1,34-2,34) 2,17	2,00±5,25 (1,41-2,60) 1,60	2,00 ±1,00 (1,33-2,60) 1,75	0,98	0,97	0,76	0,97
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,28±3,07 (1,25-2,33) 1,81	1,81±0,81 (1,21-2,50) 1,77	1,87±0,29 (1,1mg8-2,28) 1,81	1,92±0,78 (1,30-2,28) 1,84	0,85	0,95	0,69	0,57
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,87±0,82 (1,25-2,40) 2,00	1,73±0,90 (1,11-2,30) 1,52	2,15±0,40 (1,25-2,46) 2,00	1,99±0,76 (1,30-2,40) 2,00	0,29	0,23	0,79	0,13
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,96±0,89 (1,25-2,50) 2,00	1,88±0,97 (1,11-2,50) 2,00	1,96±0,83 (1,50-2,40) 2,00	2,03±0,89 (1,30-2,50) 2,00	0,83	0,73	0,96	0,50
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,87± 0,98 (1,19-2,50) 1,64	2,04±1,14 (1,25-2,50) 1,83	1,83±0,89 (1,14-2,40) 1,80	1,79±0,93 (1,16-2,50) 1,55	0,81	0,67	0,82	0,54
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,92±0,96 (1,20-2,50) 1,80	2,05±1,07 (1,25-2,70) 1,95	1,76±0,88 (1,17-2,13) 1,54	1,94±0,93 (1,42-2,55) 1,87	0,63	0,41	0,40	0,93
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,96±0,96 (1,42-2,66) 1,77	2,13±1,11 (1,13-3,00) 1,95	1,82±0,89 (1,17-2,50) 1,71	1,94±0,89 (1,42-2,60) 1,79	0,74	0,43	0,70	0,67
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,92±0,92 (1,22-2,60) 1,66	1,88±0,93 (1,22-2,60) 1,66	1,89±0,92 (1,25-2,50) 1,71	1,98±0,94 (1,33-2,60) 1,90	0,80	0,84	0,60	0,56
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,05±0,89 (1,36-2,81) 1,95	1,81±0,86 (1,11-2,50) 1,50	2,00±0,90 (1,44-2,50) 1,77	2,24±0,89 (1,66-2,85) 2,50	0,19	0,35	0,28	0,089
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,08±0,91 (1,33-2,73) 2,00	1,87±0,81 (1,25-2,50) 1,66	1,92±0,99 (1,26-2,50) 1,75	2,35±0,86 (1,79-2,92) 2,17	0,16	0,79	0,16	0,074
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,29±1,97 (1,40-2,83) 2,00	2,70±0,32 (1,29-2,95) 1,85	2,04±1,00 (1,26-2,85) 1,75	2,21±0,85 (1,60-2,80) 2,20	0,71	0,89	0,46	0,53
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,11±0,98 (1,33-2,83) 1,90	2,09±1,01 (1,33-2,77) 2,00	1,89±0,90 (1,25-2,50) 1,55	2,27±0,09 (1,60-2,83) 2,00	0,38	0,58	0,16	0,49
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,22±0,92 (1,42-2,85) 2,00	2,28±0,70 (1,80-2,90) 2,30	2,01±1,80 (1,25-2,85) 1,71	2,32±1,14 (1,46-2,85) 1,95	0,52	0,30	0,43	0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,00±0,92 (1,33-2,50) 1,90	2,01±0,79 (1,29-2,50) 2,23	2,15±0,81 (1,66-2,50) 2,35	1,88±1,08 (1,14-2,44) 1,66	0,25	0,67	0,10	0,31
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,00±0,80 (1,25-2,50) 1,90	1,90±0,78 (1,25-2,50) 1,68	2,02±1,07 (1,17-2,60) 2,08	2,18±0,85 (1,42-2,30) 1,88	1,00	0,87	0,95	0,98
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,00±0,86 (1,25-2,50) 2,00	1,86±0,72 (1,25-2,50) 1,84	1,89±0,91 (1,11-2,366) 2,15	2,21±0,93 (1,59-2,58) 2,04	0,56	0,83	0,46	0,29
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,79±0,79 (1,25-2,25) 1,60	1,79±0,69 (1,25-2,22) 1,64	1,63±0,77 (1,25-1,88) 1,42	1,93±0,88 (1,17-2,50) 1,70	0,53	0,42	0,30	0,68

DOSIS DE PROPOFOL (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,95±0,87 (1,30-2,50) 1,86	2,19±0,81 (1,60-2,85) 2,10	1,87±0,99 (1,17-2,50) 1,75	1,85±0,81 (1,11-2,29) 1,80	0,35	0,22	0,89	0,19
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,89±0,76 (1,33-2,33) 1,88	2,15±0,80 (1,47-2,67) 2,05	1,51±0,66 (1,17-2,00) 1,29	1,87±0,72 (1,71-2,22) 1,88	0,12	*0,030*	0,22	0,36
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,83±0,79 (1,20-2,29) 1,80	2,05±0,96 (1,33-2,50) 2,00	1,56±0,49 (1,25-2,00) 1,33	1,83±0,75 (1,20-2,28) 1,86	0,26	0,12	0,28	0,48
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,84±0,79 (1,17-2,46) 1,66	1,98±0,95 (1,22-2,55) 1,83	1,64±0,65 (1,21-2,00) 1,33	1,83±0,70 (1,17-2,28) 2,00	0,65	0,34	0,53	0,87
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,75±0,69 (1,17-2,22) 1,63	2,12±0,80 (1,60-2,85) 2,30	1,40±0,28 (1,21-1,52) 1,33	1,65±0,66 (1,14-2,22) 1,83	0,12	*0,050*	0,42	0,18
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,88±0,86 (1,17-2,50) 1,90	1,96±0,91 (1,05-2,50) 2,22	1,92±0,58 (1,66-2,22) 2,00	1,80±1,00 (1,14-2,66) 1,33	0,63	0,64	0,36	0,50
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,16±0,70 (1,80-2,50) 2,15	2,06±0,81 (1,71-2,50) 2,10	1,98±0,47 (1,83-2,26) 2,08	2,33±0,70 (1,86-2,93) 2,45	0,43	0,77	0,26	0,31
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,29±0,79 (1,17-2,66) 2,22	2,00±0,81 (1,25-2,50) 2,00	2,34±0,51 (2,15-2,50) 2,26	2,48±0,85 (1,88-3,00) 2,60	0,41	0,45	0,79	0,18
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,22±0,94 (1,60-2,66) 2,15	1,86±0,74 (1,25-2,30) 2,10	2,11±0,71 (1,34-2,34) 1,34	2,53±1,06 (1,88-3,30) 2,50	0,24	0,63	0,44	0,093
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,14±1,00 (1,25-2,50) 2,00	1,84±0,64 (1,25-2,25) 1,90	1,98±0,86 (1,42-2,50) 1,66	2,43±1,23 (1,40-3,25) 2,23	0,49	0,77	0,48	0,26
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,24±1,00 (1,42-,300) 2,05	1,81±0,66 (1,25-2,22) 1,80	2,26±0,80 (1,66-3,00) 2,00	2,57±1,20 (1,60-3,00) 2,42	0,24	0,36	0,85	0,089
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,18±1,72 (1,25-2,38) 1,84	2,28±0,43 (1,21-2,31) 1,79	2,20±0,76 (1,66-3,00) 2,04	2,08±1,09 (1,20-3,00) 1,65	0,71	0,42	0,51	0,84
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,21±2,04 (1,14-2,33) 1,66	2,00±0,30 (1,17-2,30) 1,50	1,56±0,87 (0,99-2,14) 1,83	2,21±1,35 (0,98-3,40) 2,00	0,90	0,91	0,47	0,98
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,18±1,00 (1,17-3,20) 2,10	1,75±0,79 (1,11-2,21) 1,63	2,49±0,63 (2,300-3,20) 2,28	2,49±1,21 (1,51-3,52) 2,56	0,33	0,22	1,00	0,21
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,01±1,01 (1,17-2,66) 1,88	1,73±0,90 (1,00-2,10) 1,77	2,57±1,25 (1,71-4,00) 2,00	2,10±1,06 (1,47-3,00) 1,79	0,49	0,27	0,41	0,50
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,10±1,01 (1,29-2,75) 1,94	1,66±0,82 (1,06-2,30) 1,51	2,18 ±1,02 (1,60-4,00) 2,00	2,31±0,63 (1,66-2,85) 2,00	0,43	0,26	0,79	0,28
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,18±0,72 (1,17-2,55) 2,19	1,86±0,81 (1,17-2,50) 1,76	2,00±0 (2,00-2,00) 2,00	2,42±0,64 (2,00-2,60) 2,28	0,41	1,00	0,48	0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,90±0,81 (1,32-2,10) 1,67	1,82±0,64 (1,25-2,10) 1,67	1,89±0,20 (1,66-2,00) 2,00	1,96±1,02 (1,17-3,00) 1,64	0,96	0,91	0,70	0,96
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,81±0,71 (1,17-2,13) 1,78	1,58±0,47 (1,17-2,10) 1,54	1,89±0,20 (1,66-2,00) 2,00	1,94±0,92 (1,11-2,57) 1,90	0,75	0,52	0,93	0,52
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,07±0,83 (1,43-2,50) 2,00	1,47±0,43 (1,17-1,66) 1,43	2,00±0 (2,00-2,00) 2,00	2,59±0,91 (2,22-3,00) 2,54	0,054	0,24	0,18	*0,028*
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,03±1,01 (1,20-2,39) 1,95	1,90±0,09 (1,75-2,10) 1,95	2,19±0,97 (1,20-3,14) 2,22	1,84±1,17 (0,88-2,50) 1,33	0,78	0,60	0,65	0,57

DOSIS DE PROPOFOL (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,00±0,98 (1,30-2,25) 2,05	1,46±0,58 (1,15-2,10) 1,41	2,32±0,77 (1,60-3,14) 2,22	2,48±1,22 (2,00-3,70) 2,25	0,094	0,086	0,70	0,063
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,39±0,97 (1,75-2,80) 2,22	2,08±0,52 (1,71-2,45) 1,93	2,25±0,04 (2,22-2,28) 2,25	2,90±1,65 (1,00-4,00) 3,70	0,61	0,35	0,56	0,48
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,21±0,97 (1,53-2,93) 2,22	1,95±0,99 (1,17-3,00) 2,00	2,54±0,45 (2,22-2,86) 2,54	2,43±1,23 (1,61-3,25) 2,36	0,71	0,50	0,81	0,52
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,91±0,93 (1,25-2,50) 1,68	1,63±0,79 (0,84-2,13) 1,50	2,53±0,47 (2,20-2,86) 2,53	2,06±1,22 (1,25-2,50) 1,55	0,37	0,14	0,44	0,57
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,83±0,76 (1,11-2,50) 1,90	1,79±0,72 (1,12-2,45) 1,65	2,54±0,45 (2,22-2,86) 2,54	1,57±0,65 (1,11-2,00) 1,25	0,35	0,35	0,12	0,81
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,82±0,95 (1,21-2,54) 1,73	1,90±0,65 (1,09-2,55) 1,67	1,95±0,88 (1,11-2,86) 1,88	2,16±1,09 (1,60-2,23) 1,75	0,85	0,84	0,88	0,56
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,35±1,24 (1,48-3,00) 1,88	1,83±0,90 (1,00-2,50) 1,64	1,95±0,88 (1,11-2,86) 1,88	3,11±1,49 (1,75-4,00) 3,30	0,25	0,65	0,30	0,12
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,54±0,79 (1,88-3,00) 2,50	2,14±0,74 (1,53-2,75) 2,07	2,37±0,69 (1,88-2,86) 2,37	3,03±0,77 (2,42-3,65) 2,90	0,36	0,64	0,35	0,19
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,08±0,96 (1,33-2,50) 1,95	1,99±0,64 (1,33-2,50) 1,90	1,71±1,01 (0,94-2,86) 1,33	2,37±1,30 (1,33-2,50) 2,17	0,74	0,49	0,52	0,77
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,89±1,19 (1,02-2,50) 1,61	1,83±0,99 (1,25-2,50) 1,90	1,42±0,54 (0,94-2,00) 1,33	2,33±1,79 (1,01-3,65) 1,81	0,90	0,65	0,72	0,90
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,20±1,22 (1,25-2,50) 2,00	2,17±0,76 (1,57-2,75) 2,20	1,47±0,75 (0,94-2,00) 1,47	2,73±1,96 (0,90-4,80) 2,50	0,68	0,35	0,56	0,86
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,35±1,07 (1,30-3,00) 2,22	2,41±0,91 (1,30-3,00) 2,50	2,09±1,20 (0,94-3,33) 2,00	2,42±1,42 (1,80-2,50) 1,90	0,81	0,57	0,88	0,63
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	3,78±1,22 (2,22-4,00) 2,50	2,18±0,75 (2,22-3,00) 2,67	3,17±1,18 (2,33-4,00) 3,17	2,73±1,96 (0,90-4,80) 2,50	0,94	0,74	1,00	0,70
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,24±1,33 (1,75-3,50) 2,88	2,44±0,96 (1,93-2,95) 2,88	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00	2,73±1,96 (0,90-4,80) 2,50	0,55	0,16	0,65	0,72
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,49±1,16 (1,11-4,00) 2,60	2,52±0,62 (2,10-3,00) 2,30	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00	2,15±1,66 (0,90-2,50) 1,90	0,31	0,13	0,38	0,37
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,20±1,04 (1,06-2,35) 1,75	1,80 ±0,40 (1,06-2,11) 1,45	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00	1,75±1,09 (0,96-2,55) 1,57	0,45	0,32	0,16	1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,64±1,30 (1,37-0,50) 3,20	2,00±1,30 (1,14-3,50) 1,37	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00	3,20±0 (3,20-3,20) 3,20	0,34	0,18	0,32	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,4±1,60 (1,11-4,00) 2,60	2,10±1,30 (1,15-4,00) 1,17	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00	2,10±1,13 (1,11-2,67) 2,60	0,57	0,77	0,14	0,75
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,16±1,22 (1,20-3,73) 2,00	1,37±0,84 (0,80-1,94) 1,25	3,00±1,41 (2,00-4,00) 3,00	2,66±1,26 (1,20-3,40) 3,37	0,21	0,16	0,56	0,16
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,28±1,42 (1,14-3,73) 2,00	0,95±0,42 (0,47-1,25) 1,14	3,00±1,41 (2,00-4,00) 3,00	3,56±0,23 (3,40-3,73) 3,56	0,11	0,083	1,00	0,083
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,22±2,00 (0,71-3,73) 1,25	1,07±0,94 (0,92-1,21) 1,15	3,00±1,41 (2,00-4,00) 3,00	2,83±2,02 (0,66-3,73) 2,50	0,37	0,064	0,70	0,62

DOSIS DE PROPOFOL (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,36±0,78 (0,14-0,16) 0,15	0,95±0,42 (0,47-1,25) 1,14	2,00±0 (2,00-2,00) 2,00	1,55±1,06 (0,57-2,67) 1,42	0,32	0,18	0,65	0,28
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,87±0,92 (1,42-2,50) 2,30	1,76±1,12 (0,47-2,50) 2,30		2,04±0,88 (1,42-2,67) 2,04	0,56			0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,70±0,90 (1,11-2,50) 1,73	1,61±0,96 (0,82-2,40) 1,73		1,89±1,10 (1,11-2,67) 1,89	0,64			0,64
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,65±0,94 (0,91-2,40) 1,82	1,76±1,12 (0,47-2,50) 2,30		1,34±0 (1,34-1,34) 1,34	0,56			0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,05±0,62 (1,34-2,50) 2,30	2,40±0,14 (2,30-2,50) 2,40		1,34±0 (1,34-1,34) 1,34	0,22			0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,81±0,65 (1,17-2,30) 2,00	1,99±0,72 (1,17-2,50) 2,30	2,00±0 (2,00-2,00) 2,00	1,34±0 (1,07-1,07) 1,07	0,34	0,65	0,32	0,18
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,01±0,46 (1,70-2,31) 2,06	1,95±0,78 (1,40-2,50) 1,95	2,00±0 (2,00-2,00) 2,00	2,13±0 (2,13-2,13) 2,13	0,86	1,00	0,32	1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,09±0,93 (1,14-3,00) 2,13	2,07±1,32 (1,14-3,00) 2,07		2,13±0 (2,13-2,13) 2,13	1,00			1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,66±1,18 (1,00-1,70) 1,19	2,29±1,50 (1,17-4,00) 1,70		1,03±0,16 (0,88-1,20) 1,00	0,13			0,13
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,07±1,69 (0,88-4,00) 1,33	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00		1,10±0,32 (0,88-1,33) 1,10	1,00			1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,67±1,89 (1,33-4,00) 2,67	4,00± 0 (4,00-4,00) 4,00		1,33±0 (1,33-1,33) 1,33	0,32			0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,67±1,89 (1,33-4,00) 2,67	4,00±0 (4,00-4,00) 4,00		1,33±0 (1,33-1,33) 1,33	0,32			0,32
DÍA 25	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,03±0,19 (0,90-1,17) 1,03	1,17±0 (1,17-1,17) 1,17		0,90±0 (0,90-0,90) 0,90	0,32			0,32
DÍA 26	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,11 (0,75-0,90) 0,82	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75		0,90 ±0 (0,90-0,90) 0,90	0,32			0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,97±0,21 (0,75-1,17) 1,00	0,96±0,30 (0,75-1,17) 0,96		1,00±0 (1,00-1,00) 1,00	1,00			1,00
DÍA 27	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	2,80±0 (2,80-2,80) 2,80			2,80±0 (2,80-2,80) 2,80				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75						

DOSIS DE PROPOFOL (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	**Basal**	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,17±0,23 (1,00-1,33) 1,17	1,00 ±0 (1,00-1,00) 1,00		1,33±0 (1,33-1,33) 1,33	0,32			0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,33±0 (1,33-1,33) 1,33			1,33± 0 (1,33-1,33) 1,33				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,67±0 (0,67-0,67) 0,67			0,67± 0 (0,67-0,67) ,67				

Anexo 16.3. Dosis horaria de clonidina en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).

