



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ingeniería Biomédica
Tesis que presenta para obtener el grado de:
Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Ing. María Paula León Herrera

**Evaluación de las interacciones cardiorrespiratorias
en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con
antraciclinas y trastuzumab**

Iztapalapa, Ciudad de México a 24 de marzo de 2026

Asesores

**Dr. Juan Carlos Echeverría
Arjonilla**

Dra. Claudia Lerma González

Integrantes del Sínode

Dra. Nilda Espinola Zavaleta

Dra. Adriana Robles Cabrera

Dr. Gerardo Jorge Félix Martínez

Agradecimientos

A mi familia, gracias por su amor y apoyo; son el pilar de todo lo que me conforma. Sin ustedes, cualquier meta sería inalcanzable. Gracias por creer en mí cuando mi propia fe flaquea, gracias por tolerar mi mal humor por la falta de sueño y gracias por hacerme feliz cada día de mi vida. Gracias especialmente a ti, Mamá, por ser al mismo tiempo el por qué y el cómo de mi formación profesional y personal. Gracias por ser mi maestra de vida.

A mis amigos, gracias por ser mi familia elegida y por quererme (voluntariamente) con todas mis rarezas. Qué afortunada soy de cruzar y entrelazar caminos con seres tan maravillosos. Gracias por darle color y sonido a mi vida.

A mis compañeros y amigos del Posgrado: Kat, Camila, Tania y Gerardo. Gracias por ser sostén en los momentos de duda y por aligerar la carga con risas. El presente se vuelve más llevadero al transitarlo juntos; qué tranquilidad podemos sentir al saber que el futuro de la investigación está en manos de personas tan apasionadas y capaces como ustedes. Gracias por inspirarme a ser y a dar lo mejor.

A mis profesores del Posgrado, gracias por todas y cada una de sus lecciones (tanto académicas como de vida). Su compromiso con la investigación y la docencia hizo de estos dos años una aventura espléndida. Gracias por su paciencia y entrega, las cuales fueron una fuente constante de motivación.

A la Dra Claudia y al Dr. Juan Carlos, gracias por guiar con generosidad, corregir con gentileza y ser rigurosos con pasión. Tener la dicha de ser su alumna es uno de los regalos más grandes de mi vida, gracias por marcar el paso de todo lo que aspiro a ser como profesional y como ser humano.

A Erik, gracias por tu inmerecida e invaluable guía en mi desarrollo académico. Cruzar las puertas de tu salón en el 2019 marcó mi vida para siempre. Gracias por motivarme, enseñarme, corregirme y ayudarme a señalar el camino.

Al personal del Instituto Nacional de Cardiología, gracias por su valiosa colaboración y disposición para hacer posible este proyecto. Su apoyo, apertura y compromiso con el trabajo clínico y la investigación fueron fundamentales para la realización de las mediciones

y la obtención de los datos. Gracias por su tiempo, profesionalismo y calidez; su contribución fortaleció de manera significativa la calidad y el alcance de este trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana y a la Coordinación del Posgrado, gracias por abrirme sus puertas y brindarme un espacio de aprendizaje, acompañamiento y crecimiento. Gracias por su trabajo y compromiso para sostener una comunidad académica que impulsa la investigación y forma profesionales con rigor y sentido humano.

Finalmente, gracias a aquello que trasciende, por la certeza íntima de no estar sola. Gracias, Vida, por permitirme llegar hasta aquí.

Resumen

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia (en particular por antraciclinas y/o terapia anti-HER2) puede acompañarse de alteraciones autonómicas tempranas, potencialmente detectables mediante el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y de la arritmia sinusal respiratoria (RSA). El objetivo de esta tesis fue determinar la respuesta de las interacciones cardiorrespiratorias ante estímulos fisiológicos en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y antraciclinas, así como explorar su relación con cardiotoxicidad.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal. Las pacientes fueron evaluadas en dos momentos (basal y a los tres meses de iniciar el tratamiento), integrando ecocardiografía transtorácica, electrocardiograma de corto plazo para VFC y registro de amplitud respiratoria. La cohorte final incluyó 45 mujeres; a los tres meses se identificó cardiotoxicidad leve en 22 pacientes con base en biomarcadores (troponinas) y/o criterios ecocardiográficos (cambios en FEVI o en el “strain” longitudinal global).

Para caracterizar la reactividad vagal y el desplazamiento espectral inducido por respiración controlada, se analizaron tres condiciones (respiración espontánea y respiración controlada; $R1 \approx 0.1$ Hz y $R2 \approx 0.25$ Hz), y se calcularon índices de la VFC además de dos deltas a partir de éstos: (i) $\Delta RMSSD$, como diferencia del RMSSD entre maniobras y (ii) una delta no ortodoxa, definida como la resta entre la potencia espectral de baja frecuencia (LF) durante respiración controlada a 0.1 Hz y la potencia espectral de alta frecuencia (HF) durante respiración espontánea.

Tras tres meses, se observó un patrón consistente de disminución del intervalo RR medio (incremento de frecuencia cardíaca) en las condiciones evaluadas, junto con tendencias a menor modulación vagal en respiración controlada en algunas métricas temporales. Sin embargo, a nivel grupal no se observó una reducción significativa y generalizada de la RSA en la mayoría de métricas tradicionales; más bien, el patrón global se interpretó como compatible con una posible “disautonomía incipiente”, con frecuencia cardíaca en reposo discretamente elevada y tendencias a menor modulación vagal, pero con preservación relativa de la capacidad de expresar RSA bajo condiciones estandarizadas. En este sentido, la hipótesis principal no puede considerarse confirmada y debe entenderse como cumplida sólo parcialmente, para ser rechazada en su formulación más estricta.

Así, la delta no ortodoxa no mostró cambios significativos a nivel grupal. Pero en contraste, ΔRMSSD aumentó significativamente en la población completa bajo R2 ($p=0.02$) y, al estratificar, el subgrupo sin cardiotoxicidad mostró incrementos significativos de ΔRMSSD tanto en R1 ($p=0.02$) como en R2 ($p=0.04$), mientras que el subgrupo con cardiotoxicidad no presentó cambios significativos.

De manera complementaria, el análisis de correlaciones con los parámetros ecocardiográficos sugirió que el RMSSD (como estimador de RSA) se relaciona de forma preferente con componentes de la mecánica diastólica del ventrículo izquierdo y que este vínculo tiende a conservarse mejor en ausencia de cardiotoxicidad temprana, lo que apoya la exploración de enfoques integrados autonómico-mecánicos y un posible significado funcional del aumento identificado en el subgrupo sin cardiotoxicidad.

Las conclusiones deben interpretarse a la luz de limitaciones relevantes: tamaño muestral moderado, ventana temporal corta con solo dos puntos de medición y análisis exploratorios con múltiples correlaciones; entre otras.

Como trabajo a futuro, se propone replicar el protocolo en cohortes más amplias y heterogéneas, extender el seguimiento con evaluaciones seriadas durante y posterior al tratamiento, e incorporar modelos analíticos longitudinales (p. ej., modelos mixtos) y métricas más ricas del acoplamiento (coherencia, fase y medidas no lineales), integrando de forma multimodal VFC/RSA con ecocardiografía avanzada y biomarcadores para evaluar su utilidad predictiva en el mediano y largo plazo.

Índice general

Introducción.....	8
Antecedentes.....	12
2.1 El cáncer de mama y la cardiotoxicidad.....	12
2.2 El Acoplamiento Cardiorrespiratorio y la Arritmia Sinusal Respiratoria.....	14
2.3 La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	16
2.3.1 Métodos de Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	17
2.3.2 Revisión Sistemática sobre el uso de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	20
2.4 Planteamiento del Problema.....	25
Preguntas de Investigación, Objetivo e Hipótesis.....	27
3.1 Preguntas de Investigación.....	27
3.2 Objetivo.....	27
3.3 Hipótesis.....	27
Métodos.....	28
4.1 Diseño del estudio y participantes.....	28
4.2 Régimen de quimioterapia.....	30
4.3 Criterios de Cardiotoxicidad.....	30
4.4 Diseño Experimental.....	31
4.4.1 Registro de ecocardiografía.....	31
4.4.2 Registro de electrocardiogramas y amplitud respiratoria.....	32
4.5 Procesamiento de las señales.....	34
4.6 Análisis Estadístico.....	35
Resultados.....	38
5.1 Parámetros Demográficos.....	38
5.2 Parámetros de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	39
5.2.1 Evaluación longitudinal de la VFC y RSA en condiciones basales y controladas.....	40
5.2.2 Comparación entre maniobras respiratorias.....	43
5.3 Deltas.....	45

5.3.1 Delta No Ortodoxa.....	45
5.3.2 Delta RMSSD.....	49
5.4 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos.....	54
5.4.1 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos con la Delta No Ortodoxa.....	54
5.4.2 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos con RMSSD.....	57
Discusión.....	69
6.1 VFC y la RSA en condiciones basales y de respiración controlada: cambios longitudinales y comparación entre maniobras.....	69
6.2 Delta no ortodoxa: fundamento fisiológico, sensibilidad estadística y consideraciones metodológicas.....	71
6.3 Delta RMSSD: reactividad vagal inducida por la respiración y diferencias entre subgrupos...73	
6.4 Correlaciones entre parámetros ecocardiográficos y la delta no ortodoxa: patrones de asociación e interpretación clínica.....	75
6.5 Correlaciones entre parámetros ecocardiográficos y el RMSSD: vínculo entre modulación vagal y función mecánica.....	77
Limitaciones.....	81
Trabajo a Futuro.....	84
Conclusiones.....	87
9.1 Evolución de la VFC y la RSA entre basal y tres meses.....	87
9.2 Reactividad autonómica a respiración controlada: Delta no ortodoxa y Δ RMSSD.....	88
9.3 Relación entre índices autonómicos y parámetros ecocardiográficos.....	89
9.4 Aportaciones globales y proyección.....	91
Bibliografía.....	93
Anexo.....	98
a. Potencias Post-Hoc y Tamaño del Efecto.....	98
b. Definiciones de Parámetros Ecocardiográficos 49, 50, 51.....	106
c. Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos.....	110

Capítulo 1

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial y en México continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer femenino. Los avances terapéuticos de las últimas décadas, en particular los regímenes con antraciclinas y las terapias dirigidas contra HER2 como el trastuzumab, han mejorado de manera sustancial la supervivencia; sin embargo, han traído consigo nuevos desafíos relacionados con la calidad de vida y las complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento. Entre ellas, la cardiotoxicidad se ha consolidado como un problema de primera importancia clínica por su potencial para evolucionar desde alteraciones subclínicas hasta insuficiencia cardíaca. Este escenario ha impulsado la búsqueda de biomarcadores tempranos, no invasivos y reproducibles que permitan detectar cambios funcionales antes de que se establezca el daño estructural o funcional irreversible.

En este contexto, la evaluación de la modulación autonómica cardíaca y, de manera particular, de las interacciones cardiorrespiratorias ha adquirido relevancia creciente. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un marcador fisiológico bien establecido que refleja la contribución conjunta de los sistemas simpático y parasimpático sobre el nodo sinuauricular. Entre los índices temporales, el RMSSD destaca como estimador sensible de la influencia vagal de alta frecuencia, íntimamente ligada a la arritmia sinusal respiratoria (RSA, por sus siglas en inglés). La RSA, a su vez, sintetiza la coordinación dinámica entre la actividad cardíaca y el ciclo ventilatorio, y constituye un mecanismo conveniente para explorar el acoplamiento cardiorrespiratorio bajo condiciones de reposo o ante estímulos fisiológicos controlados. Su estudio permite evaluar la respuesta del sistema autonómico con ventanas de registro breves, con ventajas prácticas para el seguimiento clínico y la investigación *traslacional*.

A pesar de que la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas y trastuzumab ha sido ampliamente descrita desde la perspectiva estructural (p. ej., reducción de fracción de eyección o alteraciones del “strain” o esfuerzo longitudinal global) y bioquímica (elevación de troponinas), existe aún un vacío de conocimiento respecto de su impacto sobre el control

autonómico y, en particular, sobre las interacciones cardiorrespiratorias. La literatura disponible sugiere que los tratamientos oncológicos pueden desplazar el balance simpatovagal hacia una menor modulación parasimpática y mayor tono simpático. Sin embargo, la evidencia que vincula de forma directa la RSA con el desarrollo de cardiotoxicidad es escasa y fragmentada. Dicho vacío limita la construcción de estrategias de vigilancia verdaderamente preventivas, capaces de anticipar la disfunción miocárdica antes de que sea detectable por ecocardiografía o biomarcadores séricos.

Esta tesis se inscribe justamente en ese espacio. Planteamos que el análisis de la VFC y, en particular, la cuantificación de la RSA bajo estímulos fisiológicos controlados puede revelar modificaciones precoces del control autonómico en pacientes con cáncer de mama expuestas a quimioterapia cardiotoxica. Para ello, se propuso un protocolo con dos evaluaciones (basal y a tres meses) que combina un registro electrocardiográfico de corto plazo con maniobras estandarizadas (bipedestación activa con respiración espontánea y dos maniobras de respiración controlada a 0.10 y 0.25 Hz), un registro de amplitud respiratoria y una valoración ecocardiográfica transtorácica. Esta aproximación permitió: (i) estimar métricas vagales sensibles (p. ej., RMSSD) en reposo y durante maniobras; (ii) derivar deltas fisiológicos que capturan la reactividad autonómica inducida por la respiración; y (iii) explorar asociaciones entre estos marcadores y parámetros ecocardiográficos con los biomarcadores de lesión miocárdica.

Nuestra motivación metodológica se apoyó en dos consideraciones. Primero, los registros de 5 minutos en reposo y con respiración controlada ofrecen un balance favorable entre factibilidad, estandarización y poder inferencial para métricas vagales, frente a la heterogeneidad de ventanas o la mezcla de estados que suelen afectar a registros de 24 horas. Segundo, las maniobras respiratorias a frecuencias definidas “sintonizan” la expresión de la RSA dentro de bandas espectrales bien caracterizadas, potenciando la detección de cambios sutiles en la modulación parasimpática y reduciendo el ruido atribuible a variaciones espontáneas del patrón ventilatorio. En conjunto, con estas decisiones se buscó maximizar la sensibilidad y la comparabilidad de las mediciones, dos condiciones indispensables para que los hallazgos puedan integrarse a flujos reales de vigilancia cardio-oncológica.

El estudio se involucró, además, en un esfuerzo paralelo de revisión sistemática reciente sobre el uso clínico e interpretativo de la VFC en patologías catalogadas por la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-11) (WHO, 2024). Dicha revisión mostró un uso extendido pero metodológicamente heterogéneo de la VFC: predominio de baterías de

índices con colinealidad no controlada, justificación insuficiente de unidades de potencia espectral (absolutas vs. normalizadas) según la pregunta clínica, y aplicación de métricas no lineales sin documentar requisitos de señal. Este panorama refuerza la necesidad de utilizar protocolos explícitos, de reportes transparentes sobre calidad de señal y estacionariedad, y de una alineación estricta entre hipótesis fisiológica, diseño experimental e índices seleccionados. La propuesta de esta tesis toma nota de esas lecciones y adopta decisiones consistentes con las mejores prácticas emergentes, particularmente estas consideraciones en lo relativo a duraciones, maniobras y elección de métricas vagales primarias.

Desde el punto de vista clínico, la contribución esperada se articula en tres planos. Primero, describir la evolución temprana de marcadores autonómicos en pacientes tratadas con antraciclinas y/o trastuzumab, comparando la condición basal y a los tres meses. Segundo, caracterizar la reactividad vagal cardiorrespiratoria mediante las diferencias de los índices (deltas) inducidos por respiración controlada, con el objetivo de detectar patrones diferenciales entre pacientes que desarrollaron criterios de cardiotoxicidad y aquellas que no. Tercero, explorar la relación entre estos marcadores funcionales y la mecánica ventricular (FEVI, strain) y/o troponinas, como paso preliminar hacia algoritmos integrados de vigilancia que combinen información autonómica, estructural y bioquímica.

El valor *traslacional* de este enfoque radica en su baja carga operativa (registros breves, sensores no invasivos, procesamiento reproducible) y en su capacidad de repetición en intervalos clínicamente razonables, lo que lo hace potencialmente integrable a rutas de atención cardio-oncológica. Si se confirma que la RSA y los deltas derivados de respiración controlada se modifican de forma consistente en quienes desarrollan cardiotoxicidad, podrían abrirse oportunidades para ajustar calendarios de imagen, optimizar esquemas de cardioprotección y, en última instancia, mitigar el riesgo de deterioro ventricular clínicamente relevante. En caso de no poder reproducirse los hallazgos aquí presentados, el estudio aportará de cualquier manera evidencia que delimite el alcance real de la RSA como biomarcador temprano en cardio-oncología, ayudando a refinar protocolos (duraciones, maniobras y métricas), establecer tamaños de efecto y cálculos de potencia más realistas para estudios futuros, y reorientar los esfuerzos hacia combinaciones multimodales (p. ej., RSA + “strain” + troponinas) u otros marcadores con mayor rendimiento clínico, con el consiguiente ahorro y mejor asignación de recursos

La estructura del documento acompaña este propósito. Tras esta introducción, en el Capítulo 2 se presentan los antecedentes sobre cáncer de mama y cardiotoxicidad, se

detalla el fundamento fisiológico del acoplamiento cardiorrespiratorio y la RSA, y se resume la revisión sistemática sobre el uso clínico e interpretativo de la VFC. En el Capítulo 3 se enuncian las preguntas de investigación, el objetivo y la hipótesis. En el Capítulo 4 se describe el diseño del estudio, el protocolo de registro y las estrategias de procesamiento y análisis estadístico. En el Capítulo 5 se reportan los resultados, incluyendo la caracterización basal, la evolución a tres meses y la respuesta autonómica ante maniobras. En el Capítulo 6 se discute los hallazgos con base a la evidencia disponible y direcciones futuras; finalmente, en los Capítulos 7–10 se presentan las conclusiones, limitaciones, trabajo a futuro y bibliografía.

En suma, esta tesis propone y evalúa un marco fisiológico-metodológico para estudiar las interacciones cardiorrespiratorias en un escenario de relevancia clínica (la cardio-oncología), contribuyendo en aportar evidencia que podría acercar a los biomarcadores autonómicos a una aplicación más sistemática y útil en la práctica.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1 El cáncer de mama y la cardiotoxicidad

La mejora en la supervivencia al cáncer de mama representa un logro significativo de la práctica clínica actual, pero también plantea nuevos desafíos relacionados con la calidad de vida en el mediano y largo plazo de las pacientes. Más allá de la erradicación de los tumores, las complicaciones secundarias han emergido como problemas de creciente relevancia clínica y social. El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en todo el mundo ¹. En México, se mantiene como la enfermedad oncológica más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. En 2023, se registraron 8,034 defunciones por esta causa, con una tasa de mortalidad nacional de 17.9 por cada 100,000 mujeres de 20 años y más, y es especialmente elevada en el grupo de edad de 60 a 74 años. Esta persistencia epidemiológica subraya la necesidad de ampliar los enfoques terapéuticos hacia modelos integrales que consideren tanto la supervivencia como las secuelas funcionales, emocionales y sociales del tratamiento ².

La quimioterapia juega un papel fundamental en la mejora de las tasas de supervivencia de las pacientes con esta neoplasia, pero conlleva posibles riesgos de cardiotoxicidad ³. En las últimas décadas se ha considerado que las antraciclinas son el pilar del tratamiento en el cáncer de mama tanto en sus etapas tempranas como avanzadas, demostrando ventajas terapéuticas en los protocolos empleados ³.

Las antraciclinas (como la daunorubicina, doxorubicina y epirubicina, entre otras) son agentes antiproliferativos eficaces ya que inhiben la topoisomerasa I y II, enzimas fundamentales para la replicación del ADN y, por tanto, interfieren en el desenrollamiento helicoidal del ADN, contribuyendo así al efecto antitumoral ²². En los esquemas convencionales, las antraciclinas suelen administrarse en combinación con otros citostáticos como la ciclofosfamida (esquema AC), lo cual constituye un régimen ampliamente establecido en el tratamiento sistémico del cáncer de mama ⁵³.

No obstante, alrededor del 20 a 30% de los pacientes con cáncer de mama presentan sobreexpresión del oncogén *HER2/neu* (factor de crecimiento epidérmico humano) en células neoplásicas, lo que resulta en una respuesta menos favorable a la quimioterapia convencional debido a la rápida proliferación de las células malignas ³. Pero en el caso de pacientes con cáncer de mama *HER2+* (caracterizado por un peor comportamiento biológico y agresividad clínica ²¹), se observa una respuesta positiva al trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de tirosina quinasa *HER2* ^{4,5}.

Tanto los tratamientos con antraciclinas como con trastuzumab están vinculados a daños del tejido cardíaco. La cardiotoxicidad es una complicación clínica que suele pasar desapercibida, pero se ha reportado con una incidencia de hasta el 27% en pacientes sometidos a quimioterapia con trastuzumab y de hasta el 34% en combinación con antraciclinas ^{3,6}. Las antraciclinas, como la doxorrubicina, provocan una cardiotoxicidad irreversible ^{7,8}. Esto ocurre de manera dosis-dependiente y se debe a la generación de radicales libres, al daño al ADN y a la muerte celular en cardiomiocitos y células progenitoras cardíacas. Por otro lado, el uso del trastuzumab, aunque de manera reversible, también induce una cardiotoxicidad mediante el bloqueo del *HER2* en los cardiomiocitos y las células progenitoras cardíacas, independientemente de la dosis utilizada ^{7,8}.

Se ha afirmado que las lesiones inducidas por la terapia oncológica provocan alteraciones cardiovasculares, lo que conduce a una activación de la respuesta cardíaca a la actividad del sistema nervioso simpático y a una reducción de la respuesta a la actividad del sistema nervioso parasimpático ¹⁰. Esta posible disfunción autonómica también puede desencadenar diversas afecciones cardíacas como hipertensión, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas y muerte súbita cardíaca ¹⁰.

Según Albini et al. (2010) ⁵⁴, la cardiotoxicidad puede clasificarse en subaguda, aguda y crónica. Las manifestaciones agudas incluyen anormalidades en la repolarización ventricular, cambios en el intervalo QT del electrocardiograma, arritmias supraventriculares y ventriculares, y síndromes de pericarditis y/o miocarditis, que pueden ocurrir desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de su finalización.

En contraste, la cardiotoxicidad crónica puede desarrollarse en dos formas: una temprana, dentro del primer año después de la quimioterapia, y otra tardía, que se presenta años después. Ambas suelen manifestarse como disfunción sistólica o diastólica asintomática del ventrículo izquierdo que puede progresar a cardiomiopatía congestiva severa y, en última instancia, a la muerte.

Además, los mecanismos subyacentes de la cardiotoxicidad incluyen el daño directo a los cardiomiocitos mediante la activación de vías apoptóticas mitocondriales y la generación de especies reactivas de oxígeno. Esto es especialmente notable en agentes como las antraciclinas, cuya toxicidad aumenta cuando se combinan con terapias dirigidas como trastuzumab. Este último, al bloquear la vía del receptor *HER2* en los cardiomiocitos, amplifica la disfunción ventricular izquierda al interferir en mecanismos de señalización protectora del miocardio.

Si bien la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia ha sido ampliamente documentada, particularmente en relación con agentes como las antraciclinas y el trastuzumab, existe una notable escasez de investigaciones que aborden su impacto sobre la modulación autonómica cardíaca, medida ésta a través de parámetros como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la arritmia sinusal respiratoria (RSA, por sus siglas en inglés). Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en bases de datos especializadas como PubMed, ScienceDirect y Directory of Open Access Journals hasta el 01 de julio de 2025, empleando los términos “cardiotoxicity”, “respiratory sinus arrhythmia”, “chemotherapy”, “heart rate variability” y “cardiorespiratory coupling”. Esta búsqueda permitió identificar numerosos estudios que describen los mecanismos y consecuencias de la cardiotoxicidad secundaria a quimioterapia; sin embargo, se encontró un número limitado de investigaciones que integran la evaluación de la VFC en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento oncológico. Aún más escasa es la evidencia que considera específicamente a la RSA como un marcador de disfunción autonómica en este contexto clínico. Hasta la fecha, solo se ha identificado un artículo que vincula directamente la RSA con la presencia de cardiotoxicidad en este grupo de pacientes (véase referencia 14), lo que pone de manifiesto la necesidad de estudios que profundicen en el papel de los biomarcadores autonómicos como indicadores tempranos y no invasivos de alteraciones funcionales cardiovasculares inducidas por la terapia oncológica.

2.2 El Acoplamiento Cardiorrespiratorio y la Arritmia Sinusal Respiratoria

Considerando que la cardiotoxicidad puede inducir disfunción autonómica a través de alteraciones en la actividad simpática-parasimpática cardíaca, resulta razonable plantear que dichas alteraciones podrían afectar no solo la variabilidad global de la frecuencia cardíaca, sino también la coordinación dinámica entre la actividad cardíaca y respiratoria.

En este contexto, el análisis de las interacciones cardiorrespiratorias —y en particular, la evaluación de la arritmia sinusal respiratoria— emerge como una vía relevante para detectar de manera temprana modificaciones en el control autonómico. A continuación, se describe en detalle el concepto de acoplamiento cardiorrespiratorio y su relevancia fisiológica y clínica.

La arritmia sinusal respiratoria (RSA, por sus siglas en inglés), caracterizada por la sincronización de los cambios en los intervalos cardiacos con el ciclo respiratorio, se identifica como un aspecto fundamental en el origen de la VFC ¹². Esto debido a que el control neuronal de la respiración y la frecuencia cardíaca están estrechamente vinculados, tanto funcional como anatómicamente. Así, las interacciones cardiorrespiratorias están claramente ejemplificadas por la aparición de la RSA, la cual ofrece información valiosa sobre la regulación autonómica de la actividad cardíaca y es fundamental para comprender la relación dinámica entre la actividad cardíaca y el sistema respiratorio ^{12,13}.

La RSA se manifiesta tanto durante la respiración normal como durante los patrones de respiración aumentada. Está caracterizada por un aumento de la frecuencia cardíaca (FC) durante la inspiración y una disminución de la FC durante la espiración. Se cree que la manifestación de la RSA refleja una condición fisiológica saludable y se ha planteado la hipótesis de que ésta mejora la eficiencia del intercambio de gases ¹⁸ o que reduce el trabajo cardíaco a la par de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre ^{19, 46}.

Tanto la actividad simpática como la parasimpática son responsables de la generación de RSA aunque normalmente se asume que se relaciona con la segunda ¹³. Esto último debido a que su generación está mediada por la modulación vagal del corazón, la cual es controlada por el sistema nervioso parasimpático. Este sistema regula los cambios rápidos en la frecuencia cardíaca a través del nervio vago, que actúan directamente sobre el nodo sinoauricular para ajustar el ritmo cardíaco en respuesta a la respiración. Durante la inspiración, hay una inhibición transitoria de la actividad vagal que causa un aumento de la frecuencia cardíaca, mientras que durante la espiración, se observa un incremento de la actividad vagal que provoca una disminución de la misma. Esta modulación rápida y rítmica es una característica distintiva del control parasimpático, ya que el sistema simpático, aunque también puede influir en la frecuencia cardíaca, lo hace de manera más lenta y sostenida debido a su dependencia de segundos mensajeros y mecanismos neurohumorales ¹³.

Además, otros estudios experimentales han demostrado que la RSA se reduce significativamente o desaparece en condiciones de bloqueo farmacológico del nervio vago,

lo que confirma su dependencia primaria de la actividad parasimpática. Por esta razón, la RSA se utiliza como un indicador robusto de la función vagal y de la salud del sistema nervioso autónomo en general ¹³.

Pero la RSA no solo es un indicador de salud autonómica, sino que también actúa como una medida indirecta de la eficiencia cardiorrespiratoria, ya que depende de la interacción de redes neuronales centrales y periféricas. Su evaluación se realiza típicamente mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en el dominio del tiempo y la frecuencia, utilizando herramientas como la transformada rápida de Fourier o análisis de Poincaré, las cuales descomponen la señal cardíaca en componentes específicos asociados a la modulación autonómica. Estos enfoques permiten no solo identificar alteraciones funcionales en diversas patologías, sino también monitorear respuestas fisiológicas ante maniobras controladas como la respiración controlada, lo que subraya su relevancia clínica y fisiológica.

Diversas enfermedades presentan inestabilidad cardiorrespiratoria y disautonomía. Así, los mecanismos potenciales asociados a las alteraciones de las interacciones cardiorrespiratorias abarcan desde la inmadurez en el desarrollo cardiorrespiratorio hasta las anomalías del tronco encefálico, pasando por lo que se considera como un desequilibrio simpatovagal ²⁰. En trastornos como la hipertensión o la insuficiencia cardíaca se observa una respuesta cardíaca disminuida o ausente a la actividad vagal ²⁰, siendo esta condición indicativa de una patología subyacente y de un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca ¹³.

En la única investigación previa identificada que se describe en específico el efecto de la administración de doxorrubicina (antraciclina) en la amplitud de la RSA en pacientes oncológicos, se encontró un descenso significativo de la misma tres meses antes de la última dosis programada de doxorrubicina en aquellos pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca ¹⁴.

2.3 La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), un marcador fisiológico bien establecido, refleja la respuesta cardíaca a la actividad de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo ^{11, 15, 38, 43}. Así, al medirse las variaciones temporales en el intervalo entre latidos consecutivos, es posible obtener información sobre el control autónomo de la función cardíaca. Su importancia clínica se extiende a la evaluación de la

salud general, la predicción del riesgo cardiovascular y al seguimiento de la progresión de enfermedades crónicas o diversas afecciones ¹¹.

2.3.1 Métodos de Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Existen diversas metodologías para analizar la VFC, que permiten interpretar la modulación autonómica en diferentes contextos fisiológicos y patológicos. De acuerdo a la publicación de la Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology ¹¹, estas metodologías pueden agruparse principalmente en métodos temporales y espectrales.

Métodos temporales

Los métodos temporales se basan en la medición de los intervalos entre latidos consecutivos, conocidos como intervalos NN (normales) ^{11,37}. A partir de estos datos, se calculan indicadores que resumen la variabilidad en un período de tiempo determinado:

- *SDNN (desviación estándar de los intervalos NN)*: Refleja la variabilidad general de la frecuencia cardíaca, incluyendo componentes de baja y alta frecuencia.
- *RMSSD (raíz cuadrada de la media de las diferencias cuadráticas de intervalos consecutivos)*: Representa las fluctuaciones de alta frecuencia relacionadas con la actividad parasimpática.
- *pNN50 (proporción de diferencias entre intervalos consecutivos mayores a 50 ms)*: Mide cambios rápidos o de mayor frecuencia entre latidos consecutivos.
- *pNN20 (proporción de diferencias entre intervalos consecutivos mayores a 20 ms)*: Mide cambios rápidos o de mayor frecuencia entre latidos consecutivos; ofrece mayor sensibilidad que el pNN50 ⁴⁴.
- *Índice triangular*: Una métrica geométrica basada en la distribución de los intervalos NN, que ofrece una perspectiva de la variabilidad total.

Estos métodos son sencillos de calcular y se aplican comúnmente en estudios longitudinales y en registros de 24 horas para obtener una visión general de la modulación autonómica.

Entre las métricas derivadas de los métodos temporales, destaca particularmente el uso del RMSSD debido a su sensibilidad específica hacia la actividad parasimpática de alta frecuencia y su relevancia en el análisis de interacciones cardiorrespiratorias inclusive en registros de corto plazo (e.g. 5 minutos). A continuación, se describe en mayor detalle su fundamento fisiológico, su formulación matemática y su importancia clínica.

Uso del RMSSD en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Dentro de los índices de dominio temporal, la raíz cuadrada de la media de las diferencias cuadráticas entre intervalos consecutivos (RMSSD) se ha consolidado como una de las métricas más utilizadas para evaluar la modulación autonómica de alta frecuencia, particularmente aquella mediada por el sistema nervioso parasimpático ^{11, 37}. Este índice cuantifica las variaciones rápidas de la frecuencia cardíaca asociadas principalmente a la influencia vagal, siendo altamente sensible a las fluctuaciones cíclicas inducidas por la respiración.