DOSIS DE CLONIDINA (mg/día)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,56± 0,20 (0,42-0,70) 0,56	0,70±0 (0,70-0,70) 0,70		0,42±0 (0,42-0,42) 0,42	*0,32*			*0,32*
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,67±0,04 (0,64-0,70) 0,67	0,70±0 (0,70-0,70) 0,70		0,64±0 (0,64-0,64) 0,64	0,32			0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,4±0,17 (0,35-0,60) 0,42	0,65±0,07 (0,60-0,70) 0,65	0,39±0,05 (0,35-0,42) 0,39	0,30±0 (0,30-0,30) 0,30	0,17	0,12	0,22	0,22
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,65±0,27 (0,52-0,90) 0,60	0,92±0,02 (0,90-0,93) 0,92	0,56±0,06 (0,52-0,60) 0,56	0,30±0 (0,30-0,30) 0,30	*0,17*	*0,12*	*0,22*	*0,22*
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,65± 0,27 (0,52-0,90) 0,60	0,92±0,02 (0,90-0,93) 0,92	0,56±0,06 (0,52-0,60) 0,56	0,30±0 (0,30-0,30) 0,30	0,17	0,12	0,22	0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,29 (0,35-0,60) 0,42	0,92±0,02 (0,90-0,93) 0,92	0,73±0,29 (0,52-0,93) 0,73	0,30±0 (0,30-0,30) 0,30	0,33	0,68	0,22	0,22
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,54±0,38 (0,30-0,98) 0,35		0,67±0,45 (0,35-0,98) 0,67	0,3±0 (0,30-0,30) 0,30	0,22		0,22	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,54±0,38 (0,30-0,98) 0,35		0,67±0,45 (0,35-0,98) 0,67	0,3±0 (0,30-0,30) 0,30	0,22		0,22	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,48±0,33 (0,21-0,64) 0,35		0,51±0,41 (0,21-0,98) 0,35	0,42±0,30 (0,21-0,64) 0,42	0,77		0,77	
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,18±0,88 (0,54-2,00) 1,00		1,18±0,75 (0,54-2,00) 1,00	1,19±1,40 (0,20-2,18) 1,19	1,00		1,00	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,77±0,70 (0,42-0,64) 0,52		0,44±0,10 (0,35-0,54) 0,42	1,11±0,93 (0,50-2,18) 0,64	0,13		0,13	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,78±0,71 (0,39-1,18) 0,43	0,85±0 (0,85-0,85) 0,85	0,40±0,05 (0,35-0,44) 0,42	1,05±0,96 (0,27-1,84) 0,96	0,61	0,18	0,59	1,00
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,59±0,62 (0,23-0,96) 0,39		0,39±0,05 (0,35-0,42) 0,39	0,81±0,98 (0,11-1,50) 0,81	1,00		1,00	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,76±0,64 (0,35-1,50) 0,42		0,39±0,05 (0,35-0,42) 0,39	1,50±0 (1,50-1,50) 1,50	0,22		0,22	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,83±070 (0,37-1,50) 0,42		0,38±0,04 (0,35-0,42) 0,37	1,28±0,77 (0,42-1,92) 1,50	0,077		0,077	
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,73±0,52 (0,38-1,28) 0,47		0,36±0,07 (0,28-0,42) 0,38	1,10±0,51 (0,53-1,50) 1,28	***0,05***		***0,05***	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,73±0,52 (0,38-1,28) 0,47		0,36±0,07 (0,28-0,42) 0,38	1,10±0,51 (0,53-1,50) 1,28	***0,050***		***0,050***	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,37 (0,38-1,02) 0,78		0,50±0,31 (0,28-0,85) 0,38	0,99±0,27 (0,71-1,25) 1,02	0,13		0,13	

DOSIS DE CLONIDINA (mg/día)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,77±0,46 (0,38-1,07) 0,71		0,58±0,43 (0,28-1,07) 0,38	0,91±0,48 (0,54-1,29) 0,89	0,28		0,28	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,60±0,47 (0,35-0,71) 0,38		0,33±0,07 (0,28-0,38) 0,33	0,73±0,54 (0,36-1,10) 0,54	0,24		0,24	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,52±0,40 (0,19-0,71) 0,38		0,22±0,22 (0,07-0,38) 0,22	0,64±0,41 (0,35-0,71) 0,70	0,25		0,25	
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,60± 0,57 (0,13-1,07) 0,55		0,07 ±0 (0,07-0,07) 0,07	0,78±0,54 (0,19-1,25) 0,90	0,18		0,18	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,52±0,51 (0,15-0,89) 0,36		0,10±0 (0,10-0,10) 0,10	0,65±0,53 (0,19-1,23) 0,54	0,18		0,18	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,49 (0,37-1,00) 0,73	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56	0,10±0 (0,20-0,10) 0,10	1,07±0,40 (0,72-1,50) 1,00	0,21	0,22	0,18	0,25
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,78±0,54 (0,44-1,13) 0,72	0,46±0,40 (0,18-0,75) 0,46		1,10±0,57 (0,70-1,50) 1,10	0,44			0,44
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,98±0,45 (0,70-1,50) 0,75	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75		1,10±0,57 (0,70-1,50) 1,10	1,00			1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,43 (0,40-0,92) 0,63	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75		0,69±0,55 (0,38-,1,00) 0,45	0,48			0,48
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,45 (0,46-0,75) 0,50	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75	0,46±0 (0,46-0,46) 0,46	0,80±0,61 (0,40-1,50) 0,50	0,67	0,32	0,65	0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,45 (0,46-0,75) 0,50	0,75±0 (0,75-0,75) 0,75	0,46±0 (0,46-0,46) 0,46	0,80±0,61 (0,40-1,50) 0,50	0,67	0,32	0,65	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,45 (0,40-0,75) 0,49	0,61±0,19 (0,48-0,75) 0,61	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	0,80±0,61 (0,40-1,50) 0,50	0,34	0,22	0,18	1,00
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,46 (0,46-0,75) 0,50	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	0,56			0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,46 (0,46-0,75) 0,50	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	0,56			0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,43 (0,48-1,17) 0,63	0,80±0,35 (0,48-1,17) 0,75		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	0,83			0,83
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,44 (0,48-0,75) 0,50	0,61±0,19 (0,48-0,75) 0,61		0,82±0,59 (0,46-1,50) 0,50	1,00			1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,53 (0,37-0113) 0,56	0,56±0,27 (0,37-0,75) 0,56		0,94±0,80 (0,37-1,50) 0,94	0,68			0,68
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,68±0,31 (0,37-0,93) 0,75	0,65±0,40 (0,37-0,93) 0,65		0,69±0,34 (0,33-1,00) 0,75	1,00			1,00
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,71±0,60 (0,16-0,93) 0,90	0,48±0,63 (0,04-0,93) 0,48		0,85±0,67 (0,16-1,50) 0,90	0,56			0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,91±0,49 (0,60-1,22) 0,92	0,61±0,45 (0,30-0,93) 0,61		1,20±0,42 (0,90-1,50) 1,20	0,44			0,44
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,91±0,49 (0,56-1,25) 0,93	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56		1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,083			0,083

DOSIS DE CLONIDINA (mg/día)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,50 (0,33-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,33±0 (0,33-0,33) 0,33	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,17	0,65	0,22	0,083
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,79±0,52 (0,30-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,12	0,18	0,22	0,083
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,79±0,52 (0,30-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,12	0,18	0,22	0,083
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,80±0,52 (0,30-1,25) 0,75	0,60±0,32 (0,30-0,93) 0,56	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,12	0,18	0,22	0,083
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,93±0,49 (0,74-1,25) 0,93	0,80±0,13 (0,74-0,93) 0,83	0,23±0 (0,23-0,23) 0,23	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,17	0,22	0,22	0,12
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,95±0,41 (0,74-1,25) 0,76	0,75±0,01 (0,74-0,76) 0,75	0,50±0 (0,50-0,50) 0,50	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,17	0,22	0,22	0,12
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,00±0,45 (0,63-1,38) 1,00	0,76±0 (0,76-0,76) 0,76	0,50±0 (0,50-0,50) 0,50	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,26	0,32	0,22	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,86±0,62 (0,34-1,38) 0,88	0,76±0 (0,19-0,19) 0,19	0,50±0 (0,50-0,50) 0,50	1,38±0,18 (1,25-1,50) 1,38	0,26	0,32	0,22	0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,55±0,49 (0,22-0,88) 0,38	0,76±0 (0,19-0,19) 0,19	0,50±0 (0,52-0,90) 0,60	0,75±0,71 (0,25-1,25) 0,75	0,41	0,32	1,00	0,22
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,00±0,43 (0,50-1,25) 1,25		0,5±0 (0,50-0,50) 0,50	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25	0,16		0,16	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,00±0,43 (0,50-1,25) 1,25		0,5±0 (0,50-0,50) 0,50	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25	0,16		0,16	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25			1,25±0 (1,25-1,25) 1,25				
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25			1,25±0 (1,25-1,25) 1,25				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25			1,25±0 (1,25-1,25) 1,25				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25			1,25±0 (1,25-1,25) 1,25				
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25			1,25±0 (1,25-1,25) 1,25				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,25±0 (1,25-1,25) 1,25			1,25±0 (1,25-1,25) 1,25				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				

DOSIS DE CLONIDINA (mg/día)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81			0,81±0,62 (0,37-1,25) 0,81				
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,75 (0,19-1,25) 0,72			0,72 ±0,75 (0,19-1,25) 0,72				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,75 (0,19-1,25) 0,72			0,72±0,75 (0,19-1,25) 0,72				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,75 (0,19-1,25) 0,72			0,72± 0,75 (0,19-1,25) 0,72				
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,72±0,75 (0,19-1,25) 0,72			0,72±0,75 (0,19-1,25) 0,72				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,59±0,57 (0,19-1,00) 0,59			0,59±0,57 (0,19-1,00) 0,59				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,22±0,04 (0,19-0,25) 0,22			0,22±0,04 (0,19-0,25) 0,22				
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,25±0 (0,25-0,25) 0,25			0,25±0 (0,25-0,25) 0,25				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								

Anexo 16.4. Dosis horaria de dexmedetomidina en perfusión continua durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).

DOSIS DE DEXMEDETOMIDINA (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,57±0,24 (0,43-0,66) 0,57	0,43±0 (0,43-0,43) 0,43	0,60±0,31 (0,43-0,80) 0,57	0,56±0,15 (0,45-0,66) 0,56	0,60	0,47	1,00	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,56± 0,32 (0,33-0,78) 0,53	0,46±0,05 (0,43-0,50) 0,46	0,59±0,36 (0,37-0,80) 0,57	0,61±0,55 (0,22-1,00) 0,61	0,78	0,35	1,00	1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,38 (0,45-1,02) 0,57	0,59±0,13 (0,50-0,74) 0,53	0,83±0,44 (0,56-1,35) 0,66	0,73±0,43 (0,34-1,02) 0,66	0,73	0,36	0,63	1,00
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,83±0,37 (0,53-1,14) 0,80	0,69±0,21 (0,52-0,87) 0,69	0,87±0,36 (0,57-1,33) 0,80	0,91±0,54 (0,48-1,33) 0,91	0,81	0,57	1,00	0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,78±0,47 (0,42-1,23) 0,64	0,51±0,16 (0,50-0,57) 0,53	0,96±0,49 (0,57-1,40) 0,86	0,79±0,64 (0,26-1,32) 0,74	0,28	0,074	0,57	0,81
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,36 (0,37-0,80) 0,57	0,42±0,24 (0,17-0,68) 0,37	0,71±0,35 (0,43-0,86) 0,57	0,79±0,41 (0,40-1,14) 0,75	0,12	0,081	0,79	0,073
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,37 (0,40-0,80) 0,57	0,53±0,38 (0,25-0,75) 0,47	0,54±0,21 (0,40-0,80) 0,43	0,99±0,41 (0,66-1,32) 0,94	0,15	0,67	0,058	0,13
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,60±0,38 (0,35-0,80) 0,43	0,53±0,34 (0,25-0,75) 0,52	0,44±0,19 (0,38-0,43) 0,42	0,86±0,51 (0,47-0,70) 1,00	0,36	1,00	0,23	0,20
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,38 (0,22-0,80) 0,52	0,56±0,30 (0,17-0,70) 0,60	0,35±0,24 (0,14-0,44) 0,29	0,83±0,42 (0,53-1,15) 0,77	0,11	0,48	*0,028*	0,27
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,62±0,60 (0,38-0,80) 0,59	0,62±0,13 (0,47-0,70) 0,68	0,62±0,20 (0,44-0,80) 0,53	0,65±0,48 (0,28-0,85) 0,52	0,90	0,88	0,86	0,61
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,45 (0,47-0,80) 0,66	0,62±0,13 (0,47-0,70) 0,68	0,46±0,23 (0,29-0,61) 0,33	1,12±0,50 (0,66-1,50) 1,15	0,11	0,30	*0,047*	0,30
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,66±0,35 (0,35-1,00) 0,66	0,54±0,31 (0,26-0,71) 0,51	0,52±0,23 (0,27-0,66) 0,56	0,90±0,38 (0,53-1,14) 1,03	0,13	0,87	0,084	0,086
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,60±0,34 (0,27-0,71) 0,55	0,48±0,32 (0,26-0,71) 0,48	0,50±0,17 (0,39-0,61) 0,53	0,76±0,48 (0,36-1,15) 0,78	0,82	1,00	0,56	0,64
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,59±0,34 (0,32-0,71) 0,53	0,52±0,28 (0,32-0,71) 0,52	0,50±0,17 (0,39-0,61) 0,53	0,72±0,50 (0,30-1,14) 0,72	0,90	0,64	0,77	0,64
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,68±0,23 (0,51-0,85) 0,71	0,74±0,26 (0,71-0,85) 0,84	0,63±0,29 (0,35-0,86) 0,65	0,67±0,15 (0,57-0,80) 0,63	0,68	0,58	0,63	0,36
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,77±0,32 (0,57-1,05) 0,79	0,87±0,49 (0,32-1,25) 1,05	0,79±0,28 (0,75-1,00) 0,79	0,68±0,30 (0,57-0,80) 0,66	0,71	0,65	0,60	0,46
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,78±0,37 (0,46-1,08) 0,76	0,87±0,49 (0,32-1,25) 1,05	0,85±0,39 (0,50-1,08) 0,90	0,63±0,31 (0,46-0,72) 0,57	0,61	1,00	0,36	0,46
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,68±0,34 (0,35-0,95) 0,61	0,78±0,50 (0,26-1,25) 0,84	0,79±0,33 (0,50-1,10) 0,75	0,46±0,19 (0,28-0,60) 0,57	0,23	1,00	0,088	0,30

DOSIS DE DEXMEDETOMIDINA (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,39 (0,40-1,12) 0,65	0,76±0,70 (0,26-1,25) 0,76	0,73±0,41 (0,30-1,10) 0,57	0,81±0,28 (0,64-1,14) 0,66	0,81	0,88	0,43	1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,74±0,37 (0,48-1,10) 0,64	0,26±0 (0,26-0,26) 0,26	0,82±0,38 (0,57-1,10) 0,84	0,76±0,34 (0,48-1,14) 0,66	0,29	0,13	1,00	0,18
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,48 (0,47-1,05) 0,70	0,70±0,06 (0,66-0,74) 0,70	0,98±0,63 (0,46-1,25) 0,91	0,64±0,28 (0,41-0,88) 0,67	0,77	1,00	0,39	1,00
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,27 (0,42-0,88) 0,58	0,49±0,24 (0,32-0,66) 0,49	0,63±0,37 (0,34-1,05) 0,50	0,75±0,23 (0,49-0,91) 0,85	0,57	0,56	0,83	0,25
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,64±0,25 (0,42-0,86) 0,68	0,57±0,44 (0,26-0,88) 0,57	0,56±0,21 (0,34-0,75) 0,60	0,75±0,23 (0,49-0,91) 0,85	0,57	1,00	0,28	0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,77±0,30 (0,57-0,89) 0,84	0,66±0,35 (0,26-0,88) 0,84	0,76±0,39 (0,48-1,02) 0,66	0,85±0,20 (0,72-0,99) 0,87	0,52	1,00	0,39	0,29
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,30 (0,45-1,05) 0,88	0,97±0,12 (0,88-1,05) 0,97	0,38±0,10 (0,31-0,45) 0,38	0,86±0,24 (0,72-0,99) 0,89	0,15	0,12	0,083	1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,73±0,39 (0,44-1,05) 0,60	0,97±0,12 (0,88-1,05) 0,97	0,38±0,10 (0,31-0,45) 0,38	0,80±0,50 (0,44-1,37) 0,60	0,25	0,12	0,25	0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,84±0,21 (0,60-1,05) 0,86	1,08±0,04 (1,05-1,10) 1,08	0,88±0,003 (0,86-0,90) 0,88	0,66±0,17 (0,53-0,85) 0,60	0,069	0,12	0,083	0,083
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,87±0,29 (0,60-1,17) 0,86	1,19±0,02 (1,17-1,20) 1,19	0,86±0 (0,86-0,86) 0,86	0,71±0,26 (0,54-0,88) 0,64	0,13	0,22	0,48	0,064
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,26 (0,60-1,08) 0,84	1,02±0,25 (0,84-1,20) 1,02	0,86±0 (0,86-0,86) 0,86	0,71±0,26 (0,44-0,88) 0,64	0,36	1,00	0,48	0,16
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,86±0,28 (0,59-1,07) 0,94	1,10±0,14 (1,00-1,20) 1,10	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57	0,82±0,28 (0,62-0,97) 0,90	0,19	0,22	0,38	0,12
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,87±0,35 (0,57-1,20) 0,97	1,17±0,23 (1,00-1,33) 1,17	0,56±0,31 (0,33-0,57) 0,57	0,96±0,25 (0,71-1,20) 0,97	0,11	0,12	0,083	0,25
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,85±0,38 (0,53-1,15) 0,95	1,24±0,13 (1,15-1,33) 1,24	0,45±0,17 (0,33-0,57) 0,45	0,87±0,30 (0,53-1,12) 0,95	0,11	0,12	0,25	0,083
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,75±0,37 (0,45-0,97) 0,92	0,97±0,05 (0,93-1,00) 0,97	0,70±0,45 (0,33-1,20) 0,57	0,66±0,46 (0,13-0,95) 0,90	0,57	0,56	0,83	0,25
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,88±0,37 (0,57-1,20) 0,93	0,81±0,16 (0,70-0,93) 0,81	0,70±0,45 (0,33-1,20) 0,57	1,22±0,23 (1,06-1,38) 1,22	0,29	0,56	0,25	0,12
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,90±0,36 (0,57-1,17) 1,00	0,99±0,19 (0,80-1,17) 1,00	0,75±0,54 (0,33-1,36) 0,57	1,006±0 (1,06-1,06) 1,06	0,75	0,51	0,65	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,01±0,39 (0,72-1,31) 1,16	1,25±0,15 (1,11-1,40) 1,25	0,75±0,54 (0,33-1,36) 0,57	1,04±0,23 (0,88-1,20) 1,04	0,39	0,28	0,56	0,25
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,97±0,45 (0,53-1,38) 1,06	1,17±0,21 (1,00-1,40) 1,11	0,70±0,58 (0,33-1,36) 0,40	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,41	0,28	0,25	1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,97±0,45 (0,53-1,38) 1,06	1,17±0,21 (1,00-1,40) 1,11	0,70±0,58 (0,33-1,36) 0,40	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,41	0,28	0,25	1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,05±0,36 (0,66-1,36) 1,23	1,18±0,40 (0,95-1,40) 1,36	0,88±0,41 (0,63-1,36) 0,66	1,05±0,25 (0,88-1,23) 1,05	0,60	0,48	0,56	0,35

DOSIS DE DEXMEDETOMIDINA (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,95±0,43 (0,70-1,36) 0,88	0,90±0,45 (0,54-1,25) 0,91	0,85±0,52 (0,33-1,36) 0,86	1,19±0,44 (0,88-1,50) 1,19	0,47	0,72	0,25	0,35
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,96±0,46 (0,70-1,36) 0,88	0,93±0,53 (0,49-1,36) 1,02	0,85±0,52 (0,33-1,36) 0,86	1,18±0,42 (0,88-1,48) 1,18	0,50	1,00	0,25	0,35
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,86±0,44 (0,38-1,20) 0,83	0,78±0,46 (0,38-1,00) 0,70	0,83±0,45 (0,33-1,20) 0,97	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,73	1,00	0,56	0,44
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82± 0,40 (0,38-1,11) 0,83	0,70±0,35 (0,38-1,00) 0,70	0,83±0,45 (0,33-1,20) 0,97	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,71	0,76	0,56	0,44
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,39 (0,57-1,00) 0,88	0,70±0,30 (0,45-0,94) 0,72	0,83±0,45 (0,33-1,20) 0,97	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,60	0,59	0,56	0,35
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,88±0,41 (0,66-1,11) 0,95	0,79±0,34 (0,54-1,03) 0,85	0,89±0,52 (0,33-1,36) 0,97	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,78	0,59	0,56	0,64
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,44 (0,48-1,24) 0,59	0,60±0,35 (0,40-0,81) 0,48	0,95±0,59 (0,53-1,36) 0,95	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,21	0,16	0,44	0,16
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,83±0,43 (0,48-1,24) 0,70	0,60±0,35 (0,40-0,81) 0,40	1,04±0,45 (0,73-1,36) 1,04	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,22	0,16	1,00	0,16
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,81±0,43 (0,45-1,18) 0,71	0,50±0,18 (0,39-0,61) 0,45	1,18±0,25 (1,00-1,36) 1,18	1,07±0,58 (0,66-1,48) 1,07	0,13	0,064	1,00	0,16
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,14±0,59 (0,53-1,48) 1,18	1±0,87 (0,47-2,00) 0,53	1,18±0,25 (1,00-1,36) 1,18	1,48±0 (1,48-1,48) 1,48	0,65	0,56	0,22	0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,19±0,74 (0,63-1,74) 1,24	1,13 ±0,82 (0,26-2,00) 1,13	1,00±0 (1,00-1,00) 1,00	1,48±0 (1,48-1,48) 1,48	0,86	1,00	0,32	1,00
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,90±0,44 (0,74-1,00) 1,00	0,63±0,52 (0,26-1,00) 0,63	1,00±0 (1,00-1,00) 1,00	1,11±0,52 (0,74-1,48) 1,11	0,67	0,48	1,00	0,44
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,69±0,57 (0,28-1,11) 0,54	0,22 ±0 (0,22-0,22) 0,22	0,33±0 (0,33-0,33) 0,33	1,11±0,52 (0,74-1,48) 1,11	0,26	0,32	0,22	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,83±0,45 (0,55-1,11) 0,70	0,44 ± 0 (0,44-0,44) 0,44	0,66±0 (0,66-0,66) 0,66	1,11±0,52 (0,74-1,48) 1,11	0,26	0,32	0,22	0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,96±0,45 (0,61-1,31) 0,96	0,44 ± 0 (0,44-0,44) 0,44	0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,31±0,24 (1,14-1,48) 1,31	0,26	0,32	0,22	0,22
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,94±0,44 (061-1,25) 0,91	0,44±0 (0,44-0,44) 0,44	0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,25±0,32 (1,25-1,25) 1,25	0,26	0,32	0,22	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,88±0,52 (0,51-1,25) 0,91	0,44±0 (0,22-0,22) 0,22	0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,25±0,32 (1,25-1,25) 1,25	0,26	0,32	0,22	0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,84±0,58 (0,43-1,25) 0,91	0,44± 0 (0,88-0,88) 0,08	0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,25±0,32 (1,03-1,48) 1,25	0,26	0,32	0,22	0,22
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,04±0,38 (0,79-1,48) 0,85		0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,17±0,45 (0,85-1,48) 1,17	0,22		0,22	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,04±0,38 (0,79-1,48) 0,85		0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,47±0,45 (0,85-1,48) 1,17	0,22		0,22	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,04±0,38 (0,79-1,48) 0,85		0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	1,47±0,45 (0,85-1,48) 1,17	0,22		0,22	

DOSIS DE DEXMEDETOMIDINA (mg/Kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,82±0,04 (0,79-0,85) 0,82		0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	0,85± 0 (0,85-0,85) 0,85	0,32		0,32	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,68±0,16 (0,57-0,79) 0,68		0,79±0 (0,79-0,79) 0,79	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57	0,32		0,32	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,61±0,06 (0,57-1,25) 0,61		0,65±0 (0,65-0,65) 0,65	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57	0,32		0,32	
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,45±0,17 (0,33-0,57) 0,45		0,33±0 (0,33-0,33) 0,33	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57	0,32		0,32	
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,31±0,04 (0,28-0,33) 0,31		0,33±0 (0,33-0,33) 0,33	0,28±0 (0,28-0,28) 0,28	0,32		0,32	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,52±0,27 (0,33-0,71) 0,52		0,33±0 (0,33-0,33) 0,33	0,71±0 (0,71-0,71) 0,71	0,32		0,32	
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57			0,57±0 (0,57-0,57) 0,57				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57			0,57±0 (0,57-0,57) 0,57				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57			0,57±0 (0,57-0,57) 0,57				
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57			0,57±0 (0,57-0,57) 0,57				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,57±0 (0,57-0,57) 0,57			0,57±0 (0,57-0,57) 0,57				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,28±0 (0,28-0,28) 0,28			0,28±0 (0,28-0,28) 0,28				

*Anexo 16.5. Evolución de los **valores de BIS** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

ESCALA BIS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	43,60 ±12,26 (38,00-51,00) 43,00	46,04±11,46 (39,00-53,00) 45,00	42,55 ±9,89 (30,00-51,00) 43,00	39,99±15,5 (35,00-50,00) 40,00	0,50	0,52	0,69	0,25
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,03±14,07 (32,00-46,50) 44,00	41,44±16,41 (34,00-50,00) 44,00	41,89 (9,69 (32,00-49,00) 45,00	36,45±13,90 (32,00-46,00) 36,00	0,70	0,98	0,47	0,46
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	42,05 ±13,01 (32,00-49,00) 41,00	47,43 ±13,54 (38,00-54,00) 48,00	38,09 ±9,31 (30,00-45,00) 40,00	35,73 ±11,67 (30,00-43,00) 37,00	0,042	0,074	0,58	***0,025***
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	41,67 ±12,80 (34,00-50,00) 42,50	46,33 ±12,38 (38,00-53,00) 46,00	39,67 ±8,62 (35,00-47,00) 46,00	35,00±13,58 (29,50-44,00) 36,00	0,054	0,12	0,41	***0,028***
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	39,70 ±14,04 (33,00-48,00) 40,00	46,40 ±12,53 (34,50-54,50) 48,50	32,13 (11,78 (22,00-39,00) 37,00	35,70 ±14,31 (33,00-45,00) 41,50	0,055	***0,028***	0,37	0,11
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,30 ±13,94 (32,00-49,00) 40,00	46,92 ±13,60 (34,50-54,50) 48,50	38,00 ±11,82 (27,00-48,00) 37,50	33,00±12,68 (32,00-41,00) 37,00	0,12	0,21	0,52	0,055
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	39,33 ±13,97 (32,00-47,00) 37,00	43,31 ±15,16 (35,00-53,00) 37,50	42,43 ±9,02 (33,00-47,00) 46,00	30,80±11,68 (29,00-36,00) 32,50	0,052	0,97	***0,040***	***0,031***
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,93 ±12,90 (29,00-42,00) 36,00	38,07 ±14,36 (29,00-46,00) 35,00	33,80 ±10,83 (36,00-40,00) 36,00	33,56±12,05 (32,00-49,00) 37,00	1,00	0,97	0,95	0,98
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,25 ± 14,13) (31,00-43,50) 36,50	42,73 ±16,22 (31,00-54,00) 40,00	38,40 (13,94 (32,00-45,00) 36,00	32,00±9,65 (29,50-38,50) 33,50	0,38	0,69	0,42	0,17
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,83 ± 14,01 (34,00-42,00) 37,00	42,67±15,34 (35,00-42,00) 41,50	39,00 ±5,83 (35,00-43,00) 37,00	32,86±16,86 (28,00-39,00) 36,00	0,54	0,93	0,52	0,25
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,91 ± 17,09 (32,00-43,00) 35,00	44,10 (18,20 (34,00-50,00) 38,00	34,60 (12,44 (29,00-43,00) 35,00	34,57±18,43 (31,00-39,00) 32,00	0,33	0,43	0,87	0,13
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,24 ± 13,72 (29,00-41,00) 33,00	34,50 (12,56 (28,00-40,00) 32,00	42,00 ±13,80 (41,00-51,00) 42,00	33,33±16,61 (32,00-40,00) 33,50	0,23	0,14	0,14	0,46
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,59 ±10,29 (31,00-42,00) 38,00	38,36 ±5,95 (33,00-43,00) 40,00	37,80 ±10,06 (34,00-44,00) 42,00	28,67±14,61 (29,00-38,00) 33,50	0,14	0,65	0,20	***0,049***
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,41 ±12,77 (29,00-38,00) 34,00	32,25±4,74 (29,00-37,00) 31,50	40,33 ±22,19 (22,00-65,00) 34,00	31,50±16,07 (30,00-39,00) 38,00	0,50	0,84	1,00	0,17
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,67 ±12,63 (31,00-42,00) 37,00	40,40 ±8,50 (36,00-43,00) 37,50	42,40 ±14,12 (31,00-56,00) 42,00	29,17±14,97 (30,00-40,00) 32,50	0,26	0,90	0,20	0,13
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	34,29 ±13,53 (29,00-42,50) 36,00	32,92 ±12,76 (29,00-39,50) 34,00	39,25 ±15,09 (29,50-49,00) 36,50	33,88±15,19 (30,50-43,00) 39,50	0,72	0,58	0,86	0,46
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,45 ± 12,64 (33,50-45,00) 39,00	39,67 (12,38 (34,00-48,00) 40,00	37,40 ±3,05 (36,00-39,00) 38,00	34,17±18,25 (30,00-47,00) 39,00	0,68	0,42	0,78	0,56
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,42 ± 13,67 (31,00-45,00) 36,50	34,00±2,83 (32,00-36,00) 34,00	38,20 ±7,60 (32,00-45,00) 37,00	33,20±20,91 (29,00-45,00) 37,00	0,82	0,56	0,75	0,70
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	39,17 ± 12,43 (37,00-44,00) 40,00	41,75 ±9,79 (35,50-46,00) 41,50	40,20 ±3,11 (38,00-41,00) 40,00	34,00±20,77 (32,00-44,00) 39,00	0,88	0,77	0,75	0,66
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,38 ± 11,96 (35,00-43,00) 38,00	40,80 ±8,79 (35,00-43,00) 43,00	41,17 ±6,15 (38,00-42,00) 39,00	29,40±17,21 (31,00-36,00) 35,00	0,30	0,93	0,081	0,40

ESCALA BIS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 6	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	36,00± 11,78 (31,00-43,00) 38,5,00	35,17 ±7,00 (30,00-40,00) 34,00	41,50 ±6,66 (38,00-46,00) 41,00	29,00±20,28 (15,00-43,00) 36,5,00	0,31	0,15	0,28	0,91
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	34,79 (13,66) (26,00-42,00) 38,50	37,67 ±12,86 (26,00-43,00) 39,50	37,00 ±5,10 (33,50-40,50) 38,00	28,5±20,26 (26,00-42,00) 38,50	0,90	0,83	0,77	0,67
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	31,93 ± 13,03 (26,00-40,00) 34,00	37,83 ±11,02 (32,00-45,00) 38,00	32,00 ±10,42 (25,00-39,00) 35,50	23,00±15,77 (13,00-33,00) 28,50	0,19	0,45	0,25	0,088
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,45 ± 15,46 (30,00-45,00) 39,00	38,25 (15,78) (28,00-48,50) 40,50	41,67 ±10,41 (30,00-53,00) 45,00	28,00±18,78 (17,50-38,50) 36,00	0,41	0,72	0,29	0,25
DIA 7	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,20 ±14,82 (27,00-39,00) 35,00	31,00 5,66 (27,00-35,00) 31,00	41,67 ±13,20 (30,00-56,00) 39,00	29,00±17,90 (25,00-39,00) 35,00	0,50	0,25	0,37	0,85
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,60 ±14,24 (32,00-42,00) 41,00	41,00 ±1,41 (40,00-42,00) 41,00	41,33 ±9,02 (32,00-50,00) 42,00	30,00±18,34 (25,00-42,00) 39,00	0,62	0,77	0,37	0,56
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,09 ±15,06 (35,00-46,00) 41,00	41,33 ±4,51 (37,00-46,00) 41,00	45,00 ±8,89 (27,00-43,00) 35,00	32,00±20,66 (27,00-43,00) 35,00	0,55	0,51	0,37	0,46
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,58 ±16,21 (33,00-42,00) 38,00	38,00 ±5,29 (32,00-42,00) 40,00	41,50 ±9,26 (35,50-47,50) 38,00	34,20±24,78 (26,00-43,00) 34,00	0,81	0,86	0,46	0,88
DÍA 8	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	31,80 ±14,95) (24,00-44,00) 34,00	25,00 ±9,90 (18,00-32,00) 25,00	45,00 ±2,58 (43,00-47,00) 45,00	22,00 ±15,49 (12,00-32,00) 26,00	0,038	0,064	*0,021*	1,00
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	33,00 ±14,45 (27,00-43,00) 39,00	27,00± 0,00 (27,00-27,00) 27,00	42,25 ±3,59 (39,50-45,00) 41,50	25,25 ±18,37 (12,50-38,00) 29,00	0,18	0,16	0,11	1,00
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	31,50 ±13,63 (29,00-41,00) 33,50	24,50 ±9,19 (18,00-31,00) 24,50	39,75 ±5,74 (35,00-44,50) 40,50	26,75 ±18,52 (14,50-39,00) 33,00	0,16	0,064	0,19	0,64
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	31,10 ±12,22 (23,00-39,00) 33,50	33,00 ±7,16 (28,50-37,50) 34,50	42,50 ±13,44 (33,00-52,00) 42,50	23,50 ±12,97 (14,00-33,00) 23,50	0,29	0,64	0,16	0,25
DÍA 9	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	39,00± 9,23 (34,00-43,00) 37,00	36,00 ±8,29 (35,00-41,50) 35,00	49,00 ±15,56 (38,00-60,00) 49,00	37,00 ±4,69) (33,50-40,50) 36,50	0,34	0,16	0,24	0,77
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,88± 10,16 (36,50-43,50) 40,50	37,33 (10,79 (25,00-45,00) 42,00	50,00 ±15,56 (39,00-61,00) 50,00	38,33 ±3,51 (35,00-42,00) 38,00	0,53	0,56	0,25	0,66
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,75± 11,57 (30,50-45,50) 37,00	39,00±4,58 (34,00-43,00) 40,00	42,00 ±25,46 (24,00-60,00) 42,00	36,33 ±10,21 (29,00-48,00) 32,00	0,88	1,00	1,00	0,51
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	39,00 ± 16,72 (33,00-47,00) 42,00	39,33 ±5,51 (33,00-43,00) 42,00	56,00 ±12,73 (47,00-65,00) 56,00	21,50 ±16,26 (10,00-33,00) 21,50	0,084	0,083	0,12	0,14
DÍA 10	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	41,60 ± 1,95 (41,00-43,00) 41,00	42,00 ±2,65 (39,00-44,00) 43,00	41,00±0,00 (41,00-41,00) 41,00	41,00 ±0,00 (41,00-41,00) 41,00	0,84	0,65		0,65
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	35,75 ± 13,89 (28,00-43,50) 42,00	43,50 ±0,71 (43,00-44,00) 43,50	41,00±0,00 (41,00-41,00) 41,00	15,00 ±0,00 (15,00-15,00) 15,00	0,26	0,22	0,32	0,22
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	42,40 ± 6,62 (43,00-47,00) 44,00	40,67 ±8,50 (31,00-47,00) 44,00	47,00±0,00 (47,00-47,00) 47,00	43,00 ±0,00 (43,00-43,00) 43,00	0,50	0,35	0,32	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,67 ± 5,96 (35,00-45,00) 42,50	41,33±5,51 (35,00-45,00) 44,00	44,00 ±4,24 (41,00-47,00) 44,00	32,00 ±0,00 (32,00-32,00) 32,00	0,30	0,56	0,22	0,18

ESCALA BIS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	45,50 ± 16,90 (34,50-56,50) 42,00	34,50 ±7,78 (29,00-40,00) 34,50	44,00±0,00 (44,00-44,00) 44,00	69,00 ±0,00 (69,00-69,00) 69,00	0,26	0,22	0,32	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	45,25 ± 9,00 (38,00-52,50) 47,00	38,00 ±5,66 (34,00-42,00) 38,00	53,00±0,00 (53,00-53,00) 53,00	52,00 ±0,00 (52,00-52,00) 52,00	0,26	0,22	0,32	0,22
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	43,00 ± 6,60 (39,00-46,00) 45,00	41,33 ±8,74 (34,00-51,00) 39,00	45,00 ±0,00 (45,00-45,00) 45,00	46,00 ±0,00 (46,00-46,00) 46,00	0,77	0,65	0,32	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	47,33 ± 13,58 (39,00-63,00) 40,00	39,00 ± 0,00 (39,00-39,00) 39,00	40,00±0,00 (40,00-40,00) 40,00	63,00 ±0,00 (63,00-63,00) 63,00	0,37	0,32	0,32	0,32
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	44,00 ± 0,00 (44,00-44,00) 44,00	4,00±0,00 (44,00-44,00) 44,00						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	41,00 ± 21,21 (26,00-56,00) 41,00	26,00 ± 0,00 (26,00-26,00) 26,00	56,00±0,00 (56,00-56,00) 56,00		0,32	0,32		
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	42,50 ± 6,36 (38,00-47,00) 42,50	47,00 ± 0,00 (47,00-47,00) 47,00	38,00±0,00 (38,00-38,00) 38,00		0,32	0,32		
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	47,00 ± 8,49 (41,00-53,00) 47,00	41,00± 0,00 (41,00-41,00) 41,00	53,00±0,00 (53,00-53,00) 53,00		0,32	0,32		
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	48,67 ± 9,07 (42,00-59,00) 45,00	42,00± 0,00 (42,00-42,00) 42,00	59,00±0,00 (59,00-55,00) 59,00	45,00 ±0,00 (45,00-45,00) 45,00	0,37	0,32	0,32	0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	43,00 ± 2,65 (40,00-45,00) 44,00	45,00 ± 0,00 (45,00-45,00) 45,00	44,00±0,00 (44,00-44,00) 44,00	40,00 ±0,00 (40,00-40,00) 40,00	0,37	0,32	0,32	0,32
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	44,33 ± 7,51 (40,00-53,00) 40,00	40,00± 0,00 (40,00-40,00) 40,00	53,00±0,00 (53,00-53,00) 53,00	40,00 ± 0,00 (40,00-40,00) 40,00	0,37	0,32	0,32	
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	38,50 ± 9,19 (38,00-51,00) 38,50	45,00± 0,00 (45,00-45,00) 45,00		32,00 ±0,00 (32,00-32,00) 32,00	0,32			0,32
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	37,00±0,00 (37,00-37,00) 37,00			37,00 ±0,00 (37,00-37,00) 37,00				
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,00 ± 0,00 (40,00-40,00) 40,00			40,00 ±0,00 (40,00-40,00) 40,00				
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,00 ± 0,00 (40,00-40,00) 40,00			40,00 ±0,00 (40,00-40,00) 40,00				
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	46,00 ± 0,00 (46,00-46,00) 46,00			46,00 ±0,00 (46,00-46,00) 46,00				
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	48,00 ± 0,00 (48,00-48,00) 48,00	48,00 ±0,00 (48,00-48,00) 48,00						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	56,00 ± 0,00 (56,00-56,00) 56,00	56,00 ± 0,00 (56,00-56,00) 56,00						
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	62,00 ± 0,00 (62,00-62,00) 62,00	62,00±0,00 (62,00-62,00) 62,00						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	55,00 ± 0,00 (55,00-55,00) 55,00	55,00±0,00 (55,00-55,00) 55,00						

ESCALA BIS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	53,67 ± 15,14 (43,00-71,00) 47,00	71,00 ±0,00 (71,00-71,00) 71,00	47,00±0,00 (47,00-47,00) 47,00	43,00± 0,00 (43,00-43,00) 43,00	0,37	0,32	0,32	0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	61,67 ± 15,28 (45,00-75,00) 65,00	65,00± 0,00 (65,00-65,00) 65,00	75,00±0,00 (75,00-75,00) 75,00	45,00 ±0,00 (45,00-45,00) 45,00	0,37	0,32	0,32	0,32
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	55,67 ± 10,21 (44,00-63,00) 60,00	65,00±0,00 (60,00-60,00) 60,00	63,00±0,00 (63,00-63,00) 63,00	44,00± 0,00 (44,00-44,00) 44,00	0,37	0,32	0,32	0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	46,00 ± 22,63 (30,00-62,00) 46,00	62,00±0,00 (62,00-62,00) 62,00		30,00± (,) (30,00-49,00) 30,00	0,32			0,32
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	49,00 ± 12,73 (40,00-58,00) 49,00	58,00±0,00 (58,00-58,00) 58,00		40,00 ±,000 (40,00-40,00) 40,00	0,32			0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	45,00 ± 0,00 (45,00-45,00) 45,00	45,00 ±0,00 (45,00-45,00) 45,00						
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	42,00 ± 0,00 (42,00-42,00) 42,00	42,00±0,00 (42,00-42,00) 42,00						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	48,00± 0,00 (48,00-48,00) 48,00	48,00±0,00 (48,00-48,00) 48,00						
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	32,50 ± 50,20 (30,00-68,00) 32,50	68,00±0,00 (68,00-68,00) 68,00						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	81,00 ± 0,00 (81,00-81,00) 81,00	81,00±0,00 (81,00-81,00) 81,00						
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,00± 0,00 (46,00-46,00) 46,00	40,00±0,00 (40,00-40,00) 40,00						
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	43,00± 0,00 (43,00-43,00) 43,00	43,00 ±0,00 (43,00-43,00) 43,00						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	50,00 ± 0,00 (50,00-50,00) 50,00	50,00±0,00 (50,00-50,00) 50,00						
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	46,00 ± 0,00 (46,00-46,00) 46,00	46,00±0,00 (46,00-46,00) 46,00						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	49,00 ± 0,00 (49,00-49,00) 49,00	49,00±0,00 (49,00-49,00) 49,00						
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	62,00 ± 0,00 (62,00-62,00) 62,00	62,00 ±0,00 (62,00-62,00) 62,00						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	62,00 ± 0,00 (62,00-62,00) 62,00	62,00±0,00 (62,00-62,00) 62,00						
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana								
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	43,00 ± 0,00 (43,00-43,00) 43,00	43,00±0,00 (43,00-43,00) 43,00						

ESCALA BIS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	54,00 ±0,00 (54,00-54,00) 54,00	54,00 ± 0,00 (54,00-54,00) 54,00						
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	47,00 ±0,00 (47,00-47,00) 47,00	47,00 ±0,00 (47,00-47,00) 47,00						
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	47,00± 0,00 (47,00-47,00) 47,00	47,00±0,00 (47,00-47,00) 47,00						
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,50 ± (3,54) (38,00-53,00) 40,50	43,00±00 (43,00-43,00) 43,00		38,00 ±0,00 (38,00-38,00) 38,00				
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,50 ±0,71 (40,00-41,00) 40,50	41,00 ±0,00 (41,00-41,00) 41,00		40,00±0,00 (40,00-40,00) 40,00	0,32			0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	48,00 ±2,83 (46,00-50,00) 48,00	50,00±0,00 (50,00-50,00) 50,00		46,00 ±0,00 (46,00-46,00) 46,00	0,32			0,32
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	40,50 ± 2,12 (39,00-42,00) 40,50	42,00±0,00 (42,00-42,00) 42,00		39,00 ±0,00 (39,00-39,00) 39,00	0,32			0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	51,00 ±0,00 (51,00-51,00) 51,00	51,00± 0,00 (51,00-51,00) 51,00						

Anexo 17. Variables relacionadas con la agitación

*Anexo 17. Evolución de la **escala RASS** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