Matemáticamente, el RMSSD se define como la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre intervalos NN (intervalos normales entre latidos consecutivos), de acuerdo con la siguiente expresión:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

donde **RR_i** representa un intervalo temporal cardíaco entre latidos normales consecutivos y **N** el número total de intervalos incluidos en el análisis.

El RMSSD es considerado como un marcador robusto de la modulación vagal debido a su estrecha relación con la RSA, reflejando las oscilaciones rápidas de la frecuencia cardíaca vinculadas al ciclo respiratorio ¹⁵. Durante la inspiración, se produce una inhibición transitoria del tono vagal que permite un aumento de la frecuencia cardíaca, mientras que durante la espiración se incrementa la actividad vagal provocando una disminución de la misma ^{12, 18}. Estas variaciones rápidas se cuantifican adecuadamente por el RMSSD, lo que lo convierte en un parámetro conveniente para la evaluación de las interacciones cardiorrespiratorias.

A diferencia de los análisis espectrales, como la potencia en alta frecuencia (HF), que pueden verse alterados significativamente por variaciones en la tasa de respiración, el RMSSD permanece como un estimador estable del control vagal para rangos amplios de frecuencia respiratoria ³⁸. Esta característica lo hace particularmente útil en protocolos que involucran tanto respiración espontánea como respiración guiada, como en la evaluación de la modulación autonómica bajo estímulos fisiológicos controlados.

Asimismo, el RMSSD es fácil de calcular y puede obtenerse a partir de registros cortos de cinco minutos o menos, sin requerir transformaciones espectrales complejas ¹¹. Esta simplicidad facilita su implementación en contextos clínicos donde el tiempo de adquisición de datos puede ser limitado, y es especialmente relevante en estudios longitudinales que requieren evaluaciones repetidas de la función autonómica, como en el seguimiento de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

En el contexto de pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas y trastuzumab, el análisis del RMSSD podría aportar información valiosa sobre alteraciones tempranas en la modulación vagal, antecediendo potencialmente cambios estructurales cardíacos detectables mediante ecocardiografía ⁹. La disminución progresiva del RMSSD en estos pacientes podría reflejar un deterioro de las interacciones cardiorrespiratorias, asociado a una afectación simpático-parasimpático, lo que subraya su importancia como un posible biomarcador sensible sobre la disfunción autonómica incipiente.

Por todo lo anterior, el RMSSD parece representar una herramienta clave para la caracterización de la dinámica cardiorrespiratoria y para la evaluación de la vulnerabilidad cardiovascular en poblaciones de riesgo, combinando sensibilidad fisiológica, estabilidad metodológica y aplicabilidad clínica ¹⁵.

Métodos espectrales ^{11, 37}

El análisis de la densidad de potencia espectral descompone la señal de VFC en componentes de frecuencia o bandas que son relacionadas con los mecanismos fisiológicos subyacentes:

- *Alta frecuencia* (HF, 0.15–0.4 Hz): Asociada a la modulación parasimpática, especialmente influenciada por la respiración.
- *Baja frecuencia* (LF, 0.4–0.15 Hz): Refleja una combinación de influencias simpáticas y parasimpáticas.
- *Muy baja frecuencia* (VLF, <0.04 Hz): Su relación fisiológica está menos definida, pero se asocia con procesos metabólicos y vasculares.
- *Ultra baja frecuencia* (ULF): Presente en análisis de registros o series de largo plazo, refleja componentes aún más lentos relacionados con la homeostasis global (termorregulación).

Las técnicas más utilizadas para este análisis incluyen métodos no paramétricos, como la Transformada Discreta de Fourier, y otros métodos paramétricos, que permiten una evaluación detallada de las interacciones autonómicas en períodos cortos o largos.

Importancia y aplicaciones

Los métodos temporales son ideales para estudios a largo plazo y son menos sensibles a artefactos, mientras que los métodos espectrales permiten analizar cambios dinámicos en la modulación autonómica durante diferentes condiciones fisiológicas, maniobras o estados emocionales. Ambos enfoques se complementan y son esenciales para comprender las interacciones entre los sistemas simpático y parasimpático en diversas patologías y contextos clínicos ^{11, 37}.

2.3.2 Revisión Sistemática sobre el uso de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se ha consolidado como una herramienta esencial en la investigación biomédica y clínica para evaluar la modulación autonómica ante diversas condiciones fisiológicas y patológicas. Con el objetivo de identificar el estado actual de su aplicación clínica, realizamos una revisión sistemática inicialmente acotada a 2019–2024 y posteriormente actualizada hasta abril de 2025.

La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE. En la ronda inicial (18/abr/2024) se utilizó la cadena: *“heart rate variability” AND (“disease” OR “pathology” OR “illness” OR “injuries” OR “impairment”) AND (“interpretation” OR “meaning”)*. En la actualización 2025 se amplió y generalizó a: *“heart rate variability” AND (“disease” OR “pathology” OR “illness” OR “injuries” OR “impairment” OR “disorder”) AND (“interpret*” OR “meaning”)*. Se incluyeron únicamente artículos en inglés o español, relacionados a estudios en humanos y que ofrecieran interpretaciones clínicas o fisiopatológicas basadas en VFC; se admitieron revisiones/meta-análisis solo cuando éstas abordaban una patología definida, para contextualizar evidencia específica.

De un total de 217 registros identificados (Figura 1) en la actualización (además de los 125 de la primera ronda), tras un proceso de revisión en dos etapas, primero a nivel de resumen y posteriormente mediante revisión a texto completo, se consideraron 99 estudios que cumplieron rigurosamente los criterios de inclusión y calidad. Como criterios de calidad se establecieron: (i) patología(s) explícita(s) y criterios de selección/diagnóstico; (ii) herramientas/índices de VFC reportados; y (iii) interpretación que fue clasificada como: Etiología/Mecanismos, Diagnóstico/Cribado, Severidad/Estadía, Predicción/Pronóstico o

Efectos de tratamiento/estímulo. Los 99 artículos incluidos se distribuyen entre 2019 y abril de 2025. De acuerdo con los indicadores bibliométricos del 2024 de Clarivate (“Journal Citation Indicator”), 32 artículos se publicaron en revistas Q1, 48 en Q2, 12 en Q3, 5 en Q4 y 2 no contaban con clasificación.

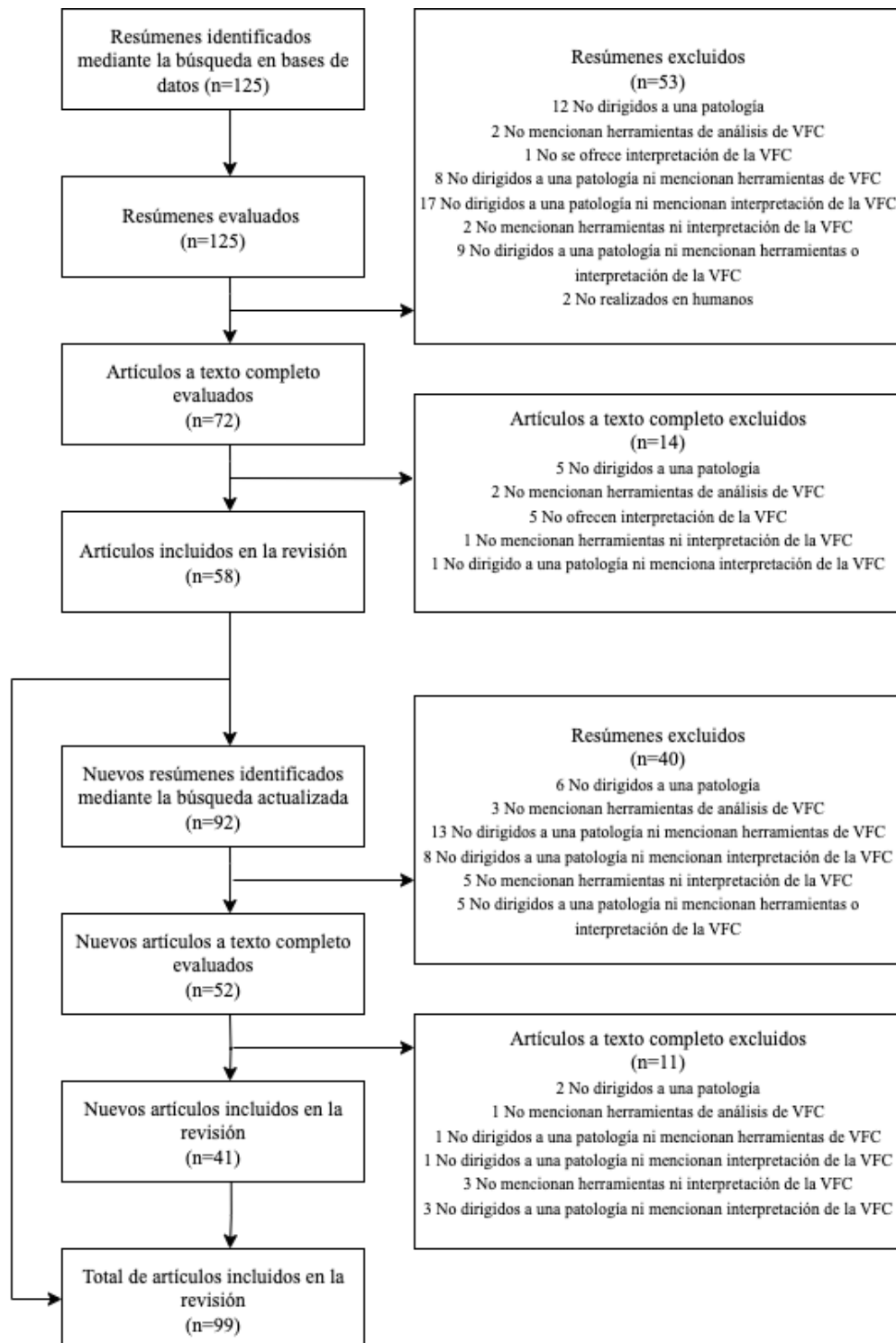


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA en dos rondas de revisión sistemática. VFC indica variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Las patologías estudiadas fueron agrupadas de acuerdo con la ICD-11. Las categorías más frecuentes fueron trastornos mentales, del comportamiento o del neurodesarrollo (n=23), enfermedades del sistema nervioso (n=16) y enfermedades del sistema circulatorio (n=16). No se identificaron aplicaciones en varias categorías, entre ellas las del sistema visual y oído. Predominaron los estudios sobre efectos de tratamiento/estímulo (n=36). Las aplicaciones a Diagnóstico/Cribado y Severidad/Estadíaje fueron las menos frecuentes (n=8 en cada caso). Los restantes se distribuyeron entre Etiología/Mecanismos y Predicción/Pronóstico (Figura 2).

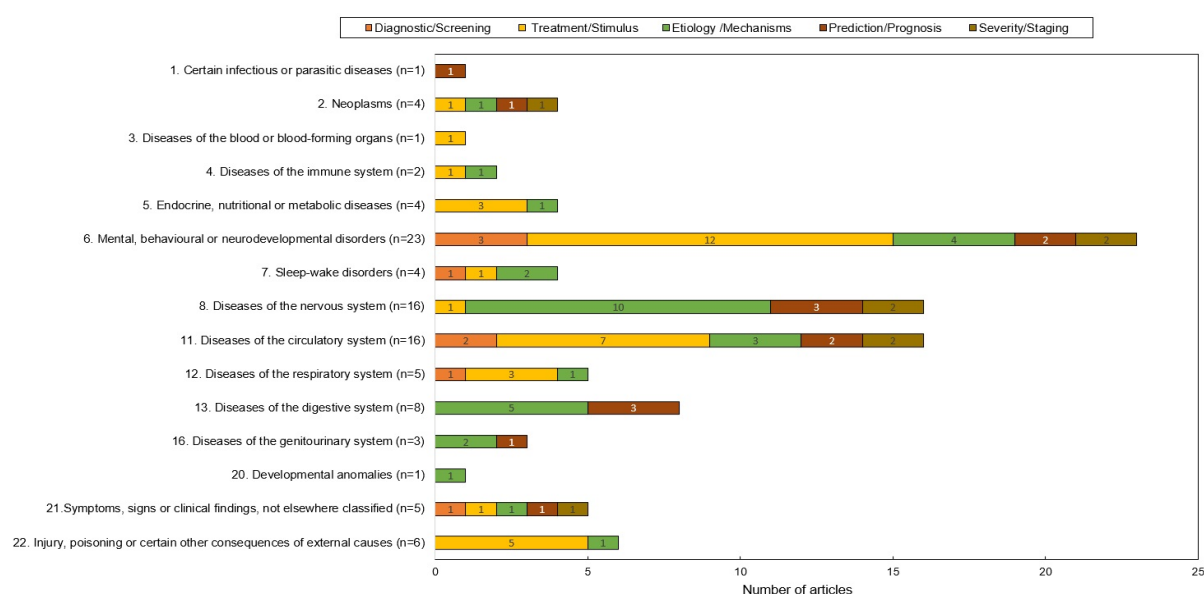


Figura 2. Distribución del tipo de interpretación fisiopatológica obtenida a partir de los índices de VFC en las categorías de la ICD-11. Las barras horizontales apiladas muestran, para cada grupo (eje y), el número de estudios incluidos asignados a una de cinco categorías de interpretación: Diagnóstico/Cribado, Efectos de tratamiento/estímulo, Etiología/Mecanismos, Predicción/Pronóstico y Severidad/Estadíaje (codificadas por color). Los números dentro de cada segmento indican el conteo de estudios (de un total de 99 considerados); los valores entre paréntesis junto a cada grupo de enfermedades indican el total de estudios en ese grupo (n). El eje x denota el número de artículos clasificados en las categorías de la ICD-11.

El 57% de los artículos justificó la selección de índices en función de hipótesis, escala temporal y protocolo; el 43% restante reportó baterías generales sin una justificación explícita. En tiempo dominaron los índices RMSSD y SDNN; en frecuencia (corto plazo), HF

(ms²), LF (ms²) y LF/HF fueron los índices más comunes. Se observó un uso más frecuente de unidades absolutas (ms²) frente a unidades normalizadas, con implicaciones para la comparación entre sujetos/condiciones (Figura 3). Las herramientas no lineales (p. ej., Poincaré, DFA, entropías) se aplicaron en 26 artículos, aunque con heterogeneidad de parámetros y requisitos (longitud mínima, estacionariedad) que no fue siempre documentada. Un subconjunto (10/99) empleó inteligencia artificial y aprendizaje maquina (AI/ML); en seis casos de estos 10 se emplearon baterías amplias y cuatro con selección específica de índices.

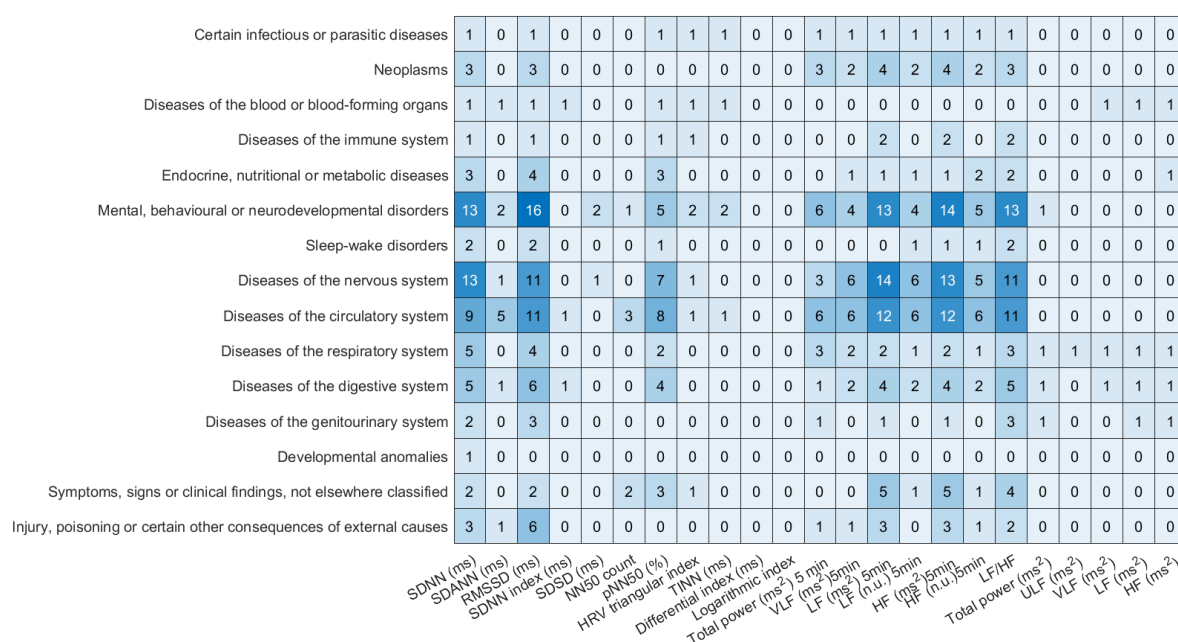


Figura 3. Mapa de calor de los índices de VFC reportados en las categorías ICD-11 dentro de los 99 estudios incluidos en la revisión. Cada celda muestra el número de estudios que reportaron el índice correspondiente; un sombreado más oscuro indica mayor frecuencia. Las columnas abarcan índices del dominio temporal (p. ej., SDNN, SDANN, RMSSD, índice SDNN, SDSD, NN50, pNN50, HRV triangular index, TINN, índices diferenciales/logarítmicos) y del dominio de frecuencia (p. ej., potencia total, ULF, VLF, LF, HF en ms²), incluyendo unidades normalizadas (LF n.u., HF n.u.), LF/HF y variantes de corto plazo de 5 minutos, cuando esto aplique. Las filas corresponden a las categorías de la ICD-11 (p. ej., trastornos mentales/conductuales, sistema nervioso, sistema circulatorio, etc.). Un mismo estudio puede contribuir a varias celdas cuando reporta múltiples índices y/o cuando abarca más de una categoría.

Una proporción sustancial de estudios (aproximadamente $\frac{2}{3}$ partes del total) implementó maniobras o estímulos para interrogar respuestas autonómicas bajo condiciones controladas; el resto se basó principalmente en datos obtenidos durante reposo o respiración espontánea. En los 89 artículos que reportaron duración de las series de tiempo, la ventana más común fue la de 5 minutos (39/89; 44%), seguida de “otras” duraciones heterogéneas (35/89; 39%), 24 horas (11/89; 12%) y <5 min (4/89; 5%). Con ello, se advierte sobre los riesgos de segmentos muy cortos (inestabilidad de estimadores), la heterogeneidad de ventanas y la mezcla de estados o condiciones de regulación durante 24 h. Así sería entonces conveniente recomendar protocolos estandarizados de 5 min en reposo y respiración controlada para métricas vagales, y registros prolongados para dinámica diurna o detección de eventos.

A pesar del crecimiento sostenido del uso de la VFC en investigación clínica, persisten limitaciones conceptuales y metodológicas: (i) uso de baterías amplias de índices con colinealidad que pueden inflar contrastes y fragilizar la inferencia; (ii) dependencia de paquetes de software “off-the-shelf” sin justificar la unidad de potencia espectral adecuada al objetivo (ms^2 vs unidades normalizadas), lo que entorpece la comparación relativa entre condiciones; (iii) adopción de métricas no lineales sin detallar prerrequisitos (longitud, filtrado, estacionariedad, parametrización), con riesgo de interpretaciones espurias; y (iv) una traducción clínica aún heterogénea y, a menudo, inconexa con los objetivos y escalas temporales de las preguntas.

La VFC se utiliza en 15 de las 26 categorías ICD-11, abarcando más de un centenar de entidades, pero su utilidad clínica depende de alinear el diseño, protocolo y análisis con la hipótesis fisiológica. De esta revisión se desprenden algunas recomendaciones concretas: (a) justificar a priori la duración del registro, la unidad (absoluta/normalizada) y los índices según la inferencia prevista; (b) priorizar unidades normalizadas de potencia espectral para comparaciones relativas, reportando también absolutas cuando sea de interés; (c) estandarizar protocolos de 5 min en reposo/respiración controlada para marcadores vagales y emplear maniobras cuando se exploren mecanismos o respuestas regulatorias; (d) documentar de forma transparente artefactos, criterios de calidad, estacionariedad y parametrización; y (e) favorecer la validación externa y el uso de recursos abiertos.

En suma, aunque la VFC continúa siendo una herramienta ampliamente empleada para la investigación clínica, su aplicación e interpretación requieren una mayor estandarización y rigurosidad. Estos criterios fueron cuidadosamente considerados en el desarrollo de la

presente tesis para asegurar que los análisis y conclusiones estuvieran alineados con las mejores prácticas y con los objetivos clínicos planteados en esta investigación.

2.4 Planteamiento del Problema

Dado que las lesiones inducidas por la terapia oncológica provocan alteraciones cardiovasculares y también en los sistemas nervioso simpático y parasimpático, éstas podrían igualmente involucrar una afectación de las interacciones cardiorrespiratorias. A pesar de que se encontró un estudio previo relacionado ¹⁴, aún no se ha explorado con profundidad la respuesta autonómica cardíaca y su relación con dichas interacciones ante estímulos fisiológicos controlados en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento con antraciclinas y trastuzumab.

El uso de estímulos fisiológicos controlados, como la respiración rítmica guiada o controlada y la bipedestación activa, constituye una herramienta esencial para evaluar de manera precisa las respuestas autonómicas y cardiorrespiratorias en entornos clínicos y de investigación ¹⁵. Estas maniobras permiten estandarizar las condiciones de medición, reduciendo la variabilidad asociada a factores externos e intrínsecos, y facilitan la identificación de patrones consistentes en la dinámica autonómica. En el contexto de pacientes con cáncer de mama, que enfrentan un riesgo significativo de cardiotoxicidad derivado de tratamientos con antraciclinas y trastuzumab, el empleo de estímulos controlados resulta entonces particularmente relevante. Así, estas pruebas podrían amplificar las diferencias en la respuesta autonómica entre individuos sanos y aquellos con disfunciones cardíacas incipientes, proporcionando información valiosa sobre el impacto del tratamiento en el control cardiorrespiratorio. Además, la implementación de protocolos estandarizados en estas evaluaciones no solo podría mejorar la reproducibilidad de los resultados, sino que también posiblemente facilitar la comparación entre estudios y poblaciones, promoviendo el avance en la comprensión de las interacciones cardiorrespiratorias y su papel en la progresión de la cardiotoxicidad.

Ya se han observado alteraciones en las interacciones cardiorrespiratorias en diversas patologías ¹³, evidenciando el gran interés clínico en comprender y caracterizar las mismas. Las alteraciones en las interacciones cardiorrespiratorias pueden ser indicativas de disautonomía o patologías específicas como el síndrome de muerte súbita infantil (SIDS), apneas de prematuridad, disfunción autonómica en el síndrome de Rett y trastornos respiratorios del sueño ¹³. La evaluación de estas interacciones permite identificar

mecanismos subyacentes en la aparición de estas condiciones y desarrollar mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas. Además, una arritmia sinusal respiratoria eficiente parece reflejar otros beneficios potenciales como la mejora en la eficiencia del intercambio gaseoso y la reducción de la carga de trabajo cardíaco, mientras que su deterioro puede estar asociado con resultados clínicos adversos ¹³.

Ahondar en la intrincada dinámica que rige el control cardiorrespiratorio representa un potencial importante para adquirir no sólo conocimientos fundamentales sobre la interacción entre estos dos sistemas rítmicos, sino que podría ofrecer información valiosa para caracterizar con mayor precisión condiciones médicas específicas, como lo es el cáncer de mama ¹³.

Lo que ya se sabe sobre la respuesta autonómica cardíaca y su relación con las interacciones cardiorrespiratorias ante estímulos fisiológicos controlados en pacientes con cáncer de mama en tratamiento y riesgo de cardiotoxicidad:

Como se mencionó con anterioridad, se realizaron búsquedas en PubMed, ScienceDirect y Directory of Open Access Journals hasta el 01 de Julio de 2025, utilizando los términos "cardiotoxicity", "respiratory sinus arrhythmia", "chemotherapy", "heart rate variability" y "cardiorespiratory coupling". Se identificaron varios artículos que exploran la cardiotoxicidad causada por quimioterapia (aproximadamente 7000), un número reducido de artículos que evalúan la VFC en este contexto (aproximadamente 50) y únicamente 1 artículo que relaciona la RSA con la cardiotoxicidad (véase referencia 14).

Lo que aportará este estudio:

El estudio parece ofrecer una de las primeras evidencias o documentación sobre la exploración y evaluación de la dinámica que rige el control cardiorrespiratorio ante estímulos fisiológicos controlados en pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o trastuzumab con riesgo de desarrollar cardiotoxicidad como consecuencia del tratamiento.

Capítulo 3

Preguntas de Investigación, Objetivo e Hipótesis

3.1 Preguntas de Investigación

- *Pregunta de investigación principal:*
¿Se modifican las interacciones cardiorrespiratorias ante estímulos fisiológicos en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y antraciclinas después de tres meses de tratamiento?
- *Pregunta de investigación secundaria:*
¿Existe alguna relación entre los cambios en las interacciones cardiorrespiratorias en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y antraciclinas y la cardiotoxicidad?

3.2 Objetivo

Determinar la respuesta de las interacciones cardiorrespiratorias ante estímulos fisiológicos en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y antraciclinas.

3.3 Hipótesis

La arritmia sinusal respiratoria ante estímulos fisiológicos de las pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y antraciclina se encuentra disminuida tras tres meses de tratamiento.

Capítulo 4

Métodos

4.1 Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal, basado en una cohorte de 186 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas con doxorrubicina, doxorrubicina combinada con trastuzumab o trastuzumab en el Servicio de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología.

Las pacientes fueron referidas al Servicio de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", durante el periodo de enero de 2021 a mayo de 2023.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama candidatas a quimioterapia con antraciclinas, trastuzumab o ambos.
- Criterios de exclusión:
 - Obesidad grado III con IMC $>40 \text{ Kg/m}^2$.
 - Hipertensión arterial sistémica.
 - Tratamiento con betabloqueadores.
 - Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes.

Un total de 69 pacientes proporcionaron consentimiento informado escrito y fueron reclutadas inicialmente para participar, sometiéndose a evaluación basal antes del inicio de la quimioterapia. Después del seguimiento, 19 pacientes fueron eliminadas por las siguientes razones:

- Declinaron continuar participando (n = 1).
- Pérdida de seguimiento de la paciente (n = 1).

- Tipo de cáncer de mama (no sensible a tratamiento con antraciclinas y trastuzumab) (n = 2).
- Quimioterapia iniciada antes de la primera evaluación (n = 2).
- Adquisición de datos con ruido/interferencia (n = 18).

Finalmente, 45 pacientes completaron las evaluaciones basales y de seguimiento a los tres meses (encontrándose que 22 de ellas no desarrollaron cardiotoxicidad y 23 en las que sí se identificó según los criterios descritos más adelante). El flujo completo de reclutamiento se muestra en la Figura 4.

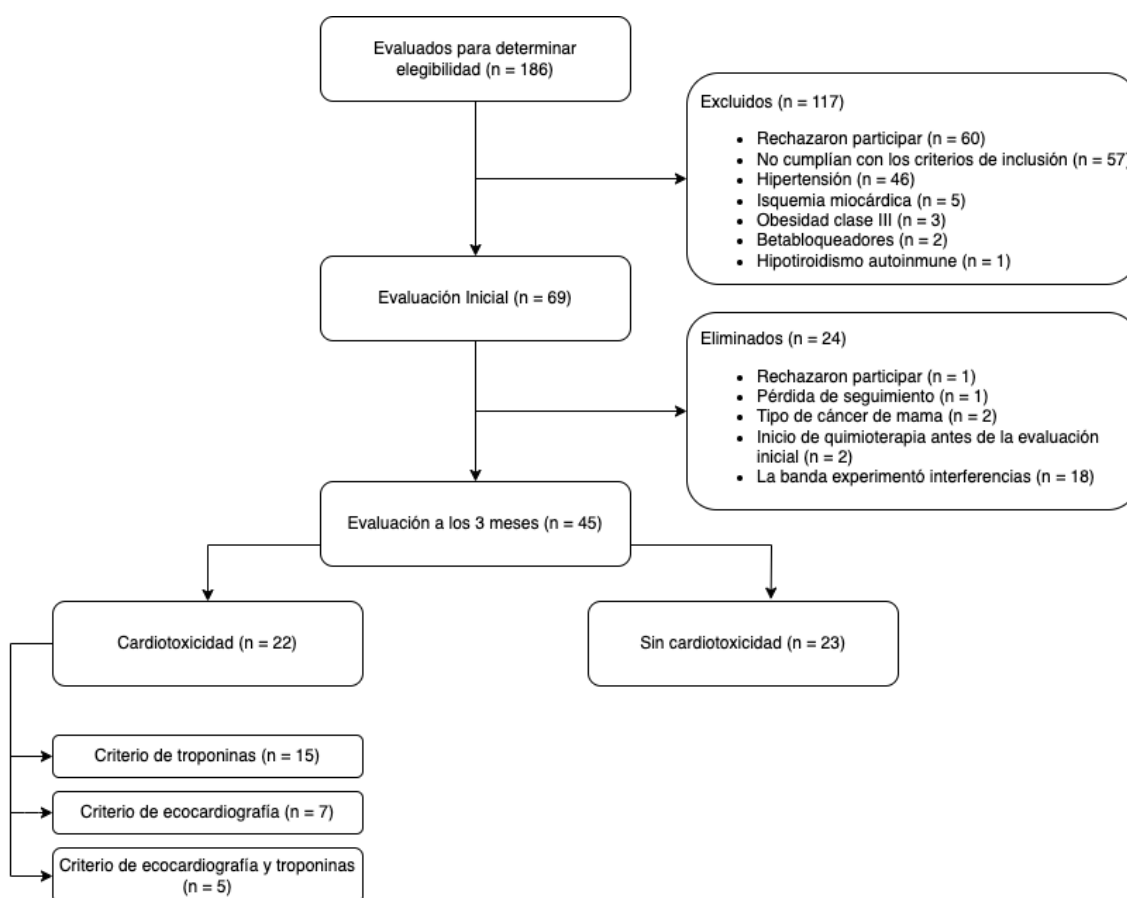


Figura 4. Diagrama de flujo del reclutamiento, exclusiones y seguimiento a 3 meses. Se evaluaron 186 pacientes para determinar elegibilidad; 117 fueron excluidos (rechazo a participar, n=60; no cumplieron criterios de inclusión, n=57: hipertensión, n=46; isquemia miocárdica, n=5; obesidad clase III, n=3; betabloqueadores, n=2; hipotiroidismo autoinmune, n=1). Ingresaron a la evaluación inicial 69 pacientes; durante el seguimiento se eliminaron 24 (rechazo a participar, n=1; pérdida de seguimiento, n=1; tipo de cáncer de mama, n=2; inicio de quimioterapia antes de la evaluación inicial, n=2; interferencias de la banda, n=18), quedando 45 para la evaluación a los 3 meses. De éstos, 22 presentaron cardiotoxicidad (criterio de troponinas, n=15; ecocardiografía, n=7; ambos, n=5) y 23 no presentaron cardiotoxicidad.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto de Cardiología (protocolo número 21-1259). Todas las pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

4.2 Régimen de quimioterapia

Cuarenta y ocho pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia AC (doxorrubicina [Adriamycin] + ciclofosfamida [Cytosan]), con una dosis acumulada de 240 mg de antraciclinas. De este grupo, dos pacientes recibieron únicamente 1 ciclo de AC con una dosis acumulada de 60 mg de antraciclinas. Cada ciclo de quimioterapia duró un día y se administró un goteo intravenoso de 60 mg/m² de doxorrubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 4 ocasiones. A los restantes 21 pacientes con diagnóstico *HER2*⁺ se les administró Paclitaxel (Taxol) y simultáneamente Trastuzumab (Herceptin) en ciclos posteriores. Cada ciclo consistió en un goteo intravenoso de 80 mg/m² de Paclitaxel una vez por semana durante 12 semanas. Esto se acompañó de una dosis de carga intravenosa de 4 mg/kg de Trastuzumab, seguida de 2 mg/kg IV una vez por semana o 6 mg/kg IV una vez cada 3 semanas, completando 1 año de tratamiento.

4.3 Criterios de Cardiotoxicidad

Se han propuesto diversas definiciones para describir el espectro de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (CTRCD). Estando acorde a la definiciones publicadas en 2022 por la European Society of Cardiology (ESC Guidelines on cardio-oncology 25), este término engloba principalmente la lesión cardíaca, la cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca (IC).

Por tanto, se clasificaron con cardiotoxicidad leve a aquellas pacientes que presentaron reducción de la FEVI ($\geq 50\%$) o una reducción mayor al 15% en el “strain” longitudinal global (SGL por sus siglas en inglés), así como la elevación de los biomarcadores cardíacos por troponinas ²⁵. Así, a los tres meses de seguimiento, 23 de las 45 pacientes que completaron el seguimiento presentaron cardiotoxicidad:

- 15 de éstas bajo el criterio de elevación de los biomarcadores cardíacos (troponinas).
- 8 de éstas bajo los criterios ecocardiográficos (reducción de la FEVI o del SGL).
- 6 de estas 23 cumplieron con ambos criterios.

Es importante mencionar que las pacientes tratadas con antraciclinas o terapia dirigida a *HER2+* requieren de citas de seguimiento periódicas, acorde al riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, para una evaluación clínica combinada con biomarcadores y ecocardiografía transtorácica (ETT) para identificar tanto CTRCD sintomáticos como asintomáticos ²⁵.

4.4 Diseño Experimental

Las pacientes participantes fueron evaluadas en dos momentos: basal (antes de la quimioterapia) y a los tres meses de tratamiento. La evaluación incluyó una ecocardiografía transtorácica, un electrocardiograma de corto plazo para estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el registro de la amplitud respiratoria. Adicionalmente se recogieron los antecedentes médicos, con especial énfasis en las comorbilidades (hipertensión, dislipidemia, diabetes y clase funcional de la NYHA), y se midió la presión arterial (Figura 5).

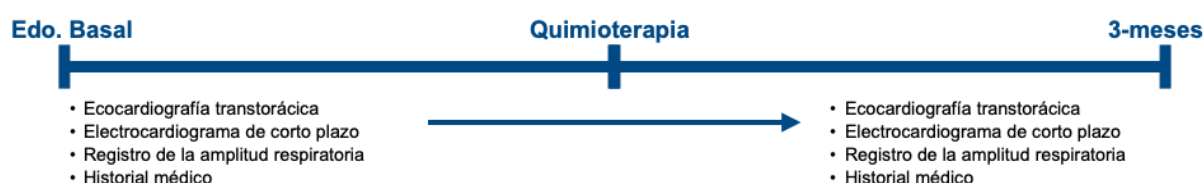


Figura 5. Cronograma del protocolo de evaluación. Las mediciones se realizaron en estado basal (previas al inicio de quimioterapia) y a los 3 meses, con el periodo de quimioterapia intermedio. En cada visita se efectuaron: ecocardiografía transtorácica, electrocardiograma de corto plazo, registro de la amplitud respiratoria e historial médico. La flecha indica el seguimiento desde la evaluación inicial hasta la visita de 3 meses.

4.4.1 Registro de ecocardiografía

Las evaluaciones ecocardiográficas fueron realizadas empleando el sistema de ultrasonido SC2000 de Siemens-Acuson, con un transductor “phased array” de 4 MHz que permitió proporcionar modo M, color, Doppler y 3D. La totalidad de los estudios (basales y a los tres

meses) fueron realizados por la misma cardiólogo intérprete, la Dra. Nilda Espinola Zavaleta, una de las expertas principales en el Instituto Nacional de Cardiología.

En todos los exámenes ecocardiográficos se evaluaron los diámetros de las cavidades izquierda y derecha, el grosor relativo de la pared, la masa ventricular izquierda y la función sistólica y diastólica, incluida la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en 2D y 3D, la deformación longitudinal global ventricular izquierda utilizando las tres vistas apicales estándar en 2D (4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras) y el rastreo dentro de una región de interés miocárdica de aproximadamente 5 mm de ancho.

4.4.2 Registro de electrocardiogramas y amplitud respiratoria

Para la obtención del registro de electrocardiograma continuo y amplitud respiratoria se colocó en las pacientes una banda torácica Zephyr (BH3-BTLE Integrator kit-LG) 35,36 para adquirir un registro en posición supina (decúbito dorsal) durante 10 minutos, seguido de dos maniobras fisiológicas consecutivas de bipedestación activa y respiración rítmica (a 0.1 Hz y 0.25 Hz), con una duración de 10 minutos cada una.

El protocolo de VFC se realizó bajo las consideraciones reportadas en Laborde et al.¹⁵ para evaluar la VFC “tónica” (supina) y “fásica” (bipedestación activa y respiración rítmica), que muestra la reactividad o respuesta cardíaca a la regulación autonómica ante dos retos fisiológicos diferentes representados en las modificaciones de la VFC (supina vs bipedestación o supina vs respiración).

La inclusión de estas maniobras tuvo como objetivo evaluar la respuesta autonómica del sistema cardiorrespiratorio bajo condiciones controladas de estimulación vagal y simpática. La bipedestación activa se utiliza comúnmente para inducir una redistribución hemodinámica y activar el sistema nervioso simpático, permitiendo valorar la capacidad de adaptación autonómica al cambio postural.

Por otro lado, las maniobras de respiración controlada a 0.1 Hz (~6 respiraciones por minuto) y respiración controlada a 0.25 Hz (~15 respiraciones por minuto) permitieron explorar las interacciones cardiorrespiratorias bajo condiciones de estimulación vagal máxima (a frecuencias cercanas a la resonancia barorrefleja individual⁴⁵), siendo el rango de 0.1 a 0.25 Hz particularmente sensible para detectar alteraciones en la modulación vagal. La segunda frecuencia, al mantenerse dentro del espectro de la banda de alta frecuencia (HF), en principio aseguraría que las oscilaciones de la VFC reflejen

predominantemente la actividad parasimpática, facilitando así la identificación de disfunciones tempranas en esta rama del sistema nervioso autónomo). La selección de estas frecuencias respiratorias se fundamentó en su capacidad para evidenciar las oscilaciones cardíacas asociadas a la arritmia sinusal respiratoria (RSA), ya que este fenómeno refleja de manera sensible la modulación vagal y responde de forma específica a los cambios en la frecuencia ventilatoria.

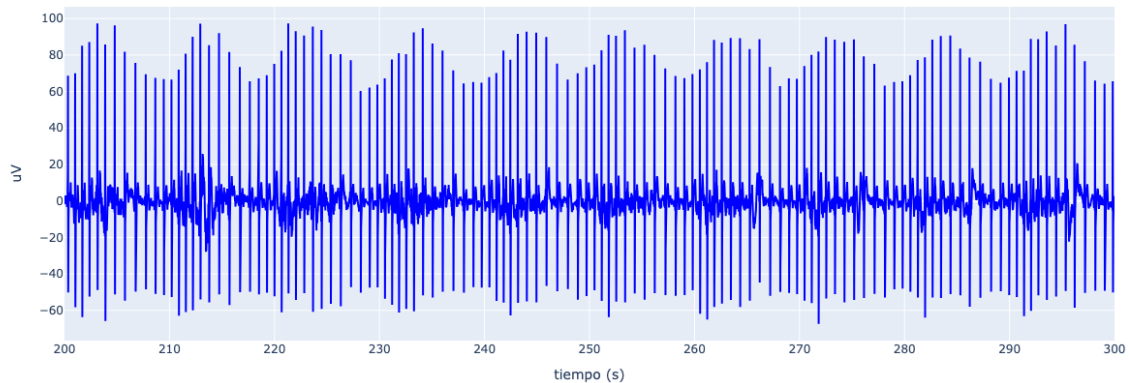


Figura 6. Ejemplo de fragmento de la señal ECG filtrada durante respiración controlada a 0.1 Hz.

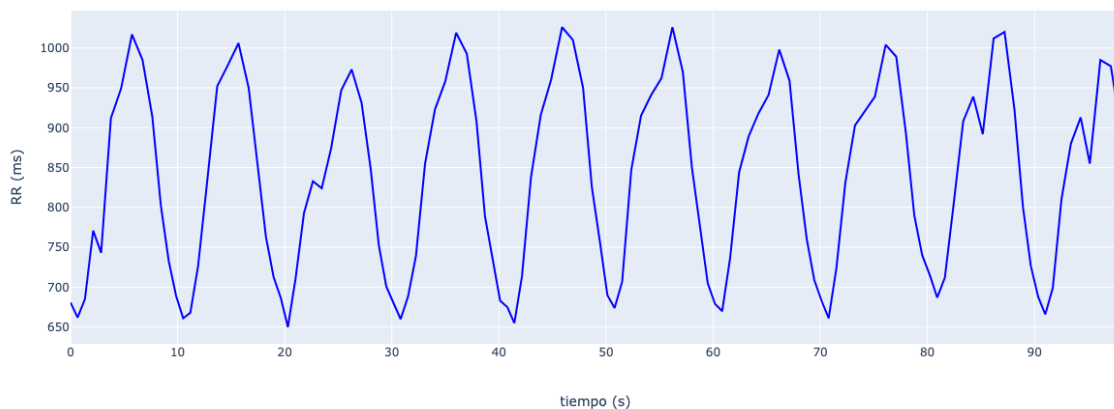


Figura 7. Ejemplo de fragmento de Tacograma de intervalos RR durante respiración controlada a 0.1 Hz.

4.5 Procesamiento de las señales

El procesamiento de los registros de electrocardiograma (ECG) se realizó en varias etapas secuenciales, orientadas a maximizar la calidad de la señal y garantizar la fidelidad de las mediciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca. Como paso inicial, se llevó a cabo una inspección visual de los registros completos con el fin de identificar segmentos estables, libres de artefactos evidentes. A partir de esta inspección se seleccionaron tres ventanas de análisis de 300 segundos (5 minutos) cada una, en posición supina y durante maniobras de respiración controlada a 0.1 Hz y 0.25 Hz, respectivamente. Esta segmentación previa permitió asegurar la homogeneidad de las condiciones fisiológicas analizadas y reducir la influencia de eventos transitorios.

Posteriormente, las señales ECG segmentadas fueron procesadas mediante un script en Python que integró las bibliotecas *BioSPPy* y *PyHRV*. La función *ecg()* del módulo *biosppy.signals.ecg* fue utilizada para el procesamiento automático de la señal ECG, que incluyó:

- Un filtro pasa-bajas con un punto de corte en 40 Hz para eliminar ruido electromecánico de alta frecuencia.
- Un filtro pasa-altas con un punto de corte en 0.05 Hz para remover tendencias de baja frecuencia relacionadas con movimientos o desplazamientos basales.
- Un filtro Notch centrado en 60 Hz para eliminar interferencia eléctrica de la red.
- Algoritmos de detección de picos R mediante la segunda derivada de la señal.

A partir de las detecciones, se construyó la serie de intervalos RR y se derivaron los intervalos NN iniciales; las Figuras 6 y 7 ilustran ejemplos de ello.

Sobre esta serie RR (tacograma), se aplicó posteriormente el filtrado no lineal mediante el algoritmo ADA (Adaptive Detrended Analysis) desarrollado por el grupo de Niels Wessel (Institute of Physics, University of Potsdam) para la identificación y corrección de ectópicos/artefactos y la eliminación de tendencias sin distorsionar las oscilaciones fisiológicas de interés ⁴¹. Este orden (detección de RR seguida del filtrado ADA) permite preservar la morfología del QRS para la detección y, a la vez, obtener un tacograma depurado y apto para el análisis de VFC.

A partir de los intervalos NN corregidos, se calcularon los parámetros estándar de VFC mediante funciones de la biblioteca *PyHRV*:

- Dominio temporal (mediante funciones del módulo *pyhrv.time_domain*)¹¹: media de intervalos RR, frecuencia cardiaca media, desviación estándar de los intervalos NN (SDNN), raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias entre intervalos sucesivos (RMSSD), porcentaje de diferencias sucesivas mayores a 50 ms (pNN50) y a 20 ms (pNN20).
- Dominio espectral (mediante el módulo *pyhrv.frequency_domain*)¹¹: potencia de las bandas de baja frecuencia (LF: 0.04–0.15 Hz) y alta frecuencia (HF: 0.15–0.4 Hz), expresadas en valores absolutos y normalizados, así como la razón LF/HF y el potencial espectral total; el cálculo se realizó mediante el método no paramétrico de Welch (DFT/FFT) implementado en *welch_psd()*, que promedia periodogramas de segmentos solapados para reducir la varianza del estimador.

La estimación espectral se realizó empleando ventanas de 256 segundos con 50% de traslape, lo que permitió una representación robusta de la distribución de potencia en frecuencia, suavizando la influencia de fluctuaciones locales.

4.6 Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo en varias etapas estructuradas para evaluar tanto los cambios intra individuo a lo largo del seguimiento, como las modificaciones inducidas por las maniobra fisiológica de respiración controlada.

En primer lugar, se realizaron pruebas de normalidad mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov para cada variable cuantitativa obtenida, tanto en el estado basal como en el seguimiento a tres meses. Paralelamente, se calcularon estadísticos descriptivos básicos (media, desviación estándar, mediana, rango intercuartil) para caracterizar la distribución de los datos en cada tiempo y maniobra.

Para evaluar la arritmia sinusal respiratoria en el estado basal y a los tres meses, en este trabajo se procedió al cálculo de las diferencias ("deltas") en los parámetros temporales y espectrales entre maniobras respiratorias vinculadas a la actividad parasimpática. Estas diferencias fueron calculadas para estimar el efecto del estímulo fisiológico respiratorio, sobre la actividad cardíaca. Se definieron deltas entre:

- La maniobra de decúbito supino (respiración espontánea) y la maniobra de respiración controlada a 0.1 Hz (denominada R1), tanto al inicio del seguimiento (basal) como a los tres meses
- Y entre la maniobra decúbito supino y respiración controlada a 0.25 Hz (denominada R2), tanto basal como a los tres meses.

Estas diferencias fisiológicas (deltas) fueron construidas restando los valores de los parámetros (RMSSD, HF, Potencia Total) obtenidos en la maniobra de decúbito supino de los valores obtenidos en cada maniobra de respiración controlada (a 0.1 y 0.25 Hz). Por ejemplo: $HF(0.25 \text{ Hz}) - HF(\text{supino})$.

Adicionalmente, para el análisis espectral de la maniobra R1 (0.1 Hz), se diseñó una delta específica, denominada delta no ortodoxa. Esta se basó en la resta entre la potencia espectral de baja frecuencia (LF) durante respiración controlada a 0.1 Hz menos la potencia espectral de alta frecuencia (HF) durante respiración espontánea, debido a que el fenómeno de interacción cardiorrespiratoria desplaza su máxima expresión a la banda de baja frecuencia bajo esta condición respiratoria ¹⁵. Esta adaptación permitió capturar de forma más precisa el comportamiento de la arritmia sinusal respiratoria (RSA) en respuesta a la modulación ventilatoria controlada a 0.1 Hz en específico.

Una vez obtenidas las deltas fisiológicas, se evaluó su distribución mediante pruebas de normalidad específicas para deltas, y se calcularon estadísticos descriptivos adicionales para estas variables. Finalmente, para comparar las diferencias en las deltas entre los dos puntos temporales (basal vs. tres meses), se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon con signo, considerando un valor de $p < 0.05$ como criterio de significancia estadística.

Además del análisis intraindividual de las deltas, se realizaron correlaciones bivariadas de Spearman entre dos de las deltas fisiológicas (la delta del RMSSD y la delta no ortodoxa) y los parámetros ecocardiográficos obtenidos en ambas etapas del estudio.

Para aumentar el rango dinámico de las variables y permitir una mejor exploración de asociaciones fisiológicas, se creó una nueva variable combinada para cada parámetro de interés, fusionando las observaciones correspondientes al estado basal y a los tres meses de seguimiento. De esta manera, se evaluó la asociación entre la variabilidad de la respuesta autonómica (representada por las deltas seleccionadas) y la función cardíaca estructural y funcional, sin restringirse a un único momento de evaluación (basal o a los tres meses).

Este enfoque se exploró para procurar identificar con mayor sensibilidad la existencia de una relación fisiológica entre los cambios inducidos por los estímulos respiratorios y la mecánica cardíaca, tanto en condiciones iniciales como a los tres meses (tras la exposición acumulada al tratamiento).

Todo el procesamiento estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS versión 21.0.

Capítulo 5

Resultados

En esta sección se presentan los hallazgos derivados del análisis de las interacciones cardiorrespiratorias en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y/o antraciclinas, con especial énfasis en la evaluación de la arritmia sinusal respiratoria (RSA) como marcador de modulación vagal. Los resultados se organizan en torno a las preguntas de investigación planteadas, abordando en primer lugar la caracterización basal de la cohorte y la identificación de pacientes con cardiotoxicidad al tercer mes de tratamiento.

Posteriormente, se analizan los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en sus dominios temporal y espectral, obtenidos durante maniobras fisiológicas que estimulan el sistema nervioso autónomo. Se incluye el cálculo de diferencias inducidas por los estímulos respiratorios (deltas) para estimar de forma indirecta la expresión funcional de la RSA.

Finalmente, se exploran asociaciones entre los cambios en la RSA y los parámetros ecocardiográficos, con el objetivo de identificar posibles vínculos entre la disfunción autonómica y la aparición de cardiotoxicidad. Todas las comparaciones se realizaron considerando un valor de $p < 0.05$ como umbral de significancia estadística.

5.1 Parámetros Demográficos

Las características demográficas de las 45 pacientes incluidas en el estudio se resumen en la Tabla 1. La edad media fue de 49.7 ± 8.6 años al momento basal, sin cambios al tercer mes de seguimiento (49.7 ± 8.6 años; $p = 0.323$). En cuanto a las medidas antropométricas, se observó una ligera reducción en el peso corporal (de 67.0 ± 8.76 kg a 65.7 ± 9.6 kg) y en el índice de masa corporal (de 28.0 ± 3.9 kg/m² a 27.5 ± 4.0 kg/m²), aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística ($p = 0.064$ y $p = 0.056$, respectivamente). Por otro lado, la presión arterial sistólica mostró un sutil incremento pero significativo a los tres meses (de 114.1 ± 11.4 mmHg a 118.3 ± 12.5 mmHg; $p = 0.039$), mientras que los

cambios en la presión arterial diastólica no fueron estadísticamente relevantes (de 69.0 ± 7.8 mmHg a 71.5 ± 8.0 , $p = 0.113$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes con cáncer de mama al inicio del estudio y a los tres meses de seguimiento. Los datos se presentan como media $\pm$ desviación estándar. El valor de p corresponde a la comparación pareada entre estado basal y seguimiento a tres meses mediante la prueba de Wilcoxon con signo.

	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Edad (años)	49.7 ± 8.6	49.7 ± 8.6	0.32
Peso (kg)	67.0 ± 8.76	65.7 ± 9.6	0.06
IMC (kg/m ²)	28.0 ± 3.9	27.5 ± 4.0	0.06
Presión arterial sistólica (mmHg)	114.1 ± 11.4	118.3 ± 12.5	0.04
Presión arterial diastólica (mmHg)	69.0 ± 7.8	71.5 ± 8.0	0.11

5.2 Parámetros de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Con el objetivo de evaluar los cambios en la modulación autonómica inducidos por el tratamiento con antraciclinas y trastuzumab, los resultados se organizaron en dos secciones.

En primer lugar, se presenta la comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) entre el estado basal y los tres meses de seguimiento para cada una de las maniobras respiratorias evaluadas (espontánea, respiración controlada a 0.1 Hz y respiración controlada a 0.25 Hz). Esta comparación permite identificar cambios longitudinales asociados a la progresión del tratamiento.

En segundo lugar, se analiza la respuesta fisiológica del sistema cardiorrespiratorio ante las maniobras controladas, mediante la comparación entre respiración espontánea y las maniobras de activación vagal (R1 y R2), tanto en el estado basal como a los tres meses. Esta segunda sección incluye además un análisis diferenciado por subgrupos de pacientes con y sin cardiotoxicidad, con el fin de explorar posibles patrones divergentes en la arritmia sinusal respiratoria y la respuesta autonómica en el seguimiento.

5.2.1 Evaluación longitudinal de la VFC y RSA en condiciones basales y controladas

Durante la maniobra de respiración espontánea (Tabla 2), se observó una reducción significativa en el intervalo RR medio (Mean RR) entre el estado basal (869.3 [774.4 - 964.8] ms) y los tres meses de seguimiento (807.3 [697.4 - 874.2] ms; $p = 0.02$), lo que indica un aumento en la frecuencia cardíaca en el seguimiento tras la exposición a quimioterapia. Aunque se evidenció una disminución en los parámetros de dominio temporal asociados a la modulación parasimpática, como el RMSSD (23.2 [11.8 - 41.0] ms vs. 18.3 [10.9 - 29.8] ms; $p = 0.09$), el pNN50 (3.1 [0.0 - 20.4] % vs. 0.6 [0.0 - 8.3] %; $p = 0.10$) y el pNN20 (38.8 [10.5 - 66.9] % vs. 25.9 [5.6 - 52.4] %; $p = 0.13$), estas diferencias no alcanzaron a ser estadísticamente significativas. Del mismo modo, las métricas espectrales de potencia absoluta en las bandas LF y HF mostraron una tendencia descendente sin diferencias significativas, al igual que la relación LF/HF. En conjunto, estos resultados sugieren una posible disminución de la modulación vagal y un desequilibrio autonómico temprano tras tres meses de tratamiento, aunque sin cambios significativos en todos los índices evaluados.

Tabla 2. Comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante respiración espontánea (maniobra decúbito supino) al inicio del tratamiento y a los tres meses de seguimiento. El valor de p corresponde a la comparación pareada entre estado basal y seguimiento a tres meses mediante la prueba de Wilcoxon con signo.

Maniobra respiración espontánea			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Mean RR (ms)	869.3 [774.4 - 964.8]	807.3 [697.4 - 874.2]	0.02
SDNN index (ms)	23.2 [13.9 - 36.6]	20.7 [14.6 - 28.4]	0.25
RMSSD (ms)	23.2 [11.8 - 41.0]	18.3 [10.9 - 29.8]	0.09
pNN50 (%)	3.1 [0.0 - 20.4]	0.6 [0.0 - 8.3]	0.10
pNN20 (%)	38.8 [10.5 - 66.9]	25.9 [5.6 - 52.4]	0.13
LF (n.u.)	52.1 [35.6 - 66.0]	55.5 [36.0 - 73.1]	0.27
HF (n.u.)	47.8 [33.5 - 64.4]	44.4 [26.9 - 61.7]	0.26
LF (ms ²)	255.5 [96.3 - 529.4]	193.5 [84.8 - 367]	0.70
HF (ms ²)	235.1 [59.0 - 582.9]	182.7 [53.3 - 519.2]	0.52
LF/HF	1.1 [0.6 - 2.0]	1.3 [0.6 - 2.7]	0.20
Potencia Total (ms ²)	512.9 [159.4 - 1133.7]	413.2 [157.7 - 904.5]	0.65

Durante la maniobra de respiración controlada a 0.1 Hz (Tabla 3), se observó una disminución significativa en el intervalo RR medio tras tres meses de tratamiento (888.1 [779.7 - 983] ms vs. 825.4 [817.8 - 720.4] ms, $p = 0.04$), lo que indica un aumento de la frecuencia cardíaca bajo esta condición fisiológica. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los demás parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca. Los índices del dominio temporal, como SDNN, RMSSD, pNN50 y pNN20, no mostraron cambios relevantes tras el seguimiento ($p > 0.05$), aunque se observó una ligera tendencia a la disminución en los valores de pNN20. En el dominio espectral, tampoco se identificaron diferencias significativas en la potencia de las bandas de baja (LF) y alta frecuencia (HF), ya sea en unidades absolutas o normalizadas, ni en la relación LF/HF. Estos hallazgos sugieren que, durante la respiración controlada a 0.1 Hz, la modulación autonómica global y la respuesta vagal medida por estos parámetros se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento, con excepción de un leve aumento en la frecuencia cardíaca.

Tabla 3. Comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante respiración controlada a 0.1Hz al inicio del tratamiento y a los tres meses de seguimiento. El valor de p corresponde a la comparación pareada entre estado basal y seguimiento a tres meses mediante la prueba de Wilcoxon con signo.

Maniobra respiración controlada a 0.1Hz			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Mean RR (ms)	888.1 [779.7 - 983]	825.4 [817.8 - 720.4]	0.04
SDNN index (ms)	59.7 [43.8 - 80]	60 [55.1 - 43.1]	0.52
RMSSD (ms)	33.2 [19.8 - 51.5]	43.5 [32.4 - 19.3]	0.92
pNN50 (%)	8.9 [1.3 - 25.1]	10.4 [5.1 - 1.3]	0.20
pNN20 (%)	42.9 [21.4 - 62.1]	37.8 [37.7 - 21.2]	0.45
LF (n.u.)	85.7 [81.2 - 88.8]	76.5 [84.5 - 71.8]	0.31
HF (n.u.)	14.3 [11.2 - 18.8]	23.5 [15.5 - 10.1]	0.31
LF (ms ²)	1334 [561.5 - 2843]	2075.1 [1566.8 - 507]	0.93
HF (ms ²)	232.9 [89.5 - 417.9]	694.6 [290.8 - 78.7]	0.73
LF/HF	6 [4.3 - 7.9]	7.9 [5.5 - 2.6]	0.86
Potencia Total (ms ²)	1573.7 [655.5 - 3224.4]	2769.7 [1868.8 - 719.2]	0.76

Durante la maniobra de respiración controlada a 0.25 Hz (Tabla 4), nuevamente se observó una reducción estadísticamente significativa en el intervalo RR medio tras tres meses de tratamiento (881.4 [752.7 - 947.0] ms vs. 800.2 [699 - 880.8] ms, $p = 0.04$), lo que sugiere un

aumento de la frecuencia cardíaca bajo esta condición. Aunque el resto de los parámetros no mostraron diferencias significativas, se evidenció una tendencia a la disminución en el pNN20, el cual pasó de 42.1 [17.4 - 59.5]% a 30.5 [13.5 - 44.6]% ($p = 0.05$), indicando una posible reducción en la modulación vagal rápida inducida por la respiración. Los demás índices de dominio temporal (SDNN, RMSSD, pNN50) y espectral (LF, HF en unidades absolutas y normalizadas, razón LF/HF, y potencia total) no mostraron cambios estadísticamente relevantes ($p > 0.05$). En conjunto, estos resultados sugieren una posible disminución del componente parasimpático de la arritmia sinusal respiratoria, reflejado por una posible disminución en pNN20, mientras que los parámetros espectrales globales permanecieron relativamente estables en esta condición de estimulación vagal más rápida.

Tabla 4. Comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante respiración controlada a 0.25Hz al inicio del tratamiento y a los tres meses de seguimiento. El valor de p corresponde a la comparación pareada entre estado basal y seguimiento a tres meses mediante la prueba de Wilcoxon con signo.

Maniobra respiración controlada a 0.25Hz			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Mean RR (ms)	881.4 [752.7 - 947.0]	800.2 [699 - 880.8]	0.04
SDNN index (ms)	48.9 [36.8 - 76.9]	46.9 [30.7 - 64.8]	0.36
RMSSD (ms)	30.8 [17.2 - 47.6]	25.9 [17.1 - 51.9]	0.90
pNN50 (%)	6.4 [0.6 - 21.2]	3.9 [1.1 - 11]	0.16
pNN20 (%)	42.1 [17.4 - 59.5]	30.5 [13.5 - 44.6]	0.05
LF (n.u.)	37.2 [25.0 - 51.5]	42.1 [31.6 - 60.4]	0.15
HF (n.u.)	62.8 [48.5 - 75.0]	57.9 [39.6 - 68.4]	0.15
LF (ms ²)	236.5 [84.3 - 413.4]	201.4 [121.7 - 407.9]	0.94
HF (ms ²)	346.5 [123.1 - 737.9]	291.4 [102.7 - 834.7]	0.35
LF/HF	0.6 [0.3 - 1.1]	0.7 [0.5 - 1.5]	0.14
Potencia Total (ms ²)	617.4 [262.3 - 1158.0]	500.8 [300.5 - 1297.3]	0.62

En conjunto, los resultados obtenidos en las tres condiciones fisiológicas evaluadas evidencian un patrón consistente de reducción del intervalo RR medio tras tres meses de tratamiento con antraciclina y trastuzumab, lo que sugiere un incremento generalizado de la frecuencia cardíaca como manifestación temprana del impacto autonómico de la quimioterapia. Si bien la mayoría de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca no presentaron cambios estadísticamente significativos, se observaron tendencias decrecientes en índices sensibles a la modulación parasimpática, como el RMSSD y el

pNN20, particularmente en las maniobras de respiración espontánea y respiración controlada a 0.25 Hz.

5.2.2 Comparación entre maniobras respiratorias

Al comparar las respuestas fisiológicas entre la maniobra de respiración espontánea y las maniobras controladas (R1: 0.1 Hz y R2: 0.25 Hz) mediante pruebas de Wilcoxon, se observaron cambios significativos en múltiples parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca, particularmente en los índices asociados a la modulación vagal.

En el análisis inicial (basal), la transición de respiración espontánea a R1 generó cambios significativos en el RMSSD, la relación LF/HF y la potencia total para todos los casos, con valores de $p < 0.05$. En contraste, los cambios en pNN50 y pNN20 no fueron significativos al inicio, pero a los tres meses se identificaron reducciones significativas en ambos parámetros en la población completa ($p < 0.001$ para ambos), así como en el subgrupo con cardiotoxicidad ($p < 0.001$ y $p = 0.03$). Estos hallazgos indican una disminución en la respuesta vagal fásica inducida por la respiración lenta tras la quimioterapia (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.1 Hz (R1) mediante prueba de Wilcoxon con signo al inicio (basal) y a los tres meses. Se presentan los valores de p obtenidos para la población completa y para los subgrupos con y sin cardiotoxicidad (C: con cardiotoxicidad; NC: sin cardiotoxicidad).

	Respiración Espontánea vs R1 Basal			Respiración Espontánea vs R1 3 Meses		
	Población completa	C	NC	Población completa	C	NC
Mean RR (ms)	0.04	0.07	0.27	0.23	0.14	0.88
SDNN index (ms)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
RMSSD (ms)	$p < 0.001$	0.01	0.02	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
pNN50 (%)	0.16	0.12	0.65	$p < 0.001$	$p < 0.001$	0.01
pNN20 (%)	0.23	0.36	0.49	$p < 0.001$	0.03	0.07
LF (n.u.)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	0.01	0.01
HF (n.u.)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	0.01	0.01
LF (ms ²)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
HF (ms ²)	0.55	0.91	0.43	0.04	0.26	0.05
LF/HF ratio	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	0.01
Potencia Total (ms ²)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

En el caso de la maniobra R2 (0.25 Hz) (Tabla 6), también se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros vagales como el RMSSD y el pNN50 tanto en la población completa como en pacientes con y sin cardiotoxicidad, especialmente a los tres meses de seguimiento. Cabe destacar que sólo el subgrupo sin cardiotoxicidad mostró una reducción significativa en la frecuencia cardíaca (observable mediante el Mean RR) durante R2 a los tres meses ($p = 0.04$), lo que podría sugerir una preservación parcial de la capacidad de adaptación autonómica en este grupo. En cambio, el grupo con cardiotoxicidad mostró una pérdida de significancia en varios parámetros previamente alterados al inicio del tratamiento, reflejando una potencial atenuación de la reactividad autonómica.

Tabla 6. Comparación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.25 Hz (R2) mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses. Se presentan los valores de p obtenidos para la población completa y para los subgrupos con y sin cardiotoxicidad (C: con cardiotoxicidad; NC: sin cardiotoxicidad).