ESCALA DE RASS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 1	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-3,38 ±1,70 (-5,00- -3,00) -4,00	-3,80 ±1,23 (-4,00- 04,00) -4,00	-2,91 ±2,04 (-4,00--2,00) -4,00	-3,34±1,73 (-5,00- -3,00) -4,00	0,12	*0,038*	0,31	0,26
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-3,40 ±1,78 (-5,00- -3,00) -4,00	-3,83 ±1,23 (-5,00- -4,00) -4,00	-2,97 (2,15 (-5,00- -2,00) -4,00	± -3,32±1,83 (-5,00- -2,00) -4,00	0,33	0,14	0,55	0,33
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-3,41 ±1,82 (-5,00- -3,00) -4,00	-3,91 ±1,18 (-5,00- -4,00) -4,00	-2,89 ±2,19 (-5,00- -2,00) -4,00	-3,31±1,95 (-5,00- -2,00) -4,00	0,15	0,051	0,39	0,23
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,97 ±2,09 (-5,00- -2,00) -4,00	-3,22 ±1,93 (-5,00--2,00) -4,00	-2,34 ±2,43 (-4,00- -0,50) -3,00	3,23±1,88 (-5,00- -2,00) -4,00	0,11	0,057	0,073	0,91
DÍA 2	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-3,09 ±1,90 (-4,00--2,00) -4,00	-3,36 ±1,71 (-5,00- -2,00) -4,00	-2,74 ±1,95 (-4,00- -1,00) -3,00	-3,09±2,03 (-4,00- -2,00) -4,00	0,42	0,14	0,90	0,21
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,99 ±1,90 (-4,00--2,00) -4,00	-3,32 ±1,63 (-5,00- -2,00) -4,00	-2,52 ±2,21 (-4,00-0,00) -3,00	-3,00±1,88 (-4,00- -2,00) -4,00	0,33	0,14	0,42	0,45
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,99±1,93 (-4,00--2,00) -4,00	-3,39 ±1,54 (-4,00- -3,00) -4,00	-2,53 ±2,14 (-4,50-0,00) -3,00	-2,98±2,03 (-4,00- -2,00) -4,00	0,26	0,086	0,36	0,50
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,80 ±1,98 (-4,00--1,00) -3,00	-2,88 1,73 (-4,00- - 1,00) -3,00	-2,50 ±2,27 (-4,00-0,00) -3,00	-2,95±2,03 (-4,00- -2,00) -4,00	0,67	0,63	0,41	0,60
DÍA 3	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,97 ±2,01 (-4,00- -2,00) -4,00	-3,24 ±1,76 (-4,00- -2,00) -4,00	-2,32 ±2,37 (-4,00-0,00) -3,00	-3,28±1,80 (-5,00- -3,00) -4,00	0,10	0,085	*0,049*	0,76
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-3,09 ±1,82 (-4,00- -2,00) 0,00	-3,22 ±1,82 (-4,00- -2,00) -4,00	-2,59 ±2,08 (-5,00- -1,00) -3,00	-3,30±1,60 (-4,00--3,00) -4,00	0,32	0,21	0,16	0,97
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-3,09 ±1,92 (-5,00- -2,00) -4,00	-3,57 ±1,62 (-5,00-0 -3,00) -4,00	-2,60 ±2,11 (-5,00- -0,50) -3,00	-3,05±1,95 (-5,00- -2,00) -4,00	0,11	*0,042*	0,31	0,19
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,59 ±2,13 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,56 ±2,24 (-4,00-0,00) -4,00	-2,36 ±2,24 (-4,00-0,00) -3,00	-2,79±1,96 (-4,00- -2,00) -3,00	0,70	0,64	0,39	0,75
DÍA 4	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,88 ± 1,95 (-4,00- -1,00) -4,00	-2,61 ±2,11 (-3,00- -4,00) 1,00	-2,74 ±1,90 (4,00- -1,00) -3,00	-3,21±1,85 (-4,00- -2,00) -4,00	0,47	0,87	0,17	0,52
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,76 ± 1,91 (-4,00--1,00) -3,50	-2,63±1,91 (-3,00- -4,00) 1,00	-2,59 ±1,93 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,98±1,91 (-4,00- -1,00) -4,00	0,56	0,93	0,35	0,38
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,58 ± 2,06 (-4,00-0,00) -3,00	-2,41 ±2,15 (-4,00-0,00) -3,00	-2,55 ±2,15 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,73±1,96 (-4,00- -1,00) -4,00	0,81	0,83	0,71	0,53
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,30 ± 2,27) (-4,00-0,00) -3,00	-2,43 2,32 (-4,00-0,00) -3,00	-2,18 ±2,32 (-4,00-0,00) -3,00	-2,92±2,24 (-4,00-0,00) -3,00	0,85	0,61	0,88	0,65
DÍA 5	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,57± 1,87 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,66 ±2,11 (-4,00- -2,00) -4,00	-2,36 ±1,83 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,67±1,75 (-4,00- -1,00) -3,00	0,65	0,27	0,90	0,36
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,39 ± 1,90 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,92±1,68 (-4,00- -2,00) -3,00	-2,00 ±1,87 (-4,00- -0,50) -2,00	-2,33±2,03 (-4,00- -0,50) -3,00	0,20	0,062	0,45	0,31
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,42 ± 1,91 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,72 ±1,96 (-4,00- -1,00) -3,00	-1,97 ±1,99 (-4,00-0,00) -2,00	-2,56±1,77 (-4,00- -1,00) -3,00	0,21	0,093	0,20	0,59

ESCALA RASS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,21 ± 2,24 (-4,00-0,00) -3,00	-2,76 ±1,97 (-4,00- -2,00) -3,00	-1,87 ±2,35 (-4,00-0,00) -2,00	-2,02±2,33 (-4,00-0,00) -2,00	0,30	0,15	0,75	0,22
DÍA 6	**Basal**	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,53 ± 2,07 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,68 ±2,02 (-4,00- -1,00) -4,00	-2,19 ±2,08) (-4,00-0,00) -2,00	-2,65±2,41 (-4,00- -1,00) -4,00	0,78	0,82	0,48	0,80
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,32 ± 2,05 (-4,00-0,00) -3,00	-2,58 ±2,15 (-4,00- -1,00) -3,50	-1,96 ±1,99 (-4,00-0,00) -2,00	-2,37±2,06 (-4,00- -1,00) -3,00	0,46	0,23	0,39	0,60
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,18 ± 2,08 (-4,00-0,00) -2,00	-2,59 ±2,13 (-4,00- -1,00) -4,00	-1,96 ±1,91 (-4,00-0,00) -2,00	-2,03±2,16 (-4,00-0,00) -2,50	0,34	0,18	0,80	0,23
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,88 ± 2,2 (-4,00-0,00) -2,00	-2,13 ±2,19 (-4,00-0,00) -2,00	-1,40 ±2,27 (-4,00-0,00) -1,00	-2,05±2,30 (-4,00-0,00) -2,00	0,34	0,17	0,23	0,91
DIA 7	**Basal**	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,15 ± 1,96 (-4,00-0,00) -2,00	-2,90 ± 1,69 (-4,00- -1,00) 0,00	-1,24 ±1,94 (-3,00-0,00) -1,00	-2,27± 1,94 (-4,00-0,00) -3,00	0,15	0,10	0,11	0,45
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,29 ± 1,88 (-4,00-0,00) -2,00	-3,00± 1,66 (-4,00- -2,00) -4,00	-1,13 ±1,69 (-2,00-0,00) 0,00	-2,58 ±1,84 (-4,00-0,00) -3,00	*0,001*	*<0,001*	*0,007*	0,35
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,02± 2,04 (-4,00-0,00) -1,50	-2,74 ± 1,66 (-4,00- -1,00) -3,00	-0,85 ±1,93 (-2,00-0,00) 0,00	-2,44 ±2,00 (-4,00-0,00) -3,00	*0,003*	*<0,001*	*0,009*	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,91 ± 2,06 (-4,00-0,00) -3,00	-2,57 ± 2,06 (-4,00- -1,00) -3,00	-1,00 ±1,82 (-2,00-0,00) 0,00	-2,12± 0,04 (-4,00-0,00) -3,00	0,029	*0,009*	0,055	0,39
DÍA 8	**Basal**	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,23 ± 2,12 (-4,00-0,00) -3,00	-2,74 ± 2,01 (-4,00- -2,00) -3,00	-1,50 ±2,19 (-4,00-0,00) -1,00	±-2,26± 2,10 (-4,00- -1,00) -3,00	0,12	0,11	0,16	0,30
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,16± 2,07 (-4,00-0,00) -2,00	-2,70 ± 1,96 (-4,00- -1,00) -3,00	-1,29 ±2,05 (-1,00-0,00) 0,00	-2,26 ±2,07 (-4,00- -1,00) -3,00	0,096	*0,032*	0,14	0,48
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,12 ± 2,06 (-4,00-0,00) -3,00	-2,36 ± 2,14 (-4,00-0,00) -3,00	-1,32 ±2,19 (-4,00-0,00) 0,00	-2,52 ±1,75 (-4,00- -1,00) -3,00	0,17	0,17	0,057	0,83
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,82 ± 2,12 (-4,00-0,00) -1,00	-2,13 ± 2,10 (-4,00-0,00) -2,00	-1,47 ±1,84 (-3,00-0,00) -1,00	-1,80 ±2,36 (-4,00-0,00) -1,00	0,58	0,28	0,54	069
DÍA 9	**Basal**	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,39 ± 1,97 (-4,00-0,00) -2,50	-2,38 ± 1,94 (-4,00-0,00) -3,00	-2,27 ±2,49 (-5,00-0,00) -1,00	-2,45 ±1,79 (-4,00- -1,00) -2,00	0,98	0,92	0,85	0,86
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,62± 1,92 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,67 ± 1,81 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,50 ±2,81 (-5,00-0,00) -3,00	-2,61 ±1,82 (-4,00- -1,00) -2,50	0,99	0,89	0,92	0,97
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,31± 2,03 (-4,00-0,00) -2,50	-2,47± 1,93 (-4,00-0,00) -3,00	-1,64 ±2,54 (-5,00-0,00) 0,00	-2,50 ±1,87 (-4,00- -1,00) -2,50	0,50	0,38	0,23	0,85
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,28 ± 1,95 (-4,00- -1,00) -2,00	-2,00 ± 2,12 (-4,00-0,00) -3,00	-2,08 ±2,11 (-4,00-0,00) -2,00	-2,56 (1,78) (-4,00- -1,00) -2,00	0,67	0,91	0,49	0,44
DÍA 10	**Basal**	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,12 ± 2,05 (-4,00-0,00) -2,00	-2,06 ± 1,85 (-4,00- -1,00) -2,00	-2,50 ±2,17 (-5,00-0,00) -2,50	-2,00 ±2,20 (-4,00-0,00) -2,00	0,79	0,56	0,52	0,98
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,14 ± 2,04 (-4,00-0,00) -2,00	-2,50 ± 1,87 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,25 ±2,25 (-4,00-0,00) -2,50	-1,86 ±2,13 (-4,00-0,00) -1,00	0,72	0,89	0,71	0,41
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,96 ± 2,01 (-4,00-0,00) -2,00	-2,21± 1,89 (-4,00- -1,00) -2,50	-2,30 ±2,00 (-4,00-0,00) -2,00	-1,65 ±2,12 (-4,00-0,00) -1,00	0,62	0,95	0,43	0,42
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,70 ± 1,90 (-3,00-0,00) -1,00	-2,00 ± 1,63 (-3,00-0,00) -2,00	-2,20 ±2,04 (-4,00-0,00) -2,00	-1,33 ±1,97 (-3,00-0,00) -1,00	0,42	0,78	0,26	0,32

ESCALA RASS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 11	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,30± 2,04 (-4,00-0,00) -3,00	-2,33 ± 1,84 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,71±2,29 (-4,00-0,00) 0,00	-2,14 ±2,17 (-4,00-0,00) -3,00	0,82	0,52	0,58	0,92
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,21 ± 1,99 (-4,00-0,00) -2,50	-2,17 ± 1,95 (-3,50-0,00) -2,50	-2,40 ±1,82 (-4,00- -1,00) -3,00	-2,19 ±2,14 (-4,00-0,00) -2,00	0,96	0,75	0,97	0,85
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,14 ± 1,97 (0-4,00-0,00) -2,50	-2,07 ± 1,82 (-3,00-0,00) -2,00	-1,75 ±2,19 (-4,00-0,00) -1,50	-2,35 ±2,06 (-4,00- -0,50) -3,00	0,66	0,68	0,39	0,58
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,03± 1,87 (-4,00-0,00) -2,00	-2,36 (1,69 (-4,00- -1,00) -2,00	-1,71 ±2,06 (-4,00-0,00) -2,00	-1,89 ±2,00 (-4,00-0,00) -2,00	0,73	0,47	0,80	0,55
DÍA 12	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,02 ± 6,84 (-4,00-0,00) -2,00	-2,19 ± 1,97 (-4,00- -0,50) -2,00	-2,05±1,80 (-3,50-0,00) 0,00	-2,12± 2,00 (-4,00-0,00) -3,00	0,47	0,22	0,31	0,85
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,06 ± 2,00 (-4,00-0,00) -3,00	-2,46± 2,07) (-4,00- -1,00) -2,00	-1,17 ±1,83 (-3,00-0,00) 0,00	-2,06 ±2,02 (-4,00-0,00) -3,00	0,43	0,19	0,35	0,61
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,03 ± 1,96 (-4,00-0,00) -3,00	-2,46 ± 2,03 (-4,00-0,00) -2,00	-1,17 ±1,83 (-3,00-0,00) 0,00	-2,00 ±1,97 (-3,50-0,00) -3,00	0,43	0,18	0,39	0,56
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,86 ± 1,96 (-4,00-0,00) -2,00	-2,19± 2,14 (-4,00- -1,00) -2,00	-1,75 ±2,31 (-4,00-0,00) -2,00	-1,54 ±1,56 (-3,00-0,00) -1,00	0,48	0,56	0,71	022
DÍA 13	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,62 ± 2,00 (-3,00-0,00) -1,00	-2,43 ± 2,03 (-4,00- -1,00) -2,50	-0,57 ±1,40 (-2,00-0,00) 0,00	-1,38 ±2,03 (-3,50-0,00) -1,00	0,100	***0,044***	0,26	0,18
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,74 ± 1,94 (-4,00-0,00) -1,50	-2,67± 1,92 (-4,50- -1,00) -2,50	-0,57 ±1,40 (-2,00-0,00) 0,00	-1,53 ±1,92 (-4,00-0,00) -2,00	0,051	***0,022***	0,19	0,13
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,72 ± 1,99 (-4,00-0,00) -1,00	-2,33 ± 1,95 (-4,00-0,00) -2,00	-1,25 ±1,58 (-2,5,00-0,00) -0,50	-1,38 ±2,16 (-3,50-0,00) -1,00	0,32	0,19	0,85	0,22
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,50 ± 1,93 (-4,00-0,00) -1,00	-1,92± 1,89 (-3,00- -1,00) -2,00	-1,13 ±1,96 (-3,00-0,00) 0,00	-1,31 ±2,02 (-4,00-0,00) 0,00	0,45	0,27	0,85	0,31
DÍA 14	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,03 ± 2,03 (-4,00-0,00) -2,00	-2,71 ± 1,82 (-4,00- -1,00) -3,50	-1,00 ±2,07 (-3,00- -0,50) 0,00	-1,94 ±2,08 (-4,00-0,00) -2,00	0,13	***0,046***	0,23	0,28
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,97 ± 2,09 (-4,00-0,00) -2,00	-2,92 ± 1,78 (-4,00- -1,00) -4,00	-0,57 ±1,90 (- 2,00-0,00) 0,00	-1,88 ±2,13 (-4,00-0,00) -2,00	0,050	***0,015***	0,16	0,18
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,86 ± 2,06 (-4,00-0,00) -2,00	-2,57 ± 1,91 (-4,00- -1,00) -3,00	-0,57 ±1,6 (-1,00-0,00) 0,00	-1,81 ±2,17 (-4,00-0,00) -2,00	0,084	***0,023***	0,17	0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,59 ± 1,98 (-3,00-0,00) -1,00	-2,23 ± 1,83 (-4,00- -1,00) -2,00	-0,71 ±2,06 (-3,0-0,00) 0,00	-1,47 ±2,00 (-3,00-0,00) -1,00	0,19	0,072	0,37	0,26
DÍA 15	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,97± 2,01 (-4,00-0,00) -2,00	-1,60 ± 1,92 (-4,00-0,00) -1,00	-1,75 ±2,36 (-3,50-0,00) -1,00	-2,43 ±2,06 (-4,00-0,00) -3,00	0,49	0,88	0,66	0,22
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,06 ± 2,13 (-4,00-0,00) -2,00	-1,77 ± 2,24 (0,00-0,00) 0,00	-1,75 ±2,36 (-3,50-0,00) -1,00	-2,43 ±2,06 (-4,00-0,00) -3,00	0,69	1,00	0,66	0,40
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,94± 2,09 (-4,00-0,00) -2,00	-1,57 ± 2,17 (0,00-0,00) 0,00	-1,60 ±2,07 (-2,00-0,00) -1,00	-2,43 ±2,06 (-4,00-0,00) -3,00	0,50	0,81	0,56	0,24
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,53 ± 1,97 (-4,00-0,00) -1,00	-1,07± 1,91 (0,00-0,00) 0,00	-1,17 ±1,94 (-3,00-0,00) 0,50	±-2,23 ±2,01) (-4,00-0,00) -2,00	0,27	0,94	0,25	0,13

ESCALA RASS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 16	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,61 ±1,87 (-4,00-0,00) -2,00	-1,62 ±1,94 (-4,00-0,00) -1,00	-0,80 (2,28 (-2,00-0,00) 0,00	-1,92 ±1,71 (-3,00-0,00) -2,00	0,55	0,47	0,29	0,62
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	1,72±1,79 (-3,00-0,00) -2,00	-1,67 ±2,06 (-4,00-0,00) -1,00	-1,25 (1,50 (0-3,00- -2,00) 0,00	-1,92 ±1,71 (-3,00-0,00) -2,00	0,78	0,75	0,52	0,64
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,77 ±1,98 (-4,00-0,00) -2,00	-1,92 ±2,15 (-4,00-0,00) -1,50	-0,60 ±1,95 (-2,00-0,00) 0,00	-2,08 ±1,80 (-4,00-0,00) -2,00	0,38	0,25	0,17	0,80
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,16 ±1,95 (-4,00-0,00) -2,50	-2,46 ±2,18 (-4,00-0,00) -4,00	-2,33 ±1,21 (-2,00-0,00) 0,00	-1,77 ±2,05 (-4,00-0,00) -2,00	0,61	0,53	062	0,37
DÍA 17	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,70 ± 2,00 (-3,00-0,00) -1,00	-2,45 ±1,97 (-4,00-0,00) -3,00	-0,50 ±1,76 (-2,00-0,00) 0,00	-1,60 ±1,96 (-3,00-0,00) -0,50	0,15	0,063	0,27	0,31
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,96 ± 1,93 (-4,00-0,00) -2,00	-2,36 ±1,86 (-4,00-0,00) -3,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) 0,00	-2,00 ±2,17 (-4,00-0,00) -1,50	0,38	0,14	0,36	0,65
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,00 ± 1,96 (-4,00-0,00) -2,00	-2,36 ±1,86 (-4,00-0,00) -3,00	-1,20 ±1,79 (-2,00-0,00) 0,00	-2,00 ±2,17 (-4,00-0,00) -1,50	0,53	0,24	0,49	0,65
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,88 ± 1,80 (-3,00-0,00) -2,00	-1,80 ±1,40 (-3,00-0,00) -2,50	-1,75 ±1,71 (-3,00- -0,50) -1,50	-2,00 ±2,22 (-4,00-0,00) -2,00	0,97	0,94	0,95	0,76
DÍA 18	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,96 ± 1,73 (-3,5,00-0,00) -2,00	-2,00 ±1,41 (-3,00- -1,00) -2,00	-1,33 ±2,31 (-4,00-0,00) 0,00	-2,10 ±2,02 (-4,00-0,00) -2,50	0,80	0,47	0,60	0,86
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,59 ± 1,82 (-3,00-0,00) -1,00	-2,13 ±1,81 (-3,50-0,50) -2,00	-1,00 ±1,73 (-4,00-0,00) 0,00	-1,36 ±1,91 (-3,00-0,00) -1,00	0,51	0,34	0,75	0,33
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,88 ± 1,82 (-3,00-0,00) -2,00	-2,18 ±1,66 (-4,00-1,00) -2,00	-2,00 (±,45 (-4,00-0,00) -1,50	-1,55 ±1,86 (-3,00-0,00) -1,00	0,68	0,79	0,79	0,37
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,77 ± 1,84 (-3,00-0,00) -1,00	-2,27 ±1,62 (-4,00- -1,00) -2,00	-1,50 ±1,91 (-3,00-0,00) -1,00	-1,36 ±2,06 (-4,00-0,00) 0,00	0,43	0,42	0,78	0,22
DÍA 19	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,42± 1,77 (-3,00-0,00) -1,00	-2,00 ±1,70 (-4,00-0,00) -2,00	-1,50 ±1,91 (-3,50-0,00) -1,00	-0,80 ±1,75 (-2,00-0,00) 0,00	0,32	0,61	0,54	0,14
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,30 ± 1,77 (-3,00-0,00) 0,00	-1,67 ±1,73 (-3,00-0,00) -2,00	-1,75 ±2,06 (-3,50-0,00) -1,50	-0,80 (1,75 (-2,00-0,00) 0,00	0,55	0,93	0,45	0,32
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,42 ± 1,82 (-3,00-0,00) -0,50	-1,90 ±1,79 (-4,00-0,00) -2,00	-1,75 ±2,06 (-3,50-0,00) -1,50	-0,80 ±1,75 (-2,00-0,00) 0,00	0,42	0,88	0,45	0,20
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,48± 1,75 (-3,00-0,00) -1,00	-1,90 ±1,73 (-4,00-0,00) -1,50	-1,75 ±2,06 (-3,50-0,00) -1,50	-0,89 ±1,69 (-2,00-0,00) 0,00	0,33	0,77	0,40	0,15
DÍA 20	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,86 ± 1,96 (-3,00-0,00) -1,00	-2,30 ±2,26 (-4,00-0,00) -3,50	-2,33 ±2,08 (-4,00-0,00) -3,00	-1,22 ±1,56 (-2,00-0,00) 0,00	0,45	0,86	0,32	0,27
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,67 ± 2,03 (-4,00-0,00) -2,00	-2,11 ±2,32 (-4,00-0,00) -3,00	-2,33 ±2,52 (-5,00-0,00) -2,00	-1,00 ±1,58 (-2,00-0,00) 0,00	0,48	0,78	0,30	0,32
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	0,55 ± 10,33 (-4,00-0,00) 0,00	2,80 ±15,32 (-4,00-0,00) -1,50	-2,33 ±2,52 (-5,00-0,00) -2,00	-1,00 ±1,58 (-2,00-0,00) 0,00	0,61	0,54	0,30	0,63
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,38 ± 1,75 (-3,00-0,00) 0,00	-1,78 ±1,79 (-3,00-0,00) -2,00	-1,67 ±2,89 (-5,00-0,00) 0,00	-0,89 ±1,36 (-2,00-0,00) 0,00	0,54	0,92	0,74	0,24