	Respiración Espontánea vs R2 Basal			Respiración Espontánea vs R2 3 Meses		
	Población completa	C	NC	Población completa	C	NC
Mean RR (ms)	0.31	0.83	0.14	0.17	0.96	0.04
SDNN index (ms)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
RMSSD (ms)	$p < 0.001$	0.05	0.03	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
pNN50 (%)	0.18	0.23	0.62	$p < 0.001$	0.01	0.01
pNN20 (%)	0.63	0.99	0.47	0.62	0.37	0.71
LF (n.u.)	$p < 0.001$	0.01	0.01	0.01	0.03	0.13
HF (n.u.)	$p < 0.001$	0.01	0.01	0.01	0.03	0.13
LF (ms ²)	0.34	0.76	0.22	0.22	0.78	0.17
HF (ms ²)	0.03	0.09	0.18	$p < 0.001$	0.03	0.06
LF/HF ratio	$p < 0.001$	0.01	0.01	0.05	0.10	0.27
Potencia Total (ms ²)	0.54	0.49	0.90	0.01	0.11	0.05

En conjunto, los resultados refuerzan la utilidad de las maniobras respiratorias controladas como herramienta sensible para evaluar la arritmia sinusal respiratoria. La disminución progresiva en la respuesta parasimpática (reflejada por RMSSD, pNN50, HF y la razón LF/HF) en pacientes con cardiotoxicidad sugiere una afectación específica de la modulación vagal frente a los retos fisiológicos inducidos por la respiración, con una mayor diferenciación evidente al comparar ambos momentos temporales.

5.3 Deltas

A fin de evaluar la reactividad autonómica ante estímulos respiratorios controlados, se calcularon diferencias fisiológicas (deltas) entre los valores obtenidos en respiración espontánea (posición en decúbito supino) y aquellos registrados durante las maniobras de respiración controlada a 0.1 Hz (R1) y 0.25 Hz (R2). En esta sección se presentan los resultados correspondientes a dos de estas deltas: la delta del RMSSD, como estimador robusto de la arritmia sinusal respiratoria mediada por el componente parasimpático, y la denominada delta no ortodoxa, construida a partir de la resta entre la potencia espectral LF durante R1 y la potencia HF en respiración espontánea, con el objetivo de captar de forma más precisa el desplazamiento del acoplamiento cardiorrespiratorio hacia la banda de baja frecuencia inducido por la respiración controlada a 0.1 Hz. El resto de los resultados asociados a las diferencias o deltas de las otras variables de variabilidad de la frecuencia cardíaca se incluyen en el anexo correspondiente.

5.3.1 Delta No Ortodoxa

Durante la respiración controlada a frecuencias cercanas a 0.1 Hz, se produce un fenómeno de desplazamiento de la interacción cardiorrespiratoria, en el que las oscilaciones rápidas de la frecuencia cardíaca inducidas por la respiración (arritmia sinusal respiratoria) migran desde la banda de alta frecuencia (HF) hacia la banda de baja frecuencia (LF). Este desplazamiento, relacionado con la resonancia barorrefleja ⁴⁶, no siempre se refleja adecuadamente mediante el análisis tradicional de las bandas espectrales por separado. En este contexto, comparar directamente la potencia en HF durante la respiración espontánea con la potencia en LF durante la respiración a 0.1 Hz permite observar con mayor claridad esta redistribución espectral. Con base en esta lógica fisiológica, se propuso en esta tesis la construcción de una delta no ortodoxa que contraste estos valores, con el fin de capturar de forma más precisa la respuesta autonómica fásica al estímulo respiratorio controlado. La Figura 8 ilustra esta comparación individual en las etapas basal y a los tres meses de tratamiento.

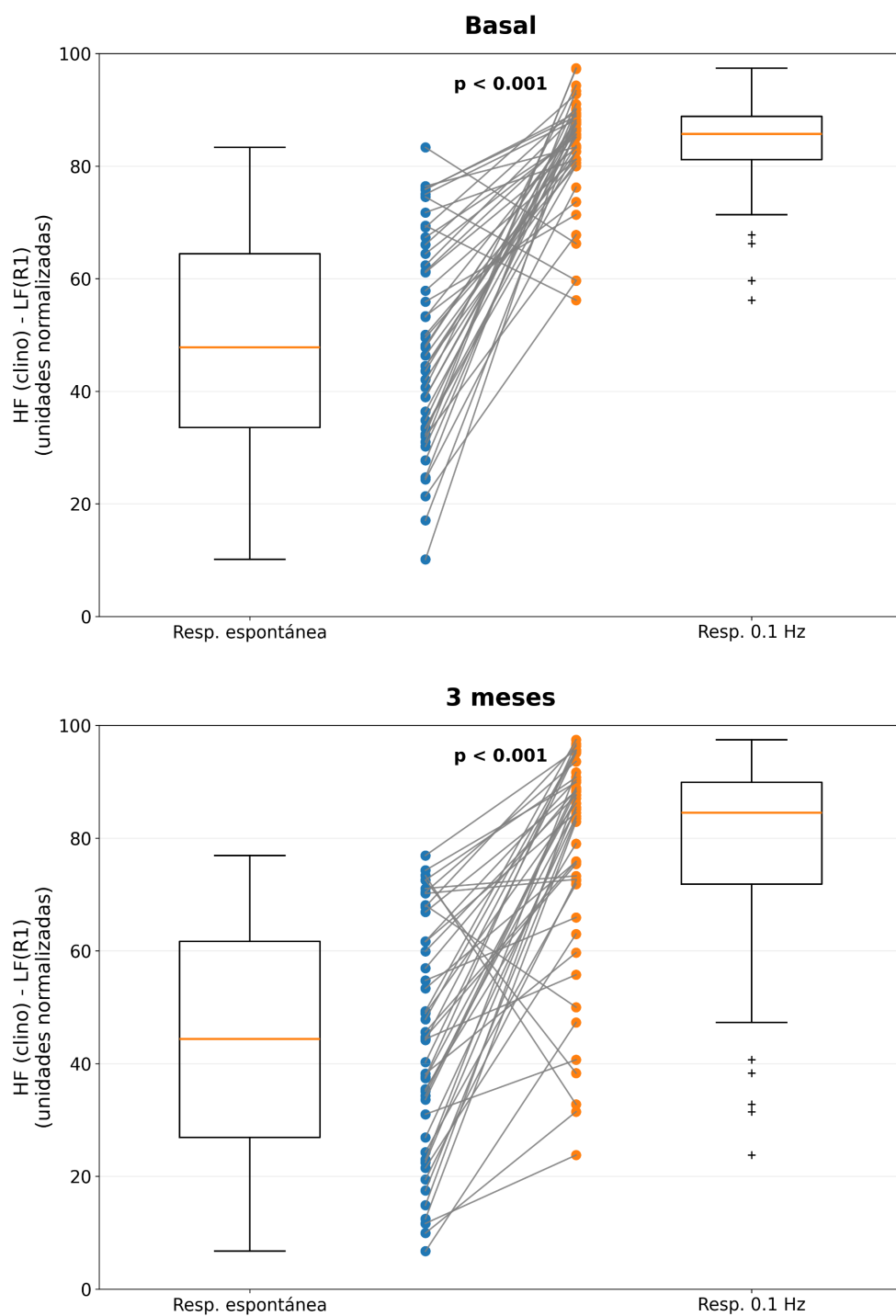


Figura 8 Comparación individual del desplazamiento espectral cardiorrespiratorio entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.1 Hz, expresado como HF (clino) – LF (R1) en unidades normalizadas. Cada línea conecta las mediciones individuales de cada paciente entre ambas maniobras. Se muestran los valores en condiciones iniciales (basal) y a los tres meses de tratamiento, junto con la distribución de los datos mediante diagramas de caja.

Para cuantificar los cambios en la dinámica autonómica inducidos por la maniobra de respiración controlada a 0.1 Hz, se construyó una delta no ortodoxa definida como la diferencia en la potencia entre la banda LF durante la respiración controlada (R1) y la banda HF durante la respiración espontánea.

$$\Delta No\ Ortodoxa = LF_{Respiración\ controlada\ a\ 0.1Hz} - HF_{Respiración\ espontánea}$$

Esta delta refleja un desplazamiento del balance autonómico desde una condición basal vagal hacia una condición de estimulación por respiración controlada, y se calculó tanto en unidades normalizadas como en unidades absolutas (ms²).

En la población completa (n = 45), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos al inicio del tratamiento (basal) y tras tres meses de seguimiento. En unidades normalizadas, la mediana de la delta fue de 36.08 [21.10, 49.03] n.u. en basal y 30.73 [18.72, 51.27] n.u. a los tres meses (p = 0.86). En unidades absolutas, la mediana fue de 825.26 [238.74, 1952.64] ms² en basal y 1384.11 [369.98, 2090.23] ms² a los tres meses (p = 0.42). Estos resultados indican que, a nivel grupal, no se evidenció una alteración significativa en el patrón global de desplazamiento autonómico entre maniobras, lo cual sugirió que esta métrica parecía ser más útil para identificar subgrupos con respuestas divergentes que para describir efectos generales del tratamiento.

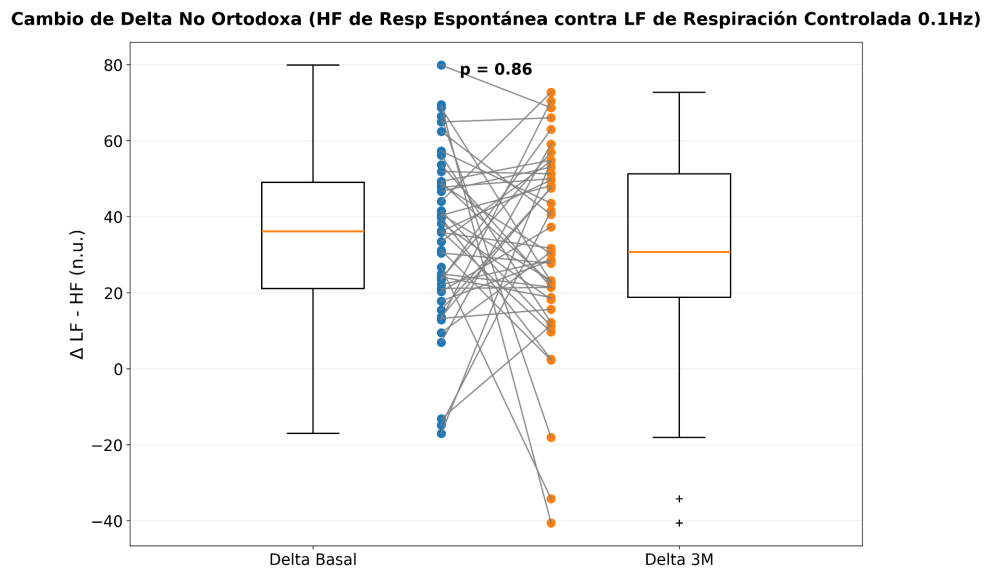


Figura 9a. Comparación individual de la Delta No Ortodoxa, definida como la diferencia entre la potencia espectral en la banda LF durante la respiración controlada a 0.1 Hz y la potencia en la banda HF durante la respiración espontánea, expresada en unidades normalizadas (n.u.). Se muestran los valores en condiciones iniciales (basal) y a los tres

meses de tratamiento, junto con los cambios individuales entre ambos momentos de evaluación.

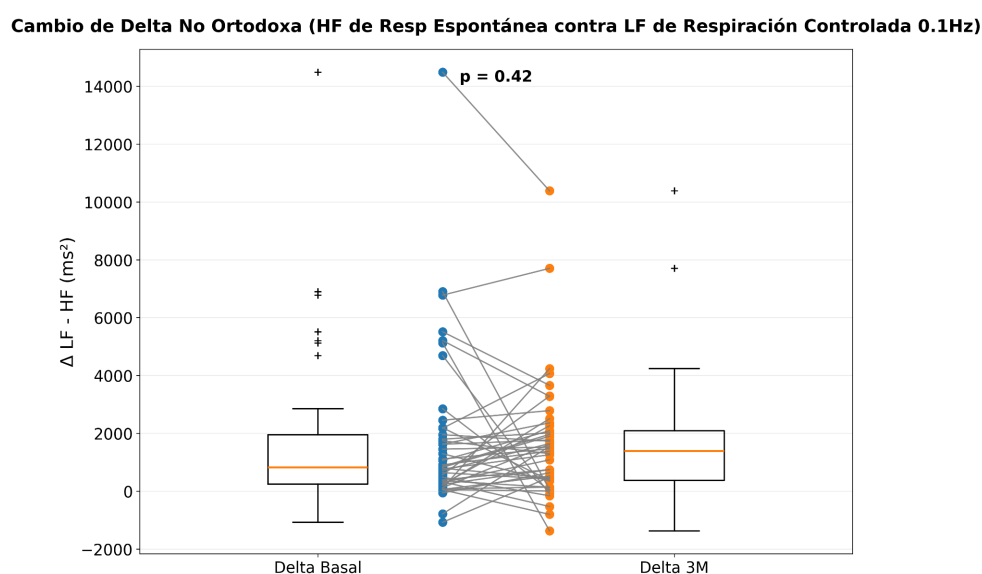


Figura 9b. Comparación individual de la Delta No Ortodoxa, definida como la diferencia entre la potencia espectral en la banda LF durante la respiración controlada a 0.1 Hz y la potencia en la banda HF durante la respiración espontánea, expresada en unidades absolutas (ms^2). Se muestran los valores en condiciones iniciales (basal) y a los tres meses de tratamiento, junto con los cambios individuales entre ambos momentos de evaluación.

Tabla 7. Comparación de parámetros de la Delta No Ortodoxa mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses. Se presentan los valores de p obtenidos para la población completa y para los subgrupos con y sin cardiotoxicidad.

Delta LF en Respiración a 0.1Hz vs HF en Respiración espontánea			
Población completa			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
LF (n.u., R1) vs HF (n.u., r. esp)	36.08 [21.10, 49.03]	30.73 [18.72, 51.27]	0.86
LF (ms^2 , R1) vs HF (ms^2 , r. esp)	825.26 [238.74, 1952.64]	1384.11 [369.98, 2090.23]	0.42

Con Cardiotoxicidad			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
LF (n.u., R1) vs HF (n.u., r. esp)	42.17 [22.12 ,53.65]	29.40 [21.52 ,53.00]	0.73
LF (ms ² , R1) vs HF (ms ² , r. esp)	807.80 [300.53 ,2453.16]	1453.63 [420.98 ,2090.23]	0.71
Sin Cardiotoxicidad			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
LF (n.u., R1) vs HF (n.u., r. esp)	31.15 [13.21, 41.53]	31.69 [11.38, 51.27]	0.78
LF (ms ² , R1) vs HF (ms ² , r. esp)	1112.81 [121.42, 1952.64]	1296.98 [351.51, 2360.08]	0.45

5.3.2 Delta RMSSD

Para captar la reactividad vagal fásica inducida por la respiración lenta, se definió $\Delta RMSSD$ como la diferencia entre el RMSSD durante respiración controlada a 0.10 Hz (R1) y el RMSSD en respiración espontánea del mismo registro:

$$\Delta RMSSD = RMSSD_{\text{Respiración controlada (0.1Hz o 0.25Hz)}} - RMSSD_{\text{Respiración espontánea}}$$

La elección de este contraste obedece a tres consideraciones. Primero, RMSSD es un índice de alta sensibilidad al componente parasimpático y, bajo respiración estandarizada (0.10 Hz cercana a la resonancia barorrefleja individual; 0.25 Hz dentro de HF), permite acotar la variabilidad ventilatoria espontánea y aislar el efecto del estímulo cardiorrespiratorio. Segundo, la forma en delta intra-sujeto mitiga la heterogeneidad interindividual (edad, estado hormonal, comorbilidades) y aumenta la capacidad para detectar cambios longitudinales en la ganancia vagal (pre vs. 3 meses). Tercero, $\Delta RMSSD$ complementa los índices espectrales y la delta no ortodoxa: mientras estos capturan desplazamientos espectrales entre condiciones, $\Delta RMSSD$ sintetiza la magnitud temporal de la respuesta latido-a-latido, aportando una lectura directa de la modulación inducible.

En consecuencia, se presentan las distribuciones como mediana [p25–p75] y las comparaciones basal vs. 3 meses mediante Wilcoxon de rangos con signo, además de la estratificación por cardiotoxicidad (C) y no cardiotoxicidad (NC). Las Figuras 10–13 ilustran

la comparación individual en ambos momentos, y la Tabla 8 resume los valores y p, facilitando la integración con los hallazgos de la Sección 5.3.1 y las maniobras descritas en 5.2.2.

En la población total, Δ RMSSD fue positiva en ambos momentos y aumentó a los tres meses bajo R2 (0.25 Hz) (4.39 [-0.99–11.31] ms aumenta a 8.78 [1.33–23.34] ms; p = 0.02), así como en R1 (0.10 Hz) mostró esta misma tendencia sin alcanzar a ser significativo (6.79 [-0.54–14.04] ms aumenta a 9.18 [4.40–25.12] ms; p = 0.06).

Al estratificar, el subgrupo sin cardiotoxicidad presentó incrementos significativos en Δ RMSSD tanto en R1 (6.28 [-0.66–14.04] ms aumenta a 17.43 [1.64–49.76] ms; p = 0.02) como en R2 (4.75 [-1.49–13.21] ms aumenta a 8.97 [1.33–32.22] ms; p = 0.04), lo que sugiere preservación y potenciación de la reactividad vagal inducible. En contraste, el subgrupo con cardiotoxicidad no mostró cambios significativos (R1: 6.82 [1.17–18.08] ms aumenta a 7.91 [4.40–20.04] ms; p = 0.99; R2: 2.32 [0.27–6.75] ms aumenta a 7.60 [0.12–20.87]; p = 0.17).

En conjunto, los resultados indican que el aumento de Δ RMSSD observado a los tres meses está impulsado por las participantes sin cardiotoxicidad, mientras que quienes desarrollan cardiotoxicidad no evidencian mejora de la ganancia vagal con el estímulo respiratorio.

Las Figuras 10 a 13 resumen los cambios individuales de Δ RMSSD entre basal y 3 meses. En el subgrupo sin cardiotoxicidad (NC), se observa un desplazamiento hacia valores mayores tanto en R1 (0.10 Hz) como en R2 (0.25 Hz), coherente con un incremento significativo de la reactividad vagal inducible (R1: p = 0.02; R2: p = 0.04). En el subgrupo con cardiotoxicidad (C), la mediana se mantiene estable y los cambios no alcanzan significancia (R1: p = 0.99; R2: p = 0.17). Las líneas que conectan puntos emparejados permiten visualizar la dirección del cambio intra-sujeto y muestran mayor proporción de incrementos en NC que en C.

Tabla 8. Comparación de parámetros de la Delta RMSSD mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses. Se presentan los valores de p obtenidos para la población completa y para los subgrupos con y sin cardiotoxicidad.

Delta RMSSD			
Población completa			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Delta RMSSD en Respiración a 0.1Hz	6.79 [-0.54, 14.04]	9.18 [4.40, 25.12]	0.06
Delta RMSSD en Respiración a 0.25Hz	4.39 [-0.99, 11.31]	8.78 [1.33, 23.34]	0.02
Con Cardiotoxicidad			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Delta RMSSD en Respiración a 0.1Hz	6.82 [1.17, 18.08]	7.91 [4.40, 20.04]	0.99
Delta RMSSD en Respiración a 0.25Hz	2.32 [0.27, 6.75]	7.60 [0.12, 20.87]	0.17
Sin Cardiotoxicidad			
	Estado Basal	Tres Meses	Valor p
Delta RMSSD en Respiración a 0.1Hz	6.28 [-0.66, 14.04]	17.43 [1.64, 49.76]	0.02
Delta RMSSD en Respiración a 0.25Hz	4.75 [-1.49, 13.21]	8.97 [1.33, 32.22]	0.04

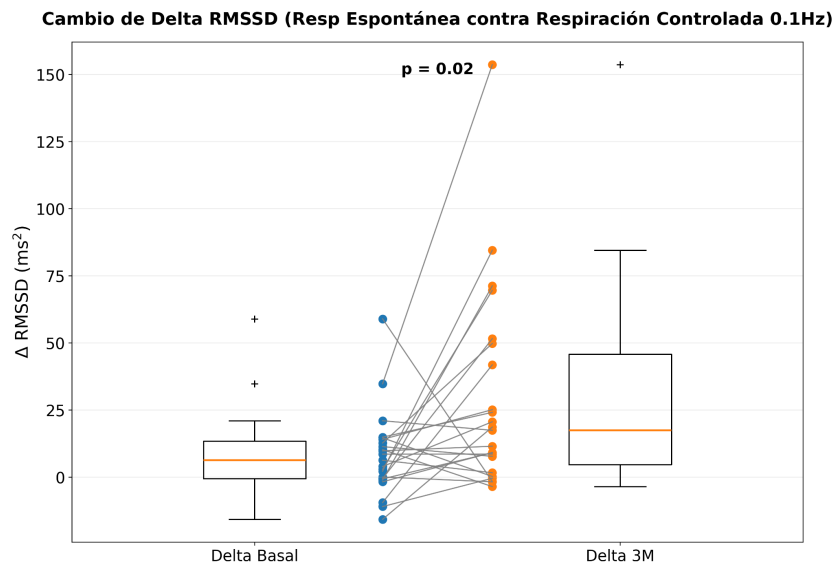


Figura 10 Comparación individual de la Delta RMSSD (diferencia durante la respiración controlada a 0.1Hz) en condiciones iniciales (basal) y a los tres meses de tratamiento en pacientes sin cardiotoxicidad. Se aprecia aumento de Δ RMSSD a 3 meses, con cambio significativo por Wilcoxon ($p = 0.02$), lo que sugiere potenciación de la reactividad vagal ante respiración controlada en este subgrupo.

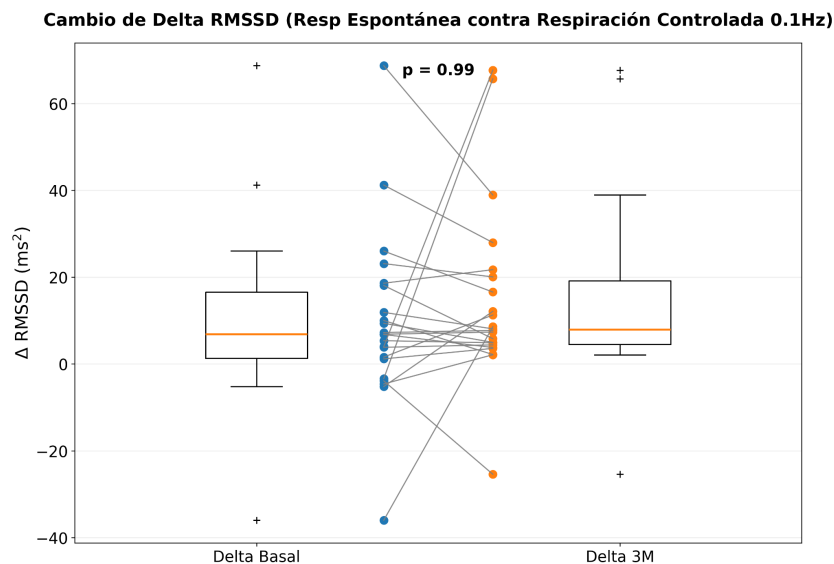


Figura 11 Comparación individual de la Delta RMSSD (diferencia durante la respiración controlada a 0.1Hz) en condiciones iniciales (basal) y a los tres meses de tratamiento en pacientes con cardiotoxicidad. La mediana se mantiene estable entre basal y 3 meses; el cambio no es significativo (Wilcoxon, $p = 0.99$), lo que sugiere ausencia de mejora en la ganancia vagal inducible bajo R1.

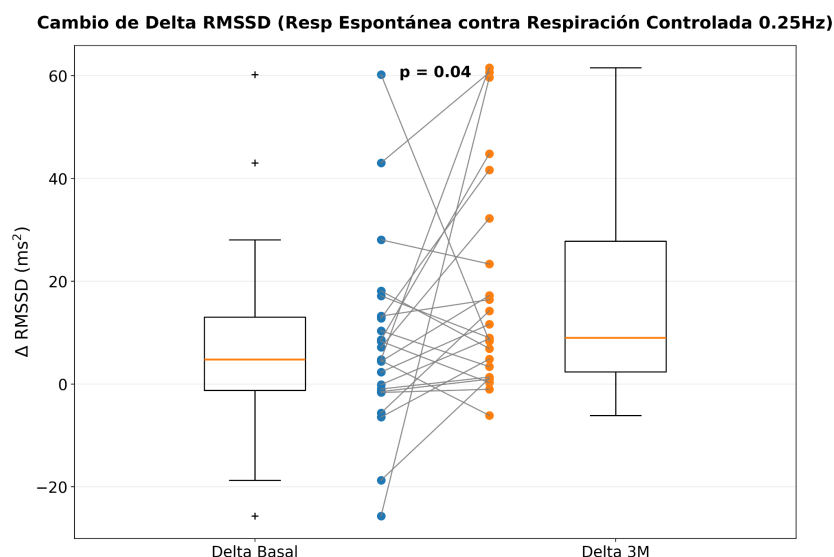


Figura 12 Comparación individual de la Delta RMSSD (diferencia durante la respiración controlada a 0.25Hz) en condiciones iniciales (basal) y a los tres meses de tratamiento en pacientes sin cardiotoxicidad. Se observa un patrón similar al de R1: desplazamiento hacia valores mayores a 3 meses y diferencia significativa (Wilcoxon, $p = 0.04$), compatible con preservación y aumento de la modulación vagal inducible.

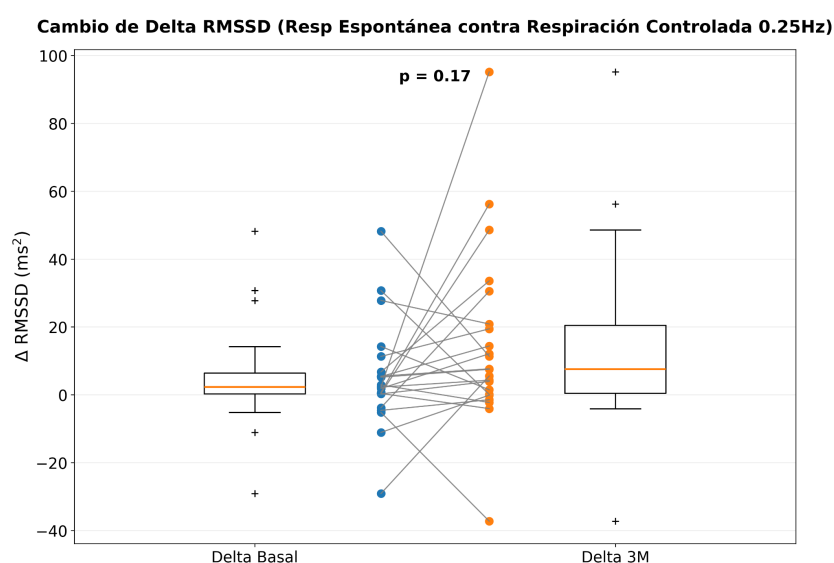


Figura 13 Comparación individual de la Delta RMSSD (diferencia durante la respiración controlada a 0.25Hz) en condiciones iniciales (basal) y a los tres meses de tratamiento en pacientes con cardiotoxicidad. Se observan algunas trayectorias ascendentes individuales; sin embargo, la diferencia grupal basal-3 meses no alcanza significancia (Wilcoxon, $p = 0.17$).

5.4 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos

Con el objetivo de aumentar la sensibilidad estadística del análisis y ampliar el rango dinámico de la respuesta autonómica, en esta sección se presentan las correlaciones bivariadas entre los parámetros ecocardiográficos y dos índices derivados de la variabilidad de la frecuencia cardíaca: el RMSSD calculado en respiración espontánea y durante las maniobras de respiración controlada, y la delta no ortodoxa. Para ambos índices, las mediciones obtenidas en la evaluación basal y a los tres meses se agruparon en una sola columna, considerándolas como realizaciones de un mismo proceso fisiológico bajo un protocolo estandarizado. Esta estrategia, al incrementar la dispersión tanto de RMSSD y de la delta no ortodoxa como de los parámetros ecocardiográficos, permite explorar con mayor detalle los posibles patrones de asociación entre la modulación vagal cardíaca (y su reactividad ventilatoria) y la función ventricular izquierda, incluyendo alteraciones subclínicas. No obstante, debe tenerse presente que un mismo sujeto contribuye con más de una observación, por lo que los resultados exploratorios y descriptivos siguientes servirán como marco para el análisis específico de cada índice en los apartados subsecuentes.

Las definiciones de los parámetros ecocardiográficos y las tablas completas de correlaciones pueden consultarse en los Anexos b y c.

5.4.1 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos con la Delta No Ortodoxa

En esta subsección se presentan de manera específica las correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y la delta no ortodoxa, definida como un índice espectral que cuantifica los cambios en la dinámica autonómica inducidos por la respiración controlada a 0.1 Hz. En concreto, la delta no ortodoxa se calculó como la diferencia en la potencia entre la banda LF durante la respiración controlada a 0.1Hz y la potencia de la banda HF durante la respiración espontánea.

A diferencia de índices temporales como el RMSSD, que describen el nivel global de variabilidad, este índice pone el foco en cómo se reorganiza la potencia cardiorrespiratoria entre condiciones estandarizadas, por lo que podría capturar un desacople más sutil entre la

modulación vagal cardiorrespiratoria y la mecánica ventricular. Al correlacionar la delta no ortodoxa con marcadores estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo y de las cavidades derechas, se busca explorar si los casos que no presentan estos patrones de redistribución espectral concentran también signos ecocardiográficos de disfunción subclínica o de cardiotoxicidad incipiente, evaluando así su utilidad como indicador complementario a los índices tradicionales de HRV en reposo.

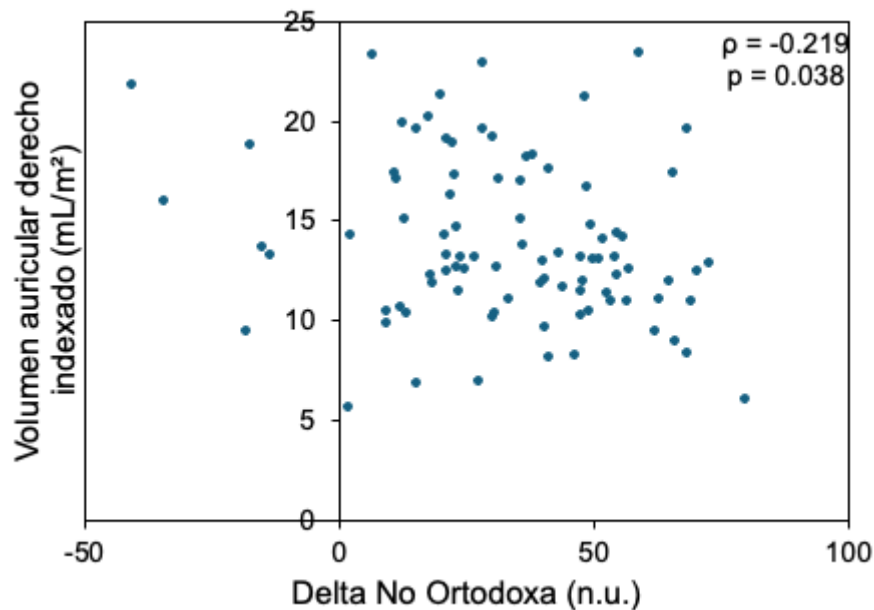


Figura 14. Relación entre la delta no ortodoxa (n.u.) y el volumen auricular derecho indexado (RAVI, mL/m²) en la población completa. Se observa una correlación negativa débil pero significativa ($r = -0.219$; $p = 0.038$).

En la población completa, la delta no ortodoxa (n.u.) mostró una correlación negativa débil pero estadísticamente significativa con el volumen auricular derecho indexado (RAVI, mL/m²) ($r = -0.219$; $p = 0.038$), de modo que mayores valores de delta no ortodoxa (i.e. mayor potencia y redistribución espectral por la maniobra de respiración controlada) se asociaron con menores volúmenes auriculares derechos indexados. En contraste, no se observaron correlaciones significativas entre la delta no ortodoxa y el resto de los parámetros ecocardiográficos evaluados, ni tampoco al repetir el análisis en los distintos subgrupos considerados.

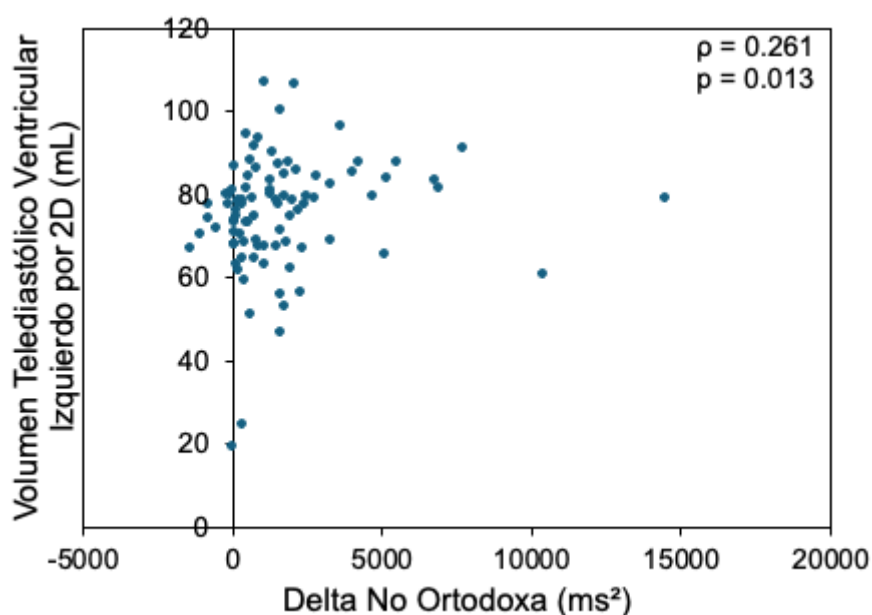


Figura 15. Relación entre la delta no ortodoxa en unidades absolutas (ms^2) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D (VTD2D, mL) en la población completa. Se observa una correlación positiva débil pero significativa ($r = 0.261$; $p = 0.013$).

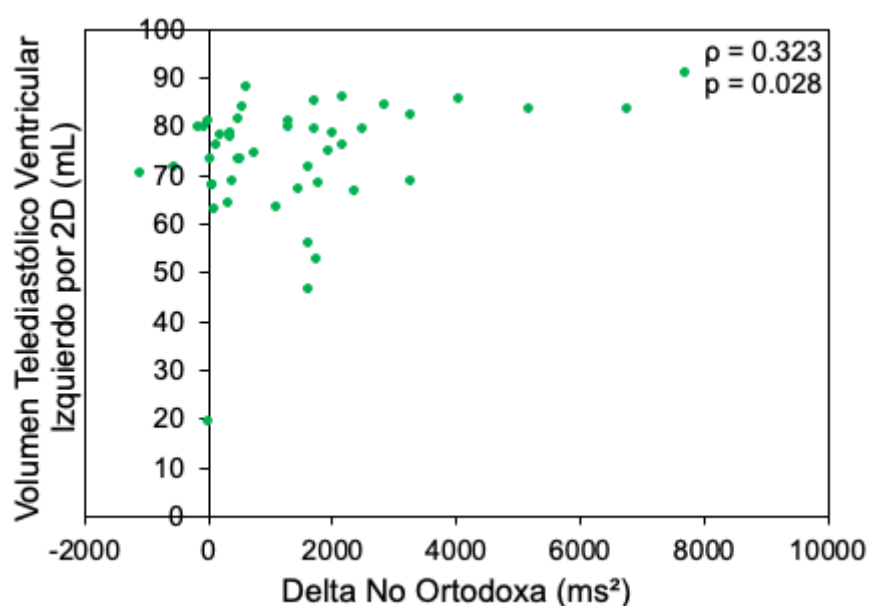


Figura 16. Relación entre la delta no ortodoxa en unidades absolutas (ms^2) y el VTD2D (mL) en el subgrupo de pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, con menor tamaño muestral. La correlación positiva es de mayor magnitud ($r = 0.323$; $p = 0.028$).

En la población completa, la delta no ortodoxa en unidades absolutas (ms^2) mostró una correlación positiva débil pero estadísticamente significativa con el volumen telediastólico

ventricular izquierdo por 2D (VTD2D, mL) ($r = 0.261$; $p = 0.013$), de modo que mayores valores de delta no ortodoxa se asociaron con volúmenes telediastólicos más altos. En el subgrupo de pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, esta asociación se mantuvo e incluso la correlación fue ligeramente mayor ($r = 0.323$; $p = 0.028$). No se observaron correlaciones significativas entre la delta no ortodoxa en unidades absolutas y el resto de los parámetros ecocardiográficos evaluados, ni tampoco al repetir el análisis en los otros subgrupos considerados. Los resultados completos y desglosados de todos los parámetros ecocardiográficos analizados se presentan en el Anexo correspondiente.

5.4.2 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos con RMSSD

En la sección 5.4.2 se exploran las correlaciones entre el RMSSD obtenido en decúbito supino con respiración espontánea y ambas maniobras respiratorias y los parámetros ecocardiográficos, con el propósito de investigar si la modulación vagal “tónica” se relaciona con la mecánica cardíaca en esta cohorte. Para ello, se calcularon correlaciones de Spearman entre el RMSSD y los indicadores estructurales y funcionales de ambas cavidades, combinando las mediciones basales y a los tres meses para ampliar el rango dinámico de las variables.

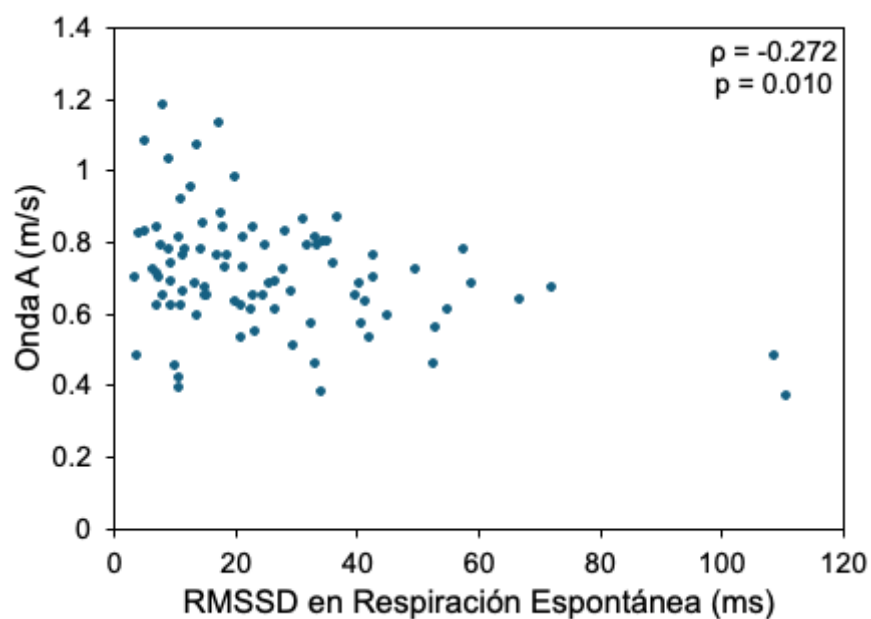


Figura 17. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y la Onda A (m/s) en la población completa, presentando una correlación negativa ($r = -0.272$; $p = 0.010$).

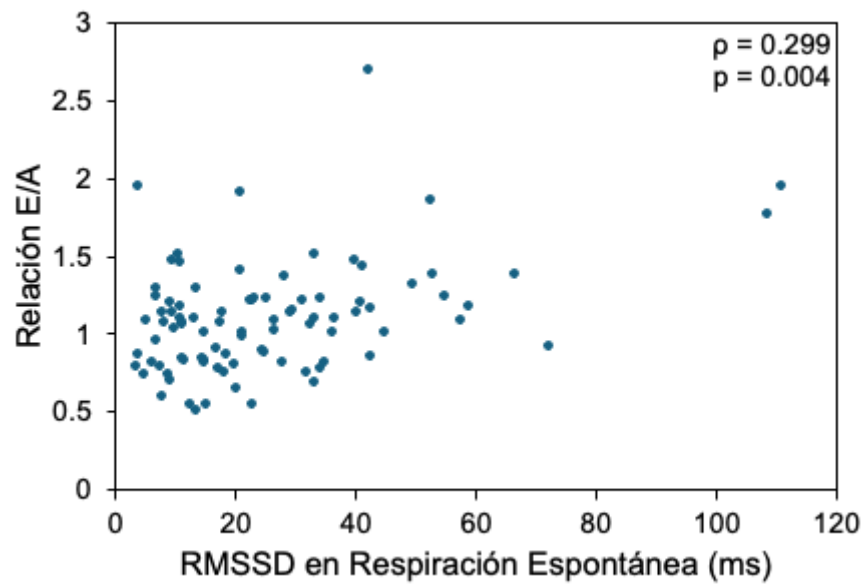


Figura 18. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y la Relación E/A en la población completa, presentando una correlación positiva ($r = 0.299$; $p = 0.004$).

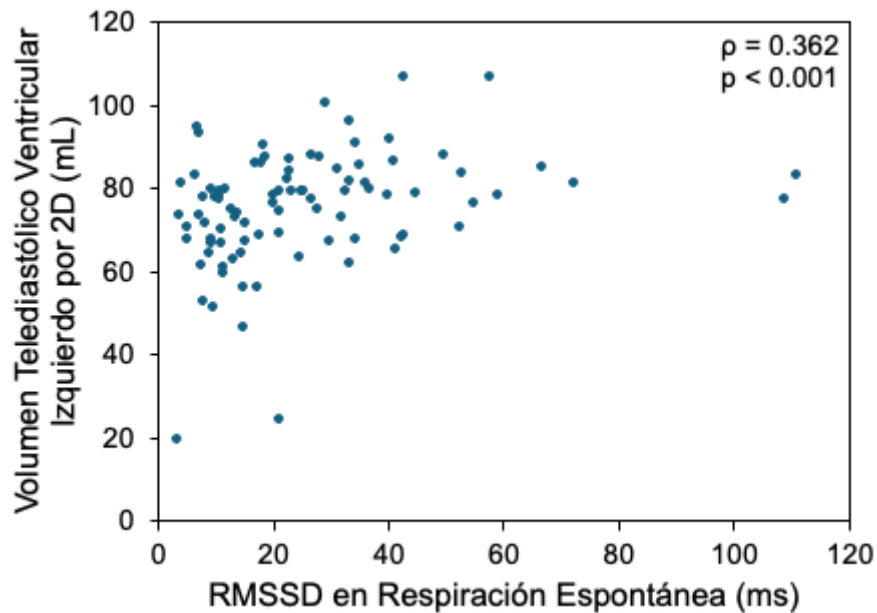


Figura 19. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en la población completa, presentando una correlación positiva ($r = 0.362$; $p < 0.001$).

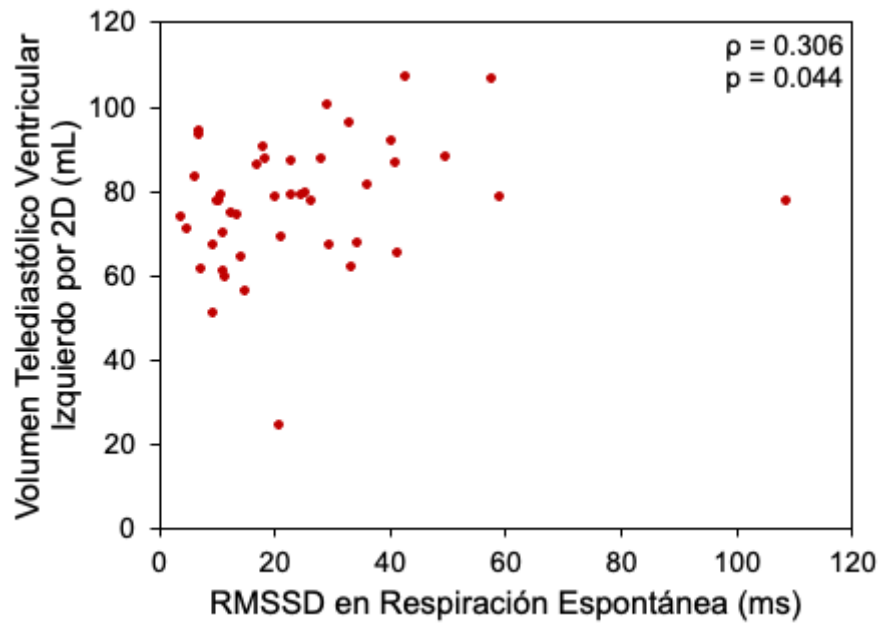


Figura 20. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.306$; $p = 0.044$).

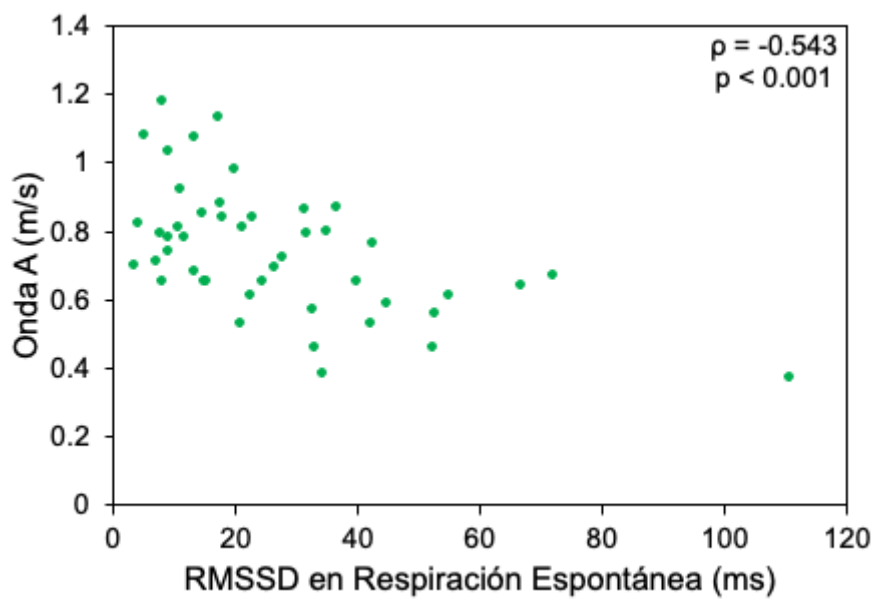


Figura 21. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y la Onda A (m/s) en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación negativa ($r = -0.543$; $p < 0.001$).

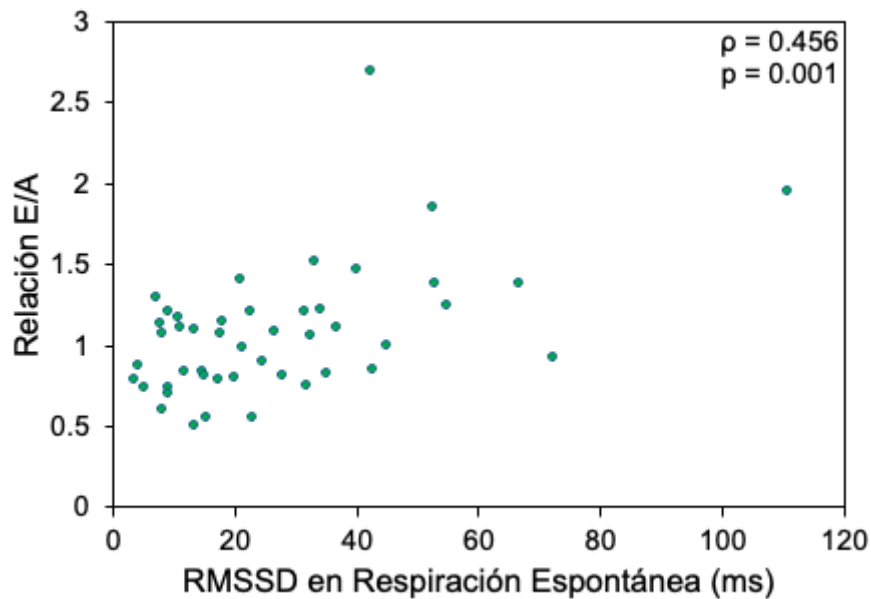


Figura 22. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y la Relación E/A en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.456$; $p = 0.001$).

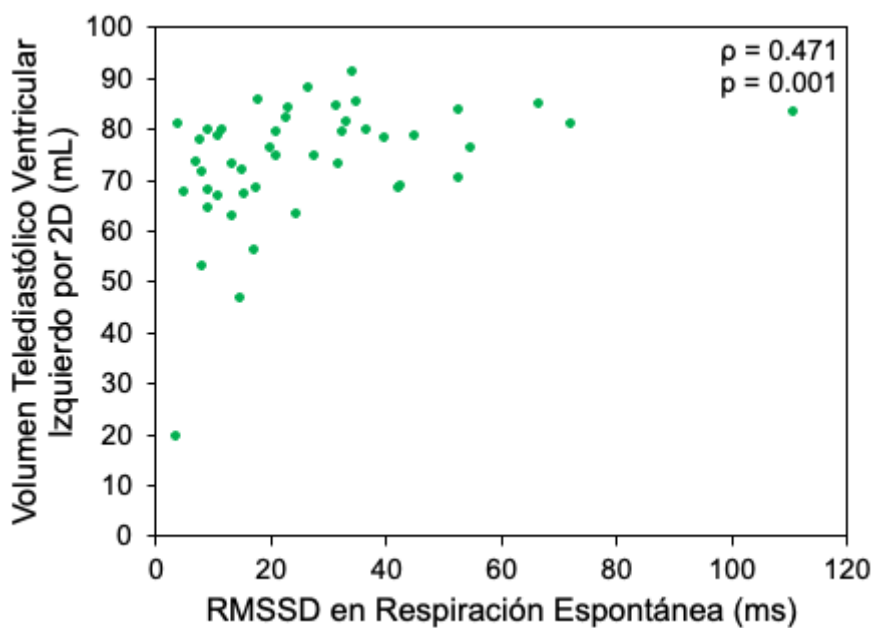


Figura 23. Relación entre el RMSSD en respiración espontánea (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.471$; $p = 0.001$).

Los resultados sugieren que las asociaciones se concentran en parámetros vinculados al llenado diastólico del ventrículo izquierdo: en la población completa se observaron correlaciones significativas del RMSSD con la velocidad de la onda A ($r = -0.272$; $p =$

0.010), con la relación Relación E/A ($r = 0.299$; $p = 0.004$) y con el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D, volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D ($r = 0.362$; $p < 0.001$). En el subgrupo sin cardiotoxicidad estas asociaciones fueron de mayor magnitud (Onda A: $r = -0.543$; $p < 0.001$; Relación E/A: $r = 0.456$; $p = 0.001$; volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D: $r = 0.471$; $p = 0.001$), mientras que en el grupo con cardiotoxicidad sólo se mantuvo una correlación moderada con el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D ($r = 0.306$; $p = 0.044$). En contraste, no se identificaron relaciones consistentes con los parámetros de función sistólica global ni con la mayoría de los índices de deformación miocárdica o función auricular.

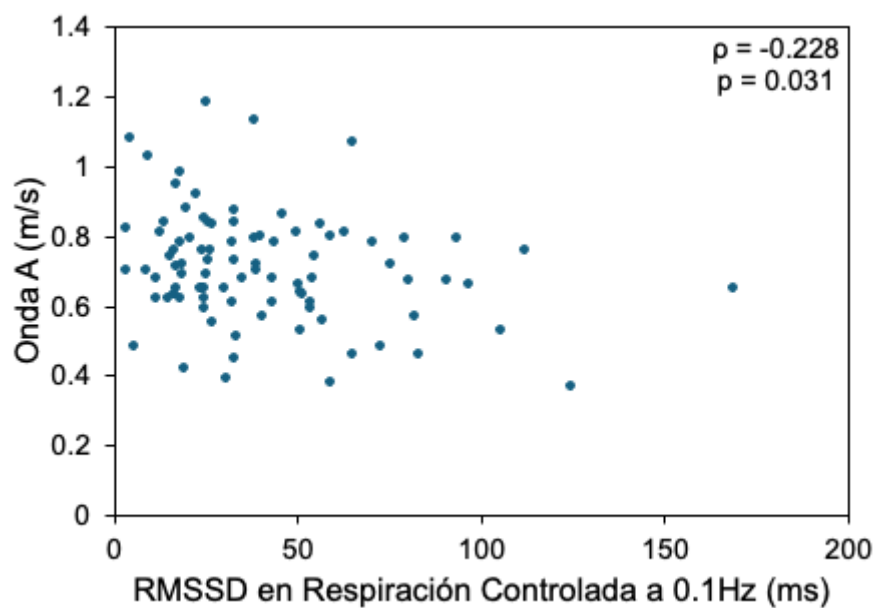


Figura 24. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.1 Hz (ms) y la Onda A (m/s) en la población completa, presentando una correlación negativa ($r = -0.228$; $p = 0.031$).

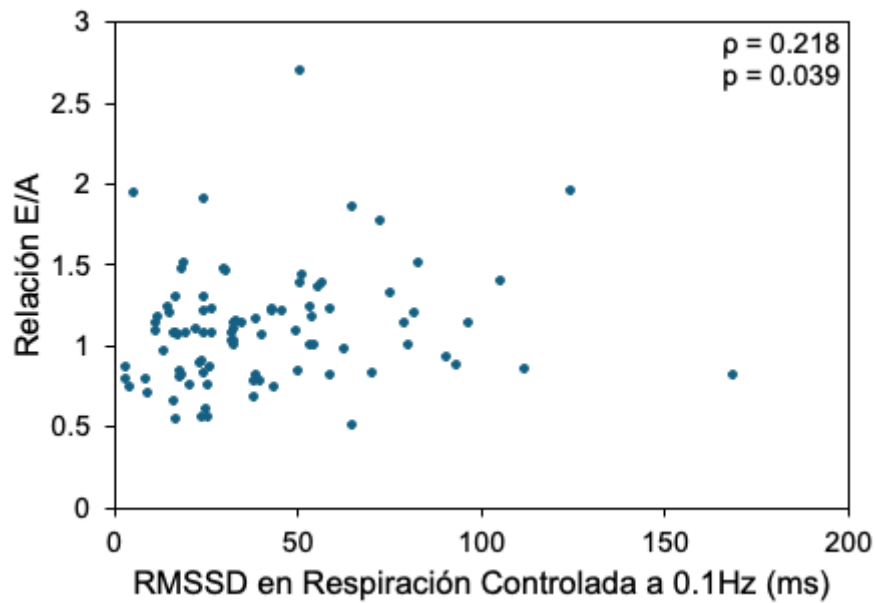


Figura 25. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.1 Hz (ms) y la Relación E/A en la población completa, presentando una correlación positiva ($r = 0.218$; $p = 0.039$).

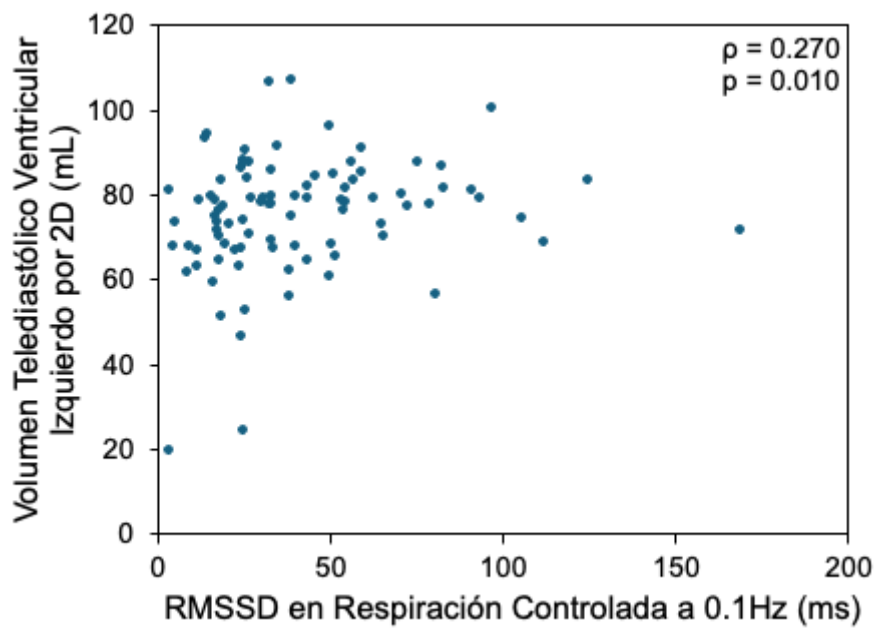


Figura 26. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.1 Hz (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en la población completa, presentando una correlación positiva ($r = 0.270$; $p = 0.010$).

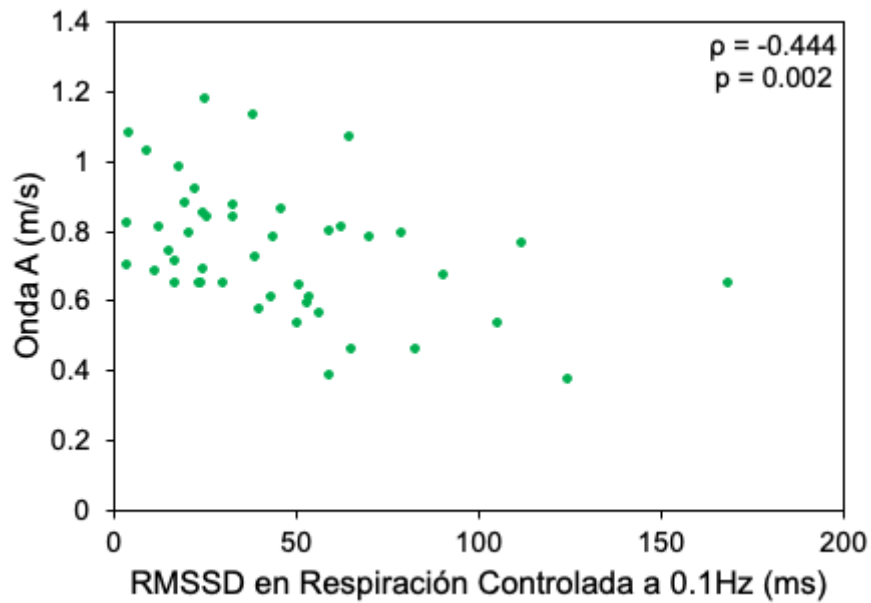


Figura 27. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.1 Hz (ms) y la Onda A (m/s) en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación negativa ($r = -0.444$; $p = 0.002$).

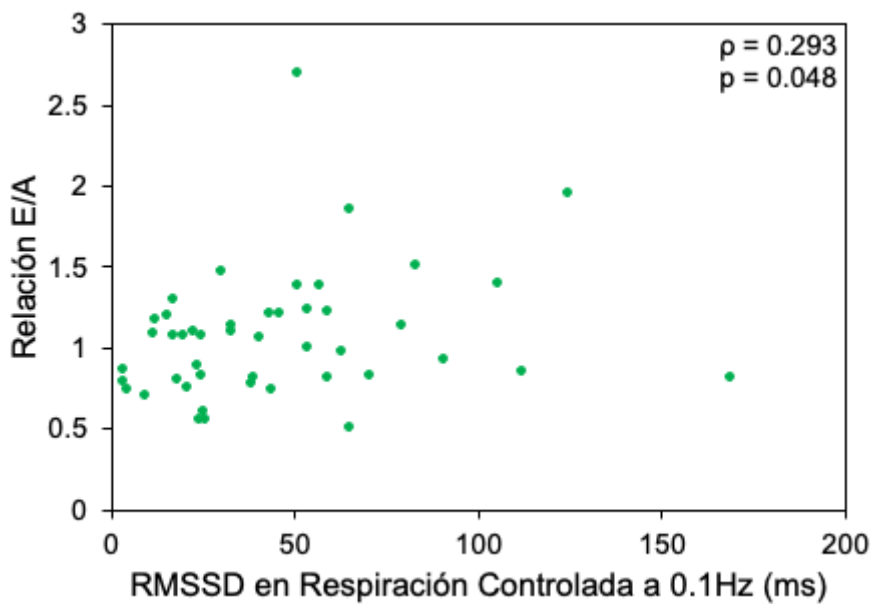


Figura 28. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.1 Hz (ms) y la Relación E/A en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.293$; $p = 0.048$).

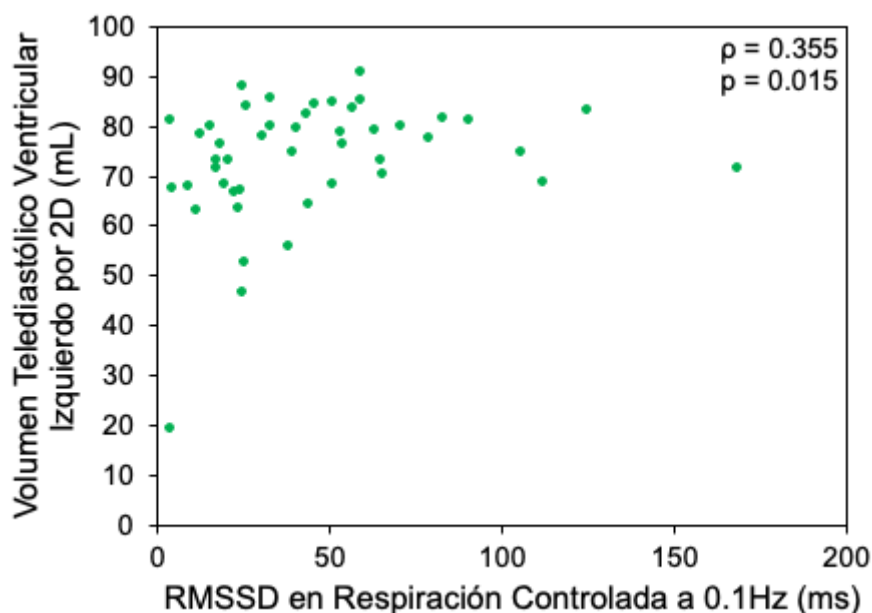


Figura 29. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.1 Hz (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.355$; $p = 0.015$).

De forma análoga a la delta no ortodoxa, al analizar el RMSSD durante la maniobra de respiración controlada a 0.1 Hz, las asociaciones volvieron a concentrarse en parámetros relacionados con el llenado diastólico del ventrículo izquierdo. En la población completa se observaron correlaciones significativas con la velocidad de la onda A ($r = -0.228$; $p = 0.031$), con la relación E/A ($r = 0.218$; $p = 0.039$) y con el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D ($r = 0.270$; $p = 0.010$). En el subgrupo sin cardiotoxicidad estas asociaciones fueron nuevamente estadísticamente de mayor magnitud (Onda A: $r = -0.444$; $p = 0.002$; Relación E/A: $r = 0.293$; $p = 0.048$; volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D: $r = 0.355$; $p = 0.015$), mientras que en el grupo con cardiotoxicidad no se alcanzó significancia estadística para ninguno de los parámetros analizados. Al igual que en respiración controlada, no se identificaron relaciones consistentes con los índices de función sistólica global ni con la mayoría de las medidas de deformación miocárdica o función auricular.

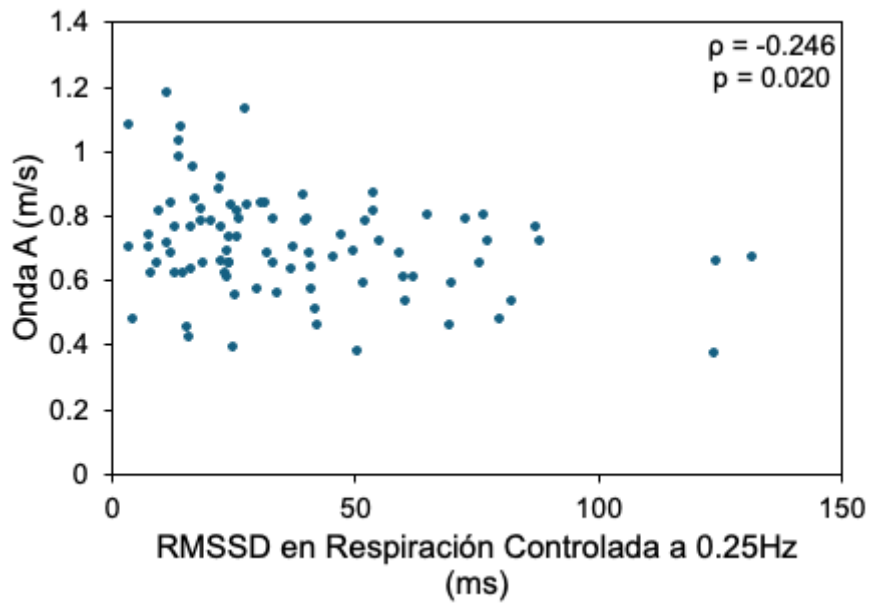


Figura 30. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.25 Hz (ms) y la Onda A (m/s) en la población completa, presentando una correlación negativa ($r = -0.246$; $p = 0.020$).