ESCALA RASS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 21	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,11 ± 1,71 (-3,00-0,00) 0,00	-1,33 ±2,00 (-4,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-0,86 ±1,57 (-3,00-0,00) 0,00	0,88	1,00	0,88	0,60
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,13± 1,78 (-3,00-0,00) 0,00	-1,50 ±2,07 (-4,00-0,00) 0,00	0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	-0,86 ±1,57 (-3,00-0,00) 0,00	0,66	0,48	0,64	0,49
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,25 ± 1,77 (-3,00-0,00) 0,00	-1,71 ±2,14 (-4,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-0,86 ±1,57 (-3,00-0,00) 0,00	0,68	0,74	088	0,37
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,12 ± 1,62 (-2,00-0,00) 0,00	-1,50 ±1,77 (-3,00-0,00) -1,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-0,71 ±1,60 (-3,00-0,00) 0,00	0,60	0,78	0,75	0,31
DÍA 22	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,13 ± 1,51 (-3,00-0,00) 0,00	-1,29 ±1,70 (-3,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-1,00 ±1,55 (-3,00-0,00) 0,00	0,95	0,87	1,00	0,74
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,07 ± 1,54 (-3,00-0,00) 0,00	-1,17 ±1,83 (-4,00- -1,00) -2,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-1,00 ±1,55 (-3,00-0,00) 0,00	0,99	1,00	1,00	0,85
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,15 ±1,57 (-3,00-0,00) 0,00	-1,40 ±1,95 (-4,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-1,00 ±1,55 (-3,00-0,00) 0,00	0,92	0,83	1,00	0,67
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,79±1,89 (-4,00-0,00) -1,50	-2,20 ±1,79 (-4,00- -10,00) -2,00	-1,00 ±1,41 (-2,00-0,00) -1,00	-1,71 ±2,21 (-4,00-0,00) 0,00	0,70	0,43	0,75	0,55
DÍA 23	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,08 ±2,23 (-4,00-0,00) -1,50	-2,60 ±2,41 (-4,00-0,00) -4,00		-1,71 ±2,21 (-4,00-0,00) 0,00	0,48			0,48
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,08 ±2,23 (-4,00-0,00) -1,50	-2,60 ±2,41 (-4,00-0,00) -4,00		-1,71 ±2,21 (-4,00-0,00) 0,00	0,48			0,48
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,15 ±2,12 (-4,00-0,00) -3,00	-2,67 ±2,07 (-4,00-0,00) -4,00		-1,71 ±2,21 (-4,00-0,00) 0,00	0,44			0,44
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-2,00 ±1,95 (-4,00-0,00) -3,00	-3,00 ±1,73 (-4,00- -3,00) -4,00		-1,17 (1,83) (-3,00-0,00) 0,00	0,12			0,12
DÍA 24	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,30 ±1,70 (-3,00-0,00) 0,00	-2,50 ±1,73 (-3,50- -1,50) -3,00		-0,50 ±1,22 (0,00-0,00) 0,00	0,067			0,067
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,30 ±1,70 (-3,00-0,00) 0,00	-2,50 ±1,73 (-3,50- -1,50) -3,00		-0,50 ±1,22 (0,00-0,00) 0,00	0,067			0,067
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,20 ±1,62 (-3,00-0,00) 0,00	-2,25 ±1,71 (-3,50- -1,00) -2,50		-0,50±1,22 (0,00-0,00) 0,00	0,091			0,091
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,30 ±1,57 (-3,00-0,00) -0,50	-2,25 ±1,71 (-3,50- -1,00) -2,50		-0,67 ±1,21 (0,00- -1,00) 0,00	0,14			0,14
DÍA 25	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,29 ±1,70 (-3,00-0,00) 0,00	-1,80 ±1,79 (-3,00-0,00) -2,00		0,00±0,00) (0,00-0,00) 0,00	0,20			0,20
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,29± 1,70 (-3,00-0,00) 0,00	-1,80 ±1,79 (-3,00-0,00) -2,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,20			0,20
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,29 ±1,70 (-3,00-0,00) 0,00	-1,80 ±1,79 (-3,00-0,00) -2,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,20			0,20
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-1,13 ±1,55 (-2,00-0,00) -0,50	-1,60 (1,82) (-3,00-0,00) -1,00		-0,33 ±0,58 (0,00- -1,00) 0,00	0,34			0,34

ESCALA RASS			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*P Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 26	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,83 ± 1,60 (-1,00-0,00) 0,00	-1,67 ±2,08 (-4,00-0,00) -1,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,12			0,12
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,67 ± 1,21 (-1,00-0,00) 0,00	-1,33 (1,53 (-3,00-0,00) -1,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,12			0,12
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,50 ± 1,22 (0,00-0,00) 0,00	-1,00 (1,73 (-3,00-0,00) 0,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,32			0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,67± 1,21 (-1,00-0,00) 0,00	-1,00 (1,73 (-3,00-0,00) 0,00		-0,33 ±0,58 (0,00- -1,00) 0,00	0,80			0,80
DÍA 27	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,67 ± 1,63 (0,00-0,00) 0,00	-1,33 ±2,31 (-4,00-0,00) 0,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,32			0,32
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,67 ± 1,63 (0,00-0,00) 0,00	-1,33 ±2,31 (-4,00-0,00) 0,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,32			0,32
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,67 ± 1,63 (0,00-0,00) 0,00	-1,33 ±2,31 (-4,00-0,00) 0,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,32			0,32
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,67 ±1,21 (-1,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,73 (-3,00-0,00) 0,00		-0,33 ±0,58 (0,00- -1,00) 0,00	0,80			0,80
DÍA 28	Basal	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,60 ±1,34 (0,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,73 (-3,00-0,00) 0,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,41			0,41
	30 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,60 ±1,34 (0,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,73 (-3,00-0,00) 0,00		0,00±0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,41			0,41
	60 min	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,60 ±1,34 (0,00-0,00) 0,00	-1,00 ±1,73 (-3,00-0,00) 0,00		± 0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,41			0,41
	8 horas	Media ± DE Rango intercuartílico Mediana	-0,80 ±1,79 (0,00-0,00) 0,00	-1,33 ±2,31 (-4,00-0,00) 0,00		0,00± 0,00 (0,00-0,00) 0,00	0,41			0,41

Anexo 18. Variables relacionadas con el dolor

Anexo 18.1. *Requerimientos de* ***dosis de cloruro mórfico*** *durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

DOSIS DE CLORURO MÓRFICO (mg/Kg/hora)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,03 (0,04)	0,25	*0,016*	0,61	0,14
		Mediana rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	*0,014*	*0,023*	0,81	*0,009*
	30 min	Media (DE)	0,04 (0,18)	0,06 (0,27)	0,02 (0,01)	0,04 (0,08)	0,68	0,49	0,38	0,60
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,047	*0,037*	0,62	*0,039*
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,035	*0,038*	*0,029*	0,76
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,11	0,096	*0,043*	0,61
DÍA 2	Basal	Media (DE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,01)	0,03 (0,01)	0,02 (0,04)	0,59	*0,047*	0,96	0,43
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,12	0,12	0,052	0,50
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,04)	0,71	0,13	0,97	0,49
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,42	0,32	0,21	0,71
	8 horas	Media (DE)	0,04 (0,18)	0,06 (0,29)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,49	0,46	0,58	0,35
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,52	0,40	0,26	0,76
DÍA 3	Basal	Media (DE)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,69	0,21	0,79	0,60
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,37	0,24	0,18	0,88
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)	*0,003*	*0,018*	*0,003*	0,49
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	*0,013*	*0,012*	*0,006*	0,94
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,019	*0,044*	*0,009*	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,045	*0,035*	*0,022*	0,77
DÍA 4	Basal	Media (DE)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,03 (0,01)	0,02 (0,03)	0,16	*0,002*	0,56	0,27
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	*0,008*	*0,003*	*0,018*	0,70
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,01)	0,03 (0,01)	0,03 (0,04)	0,45	*0,013*	0,99	0,32
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,041	*0,020*	*0,030*	0,96
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,10	0,15	*0,038*	0,53
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,093	0,081	*0,042*	0,67
DÍA 5	Basal	Media (DE)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,53	0,10	0,72	0,52
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,26	0,20	0,13	0,75
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,34	0,20	0,33	0,75
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,59	0,41	0,36	0,91
	8 horas	Media (DE)	0,32 (2,40)	0,03 (0,03)	0,03 (0,01)	0,95 (4,25)	0,35	0,99	0,33	0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,43	0,18	0,43	0,74

DOSIS DE CLORURO MÓRFICO (mg/Kg/hora)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 6	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,24	0,17	0,18	0,86
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,46	0,35	0,25	0,74
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,69	0,34	0,85	0,55
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,89	0,63	0,80	0,81
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,21	0,39	0,099	0,32
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,54	0,66	0,28	0,49
DÍA 7	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,55	0,63	0,28	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,85	0,63	0,63	0,92
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,03 (0,02)	0,47	0,32	0,72	0,23
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,44	0,46	0,48	0,23
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,33	0,27	0,25	0,93
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,79	0,52	0,60	1,00
DÍA 8	Basal	Media (DE)	0,05 (0,16)	0,10 (0,28)	0,03 (0,05)	0,02 (0,01)	0,35	0,34	0,27	0,28
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,096	0,13	0,58	*0,033*
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,01)	0,03 (0,05)	0,02 (0,01)	0,40	0,37	0,31	0,59
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,85	0,78	0,81	0,54
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,01)	0,03 (0,05)	0,02 (0,01)	0,50	0,42	0,40	0,86
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,77	0,47	0,66	0,84
DÍA 9	Basal	Media (DE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,03 (0,04)	0,39	0,72	0,37	0,27
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,87	0,73	0,64	0,76
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,88	0,85	0,66	0,65
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,75	0,56	0,82	0,50
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,77	0,60	0,56	0,98
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,97	0,87	0,87	0,83
DÍA 10	Basal	Media (DE)	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,03 (0,04)	0,56	0,81	0,47	0,41
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,78	0,88	0,47	0,71
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,77	0,61	0,55	0,99
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,98	0,79	0,90	0,93
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,58	0,56	0,70	0,31
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,57	0,49	0,77	0,30
DÍA 11	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,87	0,63	0,66	0,97
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,75	0,59	0,48	0,87
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,93	0,68	0,91	0,80
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,85	0,55	0,69	0,96
	8 horas	Media (DE)	0,12 (0,56)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,27 (0,86)	0,53	0,97	0,43	0,43
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,99	0,96	0,94	0,88

DOSIS DE CLORURO MÓRFICO (mg/Kg/hora)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 12	Basal	Media (DE)	0,03 (0,06)	0,02 (0,01)	0,02 (0,00)	0,05 (0,09)	0,46	0,93	0,40	0,36
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,94	0,86	0,88	0,72
	30 min	Media (DE)	0,03 (0,06)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,05 (0,09)	0,45	0,67	0,36	0,39
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,61	0,48	0,35	0,77
	8 horas	Media (DE)	0,14 (0,61)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,32 (0,94)	0,51	0,21	0,41	0,42
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,34	0,27	0,16	0,96
DÍA 13	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,17	*0,050*	0,29	0,31
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,11	0,071	0,28	0,12
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,26	*0,050*	0,23	0,64
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,18	0,071	0,24	0,32
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)	0,26	0,10	0,16	0,94
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,01-0,01)	0,02 (0,01-0,03)	0,20	0,11	0,12	0,74
DÍA 14	Basal	Media (DE)	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)	0,03 (0,04)	0,02 (0,01)	0,64	0,53	0,47	0,91
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,03)	0,94	0,80	0,73	0,88
	30 min	Media (DE)	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)	0,03 (0,04)	0,02 (0,01)	0,65	0,53	0,49	0,80
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,03)	0,84	0,80	0,50	1,00
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)	0,20	0,086	0,14	0,75
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,03 (0,02-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,17	0,076	0,15	0,55
DÍA 15	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)	0,15	0,14	0,069	0,79
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,096	0,080	0,058	0,50
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)	0,31	0,26	0,16	0,79
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,22	0,15	0,14	0,50
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,56	0,37	0,32	0,86
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,51	0,33	0,30	0,87
DÍA 16	Basal	Media (DE)	0,03 (0,03)	0,04 (0,05)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,43	0,47	0,67	0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,07)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,94	0,72	0,82	0,85
	30 min	Media (DE)	0,03 (0,04)	0,05 (0,06)	0,06 (0,06)	0,02 (0,00)	0,39	0,85	0,14	0,26
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,12)	0,02 (0,02-0,13)	0,02 (0,01-0,02)	0,29	0,28	0,12	0,80
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,03 (0,03)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,62	0,71	0,41	0,41
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,78	0,72	0,45	0,91
DÍA 17	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,01 (0,00)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,61	0,23	0,89	0,41
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,31	0,16	0,83	0,18
	30 min	Media (DE)	0,06 (0,14)	0,26 (0,34)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,074	0,19	0,89	0,085
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,03)	0,26 (0,02-0,50)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,79	0,64	0,83	0,50
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,01 (0,00)	0,02 (0,00)	0,02 (0,01)	0,68	0,081	0,86	0,52
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,23	0,083	0,30	0,40

DOSIS DE CLORURO MÓRFICO (mg/Kg/hora)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 18	Basal	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (,)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,12	0,065	0,056	1,00
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,15	0,22	0,064	1,00
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (,)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,12	0,065	0,056	1,00
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,15	0,22	0,064	1,00
	8 horas	Media (DE)	1,41 (4,16)	4,18 (7,21)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,42	0,50	***0,028***	0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-12,50)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,20	0,56	0,064	0,37
DÍA19	Basal	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,01)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,33	0,88	0,12	0,24
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,20	0,48	0,095	0,24
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,58	0,71	0,15	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,32	0,48	0,10	0,56
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,58	0,71	0,15	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,32	0,48	0,10	0,56
DÍA 20	Basal	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)	0,16	0,23	0,15	0,21
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,13	0,20	0,10	0,19
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,00)	0,03 (0,01)	0,01 (0,01)	0,15	0,25	0,14	0,25
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,03 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,13	0,20	0,10	0,19
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,01)	0,02 (0,00)	0,02 (0,02)	0,01 (0,00)	0,16	0,88	0,20	***0,004***
		Mediana Rango intercuartil	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,01)	0,12	1,00	0,33	***0,031***
DÍA 21	Basal	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)		0,01 (0,00)	***0,016***			***0,016***
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,02)		0,01 (0,01-0,01)	0,076			0,076
	30 min	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)		0,01 (,)	***0,014***			***0,014***
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)		0,01 (0,01-0,01)	0,16			0,16
	8 horas	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)		0,02 (0,00)	0,33			0,33
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)		0,02 (0,01-0,02)	0,52			0,52
DÍA 22	Basal	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)		0,02 (0,00)	0,50			0,50
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)		0,02 (0,01-0,02)	0,68			0,68
	30 min	Media (DE)	0,03 (0,03)	0,02 (0,00)		0,05 (0,04)	0,42			0,42
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,05)	0,02 (0,02-0,02)		0,05 (0,02-0,07)	0,22			0,22
	8 horas	Media (DE)	0,03 (0,03)	0,02 (0,00)		0,05 (0,04)	0,42			0,42
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,05)	0,02 (0,02-0,02)		0,05 (0,02-0,07)	0,22			0,22
DÍA 23	Basal	Media (DE)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)		0,02 (0,00)	0,50			0,50
		Mediana Rango intercuartil	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,02)		0,02 (0,01-0,02)	0,68			0,68
	30 min	Media (DE)	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)		0,05 (0,04)	0,51			0,51
		Mediana Rango intercuartil	0,03 (0,02-0,05)	0,02 (0,02-0,03)		0,05 (0,02-0,07)	0,44			0,44
	8 horas	Media (DE)	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)		0,05 (0,04)	0,51			0,51
		Mediana Rango intercuartil	0,03 (0,02-0,05)	0,02 (0,02-0,03)		0,05 (0,02-0,07)	0,44			0,44

DOSIS DE CLORURO MÓRFICO (mg/Kg/hora)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 24	Basal	Media (DE)	0,01 (,)			0,01 (,)				
		Mediana	0,01			0,01				
		Rango intercuartil	(0,01-0,01)			(0,01-0,01)				
	30 min	Media (DE)	0,05 (0,03)	0,03 (,)		0,07 (,)				
		Mediana	0,05	0,03		0,07	0,32			0,32
		Rango intercuartil	(0,03-0,07)	(0,03-0,03)		(0,07-0,07)				
	8 horas	Media (DE)	0,06 (0,01)	0,05 (,)		0,07 (,)				
		Mediana	0,06	0,05		0,07	0,32			0,32
		Rango intercuartil	(0,05-0,07)	(0,05-0,05)		(0,07-0,07)				
DÍA 25	Basal	Media (DE)	0,01 (,)			0,01 (,)				
		Mediana	0,01			0,01				
		Rango intercuartil	(0,01-0,01)			(0,01-0,01)				
	30 min	Media (DE)	0,07 (,)			0,07 (,)				
		Mediana	0,07			0,07				
		Rango intercuartil	(0,07-0,07)			(0,07-0,07)				
	60 min	Media (DE)								
		Mediana								
		Rango intercuartil								
	8 horas	Media (DE)	0,07 (,)			0,07 (,)				
		Mediana	0,07			0,07				
		Rango intercuartil	(0,07-0,07)			(0,07-0,07)				
DÍA 26	Basal	Media (DE)	0,01 (,)			0,01 (,)				
		Mediana	0,01			0,01				
		Rango intercuartil	(0,01-0,01)			(0,01-0,01)				
	30 min	Media (DE)	0,01 (,)			0,01 (,)				
		Mediana	0,01			0,01				
		Rango intercuartil	(0,01-0,01)			(0,01-0,01)				
	8 horas	Media (DE)	0,00 (,)			0,00 (,)				
		Mediana	0,00			0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)			(0,00-0,00)				
DÍA 27	Basal	Media (DE)	0,00 (,)			0,00 (,)				
		Mediana	0,00			0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)			(0,00-0,00)				
	30 min	Media (DE)	0,03 (,)			0,03 (,)				
		Mediana	0,03			0,03				
		Rango intercuartil	(0,03-0,03)			(0,03-0,03)				
	8 horas	Media (DE)	0,00 (,)			0,00 (,)				
		Mediana	0,00			0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)			(0,00-0,00)				

*Anexo 18.2. Requerimientos **de dosis de fentanilo** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