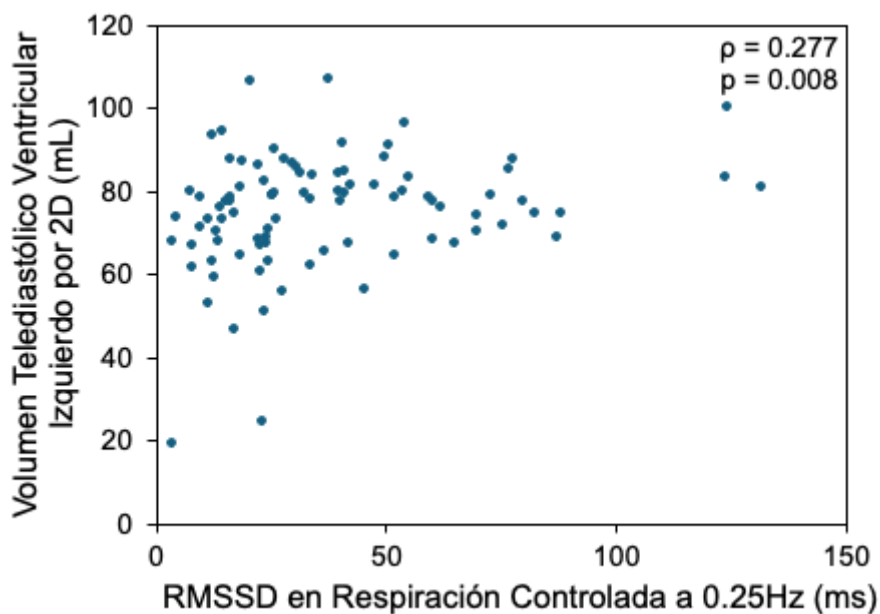


Figura 31. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.25 Hz (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en la población completa, presentando una correlación positiva ($r = 0.277$; $p = 0.008$).

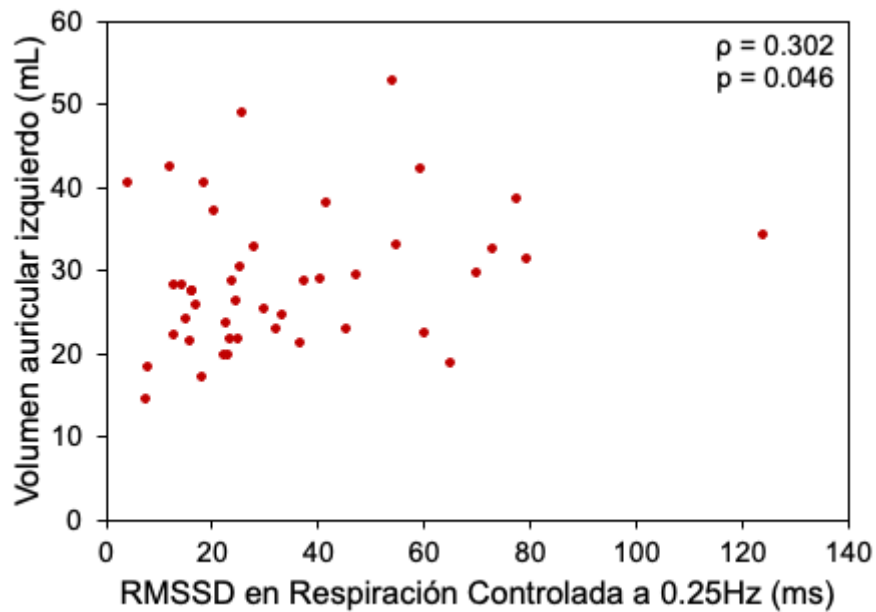


Figura 32. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.25 Hz (ms) y Volumen auricular izquierdo en pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.302$; $p = 0.046$).

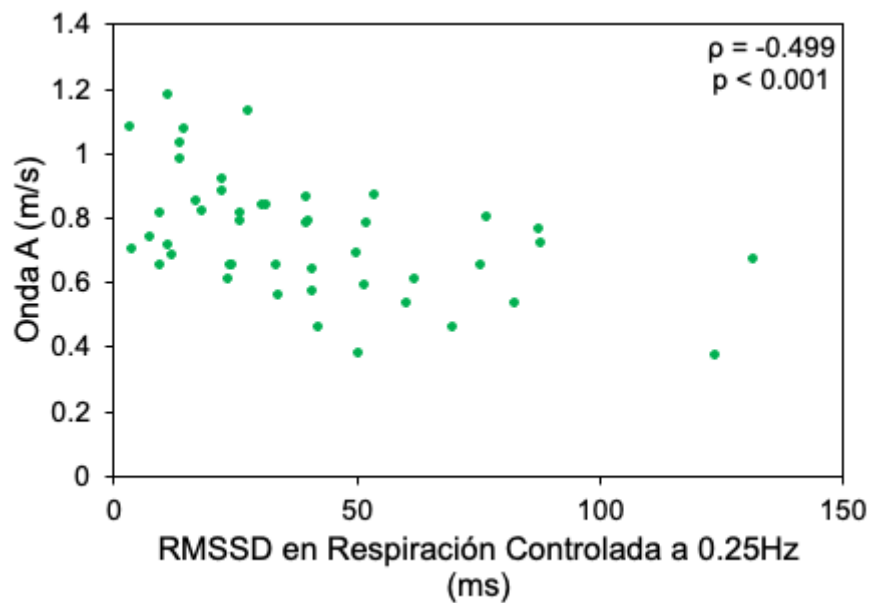


Figura 33. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.25 Hz (ms) y la Onda A (m/s) en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación negativa ($r = -0.499$; $p < 0.001$).

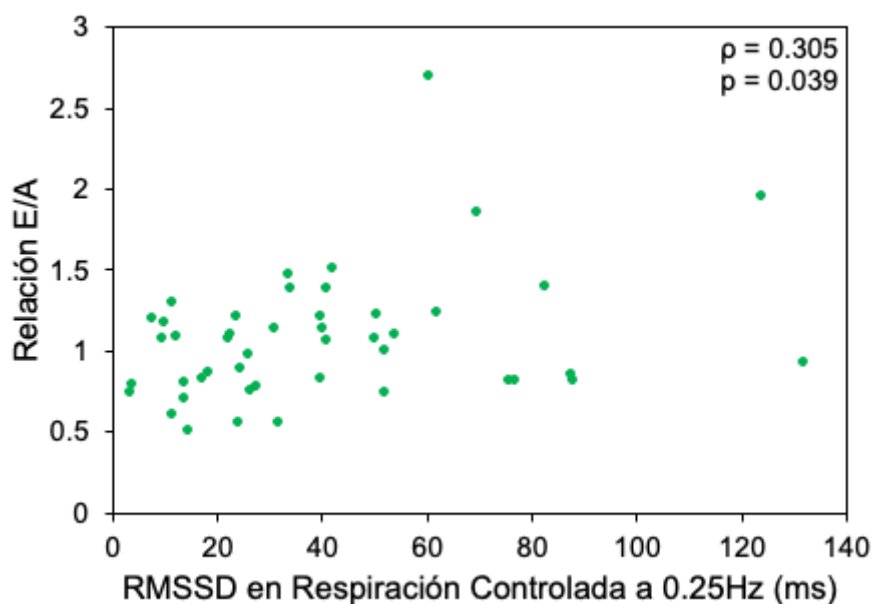


Figura 34. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.25 Hz (ms) y la Relación E/A en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.305$; $p = 0.039$).

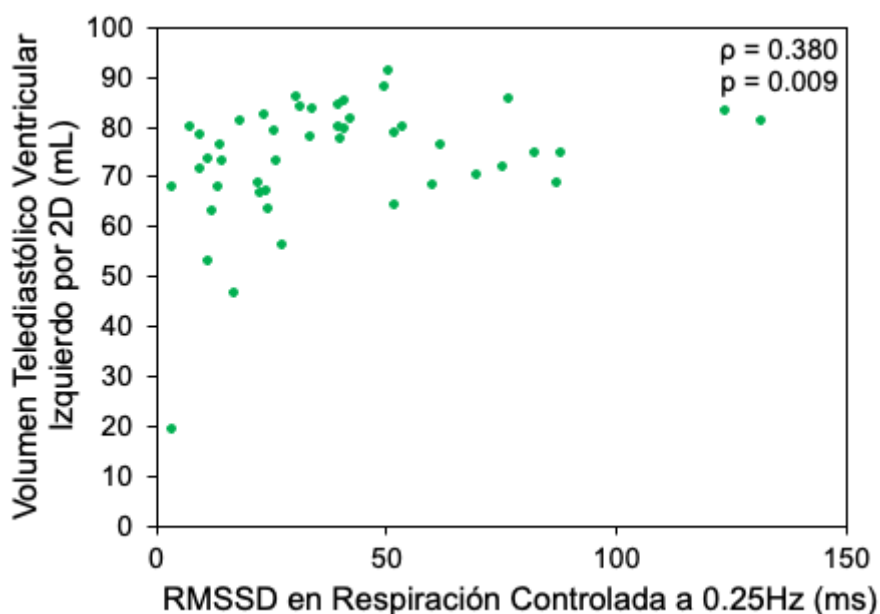


Figura 35. Relación entre el RMSSD en respiración controlada a 0.25 Hz (ms) y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad, presentando una correlación positiva ($r = 0.380$; $p = 0.009$).

De manera consistente con los hallazgos en respiración espontánea y en respiración controlada a 0.1 Hz, durante la maniobra de respiración controlada a 0.25 Hz las asociaciones del RMSSD volvieron a concentrarse en variables relacionadas con el llenado

diastólico del ventrículo izquierdo. En la población completa se observaron correlaciones significativas con la velocidad de la onda A ($r = -0.246$; $p = 0.020$) y con el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D ($r = 0.277$; $p = 0.008$). En el subgrupo sin cardiotoxicidad estas asociaciones fueron nuevamente estadísticamente de mayor magnitud (Onda A: $r = -0.499$; $p < 0.001$; relación E/A: $r = 0.305$; $p = 0.039$; volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D: $r = 0.380$; $p = 0.009$), mientras que en el grupo con cardiotoxicidad solo se observó una correlación débil con el volumen auricular izquierdo ($r = 0.302$; $p = 0.046$). Al igual que en las otras condiciones, no se identificaron relaciones consistentes con los parámetros de función sistólica global ni con la mayoría de los índices de deformación miocárdica o función auricular.

Capítulo 6

Discusión

6.1 VFC y la RSA en condiciones basales y de respiración controlada: cambios longitudinales y comparación entre maniobras

Los resultados presentados hasta este punto permiten realizar una aproximación preliminar a los efectos de la quimioterapia con trastuzumab y antraciclinas sobre la modulación autonómica en pacientes con cáncer de mama, evaluados a través de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) bajo distintas condiciones fisiológicas.

En las tres maniobras estudiadas (respiración espontánea, respiración controlada a 0.1 Hz y respiración controlada a 0.25 Hz) se observó de forma consistente una reducción significativa en el intervalo RR medio después de tres meses de tratamiento, lo que sugiere un aumento en la frecuencia cardíaca basal. Este hallazgo, frecuentemente asociado con un incremento de la respuesta cardíaca a la actividad simpática o una disminución de la modulación parasimpática, es coherente con lo reportado en estudios previos sobre disfunción autonómica inducida por antraciclinas ⁹. Sin embargo, es importante considerar que la hiperactividad simpática inducida por estrés crónico (frecuente en el contexto del diagnóstico oncológico y su tratamiento) podría coexistir con alteraciones miocárdicas subclínicas, generando un perfil autonómico mixto más complejo que una simple reducción parasimpática. En este sentido, la reducción del RR medio podría reflejar no sólo una atenuación vagal, sino también un incremento relativo del tono simpático basal o una reorganización del equilibrio autonómico. No obstante, la mayoría de los parámetros clásicos para evaluar la modulación vagal (tales como RMSSD, pNN50 y pNN20) no mostraron cambios estadísticamente significativos en las comparaciones pre-post tratamiento, aunque sí se identificaron tendencias descendentes, particularmente en los índices de dominio temporal durante la respiración espontánea y en la maniobra respiratoria a 0.25 Hz.

Estas observaciones podrían reflejar una atenuación de la arritmia sinusal respiratoria y una disminución incipiente de la respuesta cardiaca a la modulación vagal, aún no detectables de forma robusta en todos los indicadores tradicionales de VFC. La estabilidad de los parámetros espectrales bajo condiciones de respiración controlada sugiere que los mecanismos de la interacción cardiorrespiratoria pueden mantenerse funcionales en etapas tempranas, aunque con posibles indicios de una disautonomía incipiente. Estos hallazgos respaldan la utilidad del análisis de la VFC como herramienta sensible para detectar alteraciones subclínicas en la regulación autonómica inducidas por el tratamiento oncológico

Estos hallazgos deben interpretarse a la luz de la hipótesis planteada, la cual proponía que la arritmia sinusal respiratoria (RSA) de las pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y antraciclinas se encontraría disminuida ante estímulos fisiológicos tras tres meses de tratamiento. Si bien se observó una reducción sistemática en los índices vagales y una alteración en la respuesta de RSA bajo ciertas condiciones, estos cambios no alcanzaron significancia estadística en la mayoría de los parámetros analizados, por lo que no es posible confirmar la hipótesis principal del estudio hasta este punto del análisis o de la discusión de los resultados.

En la comparación entre maniobras respiratorias, los contrastes pareados muestran que la respiración controlada modula de forma consistente los marcadores vagales y que dicha modulación se atenúa a los tres meses, especialmente en quienes desarrollaron cardiotoxicidad. En R1 (0.10 Hz), ya en basal se observaron cambios significativos en RMSSD, LF/HF y potencia total ($p < 0.05$), mientras que a tres meses emergieron reducciones robustas en pNN50 y pNN20 (población completa: $p < 0.001$; cardiotoxicidad: $p < 0.001$ y $p = 0.03$), compatibles con una atenuación de la RSA ante respiración lenta. En R2 (0.25 Hz), la respuesta vagal (RMSSD, pNN50) también fue significativa en la cohorte completa y en ambos subgrupos, con un matiz clínico: solo el grupo sin cardiotoxicidad mostró a tres meses una disminución del RR medio ($p = 0.04$), lo que sugiere preservación parcial de la capacidad adaptativa; en contraste, el subgrupo con cardiotoxicidad perdió significancia en varios parámetros previamente alterados, apuntando a una respuesta a la regulación autonómica más comprometida. En conjunto, el patrón apoya que las maniobras controladas son un estímulo fisiológico sensible para explorar la RSA y que, tras el tratamiento, existe una disminución selectiva de la modulación vagal fásica más marcada en el subgrupo con cardiotoxicidad, reforzando la necesidad de analizar las diferencias o deltas de reactividad.

No obstante, los resultados descriptivos sugieren una posible disfunción autonómica incipiente, que podría no haber sido detectada estadísticamente debido a limitaciones

metodológicas. La detección pudo verse limitada no sólo por el tamaño muestral ($n=45$), así como por la magnitud real de los cambios y la dispersión de varias métricas. En efecto, los cálculos de tamaño del efecto y potencia post hoc (véase Anexo A) sugieren que el estudio fue capaz de captar cambios de magnitud moderada en algunas variables (p. ej., el RR medio mostró $|r|\approx 0.30-0.36$ con potencias $\approx 98-100\%$ en las distintas condiciones), mientras que en otros índices vagales los cambios fueron más sutiles (p. ej., RMSSD y pNN50 en respiración espontánea con $|r|\approx 0.25$), y en varias variables espectrales en unidades absolutas (ms^2) los tamaños de efecto fueron muy pequeños ($\approx 0.01-0.10$) con potencias bajas, lo que reduce la sensibilidad para detectar diferencias aun cuando existan tendencias. Asimismo, la variabilidad interindividual en las respuestas autonómicas (influida por factores como edad, estado hormonal, comorbilidades o patrones de respiración) podría haber atenuado la capacidad de los indicadores para detectar cambios significativos a nivel grupal.

En conjunto, los resultados de la Sección 5.2.1 muestran un efecto temprano del tratamiento y enfermedad sobre la modulación autonómica (reflejado por la reducción del RR medio y las tendencias descendentes en métricas vagales), mientras que los resultados de la Sección 5.2.2 evidencian que el efecto de las maniobras respiratorias (R1: 0.10 Hz; R2: 0.25 Hz) se conserva en términos globales, actuando como un estímulo sensible para revelar la reactividad cardiorrespiratoria. Las comparaciones entre subgrupos (con y sin cardiotoxicidad) sugieren una atenuación más marcada de la modulación vagal fásica en quienes desarrollan cardiotoxicidad. Aunque los resultados de ambas secciones no permitían afirmar con contundencia la disminución de la RSA como consecuencia del tratamiento, sí apuntaban hacia un desequilibrio autonómico temprano que podría profundizarse con el tiempo o en pacientes particularmente vulnerables. Este escenario resaltó entonces la importancia de realizar un análisis estratificado de las respuestas fisiológicas y su posible correlación con la cardiotoxicidad clínica, lo que se abordará y discutirá en las siguientes secciones.

6.2 Delta no ortodoxa: fundamento fisiológico, sensibilidad estadística y consideraciones metodológicas

La hipótesis central de este trabajo planteó que, tras tres meses de tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, se observaría una disminución de la arritmia sinusal respiratoria (RSA) ante estímulos fisiológicos controlados. Entre los objetivos específicos, se buscó evaluar la reactividad cardiorrespiratoria mediante maniobras de respiración (0.10 y 0.25 Hz) y derivar métricas de cambio capaces de detectar modificaciones tempranas del

acoplamiento autonómico potencialmente vinculadas con cardiotoxicidad. En este marco, se construyó la Delta no ortodoxa como la diferencia entre la potencia LF durante respiración controlada a 0.10 Hz (R1) y la potencia HF durante respiración espontánea (esp): $LF(R1) - HF(esp)$, tanto en unidades normalizadas (n.u.) como en unidades absolutas (ms^2).

Esta construcción es coherente con las recomendaciones recientes de claridad terminológica ⁴⁷ que proponen entender la “RSA” como variabilidad cardiaca de origen respiratorio (respiratory HRV, RespHRV). Bajo esta perspectiva, la componente respiratoria de la VFC no se restringe a HF: en reposo suele ubicarse en HF (0.15–0.40 Hz), pero al imponer respiración lenta próxima a 0.10 Hz su densidad espectral se superpone con componentes de LF (0.04–0.15 Hz), por lo que el “pico respiratorio” migrará hacia LF y puede confundirse con otras oscilaciones de baja frecuencia si no se registra la respiración de forma simultánea. Asimismo, la recomendación enfatiza que RespHRV no es un índice de “tono vagal total”, sino una variación rítmica predominantemente parasimpática en fase con la respiración, modulada también por mecánica ventilatoria, retorno venoso y barorreflejo; por ello, sus cambios deben interpretarse como fenómenos de acoplamiento cardiorrespiratorio y no como inferencias simplistas de “equilibrio simpático–parasimpático”. En consecuencia, la Delta utilizada constituye un índice razonable del “giro” espectral respiratorio al pasar de basal a una condición con guía respiratoria (en ~0.10 Hz), siempre que se asuma esta lectura fisiológica (RespHRV) y se evite equiparar automáticamente $HF \leftrightarrow$ vagal y $LF \leftrightarrow$ simpático.

En la población completa, la Delta no ortodoxa no cambió de manera significativa entre basal y tres meses ni en n.u. ni en ms^2 . La estratificación por cardiotoxicidad reprodujo este patrón: no hubo diferencias temporales ni en el subgrupo con cardiotoxicidad ni en el subgrupo sin cardiotoxicidad. Estrictamente, estos datos no confirman la hipótesis de una RSA disminuida bajo estímulo a los tres meses. No obstante, deben interpretarse en conjunto con otros hallazgos del estudio: (i) la reducción del RR medio sugiere cronotropismo más alto (retirada vagal/activación simpática relativa), (ii) los índices vagales en reposo (RMSSD, pNN50, pNN20) muestran tendencias descendentes, y (iii) las maniobras controladas siguen reflejando la modulación vagal (Sección 5.2.2). El cuadro resultante es el de una posible fase subclínica: la expresión basal vagal se atenúa, pero la capacidad de traslado espectral respiratorio inducible (lo que captura la delta) se preserva en esta ventana temporal. En términos de vigilancia cardio-oncológica, esto implica que los marcadores basales (p. ej., RR medio, RMSSD en reposo) pueden ser más sensibles a los cambios tempranos del tratamiento/enfermedad, mientras que métricas de reactividad inducible como la delta podrían ganar valor en etapas posteriores o en combinación con

índices de acoplamiento explícito (p. ej., coherencia RR–resp) y con marcadores estructurales/bioquímicos (GL-strain, FEVI, troponinas). En suma, la Delta parece más útil para perfilar individuos que para describir un efecto global del tratamiento a corto plazo.

La ausencia de resultados significativos puede obedecer a: (i) tamaño muestral moderado y distribuciones asimétricas (en los resultados expresados en ms^2), que reducen potencia; (ii) desajustes entre la frecuencia respiratoria objetivo (0.10 Hz) y la real o la profundidad ventilatoria, los cuales afectan la coherencia y potencia de la frecuencia central respiratoria; (iii) variabilidad interindividual de la frecuencia de resonancia, ya que la literatura ⁴⁸ muestra que la frecuencia de resonancia del lazo barorreflejo-respiratorio¹ varía entre sujetos ($\approx 0.07\text{--}0.12$ Hz) según edad, estado cardiovascular, mecánica ventilatoria y características autonómicas por lo que “forzar” 0.10 Hz para todas las personas puede sobrestimar a unas y descentrar a otras, alejándolas de su máxima ganancia barorrefleja y, por tanto, subestimando el “giro espectral” hacia LF; y (iv) la naturaleza unidimensional de la delta, que puede enmascarar cambios finos de la frecuencia central respiratoria, la coherencia o la fase entre RR y respiración, todos ellos intrínsecos a la RSA.

La Delta no ortodoxa es conceptualmente válida como marcador de desplazamiento respiratorio entre respiración espontánea y 0.10 Hz; en esta cohorte y periodo de observación no mostró cambios significativos, por lo que no confirma por sí sola la hipótesis de RSA disminuida bajo estímulo a los tres meses. Sin embargo, al situarla junto con el aumento de frecuencia en reposo, las tendencias descendentes en métricas vagales basales y la modulación aún presente durante las maniobras, se perfila un estado subclínico de disautonomía: se preserva la sintonía inducible, pero se restringe o reduce la ganancia basal. Esta lectura es coherente con una trayectoria temprana hacia la cardiotoxicidad y respalda la pertinencia de estratificar y multimodalizar los biomarcadores para afinar la detección y la interpretación fisiopatológica en cardio-oncología.

¹ La frecuencia de resonancia del lazo barorreflejo-respiratorio puede definirse como la frecuencia ventilatoria que optimiza el acoplamiento entre mecánica ventilatoria, retorno venoso y barorreflejo, alineando en fase las oscilaciones de presión arterial y del intervalo RR para maximizar la variabilidad rítmica inducida por la respiración y el desplazamiento de potencia hacia la banda de baja frecuencia; fisiológicamente, cuando la respiración se realiza cerca de esa frecuencia, los cambios rítmicos de presión arterial inducidos por la ventilación y la respuesta del barorreflejo tienden a alinearse de manera más eficaz, generando oscilaciones más grandes y más regulares en los intervalos RR, aumentando la coherencia cardiorrespiratoria.

6.3 Delta RMSSD: reactividad vagal inducida por la respiración y diferencias entre subgrupos

Los hallazgos de Δ RMSSD parecen enfatizar los efectos de la actividad vagal inducida por la respiración controlada. En la población completa, la delta fue positiva en ambos momentos y aumentó a los tres meses bajo la maniobra de respiración controlada a 0.25 Hz (cambio significativo); mientras que bajo la maniobra de respiración controlada a 0.10 Hz mostró tendencia sin alcanzar significancia. Al estratificar por cardiotoxicidad, emergió un patrón diferencial: el subgrupo sin cardiotoxicidad (NC) presentó incrementos significativos de Δ RMSSD en R1 y R2, compatibles con preservación e incluso potenciación vagal fásica ante la respiración controlada; en contraste, el subgrupo con cardiotoxicidad (C) no evidenció cambios significativos en ninguna de las dos frecuencias (Tabla 8; Figuras 10–13).

Interpretadas a la luz de la hipótesis, estas diferencias sugieren que la RSA inducible por respiración controlada se conserva globalmente (y se incrementa en quienes no desarrollan cardiotoxicidad), mientras que en quienes sí la desarrollan se observa una ausencia de mejora en la interacción (Δ RMSSD estable), consistente con un mantenimiento y hasta atenuación de la respuesta vagal ante la estimulación por la respiración controlada. Este patrón coincide con lo observado en la Sección 5.2: por un lado, el aumento de FC en reposo y las tendencias descendentes de métricas vagales sugieren retirada vagal basal temprana; por otro, el hecho de que Δ RMSSD aumente en NC indica que la interacción cardiorrespiratorio inducible sigue siendo eficaz, y que la capacidad de amplificar RSA con maniobras estandarizadas no está comprometida en ese grupo a esta ventana temporal en el seguimiento. La falta de incremento de Δ RMSSD en C apunta a una interacción más restringida, es decir, a una menor ganancia de la respuesta cardiorrespiratoria frente al mismo reto, lo que es fisiológicamente coherente con una limitación autonómica con un posible mayor impacto o significado clínico.

Desde una perspectiva mecanística, que la maniobra de respiración controlada a 0.25 Hz muestre cambios en la cohorte y en NC sugiere que la expresión temporal de la variabilidad vagal (capturada por RMSSD) puede ser sensible a frecuencias más altas dentro de HF cuando el sistema está preservado, mientras que la maniobra de respiración controlada a 0.10 Hz (más dependiente de la sintonía barorrefleja) podría requerir mayor coherencia respiratoria y/o frecuencia de resonancia individual para maximizar la respuesta. En C, la ausencia de diferencias puede reflejar una pérdida de ganancia del lazo barorreflejo–respiración o una mayor compromiso fisiológico (menor coherencia, mayor

variabilidad ventilatoria efectiva), que amortigua la amplificación esperada de RMSSD pese a la maniobra.

Clínicamente, estos resultados matizan entonces la hipótesis original de esta tesis: no se confirma una disminución universal de RSA bajo estímulo a los tres meses; más bien, quienes no desarrollan cardiotoxicidad muestran reactividad preservada/acentuada y quienes sí desarrollan cardiotoxicidad no exhiben esa mejora. En términos de vigilancia, esto sugiere que Δ RMSSD aporta información de estratificación: podría ayudar a distinguir perfiles de riesgo en los que la reactividad respiratoria permanece robusta frente a aquellos donde declina o no mejora. Integrar Δ RMSSD con marcadores estructurales (GL-strain, FEVI) y bioquímicos (troponinas) podría mejorar la capacidad clasificatoria temprana.

Estas consideraciones deben ponderarse con las limitaciones ya discutidas: el tamaño muestral moderado y las distribuciones asimétricas; el posible desajuste entre la frecuencia objetivo y la respirada realmente (y su amplitud), que afecta a la coherencia; y variabilidad interindividual de la frecuencia de resonancia ⁴⁸, que puede atenuar la respuesta en la maniobra de respiración controlada a 0.1 Hz cuando no se calibra de forma individual. Aun así, al trabajar con deltas intra-sujeto se minimiza la variabilidad entre pacientes y se gana robustez en la señal fisiológica que se interpreta.

En síntesis, Δ RMSSD confirma que el estímulo respiratorio revela respuesta vagal de corto plazo e interacción cardiorrespiratoria y muestra un comportamiento dependiente del estado clínico: aumenta en el grupo sin cardiotoxicidad y permanece sin cambio en el grupo con cardiotoxicidad. Este patrón es congruente entonces con un estado subclínico de disautonomía más pronunciado en C, y respalda el uso de deltas de la respuesta al estímulo respiratorio como complemento de las métricas basales para monitoreo y estratificación en cardio-oncología.

6.4 Correlaciones entre parámetros ecocardiográficos y la delta no ortodoxa: patrones de asociación e interpretación clínica

En conjunto, los hallazgos de la sección 5.4.1 sugieren que la relación entre las deltas que resumen la respuesta cardiorrespiratoria y la mecánica cardíaca es, cuando existe, sutil y de baja magnitud. En la población completa, la delta no ortodoxa en unidades normalizadas mostró una correlación negativa débil con el volumen auricular derecho indexado, de modo que respuestas “más intensas” ante la respiración controlada se asociaron con volúmenes auriculares derechos ligeramente menores. De forma complementaria, cuando la delta no ortodoxa se analizó en unidades absolutas, se observó una correlación positiva débil con el

volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D, asociación que se mantuvo e incluso fue el parecer mayor en el subgrupo sin cardiotoxicidad. Estas observaciones podrían sugerir que, en condiciones del ventrículo izquierdo y aurícula derecha relativamente preservadas, la capacidad del sistema cardiorrespiratorio expresada en la redistribución de la potencia espectral hacia la banda de 0.1 Hz se mantiene acoplada a variaciones en los volúmenes de llenado; es decir, la respuesta autonómica espectral “no ortodoxa” podría reflejar o asociarse con un cierto grado de funcionalidad hemodinámica y autonómica en sujetos sin daño miocárdico establecido.

No obstante, la magnitud de los coeficientes ($r \approx 0.2-0.3$) y los valores de R^2 asociados indican que estas deltas explican solo una fracción muy pequeña de la varianza interindividual de los volúmenes ecocardiográficos. Este patrón refuerza la idea de que los índices derivados de la RSA capturan principalmente dimensiones funcionales del control autonómico que no se reflejan de manera lineal en los indicadores ecocardiográficos convencionales, al menos en esta ventana temporal temprana de seguimiento y con la presencia de una cardiotoxicidad predominantemente leve o incluso subclínica.

Un aspecto relevante de estos resultados es la diferencia en los patrones de asociación observados cuando la delta no ortodoxa se expresa en unidades normalizadas frente a unidades absolutas. En formato normalizado (N.U.), la delta no ortodoxa se relacionó de forma negativa con el volumen auricular derecho indexado, mientras que en unidades absolutas (ms^2) mostró una correlación positiva con el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D, particularmente evidente en el subgrupo sin cardiotoxicidad. Esta divergencia sugiere que la normalización espectral resalta principalmente el patrón relativo de redistribución de la potencia de la RSA entre maniobras (es decir, la “forma” de la respuesta autonómica), mientras que las unidades absolutas conservan la información sobre la magnitud global de la variabilidad en términos de componentes espectrales. En otras palabras, los índices normalizados podrían ser más sensibles a desacoples finos entre la respuesta cardiorrespiratoria y la arquitectura o función auricular, mientras que las deltas absolutas parecerían vincularse de manera más directa con los volúmenes de llenado ventricular. No obstante, dada la baja magnitud de los coeficientes y el carácter exploratorio del análisis, estas diferencias deben interpretarse con cautela y considerarse como hipótesis para estudios posteriores más amplios.

Desde el punto de vista metodológico, conviene subrayar que el análisis con los parámetros ecocardiográficos se planteó como exploratorio: se utilizó un esquema de correlaciones bivariadas de Spearman sobre variables que combinan mediciones basales y a tres meses para ampliar el rango dinámico y aumentar la dispersión de los datos, asumiendo que

ambas evaluaciones representan realizaciones del mismo proceso fisiológico bajo un protocolo estandarizado. Esta decisión permitió ganar sensibilidad para detectar asociaciones débiles, pero implica que cada paciente contribuye con más de una observación y que no se abordó explícitamente la estructura de datos repetidos. Asimismo, el número de pruebas realizadas y el tamaño muestral relativamente limitado incrementan el riesgo de errores tipo I, por lo que las correlaciones observadas deben interpretarse con cautela y, más que evidencias concluyentes, como hipótesis generadoras que requieren validación en cohortes mayores y con modelos estadísticos que integren simultáneamente medidas autonómicas, ecocardiográficas y bioquímicas.

En síntesis, los resultados de la sección 5.4.1 no respaldan un vínculo fuerte entre las deltas de RSA y la estructura o función ventricular medida por ecocardiografía en este estadio temprano del tratamiento, pero sí apuntan a posibles acoplamientos discretos entre la delta no ortodoxa y los volúmenes de llenado, especialmente en pacientes sin cardiotoxicidad manifiesta. Estos indicios sugieren que la interacción cardiorrespiratoria podría estar más estrechamente ligada a la dinámica de carga y a la arquitectura auricular y ventricular que a parámetros globales de función sistólica, y refuerzan la necesidad de integrar la VFC y la RSA en marcos multimodales que incluyan seguimiento a más largo plazo y desenlaces cardiovasculares más severos clínicamente.

6.5 Correlaciones entre parámetros ecocardiográficos y el RMSSD: vínculo entre modulación vagal y función mecánica

En conjunto, las correlaciones entre el RMSSD y los parámetros ecocardiográficos sugieren un vínculo discreto pero coherente entre la expresión de la arritmia sinusal respiratoria y la mecánica diastólica del ventrículo izquierdo, especialmente en las pacientes que no desarrollaron cardiotoxicidad. En la población completa, el RMSSD en respiración espontánea y durante las maniobras de respiración controlada (0.1 Hz y 0.25 Hz) se asoció de manera consistente con tres indicadores clave del llenado: la velocidad de la onda A, la relación E/A y el volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D, con coeficientes absolutos en el rango de $r \approx 0.2\text{--}0.39$. El patrón de signos fue estable: valores más altos de RMSSD se relacionaron con ondas A menores (correlaciones negativas), relaciones E/A mayores y volúmenes telediastólicos más altos. Fisiológicamente, esto es compatible con un patrón de llenado en el que la contribución del “impulso auricular” es relativamente menor, la fase de llenado temprano está facilitada y el ventrículo admite mayores volúmenes diastólicos dentro de un rango aún funcional, características que suelen asociarse a una mejor relajación y distensibilidad ^{50, 52}.

Cuando se analizan los subgrupos, el panorama se vuelve más elocuente. En las pacientes sin cardiotoxicidad, las correlaciones entre RMSSD y los índices de llenado diastólico se fortalecen y alcanzan magnitudes moderadas ($r \approx 0.45\text{--}0.50$ para onda A, relación E/A y volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en varias condiciones respiratorias). Esto sugiere que, en ausencia de daño miocárdico evidente, existe un acoplamiento relativamente estrecho entre la interacción vagal respiratoria y la mecánica de llenado: los corazones que muestran mayor variabilidad de intervalo RR (y, por tanto, una RSA más robusta) son precisamente aquellos en los que el llenado temprano es más eficiente y el ventrículo puede manejar volúmenes diastólicos algo mayores sin deterioro sistólico manifiesto. Desde esta perspectiva, el RMSSD parece comportarse como un marcador funcional que integra tanto el estado del control autonómico como la “calidad” del llenado diastólico.

En contraste, en el grupo con cardiotoxicidad este paralelismo se atenúa de manera notable. Salvo una correlación moderada entre RMSSD y volumen telediastólico ventricular izquierdo por 2D en respiración espontánea, el resto de las asociaciones significativas desaparecen, y los coeficientes tienden a situarse en torno a cero. Esta pérdida de relación entre la RSA y los parámetros de llenado puede interpretarse como un posible “desacople” temprano o falta de interacción entre la regulación autonómica, la respiración y la función mecánica del ventrículo izquierdo. Es decir, aunque el RMSSD pueda seguir mostrando cierta variabilidad, dicha variabilidad deja de reflejar de forma clara el estado de la mecánica diastólica en las pacientes que ya presentan criterios de cardiotoxicidad. Este hallazgo es congruente con la idea de que la cardiotoxicidad altera no sólo la estructura miocárdica, sino también la forma en que el corazón responde a las modulaciones autonómicas, rompiendo la correspondencia que se observa en sujetos con función más preservada.

No obstante, es importante reconocer que el tratamiento oncológico puede inducir remodelación miocárdica directa a través de mecanismos celulares y moleculares que podrían ser, al menos parcialmente, independientes del sistema nervioso autónomo. En este sentido, las alteraciones ecocardiográficas observadas no necesariamente implican una mediación autonómica primaria, sino que podrían reflejar daño miocárdico estructural con respuestas autonómicas secundarias o paralelas. Por tanto, aunque la hipótesis integradora plantea un vínculo funcional entre la modulación autonómica y la mecánica ventricular, las asociaciones identificadas deben interpretarse como relaciones funcionales y no necesariamente causales.

Resulta llamativo que, a pesar de este patrón consistente en variables de llenado, el RMSSD no muestre correlaciones relevantes con la fracción de eyección (2D o 3D), con el “strain” longitudinal global del ventrículo izquierdo ni con la mayor parte de los índices de deformación auricular y ventricular derecha. Ello sugiere que la RSA, en el contexto de este protocolo, está más vinculada a aspectos finos de relajación, precarga y sincronía del llenado que a la contractilidad global o a la arquitectura miocárdica captada por la valoración del “strain”. También refuerza la noción de que la disfunción diastólica y el desacople autonómico pueden manifestarse antes de cambios sistólicos manifiestos, especialmente en etapas tempranas de la cardiotoxicidad.

Desde el punto de vista metodológico, conviene enfatizar que el análisis es exploratorio y que los tamaños de efecto observados se ubican, en general, entre bajos y moderados. En la población completa, varias asociaciones del RMSSD con parámetros de llenado/diástole muestran magnitudes típicamente pequeñas a moderadas (aprox. $p \approx 0.20$ – 0.36) con potencias que van de moderadas a altas según la variable (p. ej., potencias ~ 55 – 94), mientras que otras relaciones son más débiles y quedan en rangos de potencia menores (p. ej., $p \approx 0.20$ con potencia ~ 46). En este marco, la decisión de combinar las mediciones basales y las obtenidas a los tres meses amplió el rango dinámico y facilitó la identificación de correlaciones débiles, pero implica que cada paciente aporta más de una observación sin modelar explícitamente la estructura de datos repetidos, lo que puede sesgar la estimación de la incertidumbre. Esto es particularmente relevante al estratificar por cardiotoxicidad: en el subgrupo con cardiotoxicidad predominan coeficientes pequeños (p. ej., $p \approx 0.04$ – 0.13) acompañados de potencias muy bajas (~ 6 – 13 , y en algunos casos ~ 26 – 30), lo que limita la capacidad para detectar asociaciones aun si existieran; en contraste, el subgrupo sin cardiotoxicidad exhibe correlaciones más consistentes y de mayor magnitud ($|p| \approx 0.36$ – 0.54) con potencias altas (~ 70 – 98), reforzando el patrón observado. Finalmente, se evaluó un número considerable de correlaciones sin una corrección estricta por multiplicidad, por lo que no puede descartarse la presencia de errores tipo I; en este contexto, la reproducibilidad direccional de las asociaciones entre respiración espontánea y maniobras controladas, junto con su fortalecimiento en el subgrupo sin cardiotoxicidad, aporta valor interpretativo, pero los hallazgos deben entenderse principalmente como generadores de hipótesis y como una evidencia inicial.

En síntesis, la sección 5.4.2 sugiere que el RMSSD, como estimador de la RSA, se relaciona de forma preferente con la mecánica diastólica del ventrículo izquierdo y que este vínculo se conserva y fortalece en las pacientes sin cardiotoxicidad, mientras que tiende a desdibujarse en aquellas que ya muestran signos de daño inducido por la quimioterapia.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la RSA podría funcionar como un marcador funcional de acoplamiento respiratorio-autonómico–mecánico y motivan la exploración de modelos longitudinales y multimodales que integren HRV, parámetros de diástole y desenlaces clínicos a más largos plazos.

Capítulo 7

Limitaciones

Los resultados de este estudio deben interpretarse considerando varias limitaciones metodológicas y contextuales que acotan su alcance y la fuerza de las conclusiones.

En primer lugar, el tamaño muestral fue relativamente reducido ($n \approx 45$), con un número limitado de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad y, en general, con la manifestación de desenlaces clínicos mayores. Esto disminuye el poder estadístico para detectar efectos de magnitud pequeña o moderada, en especial al realizar análisis por subgrupos (cardiotoxicidad vs. no cardiotoxicidad), y aumenta el riesgo de errores tipo II (no identificar asociaciones reales). Por lo mismo, los resultados deben entenderse como exploratorios y generadores de hipótesis, más que como evidencia definitiva para cambiar la práctica clínica.

En segundo lugar, la ventana temporal del seguimiento fue corta, con solo dos puntos de medición (basal y tres meses de tratamiento). Esta estructura limita la capacidad de describir trayectorias autonómicas y ecocardiográficas más complejas (por ejemplo, fases de empeoramiento y posterior recuperación) y no permite distinguir con claridad si las alteraciones observadas son transitorias, progresivas o potencialmente reversibles. Un seguimiento más prolongado, con evaluaciones intermedias y posteriores al término de la quimioterapia, sería necesario para caracterizar la evolución de la RSA y la función cardíaca en el mediano y largo plazo.

En tercer lugar, la heterogeneidad clínica de la cohorte introduce fuentes de variabilidad que no pudieron controlarse del todo. Las pacientes difieren en edad, comorbilidades cardiovasculares, estado hormonal, esquemas de quimioterapia (antraciclinas, trastuzumab o combinación) y dosis acumuladas. Muchos de estos factores pueden modular de manera independiente tanto la VFC como los parámetros ecocardiográficos, y en este trabajo se abordaron solo de forma parcial. En particular, la edad es una variable biológicamente relevante, ya que se asocia con una disminución progresiva de la variabilidad vagal, atenuación de las oscilaciones respiratorias y menor plasticidad autonómica, además de constituir un factor de riesgo independiente para cardiotoxicidad inducida por antraciclinas debido a mayor vulnerabilidad miocárdica y estrés oxidativo basal. En nuestra cohorte no se

observaron diferencias significativas de edad entre los subgrupos analizados; sin embargo, reconocemos que su incorporación como covariable en modelos longitudinales más complejos podría aportar mayor precisión en la estimación de efectos. La ausencia de modelos multivariados más complejos limita la capacidad para atribuir los cambios observados exclusivamente a la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento oncológico. Adicionalmente, la información quirúrgica no fue utilizada como variable de segmentación en este estudio y constituye una posible fuente de confusión que deberá considerarse en investigaciones futuras. En cuanto al tratamiento, si bien se documentó el esquema terapéutico recibido, el objetivo principal fue evaluar los cambios autonómicos longitudinales y su relación con la cardiotoxicidad, independientemente del régimen específico. El tamaño muestral no permitió realizar segmentaciones adicionales con potencia estadística suficiente para comparaciones entre subgrupos terapéuticos. Esta diferenciación representa una línea futura de investigación relevante.

En cuarto lugar, el análisis estadístico de las correlaciones con los parámetros ecocardiográficos se planteó de manera intencionalmente exploratoria. Se utilizaron correlaciones bivariadas de Spearman y, para ampliar el rango dinámico de las variables, se decidió combinar las mediciones basales y a los tres meses, asumiendo que ambas representan realizaciones del mismo proceso fisiológico bajo un protocolo estandarizado. Esta estrategia incrementó la dispersión de los datos y la sensibilidad para detectar asociaciones débiles, pero tiene dos consecuencias importantes:

- Cada paciente contribuye con más de una observación, sin modelar explícitamente la estructura de datos repetidos.
- Se realizaron numerosas pruebas de significancia sin aplicar correcciones estrictas por comparaciones múltiples, lo que aumenta la probabilidad de hallar asociaciones espurias (errores tipo I). Por ello, las correlaciones descritas deben interpretarse con cautela y considerarse primordialmente como hipótesis para futuros estudios.

Otra limitación relevante se relaciona con la naturaleza de los índices autonómicos utilizados. La delta no ortodoxa, aunque conceptualmente sólida como medida del desplazamiento espectral entre HF en respiración espontánea y LF en respiración controlada, condensa en un solo valor un fenómeno intrínsecamente complejo. Esta reducción puede dejar fuera información sobre la forma del espectro, la coherencia entre respiración y señal RR, la fase cardiorrespiratoria o la presencia de no linealidades. De manera similar, ΔRMSSD resume la magnitud del cambio en la variabilidad latido a latido, pero no captura aspectos como la estabilidad temporal de la RSA, la posible contribución simpática o las interacciones con otras frecuencias. En consecuencia, estos índices ofrecen

una visión parcial de la interacción cardiorrespiratoria; trabajos futuros podrían beneficiarse de técnicas adicionales (coherencia, análisis de fase, medidas no lineales) para describir este fenómeno con mayor riqueza.

Desde el punto de vista experimental, aunque las maniobras de respiración controlada a 0.10 y 0.25 Hz son viables en la práctica clínica y se aplicaron de forma estandarizada, el protocolo no ajustó la frecuencia a la resonancia individual ⁴⁸ de cada paciente ni cuantificó de manera exhaustiva el volumen corriente o la profundidad respiratoria. Es posible que, en ciertos casos, la frecuencia guiada se haya separado de la frecuencia de máxima ganancia barorrefleja, reduciendo la sensibilidad para detectar cambios en la RSA. Además, se trabajó con registros de cinco minutos, acordes con las recomendaciones internacionales, pero susceptibles a artefactos y fluctuaciones breves de atención o incomodidad de la paciente, que pueden influir de manera determinante en el análisis de VFC.

Finalmente, la generalización de estos resultados está condicionada por el contexto específico del estudio: una cohorte de mujeres con cáncer de mama atendidas en un entorno de alta especialidad, sometidas a esquemas de quimioterapia concretos y con cardiotoxicidad predominantemente leve o subclínica en la ventana analizada. No se dispuso de desenlaces clínicos a largo plazo (por ejemplo, hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular) que permitieran establecer de manera directa el valor pronóstico de los índices autonómicos. Por ello, trasladar estos hallazgos a otras poblaciones (otros tipos de cáncer, varones, diferentes regímenes terapéuticos o contextos de menor complejidad) debe hacerse con prudencia.

En suma, estas limitaciones no menoscaban los hallazgos, pero sí obligan a interpretarlos como un primer paso en la exploración de la RSA y la VFC como herramientas de vigilancia en cardio-oncología. Subrayan, además, la necesidad de cohortes más amplias, seguimientos más prolongados y modelos analíticos más sofisticados que integren simultáneamente información autonómica, ecocardiográfica y bioquímica, así como desenlaces clínicamente relevantes, para definir con mayor precisión el papel de estos marcadores en la práctica clínica diaria.

Capítulo 8

Trabajo a Futuro

El presente estudio constituye un primer acercamiento sistemático a la caracterización de las interacciones cardiorrespiratorias en pacientes con cáncer de mama expuestas a quimioterapia cardiotoxica, con énfasis en la RSA y en deltas intra-sujeto derivados de maniobras de respiración controlada. Sus hallazgos, si bien exploratorios y condicionados por las limitaciones metodológicas descritas, abren varias líneas de trabajo que pueden consolidar y poner a prueba el potencial de estos índices como herramientas de vigilancia en cardio-oncología.

En primer lugar, se requiere la réplica de este protocolo en cohortes más amplias y heterogéneas. Un siguiente paso sería el diseño de estudios multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes, con representación de distintos grupos etarios, perfiles de riesgo cardiovascular y esquemas terapéuticos (antraciclinas, terapias anti-HER2, esquemas combinados, nuevas moléculas). Esto permitiría refinar las estimaciones de tamaño de efecto, mejorar el poder estadístico para análisis por subgrupos (incluyendo diferentes grados de cardiotoxicidad) y evaluar la generalización de los patrones observados en contextos clínicos diversos.

En segundo lugar, la ampliación de la ventana temporal de seguimiento resulta esencial. Futuros trabajos deberían incorporar evaluaciones seriadas a lo largo del curso del tratamiento (por ejemplo, antes de cada ciclo o en puntos intermedios pre-especificados) y en el periodo posterior a la finalización de la quimioterapia. Este enfoque longitudinal permitiría caracterizar trayectorias de la RSA, del Δ RMSSD y de otros índices de VFC, distinguiendo mejor entre cambios transitorios, adaptativos o progresivos, así como explorar si las alteraciones autonómicas tempranas anticipan la aparición de disfunción ventricular estructural o clínica en el mediano y largo plazos.

En tercer lugar, la integración de modelos estadísticos más sofisticados representa una vía relevante para aprovechar al máximo la información disponible. En lugar de correlaciones bivariadas, futuros estudios podrían emplear modelos mixtos de efectos aleatorios, análisis de trayectoria o enfoques basados en aprendizaje automático supervisado para construir modelos de predicción que combinen métricas autonómicas (RMSSD, deltas respiratorios,

índices espectrales) con parámetros ecocardiográficos (incluyendo medidas avanzadas de función diastólica y “strain”), biomarcadores séricos (p. ej., troponinas, péptidos natriuréticos) y variables clínicas. Este tipo de modelos permitiría evaluar de forma más rigurosa el valor incremental de la RSA y la VFC sobre los esquemas de vigilancia actuales.

En cuarto lugar, es deseable profundizar en la propia caracterización fisiológica y metodológica de los índices utilizados. El trabajo aquí presentado se centró en el RMSSD y deltas asociados derivados de maniobras respiratorias a 0.10 y 0.25 Hz; estudios futuros podrían explorar la reproducibilidad test–retest de estas métricas, su sensibilidad a distintas duraciones de registro y a variaciones en el protocolo respiratorio, así como la aportación relativa de otros índices (por ejemplo, pNN20, medidas espectrales centradas en la banda respiratoria o métricas no lineales) siempre que se respeten los criterios de calidad de señal y estacionariedad. De manera paralela, resultaría valioso evaluar de manera sistemática el impacto de posibles factores de confusión (medicación cardioprotectora, estado emocional, calidad del sueño, etc.) sobre las mediciones autonómicas.

En quinto lugar, el presente proyecto sugiere la necesidad de avanzar hacia protocolos multimodales y traslacionales. A partir de la experiencia acumulada, puede plantearse el diseño de pequeñas “rutas de vigilancia” factibles en la práctica clínica, que integren registros breves de ECG con respiración controlada, ecocardiografía dirigida a parámetros clave de función diastólica y sistólica, y biomarcadores séricos en momentos estratégicos del tratamiento. El desarrollo y validación de algoritmos de decisión que indiquen cuándo intensificar el seguimiento, derivar a cardio-oncología o ajustar la terapia oncológica en función de cambios combinados en estos marcadores sería una dirección de trabajo de alto impacto potencial.

En sexto lugar, los resultados de esta tesis resaltan el interés de ir más allá de los intervalos RR y explorar de manera directa el análisis de las señales respiratorias. El registro simultáneo de flujo o volumen respiratorio, o bien de señales derivadas (como impedancia torácica), permitiría caracterizar con mayor precisión la fase y la amplitud de la respiración, así como su variabilidad ciclo a ciclo. Esto abriría la posibilidad de estudiar el acoplamiento cardiorrespiratorio desde ambos lados de la interacción: no sólo cómo la respiración modula los intervalos RR, sino también cómo la mecánica cardíaca y los cambios hemodinámicos influyen sobre el patrón respiratorio. Futuros trabajos podrían derivar índices cuantitativos de sincronización fase–fase o fase–amplitud entre respiración, RSA y parámetros de llenado diastólico, lo que contribuiría a una comprensión más completa de la dinámica cardiorrespiratoria en el contexto de la cardiotoxicidad.

En séptimo lugar, los hallazgos en los subgrupos sugieren una línea de investigación particularmente prometedora. Cuando se analizan por separado las pacientes sin cardiotoxicidad, las correlaciones entre RMSSD y los índices de llenado diastólico se fortalecen y alcanzan magnitudes moderadas. Esto apunta a que, en ausencia de daño miocárdico evidente, existe un acoplamiento relativamente estrecho entre la interacción vagal respiratoria y la mecánica de llenado: los corazones que muestran una RSA más robusta son precisamente aquellos en los que el llenado temprano es más eficiente y el ventrículo puede manejar volúmenes diastólicos algo mayores sin deterioro sistólico manifiesto. Estudios futuros podrían profundizar en esta observación mediante diseños estratificados (por presencia de cardiotoxicidad, riesgo basal, patrón de función diastólica) y explorar si el RMSSD (o índices derivados que integren información respiratoria y ecocardiográfica) puede consolidarse como un marcador funcional que refleje simultáneamente el estado del control autonómico y la “calidad” del llenado diastólico, con potencial valor pronóstico.

Finalmente, existen oportunidades para conectar este enfoque con modelos fisiológicos más detallados del control cardiorrespiratorio y de los efectos de la quimioterapia sobre el nodo sinoauricular y la mecánica ventricular. El acoplamiento entre RSA, modulación vagal y función diastólica que sugieren los resultados abre la puerta a estudios que integren simulaciones computacionales y experimentos clínicos, con el objetivo de entender mejor qué componentes del sistema (barorreflejo, control central de la respiración, propiedades mecánicas del ventrículo) son más vulnerables al daño inducido por antraciclinas y terapias anti-HER2. Este diálogo entre modelos y datos clínicos podría, a su vez, orientar el diseño de nuevos índices derivados de la VFC con mayor especificidad fisiopatológica.

Capítulo 9

Conclusiones

Esta tesis partió de la hipótesis de trabajo de que la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y/o trastuzumab se acompaña de alteraciones tempranas en la modulación autonómica cardíaca, particularmente en la arritmia sinusal respiratoria (RSA), y que dichas alteraciones pueden cuantificarse mediante índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en reposo y bajo maniobras de respiración controlada. Se planteó además que estos cambios autonómicos podrían relacionarse con parámetros ecocardiográficos de estructura y función ventricular y auricular, ofreciendo información complementaria para la detección precoz de cardiotoxicidad subclínica en pacientes con cáncer de mama.

A partir de esta hipótesis general se formularon tres preguntas de investigación:

- ¿Cómo evoluciona la VFC y la RSA entre la evaluación basal y los tres meses de tratamiento, en reposo y durante respiración controlada a 0.10 y 0.25 Hz?
- ¿Los índices que sintetizan la interacción autonómica cardiorrespiratoria discriminan entre pacientes con y sin cardiotoxicidad temprana?
- ¿Existe una relación entre estos índices autonómicos y los parámetros ecocardiográficos, y dicha relación se modifica en presencia de cardiotoxicidad?

Las conclusiones se estructuran en torno a estas tres preguntas y a los principales bloques de resultados.

9.1 Evolución de la VFC y la RSA entre basal y tres meses

Con relación a la primera pregunta, los registros de corto plazo mostraron un acortamiento sistemático del intervalo RR a los tres meses en las tres condiciones estudiadas (respiración espontánea, respiración a 0.10 Hz y a 0.25 Hz), lo que se traduce en un aumento de la frecuencia cardíaca basal. Este hallazgo es coherente con un desplazamiento temprano de

la actividad simpátovagal hacia una menor influencia parasimpática o un mayor tono simpático relativo, tal como se ha descrito en otros contextos de disfunción autonómica asociada a quimioterapia.

En cambio, la mayoría de los índices vagales clásicos (RMSSD, pNN50, pNN20) no mostraron descensos estadísticamente significativos en los primeros tres meses de tratamiento, aunque sí se observó una tendencia consistente a la disminución. A la luz de estos resultados, la hipótesis planteada de una reducción marcada de la RSA en esta ventana temporal no puede considerarse confirmada. Más bien, sólo se cumple de manera parcial: los cambios observados son sutiles, de pequeña magnitud y sin alcanzar diferencias significativas en la mayoría de los parámetros, por lo que no es posible sostener la existencia de una restricción generalizada de la modulación vagal cardíaca en esta etapa temprana.

Los datos respaldan mejor la noción de un estado de “disautonomía incipiente”. Es decir, un escenario en el que el corazón presenta ya una frecuencia cardíaca en reposo discretamente elevada y una variabilidad algo reducida, pero en el que la capacidad global de generar y expresar RSA bajo condiciones estandarizadas se encuentra relativamente preservada. Esta combinación (frecuencia cardíaca en reposo más alta, tendencias a la disminución de los índices vagales y mantenimiento relativo de la RSA) es más compatible con un proceso temprano de adaptación o estrés autonómico, que con el cuadro de deterioro autonómico avanzado que se esperaba observar según la hipótesis original. En otras palabras, los resultados sugieren un control vagal inicialmente comprometido, pero no permiten afirmar que exista una reducción robusta y generalizada de la RSA a los tres meses de quimioterapia, por lo que la hipótesis debe considerarse rechazada en su formulación más estricta.

9.2 Reactividad autonómica a respiración controlada: Delta no ortodoxa y Δ RMSSD

La segunda pregunta se abordó mediante dos índices intra-sujeto diseñados para captar la reactividad cardiorrespiratoria: la delta no ortodoxa y la Δ RMSSD.

La delta no ortodoxa, definida como la diferencia de potencia espectral entre la banda LF durante respiración controlada a 0.10 Hz y la banda HF durante respiración espontánea, fue pensada como un marcador del patrón “atípico” de redistribución de potencia respiratoria.

En la cohorte global, esta delta no mostró cambios significativos entre basal y tres meses ni diferencias claras entre subgrupos con y sin cardiotoxicidad. Ello indica que, en la ventana temporal analizada, el desplazamiento espectral respiratorio global se mantiene relativamente estable y que la delta no ortodoxa, por sí sola, no se comporta como un discriminador robusto de cardiotoxicidad temprana. Aun así, el hecho de que el patrón se mantenga pese al aumento de la frecuencia cardíaca sugiere que la “sintonía” cardiorrespiratoria básica sigue preservada, aunque sobre un terreno autonómico ya más exigente.

Por el contrario, la ΔRMSSD , que cuantifica el cambio en RMSSD entre respiración controlada y las maniobras de respiración controlada (0.10 y 0.25 Hz), sí mostró un comportamiento distinto y de interés. En la cohorte completa, la delta fue positiva en ambas maniobras y tendió a incrementarse a los tres meses, especialmente a 0.25 Hz, lo que indica que la respiración controlada es capaz de amplificar la RSA inducible incluso en presencia del tratamiento. Cuando se introdujo la estratificación por cardiotoxicidad, emergió uno de los contrastes o hallazgos clave de la tesis:

- En el subgrupo sin cardiotoxicidad, ΔRMSSD aumentó de manera significativa en 0.10 Hz y 0.25 Hz, consistente con una actividad vagal fásica preservada o incluso potenciada bajo el estímulo respiratorio.
- En el subgrupo con cardiotoxicidad, los cambios fueron más modestos y, en general, no mostraron diferencias significativas, sugiriendo una reactividad cardiorrespiratoria más limitada pese a que los índices basales puedan parecer relativamente conservados.

Esto permite concluir que la hipótesis de que la respuesta de la RSA es más sensible a la cardiotoxicidad que los niveles basales de VFC se ve apoyada por los datos: ΔRMSSD actúa como un marcador funcional de vulnerabilidad autonómica, capaz de distinguir entre pacientes con y sin cardiotoxicidad temprana allí donde los índices de reposo o sin comparar maniobras sólo muestran tendencias discretas.

9.3 Relación entre índices autonómicos y parámetros ecocardiográficos

La tercera pregunta exploró el vínculo entre los índices autonómicos y la estructura y función cardíaca evaluadas por ecocardiografía.

Para la delta no ortodoxa, las correlaciones fueron de baja magnitud pero significativas y fisiológicamente plausibles. En unidades normalizadas, se observó una correlación negativa débil con el volumen auricular derecho indexado, mientras que en unidades absolutas (ms^2) se halló una correlación positiva con el volumen telediastólico ventricular izquierdo, algo más evidente en el subgrupo sin cardiotoxicidad. Este patrón sugiere que, cuando las cavidades aún están relativamente preservadas, una mayor capacidad para redistribuir potencia respiratoria hacia la banda espectral de 0.10 Hz podría asociarse con aurículas derechas menos dilatadas y ventrículos con mayor volumen de llenado dentro de rangos funcionales; es decir, con cierta reserva hemodinámica y autonómica. La comparación entre unidades normalizadas y absolutas indica además que los índices normalizados espectrales destacan el patrón relativo de respuesta, mientras que las unidades absolutas espectrales capturan mejor la relación con volúmenes de llenado.

Las correlaciones entre RMSSD y los parámetros de ecocardiografía aportan el cuadro más consistente. En la población completa, el RMSSD en respiración espontánea, la maniobra de respiración controlada a 0.1 Hz y la maniobra de respiración controlada a 0.25 Hz se asoció de forma reproducible (con coeficientes bajos-moderados) con tres marcadores del llenado diastólico del ventrículo izquierdo: la velocidad de la onda A, la relación E/A y el volumen telediastólico ventricular izquierdo. El patrón fue coherente en las tres condiciones respiratorias: valores más altos de RMSSD se relacionaron con ondas A menores, relaciones E/A mayores y volúmenes telediastólicos más altos, lo que es compatible con un llenado temprano más eficiente y una menor dependencia del impulso auricular para completar la diástole.

La estratificación por cardiotoxicidad reforzó esta interpretación:

- En las pacientes sin cardiotoxicidad, las correlaciones entre RMSSD y los parámetros de llenado diastólico alcanzaron valores moderados, indicando un acoplamiento relativamente estrecho entre la RSA y la mecánica diastólica del ventrículo izquierdo.
- En las pacientes con cardiotoxicidad, estas asociaciones se atenuaron o desaparecieron, y sólo subsistieron algunas correlaciones aisladas (por ejemplo, con volumen telediastólico ventricular izquierdo en respiración espontánea).

Así, puede decirse que la hipótesis de una relación entre función mecánica y RSA se confirma parcialmente: la RSA, medida a través del RMSSD, se vincula de forma preferente con la dinámica de llenado diastólico (más que con la función sistólica global o el “strain” miocárdico) y ese vínculo se mantiene claro en ausencia de cardiotoxicidad, pero se va

desdibujando en las pacientes que ya presentan daño miocárdico inducido por el tratamiento. Este desacople respiratorio-autonómico–mecánico podría representar una fase intermedia entre la disautonomía incipiente y la cardiotoxicidad clínicamente manifiesta.

9.4 Aportaciones globales y proyección

En conjunto, la tesis realiza varias aportaciones complementarias.

En el plano fisiológico, documenta que en pacientes con cáncer de mama tratadas con esquemas potencialmente cardiotóxicos existe, ya a los tres meses, ajustes autonómico tempranos caracterizados por taquicardia de reposo, tendencias a menor variabilidad vagal y una reactividad cardiorrespiratoria (ΔRMSSD) claramente reducida en quienes desarrollan cardiotoxicidad.

En el plano metodológico, propone y discute el uso de deltas intra-sujeto (espectrales y temporales) para aislar y evidenciar el efecto vagal inducible frente a la respiración controlada, subrayando la importancia de considerar tanto unidades absolutas como normalizadas en el análisis de la potencia respiratoria. También ilustra las ventajas y retos de combinar mediciones seriadas o longitudinales (basal y tres meses) para ampliar el rango dinámico y explorar correlaciones exploratorias con ecocardiografía.

En el plano clínico, los resultados abren la posibilidad de integrar métricas de RSA derivadas de protocolos breves de respiración controlada (en particular ΔRMSSD) en esquemas multimodales de vigilancia cardio-oncológica, en combinación con ecocardiografía y biomarcadores, para mejorar la detección temprana de cardiotoxicidad subclínica.

En síntesis, los hallazgos de este trabajo apoyan la idea de que la cardiotoxicidad temprana no se expresa únicamente como una alteración estructural o de fracción de eyección, sino también como un proceso de desacople progresivo entre la interacción respiratoria, el control autonómico y la mecánica diastólica. Este matiz es importante porque, aun cuando varias comparaciones no alcanzaron resultados significativos, los tamaños de efecto y los análisis de potencia sugieren un escenario mixto: el estudio parece detectar adecuadamente cambios moderados en variables más “robustas” o menos dispersas, mientras que en índices vagales y medidas espectrales con alta variabilidad los efectos son pequeños y la potencia es limitada, lo que favorece falsos negativos y obliga a interpretar con cautela la ausencia de diferencias. Aunque los resultados son exploratorios y parecen

ser limitados por el tamaño muestral y la ventana temporal estudiada, proporcionan una base conceptual y empírica para futuros estudios con muestras mayores, seguimiento más prolongado y modelos estadísticos avanzados, que permitan definir con mayor precisión el valor pronóstico real de la RSA y la VFC en la cardio-oncología contemporánea.