DOSIS DE FENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	2,96 (5,56)	5,58 (8,78)	1,41 (0,05)	1,00 (0,20)	0,53	0,46	***0,026***	0,42
		Mediana rango intercuartil	1,29 (1,00-1,47)	1,38 (0,98-10,19)	1,38 (1,38-1,47)	1,00 (0,80-1,20)	0,22	1,00	***0,046***	0,29
	30 min	Media (DE)	2,52 (4,04)	4,45 (6,38)	1,41 (0,05)	1,07 (0,12)	0,52	0,46	***0,009***	0,41
		Mediana Rango intercuartil	1,36 (1,00-1,47)	1,48 (1,08-7,81)	1,38 (1,38-1,47)	1,00 (1,00-1,20)	0,22	1,00	***0,043***	0,28
	8 horas	Media (DE)	1,64 (1,93)	2,65 (2,93)	1,07 (0,62)	0,87 (0,23)	0,45	0,41	0,62	0,35
		Mediana Rango intercuartil	1,17 (0,62-1,47)	1,48 (0,98-4,31)	1,38 (0,36-1,47)	1,00 (0,60-1,00)	0,35	0,48	0,51	0,15
DÍA 2	Basal	Media (DE)	1,13 (0,39)	1,20 (0,52)	1,42 (0,06)	0,87 (0,23)	0,31	0,60	***0,050***	0,37
		Mediana Rango intercuartil	1,17 (0,81-1,42)	1,34 (0,62-1,63)	1,42 (1,38-1,47)	1,00 (0,60-1,00)	0,20	0,56	0,076	0,27
	30 min	Media (DE)	1,21 (0,42)	1,20 (0,52)	1,42 (0,06)	1,09 (0,54)	0,75	0,60	0,46	0,81
		Mediana Rango intercuartil	1,36 (0,81-1,55)	1,34 (0,62-1,63)	1,42 (1,38-1,47)	1,00 (0,60-1,66)	0,79	0,56	0,56	0,83
	8 horas	Media (DE)	1,26 (0,58)	1,32 (0,61)	1,42 (0,06)	1,10 (0,85)	0,86	0,83	0,65	0,73
		Mediana Rango intercuartil	1,42 (0,81-1,67)	1,63 (0,62-1,71)	1,42 (1,38-1,47)	1,00 (0,30-2,00)	0,88	0,56	0,56	0,83
DÍA 3	Basal	Media (DE)	1,47 (0,47)	1,32 (0,61)	1,42 (0,06)	2,00 (,)	0,56	0,83	0,086	0,43
		Mediana Rango intercuartil	1,55 (1,38-1,71)	1,63 (0,62-1,71)	1,42 (1,38-1,47)	2,00 (2,00-2,00)	0,30	0,56	0,22	0,18
	30 min	Media (DE)	1,47 (0,49)	1,32 (0,61)	1,66 (0,26)	1,50 (0,71)	0,82	0,53	0,80	0,78
		Mediana Rango intercuartil	1,63 (1,00-1,84)	1,63 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,50 (1,00-2,00)	0,78	0,56	1,00	0,56
	8 horas	Media (DE)	1,35 (0,54)	1,05 (0,58)	1,66 (0,26)	1,50 (0,71)	0,51	0,27	0,80	0,49
		Mediana Rango intercuartil	1,47 (0,81-1,84)	0,81 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,50 (1,00-2,00)	0,37	0,25	1,00	0,25
DÍA 4	Basal	Media (DE)	1,44 (0,53)	1,17 (0,77)	1,66 (0,26)	1,50 (0,71)	0,75	0,48	0,80	0,69
		Mediana Rango intercuartil	1,59 (1,00-1,84)	1,17 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,50 (1,00-2,00)	0,65	0,44	1,00	0,44
	30 min	Media (DE)	1,47 (0,50)	1,17 (0,77)	1,66 (0,26)	1,60 (0,57)	0,68	0,48	0,91	0,59
		Mediana Rango intercuartil	1,59 (1,20-1,84)	1,17 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,60 (1,20-2,00)	0,65	0,44	1,00	0,44
	8 horas	Media (DE)	31,72 (74,60)	1,17 (0,77)	92,73 (129,07)	1,27 (0,09)	0,46	0,42	0,42	0,87
		Mediana Rango intercuartil	1,40 (1,20-1,71)	1,17 (0,62-1,71)	92,73 (1,47-184,00)	1,27 (1,20-1,33)	0,37	0,44	0,12	1,00
DÍA 5	Basal	Media (DE)	1,36 (0,43)	1,17 (0,77)	1,66 (0,26)	1,27 (0,09)	0,60	0,48	0,19	0,87
		Mediana Rango intercuartil	1,40 (1,20-1,71)	1,17 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,27 (1,20-1,33)	0,37	0,44	0,12	1,00
	30 min	Media (DE)	1,36 (0,43)	1,17 (0,77)	1,66 (0,26)	1,27 (0,09)	0,60	0,48	0,19	0,87
		Mediana Rango intercuartil	1,40 (1,20-1,71)	1,17 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,27 (1,20-1,33)	0,37	0,44	0,12	1,00
	8 horas	Media (DE)	1,28 (0,66)	0,88 (0,74)	1,88 (0,59)	1,27 (0,09)	0,29	0,21	0,28	0,53
		Mediana Rango intercuartil	1,33 (0,62-1,71)	0,62 (0,31-1,71)	1,88 (1,47-2,30)	1,27 (1,20-1,33)	0,29	0,25	0,12	0,56

DOSIS DE FENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 6	Basal	Media (DE)	1,28 (0,66)	0,88 (0,74)	1,88 (0,59)	1,27 (0,09)	0,29	0,21	0,28	0,53
		Mediana Rango intercuartil	1,33 (0,62-1,71)	0,62 (0,31-1,71)	1,88 (1,47-2,30)	1,27 (1,20-1,33)	0,29	0,25	0,12	0,56
	30 min	Media (DE)	1,28 (0,66)	0,88 (0,74)	1,88 (0,59)	1,27 (0,09)	0,29	0,21	0,28	0,53
		Mediana Rango intercuartil	1,33 (0,62-1,71)	0,62 (0,31-1,71)	1,88 (1,47-2,30)	1,27 (1,20-1,33)	0,29	0,25	0,12	0,56
	8 horas	Media (DE)	1,20 (0,72)	0,88 (0,74)	1,88 (0,59)	1,07 (0,68)	0,33	0,21	0,26	0,76
		Mediana Rango intercuartil	1,33 (0,47-1,69)	0,62 (0,31-1,71)	1,88 (1,47-2,30)	1,20 (0,33-1,67)	0,41	0,25	0,25	0,83
DÍA 7	Basal	Media (DE)	1,20 (0,72)	0,88 (0,74)	1,88 (0,59)	1,06 (0,68)	0,33	0,21	0,26	0,77
		Mediana Rango intercuartil	1,33 (0,47-1,69)	0,62 (0,31-1,71)	1,88 (1,47-2,30)	1,20 (0,33-1,66)	0,41	0,25	0,25	0,83
	30 min	Media (DE)	1,21 (0,72)	1,17 (0,77)	1,47 (1,17)	1,06 (0,68)	0,87	0,79	0,65	0,89
		Mediana Rango intercuartil	1,20 (0,62-1,71)	1,17 (0,62-1,71)	1,47 (0,64-2,30)	1,20 (0,33-1,66)	0,70	0,44	0,56	0,56
	8 horas	Media (DE)	1,05 (0,76)	1,17 (0,77)	1,24 (1,50)	0,84 (0,46)	0,87	0,96	0,68	0,59
		Mediana Rango intercuartil	1,00 (0,33-1,71)	1,17 (0,62-1,71)	1,24 (0,18-2,30)	1,00 (0,33-1,20)	0,91	1,00	1,00	0,56
DÍA 8	Basal	Media (DE)	1,31 (0,74)	1,71 (,)	2,30 (,)	0,84 (0,46)	0,19		0,11	0,24
		Mediana Rango intercuartil	1,20 (1,00-1,71)	1,71 (1,71-1,71)	2,30 (2,30-2,30)	1,00 (0,33-1,20)	0,20	0,32	0,18	0,18
	30 min	Media (DE)	1,24 (0,79)	1,71 (,)	2,30 (,)	0,73 (0,44)	0,15		0,090	0,19
		Mediana Rango intercuartil	1,20 (0,66-1,71)	1,71 (1,71-1,71)	2,30 (2,30-2,30)	0,66 (0,33-1,20)	0,20	0,32	0,18	0,18
	8 horas	Media (DE)	1,17 (0,86)	1,71 (,)	2,30 (,)	0,62 (0,50)	0,17		0,10	0,20
		Mediana Rango intercuartil	1,20 (0,33-1,71)	1,71 (1,71-1,71)	2,30 (2,30-2,30)	0,33 (0,33-1,20)	0,19	0,32	0,16	0,16
DÍA 9	Basal	Media (DE)	1,74 (0,55)	1,71 (,)	2,30 (,)	1,20 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	1,71 (1,20-2,30)	1,71 (1,71-1,71)	2,30 (2,30-2,30)	1,20 (1,20-1,20)	0,37	0,32	0,32	0,32
	30 min	Media (DE)	1,15 (0,05)	1,11 (,)	1,15 (,)	1,20 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	1,15 (1,11-1,20)	1,11 (1,11-1,11)	1,15 (1,15-1,15)	1,20 (1,20-1,20)	0,37	0,32	0,32	0,32
	60 min	Media (DE)	1,36 (0,43)	1,17 (0,77)	1,66 (0,26)	1,27 (0,09)	0,60	0,48	0,19	0,87
		Mediana Rango intercuartil	1,40 (1,20-1,71)	1,17 (0,62-1,71)	1,66 (1,47-1,84)	1,27 (1,20-1,33)	0,37	0,44	0,12	1,00
DÍA 10	Basal	Media (DE)	1,15 (0,05)	1,11 (,)	1,15 (,)	1,20 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	1,15 (1,11-1,20)	1,11 (1,11-1,11)	1,15 (1,15-1,15)	1,20 (1,20-1,20)	0,37	0,32	0,32	0,32
	30 min	Media (DE)	0,67 (0,74)		0,15 (,)	1,20 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	0,67 (0,15-1,20)		0,15 (0,15-0,15)	1,20 (1,20-1,20)	0,32		0,32	
	60 min	Media (DE)	0,83 (0,52)		0,46 (,)	1,20 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	0,83 (0,46-1,20)		0,46 (0,46-0,46)	1,20 (1,20-1,20)	0,32		0,32	
	8 horas	Media (DE)								
		Mediana Rango intercuartil								

DOSIS DE FENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 11	Basal	Media (DE)	0,80 (0,37)	0,74 (,)	0,46 (,)	1,20 (,)	0,37	0,32	0,32	0,32
		Mediana	0,74	0,74	0,46	1,20				
		Rango intercuartil	(0,46-1,20)	(0,74-0,74)	(0,46-0,46)	(1,20-1,20)				
	30 min	Media (DE)	0,97 (0,33)	0,74 (,)		1,20 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,97	0,74		1,20				
		Rango intercuartil	(0,74-1,20)	(0,74-0,74)		(1,20-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	0,97 (0,33)	0,74 (,)		1,20 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,97	0,74		1,20				
		Rango intercuartil	(0,74-1,20)	(0,74-0,74)		(1,20-1,20)				
DÍA 12	Basal	Media (DE)	0,97 (0,33)	0,74 (,)		1,20 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,97	0,74		1,20				
		Rango intercuartil	(0,74-1,20)	(0,74-0,74)		(1,20-1,20)				
	30 min	Media (DE)	0,78 (0,59)	0,37 (,)		1,20 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,78	0,37		1,20				
		Rango intercuartil	(0,37-1,20)	(0,37-0,37)		(1,20-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	0,78 (0,59)	0,37 (,)		1,20 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,78	0,37		1,20				
		Rango intercuartil	(0,37-1,20)	(0,37-0,37)		(1,20-1,20)				
DÍA 13	Basal	Media (DE)	0,74 (0,52)	0,37 (,)		1,10 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,74	0,37		1,10				
		Rango intercuartil	(0,37-1,10)	(0,37-0,37)		(1,10-1,10)				
	30 min	Media (DE)	0,66 (0,62)	0,22 (,)		1,10 (,)	0,32			0,32
		Mediana	0,66	0,22		1,10				
		Rango intercuartil	(0,22-1,10)	(0,22-0,22)		(1,10-1,10)				
	8 horas	Media (DE)	0,52 (0,50)	0,22 (,)		0,67 (0,61)	0,65			0,65
		Mediana	0,24	0,22		0,67	0,22			0,22
		Rango intercuartil	(0,22-1,10)	(0,22-0,22)		(0,24-1,10)				
DÍA 14	Basal	Media (DE)	0,55 (0,56)	0,22 (,)		0,72 (0,68)	0,66			0,66
		Mediana	0,24	0,22		0,72	0,22			0,22
		Rango intercuartil	(0,22-1,20)	(0,22-0,22)		(0,24-1,20)				
	30 min	Media (DE)	0,53 (0,59)	0,14 (,)		0,72 (0,68)	0,61			0,61
		Mediana	0,24	0,14		0,72	0,22			0,22
		Rango intercuartil	(0,14-1,20)	(0,14-0,14)		(0,24-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	0,53 (0,59)	0,14 (,)		0,72 (0,68)	0,61			0,61
		Mediana	0,24	0,14		0,72	0,22			0,22
		Rango intercuartil	(0,14-1,20)	(0,14-0,14)		(0,24-1,20)				
DÍA 15	Basal	Media (DE)	0,53 (0,59)	0,14 (,)		0,72 (0,68)	0,61			0,61
		Mediana	0,24	0,14		0,72	0,22			0,22
		Rango intercuartil	(0,14-1,20)	(0,14-0,14)		(0,24-1,20)				
	30 min	Media (DE)	0,73 (0,48)	0,75 (,)		0,72 (0,68)	0,98			0,98
		Mediana	0,75	0,75		0,72	1,00			1,00
		Rango intercuartil	(0,24-1,20)	(0,75-0,75)		(0,24-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	0,73 (0,48)	0,75 (,)		0,72 (0,68)	0,98			0,98
		Mediana	0,75	0,75		0,72	1,00			1,00
		Rango intercuartil	(0,24-1,20)	(0,75-0,75)		(0,24-1,20)				
DÍA 16	Basal	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	30 min	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				

DOSIS DE FENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 17	Basal	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	30 min	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
DÍA 18	Basal	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	30 min	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	(1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
	8 horas	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
DÍA19	Basal	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	(1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
	30 min	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	(1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
	8 horas	Media (DE)	1,50 (,)			1,50 (,)				
		Mediana	1,50			1,50				
		Rango intercuartil	(1,50-1,50)			(1,50-1,50)				
DÍA 20	Basal	Media (DE)	1,50 (,)			1,50 (,)				
		Mediana	1,50			1,50				
		Rango intercuartil	(1,50-1,50)			(1,50-1,50)				
	30 min	Media (DE)	1,50 (,)			1,50 (,)				
		Mediana	1,50			1,50				
		Rango intercuartil	(1,50-1,50)			(1,50-1,50)				
	8 horas	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
DÍA 21	Basal	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	30 min	Media (DE)	1,20 (,)			1,20 (,)				
		Mediana	1,20			1,20				
		Rango intercuartil	(1,20-1,20)			(1,20-1,20)				
	8 horas	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	(1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
DÍA 22	Basal	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	(1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
	30 min	Media (DE)	1,00 (,)			1,00 (,)				
		Mediana	1,00			1,00				
		Rango intercuartil	(1,00-1,00)			(1,00-1,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,50 (,)			0,50 (,)				
		Mediana	0,50			0,50				
		Rango intercuartil	(0,50-0,50)			(0,50-0,50)				

*Anexo 18.3. Requerimientos de **dosis de remifentanilo** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

DOSIS DE REMIFENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	2,04 (1,14)	2,03 (0,94)	2,28 (1,56)	1,79 (0,83)	0,48	0,55	0,28	0,43
		Mediana rango intercuartil	1,81 (1,42-2,50)	1,92 (1,38-2,50)	1,88 (1,25-2,80)	1,71 (1,42-2,47)	0,80	0,94	0,59	0,53
	30 min	Media (DE)	2,01 (1,14)	1,95 (0,75)	2,24 (1,62)	1,82 (0,86)	0,59	0,51	0,39	0,64
		Mediana Rango intercuartil	1,80 (1,25-2,70)	1,84 (1,50-2,38)	1,70 (1,18-2,86)	1,69 (1,42-2,66)	0,92	0,96	0,77	0,68
	8 horas	Media (DE)	1,88 (0,99)	2,10 (0,93)	1,87 (1,04)	1,58 (1,00)	0,29	0,48	0,42	0,11
		Mediana Rango intercuartil	1,71 (1,20-2,80)	1,84 (1,50-2,80)	1,50 (1,09-2,80)	1,42 (0,83-2,54)	0,27	0,43	0,58	0,091
DÍA 2	Basal	Media (DE)	1,99 (1,13)	2,55 (1,26)	1,93 (0,99)	1,42 (0,86)	0,019	0,13	0,14	***0,008***
		Mediana Rango intercuartil	1,82 (1,30-2,80)	2,00 (1,73-3,63)	1,70 (1,23-2,81)	1,42 (0,86-2,00)	0,031	0,12	0,27	***0,009***
	30 min	Media (DE)	2,00 (1,19)	2,55 (1,44)	1,90 (1,00)	1,48 (0,87)	0,052	0,15	0,25	***0,028***
		Mediana Rango intercuartil	1,50 (1,25-2,80)	2,00 (1,42-3,75)	1,42 (1,23-2,81)	1,42 (1,25-2,00)	0,14	0,13	0,57	0,068
	8 horas	Media (DE)	1,99 (1,24)	2,40 (1,46)	1,83 (1,23)	1,76 (0,99)	0,31	0,26	0,86	0,16
		Mediana Rango intercuartil	1,65 (1,23-2,50)	2,00 (1,33-3,75)	1,41 (1,00-2,50)	1,71 (1,00-2,65)	0,47	0,18	0,87	0,45
DÍA 3	Basal	Media (DE)	2,19 (1,19)	2,31 (1,09)	2,22 (1,26)	2,06 (1,30)	0,90	0,87	0,77	0,65
		Mediana Rango intercuartil	2,10 (1,42-2,80)	2,10 (1,80-2,50)	2,20 (1,00-3,60)	1,90 (1,00-2,80)	0,89	0,88	0,74	0,65
	30 min	Media (DE)	2,09 (1,19)	2,36 (1,06)	1,78 (1,02)	2,19 (1,45)	0,53	0,22	0,44	0,77
		Mediana Rango intercuartil	2,00 (1,23-2,50)	2,10 (2,00-2,50)	1,50 (0,80-2,50)	1,90 (1,00-2,86)	0,57	0,27	0,65	0,59
	8 horas	Media (DE)	2,00 (1,35)	2,24 (1,45)	1,68 (1,12)	2,05 (1,48)	0,62	0,32	0,49	0,75
		Mediana Rango intercuartil	1,46 (1,04-2,58)	2,00 (1,23-3,50)	1,25 (0,72-2,50)	1,42 (1,00-2,66)	0,52	0,25	0,53	0,58
DÍA 4	Basal	Media (DE)	2,12 (1,49)	2,21 (1,65)	2,09 (1,24)	2,08 (1,67)	0,98	0,87	0,99	0,87
		Mediana Rango intercuartil	1,50 (0,72-3,50)	1,76 (1,17-3,35)	2,00 (0,98-3,29)	1,43 (0,66-4,28)	0,95	0,96	0,80	0,77
	30 min	Media (DE)	2,18 (1,63)	2,03 (1,63)	2,10 (1,40)	2,38 (1,92)	0,89	0,92	0,74	0,67
		Mediana Rango intercuartil	1,90 (0,66-3,70)	1,30 (1,11-2,50)	1,90 (0,91-3,56)	2,09 (0,57-4,29)	0,95	0,85	0,76	0,84
	8 horas	Media (DE)	1,69 (1,39)	1,46 (1,20)	1,94 (1,32)	1,70 (1,62)	0,77	0,42	0,72	0,70
		Mediana Rango intercuartil	1,31 (0,57-2,50)	1,24 (0,60-2,10)	2,00 (0,57-3,10)	1,42 (0,57-2,28)	0,75	0,44	0,57	0,95
DÍA 5	Basal	Media (DE)	2,09 (1,39)	2,15 (1,44)	2,26 (1,22)	2,00 (1,55)	0,95	0,91	0,77	0,85
		Mediana Rango intercuartil	1,78 (0,98-3,20)	1,66 (1,30-3,00)	2,48 (1,51-3,00)	1,42 (0,66-3,40)	0,87	1,00	0,56	0,82
	30 min	Media (DE)	1,99 (1,36)	2,09 (1,45)	1,91 (1,13)	1,98 (1,53)	0,98	0,83	0,92	0,90
		Mediana Rango intercuartil	1,42 (0,80-3,00)	1,30 (1,16-3,00)	1,75 (1,25-2,46)	1,42 (0,66-3,40)	0,95	0,92	0,95	0,73
	8 horas	Media (DE)	1,89 (1,33)	2,09 (1,21)	1,66 (1,03)	1,86 (1,57)	0,86	0,53	0,79	0,74
		Mediana Rango intercuartil	1,56 (0,73-2,65)	1,70 (1,16-3,00)	2,25 (0,57-2,46)	1,36 (0,61-2,90)	0,68	0,42	0,79	0,50

DOSIS DE REMIFENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 6	Basal	Media (DE)	2,33 (1,38)	2,85 (1,05)	2,19 (1,21)	2,16 (1,64)	0,72	0,44	0,97	0,46
		Mediana Rango intercuartil	2,28 (1,30-3,00)	2,75 (2,10-3,60)	2,35 (1,41-2,98)	2,28 (0,99-3,00)	0,56	0,39	0,94	0,31
	30 min	Media (DE)	2,19 (1,56)	2,00 (1,93)	2,20 (1,21)	2,27 (1,71)	0,97	0,87	0,94	0,81
		Mediana Rango intercuartil	2,29 (0,69-3,25)	1,90 (0,41-3,60)	2,35 (1,41-2,98)	2,29 (0,78-3,50)	0,99	1,00	0,93	0,86
	8 horas	Media (DE)	1,99 (1,43)	1,81 (1,53)	2,48 (1,31)	1,91 (1,52)	0,76	0,48	0,54	0,89
		Mediana Rango intercuartil	2,24 (0,69-3,00)	1,17 (0,66-3,00)	2,92 (1,66-3,29)	2,20 (0,71-2,28)	0,66	0,57	0,31	0,96
DÍA 7	Basal	Media (DE)	2,12 (1,50)	2,28 (1,36)	1,46 (1,77)	2,29 (1,69)	0,73	0,46	0,52	1,00
		Mediana Rango intercuartil	2,28 (0,66-3,00)	2,52 (0,80-3,00)	0,57 (0,31-3,50)	2,28 (1,14-3,00)	0,68	0,30	0,60	0,94
	30 min	Media (DE)	2,15 (1,55)	2,58 (1,29)	1,46 (1,77)	2,15 (1,85)	0,66	0,34	0,62	0,68
		Mediana Rango intercuartil	2,28 (0,66-3,00)	2,80 (2,22-3,00)	0,57 (0,31-3,50)	2,28 (1,17-2,28)	0,59	0,30	0,65	0,60
	8 horas	Media (DE)	2,01 (1,39)	1,99 (1,23)	1,66 (1,65)	2,25 (1,60)	0,81	0,70	0,58	0,72
		Mediana Rango intercuartil	2,11 (0,90-2,83)	2,00 (1,50-2,70)	1,44 (0,27-3,05)	2,30 (1,14-3,00)	0,86	0,76	0,71	0,63
DÍA 8	Basal	Media (DE)	2,17 (1,36)	1,89 (1,37)	1,76 (1,37)	2,79 (1,41)	0,48	0,89	0,35	0,29
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,42-2,85)	2,00 (0,66-2,66)	2,50 (0,18-2,60)	2,85 (1,70-3,00)	0,47	0,91	0,30	0,29
	30 min	Media (DE)	2,21 (1,37)	2,01 (1,29)	1,34 (1,64)	2,79 (1,41)	0,43	0,57	0,29	0,36
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,42- 2,85)	2,11 (0,75-2,22)	1,34 (0,18-2,50)	2,85 (1,70-3,00)	0,46	0,74	0,25	0,36
	8 horas	Media (DE)	2,59 (1,73)	2,99 (2,17)	1,37 (1,23)	2,90 (1,44)	0,42	0,29	0,18	0,94
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,56-3,40)	2,22 (2,22-4,20)	1,56 (0,06-2,50)	3,00 (1,70-3,40)	0,40	0,29	0,18	0,92
DÍA 9	Basal	Media (DE)	2,37 (1,37)	1,96 (1,17)	1,41 (0,22)	3,07 (1,56)	0,29	0,56	0,21	0,28
		Mediana Rango intercuartil	2,20 (1,42-3,10)	2,21 (1,27-2,66)	1,41 (1,25-1,56)	3,00 (1,70-4,25)	0,28	0,35	0,12	0,46
	30 min	Media (DE)	2,37 (1,37)	1,97 (1,17)	1,41 (0,22)	3,07 (1,56)	0,29	0,56	0,21	0,28
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,42-3,10)	2,22 (1,28-2,66)	1,41 (1,25-1,56)	3,00 (1,70-4,25)	0,28	0,35	0,12	0,46
	60 min	Media (DE)	2,09 (1,39)	2,15 (1,44)	2,26 (1,22)	2,00 (1,55)	0,95	0,91	0,77	0,85
		Mediana Rango intercuartil	1,78 (0,98-3,20)	1,66 (1,30-3,00)	2,48 (1,51-3,00)	1,42 (0,66-3,40)	0,87	1,00	0,56	0,82
DÍA 9	8 horas	Media (DE) Mediana Rango intercuartil								
DÍA 10	Basal	Media (DE)	2,57 (1,52)	1,89 (1,32)	1,27 (0,04)	3,65 (1,30)	0,075	0,57	0,059	0,086
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,30-4,25)	2,22 (1,11-2,66)	1,27 (1,25-1,30)	4,25 (3,00-4,28)	0,090	0,35	0,053	0,14
	30 min	Media (DE)	2,55 (1,54)	1,59 (1,09)	1,27 (0,04)	3,65 (1,30)	0,053	0,72	0,059	0,063
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,30-4,25)	2,22 (0,33-2,22)	1,27 (1,25-1,30)	4,25 (3,00-4,28)	0,077	0,55	0,053	0,099
	60 min	Media (DE)	2,59 (1,61)	1,29 (0,95)	1,25 (,)	3,63 (1,29)	0,069	0,97	0,17	***0,036***
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (1,33-4,20)	1,33 (0,33-2,22)	1,25 (1,25-1,25)	4,20 (3,00-4,25)	0,084	0,65	0,14	0,053
	8 horas	Media (DE) Mediana Rango intercuartil								

DOSIS DE REMIFENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 11	Basal	Media (DE)	2,06 (1,54)	1,58 (1,55)	1,25 (,)	2,60 (1,60)	0,52	0,86	0,47	0,32
		Mediana	1,56	0,86	1,25	1,80	0,27	0,77	0,13	0,20
		Rango intercuartil	(1,05-3,11)	(0,66-2,22)	(1,25-1,25)	(1,42-4,25)				
	30 min	Media (DE)	2,48 (1,50)	1,94 (1,54)		2,84 (1,50)	0,38			0,38
		Mediana	2,06	1,54		2,38	0,29			0,29
		Rango intercuartil	(1,30-4,00)	(0,76-3,11)		(1,70-4,28)				
	60 min	Media (DE)	2,60 (1,49)	2,14 (1,65)		2,84 (1,50)	0,54			0,54
		Mediana	1,90	1,55		2,38	0,30			0,30
		Rango intercuartil	(1,55-4,00)	(0,86-4,00)		(1,70-4,28)				
	8 horas	Media (DE)								
		Mediana								
		Rango intercuartil								
DÍA 12	Basal	Media (DE)	2,95 (1,66)	3,37 (2,19)		2,74 (1,52)	0,62			0,62
		Mediana	2,22	2,22		2,09	0,44			0,44
		Rango intercuartil	(1,90-4,28)	(2,00-5,90)		(1,70-4,28)				
	30 min	Media (DE)	3,33 (1,67)	3,06 (1,89)		3,55 (1,67)	0,69			0,69
		Mediana	2,28	2,17		4,28	0,62			0,62
		Rango intercuartil	(2,13-4,90)	(2,06-4,06)		(2,28-4,90)				
	60 min	Media (DE)	3,12 (1,76)	2,79 (2,13)		3,38 (1,62)	0,65			0,65
		Mediana	2,28	2,06		3,42	0,46			0,46
		Rango intercuartil	(2,00-4,90)	(1,56-4,02)		(2,28-4,90)				
	8 horas	Media (DE)								
		Mediana								
		Rango intercuartil								
DÍA 13	Basal	Media (DE)	2,87 (1,51)	2,45 (1,53)		3,29 (1,59)	0,48			0,48
		Mediana	2,42	1,89		3,42	0,56			0,56
		Rango intercuartil	(1,55-4,35)	(1,55-3,35)		(2,08-4,50)				
	30 min	Media (DE)	2,55 (1,73)	2,62 (1,75)		2,44 (1,96)	0,89			0,89
		Mediana	1,95	1,89		2,25	1,00			1,00
		Rango intercuartil	(1,66-3,20)	(1,66-3,20)		(1,09-3,80)				
	60 min	Media (DE)	2,19 (1,65)	2,44 (1,73)		1,44 (1,64)	0,50			0,50
		Mediana	1,89	1,89		1,44	0,74			0,74
		Rango intercuartil	(1,42-2,37)	(1,66-2,13)		(0,28-2,60)				
	8 horas	Media (DE)								
		Mediana								
		Rango intercuartil								
DÍA 14	Basal	Media (DE)	2,36 (1,66)	2,66 (1,69)		1,44 (1,64)	0,41			0,41
		Mediana	2,06	2,06		1,44	0,50			0,50
		Rango intercuartil	(1,47-2,80)	(1,77-3,00)		(0,28-2,60)				
	30 min	Media (DE)	2,48 (1,27)	2,83 (1,07)		1,44 (1,64)	0,20			0,20
		Mediana	2,45	2,65		1,44	0,32			0,32
		Rango intercuartil	(1,89-3,10)	(2,00-3,20)		(0,28-2,60)				
	8 horas	Media (DE)	1,96 (1,57)	2,23 (1,77)		1,41 (1,19)	0,50			0,50
		Mediana	1,42	2,19		1,42	0,61			0,61
		Rango intercuartil	(1,00-3,20)	(1,00-3,30)		(0,22-2,60)				
DÍA 15	Basal	Media (DE)	2,20 (1,42)	2,75 (1,29)		1,11 (1,26)	0,21			0,21
		Mediana	2,20	2,80		1,11	0,16			0,16
		Rango intercuartil	(1,17-3,20)	(1,78-3,71)		(0,22-2,00)				
	30 min	Media (DE)	1,26 (0,76)	1,45 (0,73)		0,89 (0,95)	0,46			0,46
		Mediana	1,33	1,35		0,89	0,35			0,35
		Rango intercuartil	(0,70-1,60)	(0,91-2,00)		(0,22-1,56)				
	8 horas	Media (DE)	1,57 (1,01)	2,13 (0,36)	0,00 (,)	1,24 (1,36)	0,13	*0,013*	0,59	0,24
		Mediana	2,20	2,26	0,00	1,24	0,16	0,16	0,22	0,16
		Rango intercuartil	(0,28-2,30)	(1,91-2,35)	(0,00-0,00)	(0,28-2,20)				

DOSIS DE REMIFENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 16	Basal	Media (DE)	1,65 (1,17)	2,45 (0,19)	0,00 (,)	1,28 (1,34)	0,14	0,008	0,58	0,20
		Mediana Rango intercuartil	2,26 (0,33-2,40)	2,40 (2,30-2,66)	0,00 (0,00-0,00)	1,28 (0,33-2,22)	0,12	0,18	0,22	0,083
	30 min	Media (DE)	1,64 (1,06)	2,45 (0,19)	0,00 (,)	1,38 (0,96)	0,080	*0,008*	0,34	0,13
		Mediana Rango intercuartil	2,22 (0,33-2,40)	2,40 (2,30-2,66)	0,00 (0,00-0,00)	1,60 (0,33-2,22)	0,076	0,18	0,18	0,050
	8 horas	Media (DE)	1,90 (1,33)	2,42 (0,91)	0,00 (,)	1,85 (1,62)	0,31	0,099	0,43	0,58
		Mediana Rango intercuartil	2,20 (0,68-3,03)	2,53 (1,80-3,03)	0,00 (0,00-0,00)	2,00 (0,16-3,40)	0,27	0,16	0,18	0,59
DÍA 17	Basal	Media (DE)	2,62 (1,44)	3,29 (1,03)		1,73 (1,61)	0,17			0,17
		Mediana Rango intercuartil	2,66 (1,66-3,40)	3,03 (2,53-4,05)		1,66 (0,16-3,37)	0,16			0,16
	30 min	Media (DE)	2,62 (1,44)	3,29 (1,03)		1,73 (1,61)	0,17			0,17
		Mediana Rango intercuartil	2,66 (1,66-3,40)	3,03 (2,53-4,05)		1,66 (0,16-3,37)	0,16			0,16
	8 horas	Media (DE)	1,95 (1,44)	2,19 (1,56)	1,16 (,)	1,74 (1,62)	0,81	0,57	0,79	0,70
		Mediana Rango intercuartil	1,88 (1,10-2,66)	2,30 (1,10-2,66)	1,16 (1,16-1,16)	1,66 0,16-3,40)	0,85	0,62	0,65	0,80
DÍA 18	Basal	Media (DE)	2,18 (1,39)	2,07 (1,60)	1,16 (,)	3,02 (0,50)	0,59	0,62	0,20	0,46
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (1,16-2,66)	1,95 (1,10-2,66)	1,16 (1,16-1,16)	3,02 (2,66-3,37)	0,36	0,62	0,22	0,24
	30 min	Media (DE)	2,27 (1,45)	2,19 (1,74)	1,16 (,)	3,02 (0,50)	0,65	0,62	0,20	0,56
		Mediana Rango intercuartil	2,21 (1,28-3,19)	1,77 (1,40-3,00)	1,16 (1,16-1,16)	3,02 (2,66-3,37)	0,41	0,38	0,22	0,44
	8 horas	Media (DE)	2,22 (1,78)	1,82 (1,61)	0,66 (,)	4,20 (1,13)	0,17	0,54	0,24	0,11
		Mediana Rango intercuartil	1,40 (1,10-3,40)	1,25 (1,10-2,50)	0,66 (0,66-0,66)	4,20 (3,40-5,00)	0,15	0,32	0,22	0,096
DÍA19	Basal	Media (DE)	2,67 (1,98)	2,07 (1,51)	0,66 (,)	5,15 (0,21)	0,066	0,44	*0,037*	*0,042*
		Mediana Rango intercuartil	1,70 (1,13-4,85)	1,40 (1,15-2,00)	0,66 (0,66-0,66)	5,15 (5,00-5,30)	0,072	0,14	0,22	0,053
	30 min	Media (DE)	2,37 (1,74)	2,07 (1,51)	0,66 (,)	3,98 (1,87)	0,27	0,44	0,38	0,21
		Mediana Rango intercuartil	1,70 (1,13-3,68)	1,40 (1,15-2,00)	0,66 (0,66-0,66)	3,98 (2,66-5,30)	0,12	0,14	0,22	0,12
	8 horas	Media (DE)	2,17 (1,80)	2,05 (1,53)	0,50 (,)	3,30 (2,83)	0,51	0,41	0,57	0,46
		Mediana Rango intercuartil	1,35 (1,07-3,35)	1,40 (1,14-2,00)	0,50 (0,50-0,50)	3,30 (1,30-5,30)	0,25	0,14	0,22	0,44
DÍA 20	Basal	Media (DE)	1,71 (0,93)	1,96 (0,92)	0,50 (,)	1,66 (,)	0,43	0,22		0,78
		Mediana Rango intercuartil	1,66 (1,14-2,00)	1,75 (1,40-2,00)	0,50 (0,50-0,50)	1,66 (1,66-1,66)	0,31	0,14	0,32	0,77
	30 min	Media (DE)	2,10 (1,42)	1,96 (0,92)	0,50 (,)	3,27 (2,28)	0,30	0,22	0,50	0,28
		Mediana Rango intercuartil	1,71 (1,27-2,75)	1,75 (1,40-2,00)	0,50 (0,50-0,50)	3,27 (1,66-4,89)	0,25	0,14	0,22	0,44
	8 horas	Media (DE)	1,78 (1,33)	1,82 (1,07)	0,50 (,)	2,33 (2,36)	0,61	0,32	0,64	0,69
		Mediana Rango intercuartil	1,44 (0,68-2,75)	1,75 (1,14-2,00)	0,50 (0,50-0,50)	2,33 (0,66-4,00)	0,31	0,14	0,22	1,00
DÍA 21	Basal	Media (DE)	2,01 (0,89)	2,10 (1,00)	1,65 (,)		0,72	0,72		
		Mediana Rango intercuartil	1,75 (1,65-2,00)	1,88 (1,44-2,75)	1,65 (1,65-1,65)		0,48	0,48		
	30 min	Media (DE)	2,15 (0,95)	2,39 (0,78)	0,66 (,)	2,67 (,)	0,25	0,14		0,77
		Mediana Rango intercuartil	2,15 (1,75-2,67)	2,15 (1,88-2,90)	0,66 (0,66-0,66)	2,67 (2,67-2,67)	0,29	0,16	0,32	0,48
	8 horas	Media (DE)	1,97 (1,13)	2,56 (0,83)	0,66 (,)	0,89 (,)	0,18	0,13		0,17
		Mediana Rango intercuartil	1,88 (0,89-3,00)	2,50 (1,88-3,25)	0,66 (0,66-0,66)	0,89 (0,89-0,89)	0,17	0,16	0,32	0,16

DOSIS DE REMIFENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 22	Basal	Media (DE)	2,28 (0,88)	2,63 (0,48)		0,89 (,)	0,048			*0,048*
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (2,00-3,00)	2,75 (2,25-3,00)		0,89 (0,89-0,89)	0,15			0,15
	30 min	Media (DE)	2,28 (0,88)	2,63 (0,48)		0,89 (,)	0,048			*0,048*
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (2,00-3,00)	2,75 (2,25-3,00)		0,89 (0,89-0,89)	0,15			0,15
	8 horas	Media (DE)	2,16 (1,20)	2,48 (1,12)		0,89 (,)	0,29			0,29
		Mediana Rango intercuartil	2,30 (1,00-3,00)	2,65 (1,65-3,30)		0,89 (0,89-0,89)	0,16			0,16
DÍA 23	Basal	Media (DE)	2,37 (1,31)	2,37 (1,31)						
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (1,00-3,60)	2,50 (1,00-3,60)						
	30 min	Media (DE)	2,17 (1,04)	2,17 (1,04)						
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (1,00-3,00)	2,50 (1,00-3,00)						
	8 horas	Media (DE)	2,33 (1,61)	2,33 (1,61)						
		Mediana Rango intercuartil	3,00 (0,50-3,50)	3,00 (0,50-3,50)						
DÍA 24	Basal	Media (DE)	3,25 (0,35)	3,25 (0,35)						
		Mediana Rango intercuartil	3,25 (3,00-3,50)	3,25 3,00-3,50)						
	30 min	Media (DE)	3,25 (0,35)	3,25 (0,35)						
		Mediana Rango intercuartil	3,25 (3,00-3,50)	3,25 (3,00-3,50)						
	8 horas	Media (DE)	3,25 (0,35)	3,25 (0,35)						
		Mediana Rango intercuartil	3,25 (3,00-3,50)	3,25 (3,00-3,50)						
DÍA 25	Basal	Media (DE)	3,25 (0,35)	3,25 (0,35)						
		Mediana Rango intercuartil	3,25 (3,00-3,50)	3,25 (3,00-3,50)						
	30 min	Media (DE)	3,25 (0,35)	3,25 (0,35)						
		Mediana Rango intercuartil	3,25 (3,00-3,50)	3,25 (3,00-3,50)						
	8 horas	Media (DE)	3,50 (0,00)	3,50 (0,00)						
		Mediana Rango intercuartil	3,50 (3,50-3,50)	3,50 (3,50-3,50)						
DÍA 26	Basal	Media (DE)	3,50 (,)	3,50 (,)						
		Mediana Rango intercuartil	3,50 (3,50-3,50)	3,50 (3,50-3,50)						
	30 min	Media (DE)	1,00 (,)	1,00 (,)						
		Mediana Rango intercuartil	1,00 (1,00-1,00)	1,00 1,00-1,00)						
	8 horas	Media (DE)	2,50 (,)	2,50 (,)						
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (2,50-2,50)	2,50 (2,50-2,50)						

DOSIS DE REMIFENTANILO (µg/kg/h)			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 27	Basal	Media (DE)	2,50 (,)	2,50 (,)						
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (2,50-2,50)	2,50 (2,50-2,50)						
	30 min	Media (DE)	2,50 (,)	2,50 (,)						
		Mediana Rango intercuartil	2,50 (2,50-2,50)	2,50 (2,50-2,50)						
	8 horas	Media (DE)	3,50 (,)	3,50 (,)						
		Mediana Rango intercuartil	3,50 (3,50-3,50)	3,50 (3,50-3,50)						
DÍA 28	Basal	Media (DE)	2,31 (1,69)	3,50 (,)		1,11 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	2,31 (1,11-3,50)	3,50 (3,50-3,50)		1,11 (1,11-1,11)	0,32			0,32
	30 min	Media (DE)	1,81 (0,98)	2,50 (,)		1,11 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	1,81 (1,11-2,50)	2,50 (2,50-2,50)		1,11 (1,11-1,11)	0,32			0,32
	8 horas	Media (DE)	2,31 (1,69)	3,50 (,)		1,11 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	2,31 (1,11-3,50)	3,50 (3,50-3,50)		1,11 (1,11-1,11)	0,32			0,32

*Anexo 18.4. Evolución de la **escala ESCID** durante los días de estudio, basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 8 horas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención (A y B) y control (C).*

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
			n=233	n=85	n=63	n=85				
DÍA 1	Basal	Media (DE)	0,62 (1,51)	0,52 (1,26)	0,60 (1,65)	0,73 (1,66)	0,78	0,80	0,72	0,47
		Mediana rango intercuartil)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,82	0,95	0,65	0,57
	30 min	Media (DE)	0,35 (1,05)	0,30 (1,19)	0,33 (0,84)	0,41 (1,06)	0,89	0,90	0,74	0,65
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,39	0,38	0,72	0,17
	60 min	Media (DE)	0,35 (1,02)	0,25 (0,79)	0,27 (0,78)	0,47 (1,27)	0,48	0,93	0,42	0,30
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,55	0,72	0,55	0,29
	8 horas	Media (DE)	0,56 (1,29)	0,60 (1,32)	0,82 (1,75)	0,33 (0,77)	0,22	0,51	0,081	0,22
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,61	0,90	0,39	0,39
DÍA 2	Basal	Media (DE)	0,46 (1,25)	0,22 (0,85)	0,57 (1,40)	0,59 (1,42)	0,30	0,17	0,96	0,13
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,17	0,087	0,93	0,089
	30 min	Media (DE)	0,40 (1,11)	0,22 (1,05)	0,58 (1,32)	0,44 (1,03)	0,44	0,24	0,63	0,34
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,068	***0,018***	0,47	0,072
	60 min	Media (DE)	0,45 (1,04)	0,22 (0,88)	0,42 (0,81)	0,66 (1,26)	0,14	0,33	0,35	0,064
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,052	***0,045***	0,68	***0,018***
	8 horas	Media (DE)	0,58 (1,28)	0,52 (1,36)	0,83 (1,40)	0,45 (1,14)	0,39	0,34	0,17	0,78
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,32	0,19	0,21	0,76
DÍA 3	Basal	Media (DE)	0,56 (1,27)	0,37 (0,76)	0,82 (1,57)	0,51 (1,34)	0,25	0,094	0,30	0,55
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,37	0,26	0,20	0,89
	30 min	Media (DE)	0,53 (1,25)	0,43 (1,09)	0,52 (1,21)	0,62 (1,38)	0,79	0,77	0,74	0,50
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,76	0,48	0,92	0,54
	60 min	Media (DE)	0,59 (1,46)	0,49 (1,28)	0,73 (1,70)	0,57 (1,45)	0,79	0,50	0,65	0,78
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,95	0,77	0,78	0,97
	8 horas	Media (DE)	0,90 (1,78)	0,80 (1,57)	1,05 (2,12)	0,87 (1,68)	0,82	0,57	0,64	0,85
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	1,00	0,98	0,99	0,99
DÍA 4	Basal	Media (DE)	0,67 (1,40)	0,59 (1,09)	0,86 (1,60)	0,60 (1,47)	0,69	0,45	0,47	0,98
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,55	0,57	0,27	0,66
	30 min	Media (DE)	0,36 (0,89)	0,48 (0,92)	0,20 (0,70)	0,36 (0,96)	0,58	0,27	0,51	0,62
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,33	0,15	0,43	0,37
	60 min	Media (DE)	0,52 (1,18)	0,45 (0,99)	0,78 (1,63)	0,41 (0,97)	0,42	0,36	0,23	0,87
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,79	0,73	0,49	0,75
	8 horas	Media (DE)	0,75 (1,38)	0,85 (1,52)	0,66 (1,34)	0,76 (1,34)	0,88	0,62	0,74	0,81
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,48	0,24	0,59	0,43

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 5	Basal	Media (DE)	0,84 (1,60)	0,50 (1,41)	1,45 (1,94)	0,54 (1,27)	0,039	0,058	*0,028*	0,91
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,046	*0,039*	*0,045*	0,55
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-3,00)	(0,00-1,00)				
	30 min	Media (DE)	0,85 (1,73)	0,61 (1,65)	1,35 (2,10)	0,63 (1,43)	0,25	0,23	0,13	0,98
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,13	0,15	0,72
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,00)	(0,00-0,00)				
	60 min	Media (DE)	0,67 (1,59)	0,45 (1,39)	1,32 (2,06)	0,30 (1,13)	0,041	0,11	*0,019*	0,68
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,023	0,063	*0,012*	0,62
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,00)	(0,00-0,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,94 (1,85)	0,50 (1,58)	1,70 (2,25)	0,73 (1,61)	0,033	*0,025*	*0,042*	0,56
		Mediana	0,00	0,00	1,00	0,00	*0,013*	*0,007*	*0,028*	0,37
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-3,00)	(0,00-1,00)				
DÍA 6	Basal	Media (DE)	0,54 (1,23)	0,31 (0,62)	0,38 (1,02)	0,83 (1,62)	0,20	0,74	0,22	0,12
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,61	0,17	0,34
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-1,00)				
	30 min	Media (DE)	0,51 (1,10)	0,26 (0,56)	0,40 (0,88)	0,74 (1,41)	0,29	0,57	0,34	0,17
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47	0,92	0,36	0,29
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-1,00)				
	60 min	Media (DE)	0,51 (1,01)	0,33 (0,66)	0,27 (0,77)	0,78 (1,26)	0,12	0,78	0,098	0,14
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	0,46	0,086	0,28
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-1,50)				
	8 horas	Media (DE)	0,83 (1,60)	0,46 (0,88)	0,89 (1,80)	1,03 (1,79)	0,40	0,29	0,76	0,15
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,61	0,71	0,57	0,33
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,50)	(0,00-1,00)	(0,00-2,00)				
DÍA 7	Basal	Media (DE)	0,57 (1,17)	0,56 (1,25)	0,36 (0,91)	0,77 (1,28)	0,44	0,52	0,19	0,53
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,57	0,22	0,49
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,00)				
	30 min	Media (DE)	0,37 (1,08)	0,06 (0,24)	0,47 (1,50)	0,50 (1,07)	0,36	0,25	0,94	0,091
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,29	0,54	0,42	0,13
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)				
	60 min	Media (DE)	0,67 (1,35)	0,45 (1,00)	0,83 (1,64)	0,69 (1,34)	0,66	0,38	0,74	0,50
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,83	0,55	0,86	0,64
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,76 (1,38)	0,45 (1,10)	0,68 (1,46)	1,04 (1,48)	0,34	0,57	0,40	0,14
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38	0,75	0,35	0,20
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,50)				
DÍA 8	Basal	Media (DE)	0,70 (1,32)	0,67 (1,59)	0,18 (0,73)	1,08 (1,29)	0,089	0,25	*0,013*	0,34
		Mediana	0,00	0,00	0,00	1,00	*0,010*	0,094	*0,004*	0,094
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,00)				
	30 min	Media (DE)	0,71 (1,53)	0,53 (1,70)	0,07 (0,27)	1,30 (1,72)	0,056	0,33	*0,013*	0,18
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,50	*0,009*	0,38	*0,007*	*0,038*
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,00)				
	60 min	Media (DE)	0,65 (1,43)	0,56 (1,65)	0,81 (1,68)	0,60 (0,99)	0,86	0,66	0,64	0,92
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	0,71	0,92	0,48
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-1,00)	(0,00-1,50)				
	8 horas	Media (DE)	0,87 (1,55)	0,33 (0,77)	1,00 (1,64)	1,16 (1,84)	0,21	0,13	0,77	0,081
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,31	0,74	0,13
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)	(0,00-2,00)	(0,00-2,00)				
DÍA 9	Basal	Media (DE)	0,71 (1,10)	1,06 (1,34)	0,27 (0,47)	0,65 (1,07)	0,17	0,075	0,27	0,29
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,14	0,55	0,29
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-2,00)	(0,00-1,00)	(0,00-2,00)				
	30 min	Media (DE)	0,62 (1,25)	0,50 (0,94)	1,00 (2,24)	0,56 (0,98)	0,67	0,47	0,49	0,87
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,99	0,93	0,94	0,96
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-1,00)	(0,00-1,00)	(0,00-1,00)				
	60 min	Media (DE)	0,50 (0,95)	0,56 (0,96)	0,80 (1,23)	0,32 (0,78)	0,40	0,59	0,19	0,39
		Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38	0,62	0,18	0,35
		Rango intercuartil	(0,00-1,00)	(0,00-1,00)	(0,00-1,00)	(0,00-0,00)				

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 9	8 horas	Media (DE)	0,80 (1,46)	0,88 (1,41)	0,75 (1,22)	0,78 (1,65)	0,97	0,81	0,95	0,86
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,84	0,96	0,62	0,62
DÍA 10	Basal	Media (DE)	0,71 (1,24)	0,93 (1,27)	0,45 (1,04)	0,70 (1,33)	0,64	0,33	0,60	0,60
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,49	0,26	0,51	0,45
	30 min	Media (DE)	0,66 (1,53)	0,30 (0,67)	0,33 (1,00)	1,00 (1,97)	0,40	0,93	0,35	0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,47	0,70	0,27	0,43
	60 min	Media (DE)	0,79 (1,49)	0,91 (1,45)	0,64 (1,03)	0,81 (1,75)	0,91	0,62	0,77	0,87
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,80	0,82	0,63	0,55
	8 horas	Media (DE)	0,62 (1,37)	0,92 (1,44)	0,00 (0,00)	0,73 (1,58)	0,25	0,057	0,16	0,72
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,11	***0,032***	0,11	0,40
DÍA 11	Basal	Media (DE)	0,80 (1,89)	0,92 (1,80)	1,30 (2,58)	0,48 (1,57)	0,51	0,68	0,28	0,45
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,42	0,91	0,26	0,26
	30 min	Media (DE)	0,49 (1,34)	1,10 (2,02)	0,00 (0,00)	0,33 (1,03)	0,20	0,18	0,41	0,19
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,19	0,12	0,37	0,21
	60 min	Media (DE)	0,71 (1,74)	1,08 (1,89)	0,91 (2,43)	0,33 (1,03)	0,47	0,85	0,38	0,17
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,39	0,52	0,57	0,17
	8 horas	Media (DE)	0,74 (1,82)	0,93 (1,71)	0,80 (2,53)	0,53 (1,50)	0,82	0,88	0,73	0,48
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,41	0,27	0,68	0,31
DÍA 12	Basal	Media (DE)	0,39 (1,17)	0,00 (0,00)	0,57 (1,51)	0,60 (1,40)	0,41	0,22	0,97	0,17
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,32	0,21	0,79	0,12
	30 min	Media (DE)	0,53 (1,22)	0,30 (0,67)	0,00 (0,00)	0,88 (1,59)	0,26	0,30	0,20	0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,50)	0,27	0,26	0,13	0,44
	60 min	Media (DE)	0,53 (1,22)	0,30 (0,67)	0,33 (0,82)	0,75 (1,57)	0,61	0,93	0,55	0,40
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,50)	0,86	0,94	0,65	0,67
	8 horas	Media (DE)	0,54 (1,22)	0,62 (1,19)	0,63 (1,77)	0,43 (0,94)	0,91	0,99	0,73	0,65
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,89	0,67	0,72	0,82
DÍA 13	Basal	Media (DE)	0,84 (1,51)	1,00 (1,63)	1,00 (2,24)	0,67 (1,05)	0,83	1,00	0,63	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,50)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,90	0,69	0,86	0,72
	30 min	Media (DE)	0,53 (1,01)	0,50 (0,93)	0,86 (1,57)	0,40 (0,74)	0,62	0,60	0,36	0,78
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,93	0,77	0,72	0,93
	60 min	Media (DE)	0,97 (1,90)	0,91 (1,70)	1,25 (2,12)	0,88 (2,03)	0,90	0,70	0,68	0,96
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,88	0,69	0,63	1,00
	8 horas	Media (DE)	0,93 (1,36)	0,80 (1,14)	0,67 (1,63)	1,15 (1,46)	0,73	0,85	0,52	0,53
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,61	0,51	0,36	0,61
DÍA 14	Basal	Media (DE)	0,32 (0,75)	0,60 (1,07)	0,14 (0,38)	0,21 (0,58)	0,37	0,30	0,77	0,27
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,52	0,39	0,95	0,32
	30 min	Media (DE)	0,45 (1,02)	0,33 (0,71)	0,17 (0,41)	0,64 (1,34)	0,60	0,61	0,41	0,53
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,91	0,74	0,68	0,86

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 14	60 min	Media (DE)	0,48 (1,03)	0,40 (0,84)	0,17 (0,41)	0,67 (1,29)	0,59	0,54	0,37	0,57
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,78	0,75	0,53	0,66
	8 horas	Media (DE)	0,25 (0,57)	0,18 (0,40)	0,14 (0,38)	0,36 (0,74)	0,65	0,84	0,49	0,49
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,87	0,83	0,62	0,72
DÍA 15	Basal	Media (DE)	0,29 (0,60)	0,33 (0,50)	0,00 (0,00)	0,36 (0,74)	0,52	0,17	0,31	0,93
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,41	0,16	0,27	0,71
	30 min	Media (DE)	0,28 (0,61)	0,43 (0,79)	0,00 (0,00)	0,29 (0,61)	0,56	0,31	0,37	0,65
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,52	0,26	0,33	0,69
	60 min	Media (DE)	0,26 (0,59)	0,33 (0,71)	0,00 (0,00)	0,29 (0,61)	0,65	0,38	0,37	0,87
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,60	0,33	0,33	0,93
	8 horas	Media (DE)	0,66 (1,26)	0,82 (1,66)	1,00 (1,41)	0,38 (0,77)	0,58	0,84	0,25	0,41
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,68	0,68	0,35	0,70
DÍA 16	Basal	Media (DE)	0,46 (0,90)	0,90 (0,99)	0,00 (0,00)	0,25 (0,87)	0,13	0,10	0,58	0,12
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,50 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,062	0,094	0,56	0,058
	30 min	Media (DE)	0,33 (0,82)	0,50 (0,85)	0,00 (0,00)	0,27 (0,90)	0,63	0,34	0,62	0,56
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,39	0,30	0,60	0,30
	60 min	Media (DE)	0,28 (0,68)	0,70 (0,95)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,033	0,18		***0,024***
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,033	0,15		***0,023***
	8 horas	Media (DE)	0,36 (0,78)	0,10 (0,32)	0,71 (1,25)	0,36 (0,67)	0,29	0,15	0,45	0,27
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,48	0,27	0,73	0,30
DÍA 17	Basal	Media (DE)	0,45 (0,96)	0,38 (0,74)	0,50 (1,22)	0,50 (1,07)	0,96	0,82	1,00	0,79
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,50)	0,97	0,86	0,79	0,94
	30 min	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,69	0,39	0,44	0,87
		Mediana Rango intercuartil	0,13 (0,34)	0,13 (0,35)	0,00 (0,00)	0,20 (0,42)	0,54	0,41	0,27	0,69
	60 min	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,52	0,39	0,26	0,68
		Mediana Rango intercuartil	0,22 (0,67)	0,00 (0,00)	0,20 (0,45)	0,36 (0,92)	0,55	0,25	0,72	0,32
	8 horas	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,49	0,24	1,00	0,25
		Mediana Rango intercuartil	0,20 (0,52)	0,00 (0,00)	0,50 (1,00)	0,25 (0,46)	0,29	0,17	0,56	0,15
DÍA 18	Basal	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,50)	0,32	0,16	0,82	0,14
		Mediana Rango intercuartil	0,05 (0,40)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,11 (0,60)	0,85		0,76	0,63
	30 min	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,81		0,72	0,59
		Mediana Rango intercuartil	0,33 (0,91)	0,00 (0,00)	1,25 (1,89)	0,22 (0,44)	0,065	0,077	0,13	0,18
	60 min	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,50 (0,00-2,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,10	***0,037***	0,25	0,17
		Mediana Rango intercuartil	0,60 (1,43)	0,00 (0,00)	1,00 (2,00)	0,89 (1,69)	0,41	0,20	0,92	0,19
	8 horas	Media (DE)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,27	0,19	0,85	0,10
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,69	0,39	0,44	0,87

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA19	Basal	Media (DE)	0,63 (1,26)	0,29 (0,49)	1,00 (1,73)	0,78 (1,56)	0,66	0,31	0,84	0,44
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,94	0,67	0,81	1,00
	30 min	Media (DE)	1,00 (1,37)	0,33 (0,52)	1,00 (1,73)	1,44 (1,59)	0,33	0,39	0,69	0,13
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-3,00)	1,00 (0,00-3,00)	0,44	0,76	0,62	0,20
	60 min	Media (DE)	0,84 (1,34)	0,29 (0,49)	1,00 (1,73)	1,22 (1,64)	0,40	0,31	0,84	0,17
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-3,00)	0,61	0,67	0,76	0,33
	8 horas	Media (DE)	0,61 (1,20)	0,29 (0,76)	0,00 (0,00)	1,13 (1,55)	0,26	0,54	0,26	0,22
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,50 (0,00-2,00)	0,18	0,51	0,15	0,17
DÍA 20	Basal	Media (DE)	0,11 (0,47)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,22 (0,67)	0,63		0,66	0,40
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,61		0,64	0,38
	30 min	Media (DE)	0,17 (0,51)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,33 (0,71)	0,41		0,54	0,24
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,35		0,48	0,20
	60 min	Media (DE)	0,44 (1,10)	0,00 (0,00)	1,00 (1,41)	0,67 (1,41)	0,38	0,052	0,77	0,24
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,25	0,061	0,55	0,20
	8 horas	Media (DE)	0,75 (1,88)	0,00 (0,00)	1,50 (2,12)	1,13 (2,47)	0,48	0,078	0,85	0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,50 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,26	0,083	0,52	0,20
DÍA 21	Basal	Media (DE)	0,15 (0,38)	0,00 (0,00)	0,00 (,)	0,29 (0,49)	0,43		0,60	0,23
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,39		0,56	0,21
	30 min	Media (DE)	0,18 (0,40)	0,00 (0,00)		0,29 (0,49)	0,28			0,28
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-1,00)	0,26			0,26
	60 min	Media (DE)	0,75 (1,36)	0,00 (0,00)	3,00 (,)	0,86 (1,46)	0,13		0,22	0,28
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	3,00 (3,00-3,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,12	*0,046*	0,24	0,15
	8 horas	Media (DE)	0,64 (1,28)	0,67 (1,63)	3,00 (,)	0,29 (0,49)	0,14	0,24	*0,002*	0,57
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	3,00 (3,00-3,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,23	0,21	0,078	0,77
DÍA 22	Basal	Media (DE)	0,55 (0,69)	0,40 (0,55)	1,00 (,)	0,60 (0,89)	0,75	0,37	0,70	0,68
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,65	0,32	0,53	0,81
	30 min	Media (DE)	0,44 (0,73)	0,75 (0,96)	1,00 (,)	0,00 (0,00)	0,28	0,83		0,17
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-1,00)	0,50 (0,00-1,50)	1,00 (1,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,17	0,71	*0,046*	0,13
	60 min	Media (DE)	0,25 (0,46)	0,33 (0,58)	1,00 (,)	0,00 (0,00)	0,13	0,42		0,29
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,50)	0,00 (0,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,14	0,32	*0,046*	0,25
	8 horas	Media (DE)	0,20 (0,63)	0,00 (0,00)	1,00 (1,41)	0,00 (0,00)	0,13	0,27	0,12	
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,14	0,22	0,11	
DÍA 23	Basal	Media (DE)	0,27 (0,65)	0,00 (0,00)	1,00 (,)	0,29 (0,76)	0,45		0,41	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,15	0,083	0,15	0,51
	30 min	Media (DE)	0,64 (1,12)	0,00 (0,00)	2,00 (,)	0,71 (1,25)	0,32		0,37	0,37
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-0,00)	2,00 (2,00-2,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,24	0,083	0,31	0,33
	60 min	Media (DE)	0,27 (0,65)	0,00 (0,00)	1,00 (,)	0,29 (0,76)	0,45		0,41	0,54
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,15	0,083	0,15	0,51

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p* *Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
	8 horas	Media (DE)	0,27 (0,65)	0,00 (0,00)	0,00 (,)	0,50 (0,84)	0,49		0,60	0,28
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,40		0,53	0,22
DÍA 24	Basal	Media (DE)	0,67 (1,41)	0,00 (0,00)	0,00 (,)	1,00 (1,67)	0,67		0,60	0,45
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,57		0,53	0,38
	30 min	Media (DE)	0,25 (0,71)	0,00 (0,00)	0,00 (,)	0,40 (0,89)	0,80		0,70	0,58
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,74		0,65	0,53
	60 min	Media (DE)	0,25 (0,71)	0,00 (0,00)	0,00 (,)	0,40 (0,89)	0,80		0,70	0,58
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,74		0,65	0,53
	8 horas	Media (DE)	0,33 (0,71)	0,50 (0,71)	0,00 (,)	0,33 (0,82)	0,88	0,67	0,72	0,81
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,50 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,67	0,48	0,68	0,51
DÍA 25	Basal	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00- 0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	30 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	60 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
DÍA 26	Basal	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	30 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	60 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (0,00)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
DÍA 27	Basal	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	30 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	60 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana Rango intercuartil	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)				

ESCID			GRUPO TOTAL	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	*p Total*	*p* A *vs* B	*p* B *vs* C	*p* A *vs* C
DÍA 28	Basal	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana	0,00	0,00		0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)		(0,00-0,00)				
	30 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana	0,00	0,00		0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)		(0,00-0,00)				
	60 min	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana	0,00	0,00		0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)		(0,00-0,00)				
	8 horas	Media (DE)	0,00 (0,00)	0,00 (,)		0,00 (,)				
		Mediana	0,00	0,00		0,00				
		Rango intercuartil	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)		(0,00-0,00)				