Bibliografía

1. Common cancer sites - Cancer Stat Facts [Internet]. National Cancer Institute; [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/common.html#:~:text=An%20estimated%20297%2C790%20women%20and,the%20most%20common%20cancer%20diagnosis.>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer (4 de febrero) [Internet]. INEGI; 2025 [cited 2025 May 19]. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2025/EAP_DMvsCancer25.pdf
3. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: Early sign of cardiotoxicity? Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2015; doi:10.5935/abc.20150075
4. Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New Insights based on clinical course and response to medical treatment. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(31):7820–6. doi:10.1200/jco.2005.13.300
5. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance. Breast Cancer Research. 2006;8(6). doi:10.1186/bcr1612
6. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. Medicine. 2016;95(44). doi:10.1097/md.00000000000005195
7. Velásquez, C. A., González, M., Berrouet, M. C., Jaramillo, N. (2015). Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases Moleculares Hasta la Perspectiva Clínica. Revista Colombiana de Cardiología, 23(2), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
8. Madonna R. Diagnóstico y Prevención de la Cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: De la Imagen a las tecnologías «ómicas». Revista Española de Cardiología. 2017;70(7):576–82. doi:10.1016/j.recesp.2016.12.032
9. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. Am Heart J. 2015 Aug;170(2):231–41.
10. Florea VG, Cohn JN. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. Circ Res. 2014 May 23;114(11):1815–26.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation, 93(5), 1043–1065.
12. Eckberg, D. L. (1983). The Human Respiratory Gate. Journal of Physiology, 345, 1–30.
13. Garcia AJ 3rd, Koschnitzky JE, Dashevskiy T, Ramirez JM. Cardiorespiratory coupling in health and disease. Auton Neurosci. 2013 Apr;175(1-2):26–37. doi: 10.1016/j.autneu.2013.02.006. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23497744; PMCID: PMC3683976.
14. Hrushesky WJ, Fader DJ, Berestka JS, Sommer M, Hayes J, Cope FO. Diminishment of respiratory sinus arrhythmia foreshadows doxorubicin-induced cardiomyopathy. Circulation. 1991 Aug;84(2):697–707. doi: 10.1161/01.cir.84.2.697. PMID: 1860214.
15. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data

- Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol.* 2017 Feb 20;8:213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213. PMID: 28265249; PMCID: PMC5316555.
16. Figuerola S, Quintanar E, Lerma C. Development and Validation of a Computer Program and Graphical User Interface for Assessment of Cardiorespiratory Coupling. *Congr. Int. En Ing. Electrónica. Mem. ELECTRO 41*, 2019, 148–153. https://doi.org/http://electro.itchihuahua.edu.mx/memorias_electro/MemoriaElectro2019.zip
 17. Infante O, Valenzuela F, Polo S. “Algorithm that uses the second derivative to identify the QRS complex in real time”, *Rev. Mex. Ing. Biomed*, vol, 13, 1992, pp. 23–32.
 18. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation.* 1996 Aug 15;94(4):842-7. doi: 10.1161/01.cir.94.4.842. PMID: 8772709.
 19. Ben-Tal A, Shamailov SS, Paton JF. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency. *J Physiol.* 2012 Apr 15;590(8):1989-2008. doi: 10.1113/jphysiol.2011.222422. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22289913; PMCID: PMC3573317.
 20. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68:1471-1481
 21. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jan;135(1):55-62. doi: 10.5858/2010-0454-RAR.1. PMID: 21204711; PMCID: PMC3242418.
 22. Dhingra R, Margulets V, Kirshenbaum LA. Molecular mechanisms underlying anthracycline cardiotoxicity: Challenges in cardio-oncology. *Cardio-Oncology.* 2017;25–34. doi:10.1016/b978-0-12-803547-4.00002-1
 23. Marincheva G, Iakobishvili Z, Valdman A, Laish-Farkash A. Left Atrial Strain: Clinical Use and Future Applications—A Focused Review Article. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(5):154. doi:10.31083/j.rcm2305154
 24. Dick TE, Hsieh YH, Dhingra RR, Baekey DM, Galán RF, Wehrwein E, Morris KF. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. *Prog Brain Res.* 2014;209:191-205. doi: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00010-2. PMID: 24746049; PMCID: PMC4052709.
 25. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023 May 7;44(18):1621. PMID: 36017568.
 26. Cañón-Montañez W, Santos ÁBS, Foppa M. Strain longitudinal global: Un Parámetro útil para evaluar Disfunción ventricular izquierda subclínica en el Síndrome Metabólico. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2016;23(2):112–9. doi:10.1016/j.rccar.2015.10.008
 27. Weese-Mayer DE, Lieske SP, Boothby CM, Kenny AS, Bennett HL, Silvestri JM, Ramirez JM. Autonomic nervous system dysregulation: breathing and heart rate perturbation during wakefulness in young girls with Rett syndrome. *Pediatr Res.* 2006 Oct;60(4):443-9. doi: 10.1203/01.pdr.0000238302.84552.d0. Epub 2006 Aug 28. PMID: 16940240.

28. Carroll MS, Kenny AS, Patwari PP, Ramirez JM, Weese-Mayer DE. Respiratory and cardiovascular indicators of autonomic nervous system dysregulation in familial dysautonomia. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jul;47(7):682-91. doi: 10.1002/ppul.21600. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22170819.
29. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation.* 1996 Jun 15;93(12):2142-51. doi: 10.1161/01.cir.93.12.2142. PMID: 8925583.
30. Larsen PD, Galletly DC. Cardioventilatory coupling in heart rate variability: the value of standard analytical techniques. *Br J Anaesth.* 2001 Dec;87(6):819-26. doi: 10.1093/bja/87.6.819. PMID: 11878681.
31. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Mar 15;88(6):2297-301. doi: 10.1073/pnas.88.6.2297. PMID: 11607165; PMCID: PMC51218.
32. Galletly DC, Larsen PD. Cardioventilatory coupling in heart rate variability: methods for qualitative and quantitative determination. *Br J Anaesth.* 2001 Dec;87(6):827-33. doi: 10.1093/bja/87.6.827. PMID: 11878682.
33. Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature.* 1999 Jun 3;399(6735):461-5. doi: 10.1038/20924. PMID: 10365957.
34. Cnockaert L, Migeotte PF, Daubigny L, Prisk GK, Grenez F, Sá RC. A method for the analysis of respiratory sinus arrhythmia using continuous wavelet transforms. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008 May;55(5):1640-2. doi: 10.1109/TBME.2008.918576. PMID: 18440911.
35. Nazari G, Bobos P, MacDermid JC, Sinden KE, Richardson J, Tang A. Psychometric properties of the Zephyr bioharness device: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2018 Feb 21;10:6. doi: 10.1186/s13102-018-0094-4. PMID: 29484191; PMCID: PMC5822593.
36. Kim JH, Roberge R, Powell JB, Shafer AB, Jon Williams W. Measurement accuracy of heart rate and respiratory rate during graded exercise and sustained exercise in the heat using the Zephyr BioHarness. *Int J Sports Med.* 2013 Jun;34(6):497-501. doi: 10.1055/s-0032-1327661. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23175181; PMCID: PMC4620538.
37. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258. PMID: 29034226; PMCID: PMC5624990.
38. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014 Sep 30;5:1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040. PMID: 25324790; PMCID: PMC4179748.
39. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, Schmidt G, Yamamoto Y. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015 Sep;17(9):1341-53. doi: 10.1093/europace/euv015. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26177817.
40. Quintana DS, Alvares GA, Heathers JA. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry.* 2016 May 10;6(5):e803. doi: 10.1038/tp.2016.73. PMID: 27163204; PMCID: PMC5070064.
41. Wessel, N., Voss, A., Malberg, H. et al. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschr Elektrophys* 11, 159–173 (2000). <https://doi.org/10.1007/s003990070035>
42. Pyecg Developers. Pyecg: Python ECG Processing Library [Internet]. 2018 [citado 2025 abr 20]. Disponible en: <https://pypi.org/project/pyecg/>

43. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997 Nov;34(6):623-48. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x. PMID: 9401419.
44. Mietus JE, Peng CK, Henry I, Goldsmith RL, Goldberger AL. The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart*. 2002 Oct;88(4):378-80. doi: 10.1136/heart.88.4.378. PMID: 12231596; PMCID: PMC1767394.
45. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2000 Sep;25(3):177-91. doi: 10.1023/a:1009554825745. PMID: 10999236.
46. Karemaker JM. Autonomic integration: the physiological basis of cardiovascular variability. *J Physiol*. 1999 Jun 1;517 (Pt 2)(Pt 2):316. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.0316t.x. PMID: 10332083; PMCID: PMC2269362.
47. Menuet, C., Ben-Tal, A., Linossier, A. et al. Redefining respiratory sinus arrhythmia as respiratory heart rate variability: an international Expert Recommendation for terminological clarity. *Nat Rev Cardiol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41569-025-01160-z>
48. Shaffer F, Meehan ZM. A Practical Guide to Resonance Frequency Assessment for Heart Rate Variability Biofeedback. *Front Neurosci*. 2020 Oct 8;14:570400. doi: 10.3389/fnins.2020.570400. Erratum in: *Front Neurosci*. 2020 Dec 01;14:627512. doi: 10.3389/fnins.2020.627512. PMID: 33117119; PMCID: PMC7578229.
49. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
50. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982.
51. Rudski LG, Lai WW, Afzal J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010. PMID: 20620859.
52. Robinson S, Ring L, Oxborough D, Harkness A, Bennett S, Rana B, Sutaria N, Lo Giudice F, Shun-Shin M, Paton M, Duncan R, Willis J, Colebourn C, Bassindale G, Gatenby K, Belham M, Cole G, Augustine D, Smiseth OA. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2024 Jun 3;11(1):16. doi: 10.1186/s44156-024-00051-2. PMID: 38825710; PMCID: PMC11145885.
53. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Bailey J, Burstein HJ, Chen N, Chew H, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Jankowitz RC, Javid SH, Krishnamurthy J, Leitch AM, Lyons J, McCloskey S, McShane M, Mortimer J, Patel SA, Rosenberger LH, Rugo HS, Santa-Maria C, Schneider BP, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML,

- Wei M, Wisinski KB, Yeung KT, Young JS, Schonfeld R, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Jul;22(5):331-357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035. PMID: 39019058.
54. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst. 2010 Jan 6;102(1):14-25. doi: 10.1093/jnci/djp440. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20007921; PMCID: PMC2802286.

Anexo

a. Potencias Post-Hoc y Tamaño del Efecto

a.1 Parámetros Demográficos

Tabla A. Tamaño del efecto y Potencia Post-hoc de las Características demográficas y clínicas de las pacientes con cáncer de mama al inicio del estudio y a los tres meses de seguimiento.

	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Edad (años)	0.32	0.01	05
Peso (kg)	0.06	0.14	15
IMC (kg/m ²)	0.06	0.14	15
Presión arterial sistólica (mmHg)	0.04	0.35	60
Presión arterial diastólica (mmHg)	0.11	0.31	52

a.2.1 Evaluación longitudinal de la VFC y RSA en condiciones basales y controladas

Tabla B. Tamaño del efecto y Potencia Post-hoc de la Comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante respiración espontánea (maniobra decúbito supino) al inicio del tratamiento y a los tres meses de seguimiento.

Maniobra respiración espontánea			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Mean RR (ms)	0.02	0.36	100
SDNN index (ms)	0.25	0.17	60
RMSSD (ms)	0.09	0.25	91
pNN50 (%)	0.10	0.25	90
pNN20 (%)	0.13	0.23	85
LF (n.u.)	0.27	0.17	58
HF (n.u.)	0.26	0.17	59
LF (ms ²)	0.70	0.06	12
HF (ms ²)	0.52	0.10	24
LF/HF	0.20	0.19	69
Potencia Total (ms ²)	0.65	0.07	14

Tabla C. Tamaño del efecto y Potencia Post-hoc de la Comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante respiración controlada a 0.1Hz al inicio del tratamiento y a los tres meses de seguimiento.

Maniobra respiración controlada a 0.1Hz			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Mean RR (ms)	0.04	0.30	98
SDNN index (ms)	0.52	0.10	23
RMSSD (ms)	0.92	0.02	05
pNN50 (%)	0.20	0.19	70
pNN20 (%)	0.45	0.11	30
LF (n.u.)	0.31	0.15	51
HF (n.u.)	0.31	0.15	51
LF (ms ²)	0.93	0.01	05
HF (ms ²)	0.73	0.05	10
LF/HF	0.86	0.03	06
Potencia Total (ms ²)	0.76	0.05	09

Tabla D. Tamaño del efecto y Potencia Post-hoc de la Comparación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante respiración controlada a 0.25Hz al inicio del tratamiento y a los tres meses de seguimiento.

Maniobra respiración controlada a 0.25Hz			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Mean RR (ms)	0.04	0.31	99
SDNN index (ms)	0.36	0.14	43
RMSSD (ms)	0.90	0.02	06
pNN50 (%)	0.16	0.21	78
pNN20 (%)	0.05	0.30	98
LF (n.u.)	0.15	0.22	81
HF (n.u.)	0.15	0.22	81
LF (ms ²)	0.94	0.01	05
HF (ms ²)	0.35	0.14	43
LF/HF	0.14	0.22	82
Potencia Total (ms ²)	0.62	0.07	16

a.2.2 Comparación entre maniobras respiratorias

Tabla E. Valor Absoluto del Tamaño del efecto de la comparación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.1 Hz (R1) mediante prueba de Wilcoxon con signo al inicio (basal) y a los tres meses.

	Respiración Espontánea vs R1 Basal			Respiración Espontánea vs R1 3 Meses		
	Población completa	C	NC	Población completa	C	NC
Mean RR (ms)	0.31	0.39	0.23	0.18	0.31	0.03
SDNN index (ms)	0.87	0.88	0.88	0.87	0.88	0.88
RMSSD (ms)	0.54	0.58	0.50	0.78	0.75	0.77
pNN50 (%)	0.21	0.33	0.09	0.58	0.70	0.51
pNN20 (%)	0.18	0.20	0.15	0.43	0.47	0.38
LF (n.u.)	0.85	0.88	0.84	0.58	0.56	0.56
HF (n.u.)	0.85	0.88	0.84	0.57	0.56	0.56
LF (ms ²)	0.81	0.79	0.83	0.82	0.79	0.86
HF (ms ²)	0.09	0.02	0.16	0.31	0.24	0.41
LF/HF ratio	0.85	0.88	0.83	0.60	0.61	0.58
Potencia Total (ms ²)	0.71	0.70	0.75	0.77	0.70	0.86

Tabla F. Potencia Post-hoc (%) de la comparación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.1 Hz (R1) mediante prueba de Wilcoxon con signo al inicio (basal) y a los tres meses.

	Respiración Espontánea vs R1 Basal			Respiración Espontánea vs R1 3 Meses		
	Población completa	C	NC	Población completa	C	NC
Mean RR (ms)	99	96	55	65	82	06
SDNN index (ms)	100	100	100	100	100	100
RMSSD (ms)	100	100	100	100	100	100
pNN50 (%)	78	87	13	100	100	100
pNN20 (%)	64	42	26	100	100	96
LF (n.u.)	100	100	100	100	100	100
HF (n.u.)	100	100	100	100	100	100
LF (ms ²)	100	100	100	100	100	100

HF (ms ²)	21	06	32	99	57	98
LF/HF ratio	100	100	100	100	100	100
Potencia Total (ms ²)	100	100	100	100	100	100

Tabla G. Valor Absoluto del Tamaño del efecto de la comparación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.25 Hz (R2) mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses.

	Respiración Espontánea vs R2 Basal			Respiración Espontánea vs R2 3 Meses		
	Población completa	C	NC	Población completa	C	NC
Mean RR (ms)	0.15	0.04	0.30	0.20	0.01	0.43
SDNN index (ms)	0.87	0.88	0.88	0.87	0.88	0.88
RMSSD (ms)	0.42	0.42	0.44	0.72	0.63	0.81
pNN50 (%)	0.20	0.26	0.10	0.53	0.54	0.53
pNN20 (%)	0.07	0.00	0.15	0.07	0.19	0.08
LF (n.u.)	0.54	0.56	0.52	0.39	0.46	0.32
HF (n.u.)	0.55	0.56	0.53	0.39	0.46	0.32
LF (ms ²)	0.14	0.07	0.25	0.18	0.06	0.29
HF (ms ²)	0.32	0.36	0.28	0.43	0.46	0.39
LF/HF ratio	0.56	0.57	0.55	0.29	0.35	0.23
Potencia Total (ms ²)	0.09	0.15	0.03	0.37	0.34	0.42

Tabla H. Potencia Post-hoc (%) de la comparación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) entre respiración espontánea y respiración controlada a 0.25 Hz (R2) mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses.

	Respiración Espontánea vs R2 Basal			Respiración Espontánea vs R2 3 Meses		
	Población completa	C	NC	Población completa	C	NC
Mean RR (ms)	50	07	81	76	05	99
SDNN index (ms)	100	100	100	100	100	100
RMSSD (ms)	100	98	99	100	100	100
pNN50 (%)	74	63	15	100	100	100

pNN20 (%)	15	05	28	16	39	11
LF (n.u.)	100	100	100	100	99	85
HF (n.u.)	100	100	100	100	99	85
LF (ms ²)	46	09	65	67	08	76
HF (ms ²)	99	92	74	100	99	96
LF/HF ratio	100	100	100	98	90	55
Potencia Total (ms ²)	22	26	06	100	89	98

a.3.1 Delta No Ortodoxa

Tabla I. Tamaño del efecto y Potencia Post-hoc de la Comparación de parámetros de la Delta No Ortodoxa mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses. Se presentan los valores de p obtenidos para la población completa y para los subgrupos con y sin cardiotoxicidad.

Delta LF en Respiración a 0.1Hz vs HF en Respiración espontánea			
Población completa			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
LF (n.u., R1) vs HF (n.u., r. esp)	0.86	0.03	06
LF (ms ² , R1) vs HF (ms ² , r. esp)	0.42	0.12	34
Con Cardiotoxicidad			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
LF (n.u., R1) vs HF (n.u., r. esp)	0.73	0.07	10
LF (ms ² , R1) vs HF (ms ² , r. esp)	0.41	0.08	11
Sin Cardiotoxicidad			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
LF (n.u., R1) vs HF (n.u., r. esp)	0.78	0.06	08
LF (ms ² , R1) vs HF (ms ² , r. esp)	0.45	0.16	30

a.3.2 Delta RMSSD

Tabla J. Tamaño del efecto y Potencia Post-hoc de la Comparación de parámetros de la Delta RMSSD mediante prueba de Wilcoxon con signo en estado basal y a los tres meses. Se presentan los valores de p obtenidos para la población completa y para los subgrupos con y sin cardiotoxicidad.

Delta RMSSD			
Población completa			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Delta RMSSD en Respiración a 0.1Hz	0.06	0.28	96
Delta RMSSD en Respiración a 0.25Hz	0.02	0.34	100
Con Cardiotoxicidad			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Delta RMSSD en Respiración a 0.1Hz	0.99	0.00	05
Delta RMSSD en Respiración a 0.25Hz	0.17	0.29	77
Sin Cardiotoxicidad			
	Valor p	Valor Absoluto del Tamaño del efecto	Potencia Post-hoc (%)
Delta RMSSD en Respiración a 0.1Hz	0.02	0.48	100
Delta RMSSD en Respiración a 0.25Hz	0.04	0.43	99

a.4.1 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos con la Delta No Ortodoxa

Tabla K. Correlaciones de Spearman (ρ) y potencia post hoc entre la delta no ortodoxa y parámetros ecocardiográficos en la población completa y por subgrupos.

Correlaciones con Delta No Ortodoxa (n.u.)									
	Población Completa			Con Cardiotoxicidad			Sin Cardiotoxicidad		
	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia
Volumen auricular derecho indexado	-0.22	0.04	55	-0.22	0.16	30	-0.26	0.09	42
Correlaciones con Delta No Ortodoxa (ms ²)									
	Población Completa			Con Cardiotoxicidad			Sin Cardiotoxicidad		
	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.26	0.01	70	0.27	0.07	43	0.32	0.03	59

a.4.2 Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos con el RMSSD

Tabla L. Correlaciones de Spearman (ρ) y potencia post hoc entre el RMSSD en Respiración Espontánea y parámetros ecocardiográficos en la población completa y por subgrupos.

Correlaciones con RMSSD en Respiración Espontánea									
	Población Completa			Con Cardiotoxicidad			Sin Cardiotoxicidad		
	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia
Onda A	-0.27	0.01	74	0.09	0.56	09	-0.54	0.00	98
Relación E/A	0.30	0.00	83	0.13	0.42	13	0.46	0.00	91
Volumen telediastólico del	0.36	0.00	94	0.31	0.04	55	0.47	0.00	98

ventrículo izquierdo
por eco 2D

Tabla M. Correlaciones de Spearman (ρ) y potencia post hoc entre el RMSSD en Respiración Controlada a 0.1Hz y parámetros ecocardiográficos en la población completa y por subgrupos.

Correlaciones con RMSSD en Respiración Controlada a 0.1Hz									
	Población Completa			Con Cardiotoxicidad			Sin Cardiotoxicidad		
	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia
Onda A	-0.23	0.03	59	0.04	0.78	06	-0.44	0.00	88
Relación E/A	0.22	0.04	55	0.13	0.41	13	0.29	0.05	51
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.27	0.01	74	0.22	0.16	30	0.36	0.02	70

Tabla N. Correlaciones de Spearman (ρ) y potencia post hoc entre el RMSSD en Respiración Controlada a 0.25Hz y parámetros ecocardiográficos en la población completa y por subgrupos.

Correlaciones con RMSSD en Respiración Controlada a 0.25Hz									
	Población Completa			Con Cardiotoxicidad			Sin Cardiotoxicidad		
	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia	ρ	Valor p	Potencia
Onda A	-0.25	0.02	0.65	0.05	0.75	0.06	-0.50	0.00	0.94
Relación E/A	0.20	0.06	0.46	0.10	0.53	0.10	0.31	0.04	0.53
Volumen auricular izquierdo	0.10	0.36	0.15	0.30	0.05	0.52	-0.11	0.46	0.11
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.28	0.01	0.76	0.20	0.20	0.26	0.38	0.01	0.74

b. Definiciones de Parámetros Ecocardiográficos^{49, 50, 51}

Parámetros de llenado mitral

- **Onda E:** Velocidad pico del flujo transmitral temprano, registrada con Doppler pulsado en el ápex de la válvula mitral. Representa el llenado rápido del ventrículo izquierdo (VI) durante la relajación activa y el gradiente de presión aurículo-ventricular al inicio de la diástole. Es sensible a la relajación ventricular y a la presión de llenado.
- **Onda A:** Velocidad pico del flujo transmitral tardío, que ocurre tras la onda P del ECG y corresponde a la contracción auricular. Refleja la contribución activa de la aurícula izquierda al llenado diastólico del VI y depende de la contractilidad auricular y de la distensibilidad ventricular.
- **Relación E/A:** Cociente entre la velocidad pico de la onda E y la de la onda A del flujo mitral. Es un índice global del patrón de llenado diastólico: valores normales suelen ser $E/A > 1$ en adultos jóvenes; la inversión ($E/A < 1$) o patrones restrictivos sugieren distintos grados de disfunción diastólica.

Parámetros del ventrículo derecho

- **TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion):** Desplazamiento longitudinal máximo del anillo tricuspídeo lateral hacia el ápex durante la sístole, medido típicamente con modo-M en la vista apical de cuatro cámaras. Cuantifica el acortamiento longitudinal del ventrículo derecho (VD), principal componente de su función sistólica; valores bajos indican disfunción sistólica del VD.

Volúmenes auriculares

- **Volumen auricular izquierdo:** Volumen máximo de la aurícula izquierda (AI) en telesístole ventricular, obtenido mediante el método de discos (biplano) u otras técnicas volumétricas en vistas apicales. Refleja la carga crónica de presión y volumen del VI y se considera un marcador de remodelado auricular.
- **Volumen auricular derecho:** Volumen máximo de la aurícula derecha (AD) en telesístole ventricular, medido de forma análoga a la AI en vistas apicales de cuatro cámaras. Aumenta con la sobrecarga crónica de volumen o presión del VD (p. ej., hipertensión pulmonar, insuficiencia tricuspídea).
- **Volumen auricular izquierdo indexado:** Volumen máximo de la AI corregido por superficie corporal (mL/m^2). Es el índice recomendado para cuantificar el tamaño

auricular izquierdo; se asocia de forma robusta con la presión de llenado del VI, riesgo de fibrilación auricular y eventos cardiovasculares.

- **Volumen auricular derecho indexado:** Volumen máximo de la AD dividido por la superficie corporal. Permite comparar el tamaño auricular derecho entre individuos y se utiliza para evaluar remodelado auricular derecho en enfermedades del VD y de la circulación pulmonar.

Volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (2D y 3D)

- **Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D (VTD 2D):** Volumen del VI al final de la diástole (justo antes de la apertura de la válvula aórtica), calculado por el método biplano de discos (Simpson) a partir de las vistas apicales de dos y cuatro cámaras. Representa la precarga del VI.
- **Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 2D (VTS 2D):** Volumen del VI al final de la sístole (cuando la cavidad es más pequeña), medido con el mismo método que el VTD 2D. Se relaciona estrechamente con la contractilidad y con el grado de remodelado adverso.
- **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 2D (FEVI 2D):** Porcentaje de sangre expulsada del VI en cada latido, calculado como $(VTD\ 2D - VTS\ 2D) / VTD\ 2D \times 100$. Es el parámetro convencional de función sistólica global del VI y la medida de referencia en la práctica clínica habitual.
- **Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 3D (VTD 3D):** Volumen telediastólico del VI obtenido mediante ecocardiografía tridimensional de tiempo real, a partir de un volumen completo del ventrículo. Evita supuestos geométricos y mejora la precisión en comparación con 2D, especialmente en ventrículos deformados.
- **Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 3D (VTS 3D):** Volumen telesistólico del VI derivado del mismo conjunto de datos 3D. La combinación VTD 3D/VTS 3D permite una cuantificación más exacta de la remodelación ventricular.
- **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 3D (FEVI 3D):** Fracción de eyección calculada a partir de volúmenes 3D ($FEVI\ 3D = (VTD\ 3D - VTS\ 3D) / VTD\ 3D \times 100$). Se considera más reproducible y cercana a la resonancia magnética que la FEVI 2D, y es la técnica recomendada cuando está disponible.

Deformación miocárdica del ventrículo izquierdo

- **Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo:** Parámetro de speckle-tracking que expresa el acortamiento longitudinal promedio del miocardio del VI (de base a

ápex) durante la sístole, como porcentaje de la longitud inicial. Valores más negativos indican mejor función sistólica; una reducción en magnitud (menos negativo) detecta disfunción subclínica incluso con FEVI conservada.

- **Strain global circunferencial del ventrículo izquierdo:** Deformación circunferencial promedio de los segmentos del VI, que refleja el acortamiento alrededor del eje del ventrículo en el plano corto. Complementa al strain longitudinal y se relaciona con la función de las fibras miocárdicas medias.
- **Strain global radial del ventrículo izquierdo:** Engrosamiento radial promedio de la pared del VI (desde el endocardio hacia el epicardio) durante la sístole. Expresa el aumento del espesor miocárdico; suele ser positivo, y valores reducidos indican deterioro de la función contráctil radial.

Deformación del ventrículo derecho

- **Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho:** Promedio del strain longitudinal de los segmentos basal, medio y apical de la pared libre del VD medido por speckle-tracking. Es un índice sensible y relativamente independiente de la geometría para cuantificar la función sistólica del VD; valores menos negativos (p. ej., $>-20/-23\%$) se asocian con peor pronóstico en diversas cardiopatías.

Strain auricular izquierdo

- **Strain global del aurículo izquierdo:** Deformación longitudinal promedio de la pared de la AI a lo largo del ciclo cardiaco, obtenida por speckle-tracking bidimensional. Integra las tres fases funcionales de la aurícula (reservorio, conduit y contracción) y refleja la función global de la cámara.
- **Strain auricular izquierdo en fase de reservorio:** Incremento máximo de strain positivo de la AI durante la sístole ventricular, cuando la aurícula recibe sangre de las venas pulmonares y se distiende. Evalúa la función de reservorio y la complianza auricular; valores bajos suelen indicar aumento de rigidez auricular y elevación crónica de las presiones de llenado del VI.
- **Strain auricular izquierdo en fase de conducción (conduit):** Cambio de strain asociado al vaciamiento pasivo de la AI hacia el VI durante el llenado temprano (tras la apertura de la válvula mitral y antes de la contracción auricular). Refleja la capacidad de la aurícula para actuar como conducto entre las venas pulmonares y el VI, y depende de la relajación ventricular y de la dinámica de presión entre ambas cámaras.

- **Strain auricular izquierdo en fase de contracción:** Deformación relacionada con la contracción activa de la AI al final de la diástole (fase de “bomba auricular”), medida como la diferencia de strain entre el inicio de la onda P y el final del vaciamiento. Evalúa la reserva contráctil auricular; su reducción se observa en disfunción auricular avanzada o en presencia de fibrosis.

Strain auricular derecho

- **Strain global del aurículo derecho:** Promedio del strain longitudinal de la pared de la AD durante el ciclo cardíaco. Al igual que en la AI, integra las fases de reservorio, conducción y contracción, y se ha vinculado con la hemodinámica del VD y la circulación pulmonar.
- **Strain auricular derecho en fase de reservorio:** Pico máximo de strain positivo de la AD durante la sístole ventricular, cuando la aurícula derecha actúa como reservorio de la sangre que llega por las venas cavas. Una reducción en esta fase sugiere aumento de presión en el VD o rigidez auricular.
- **Strain auricular derecho en fase de conducción:** Componente de strain asociado al flujo pasivo desde la AD hacia el VD durante el llenado temprano del VD. Depende de la capacidad de la AD para vaciarse pasivamente y de la relajación del VD.
- **Strain auricular derecho en fase de contracción:** Deformación debida a la contracción activa de la AD antes del cierre de la válvula tricúspide. Evalúa la función de “bomba” auricular derecha y puede deteriorarse en sobrecarga crónica de presión o en fibrosis auricular.

Dispersión global

- **Dispersión global:** Índice de sincronía mecánica ventricular calculado como la desviación estándar del tiempo hasta el pico de strain longitudinal en los distintos segmentos del VI (por ejemplo, 16–18 segmentos). Valores elevados indican mayor dispersión temporal en la contracción segmentaria y se han asociado con mayor riesgo de arritmias ventriculares y peor pronóstico en diversas miocardiopatías.

c. Correlaciones con Parámetros Ecocardiográficos

Tabla O. Correlaciones de Spearman entre la delta no ortodoxa (n.u.) y parámetros ecocardiográficos en la población completa, pacientes con cardiotoxicidad y pacientes sin cardiotoxicidad.

	Población completa		Cardiotoxicidad		Sin Cardiotoxicidad	
	ρ	Valor p	ρ	Valor p	ρ	Valor p
Onda E	-0.10	0.35	-0.08	0.59	-0.14	0.37
Onda A	0.06	0.61	-0.06	0.70	0.20	0.17
Relación E/A	-0.14	0.18	-0.07	0.64	-0.27	0.07
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)	-0.09	0.40	-0.12	0.45	-0.11	0.47
Volumen auricular izquierdo	-0.06	0.56	-0.21	0.18	0.07	0.65
Volumen auricular derecho	-0.19	0.08	-0.21	0.16	-0.17	0.27
Volumen auricular izquierdo indexado	-0.11	0.29	-0.27	0.08	0.04	0.78
Volumen auricular derecho indexado	-0.22	0.04	-0.22	0.16	-0.26	0.09
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.08	0.47	-0.04	0.81	0.14	0.35
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	-0.15	0.15	-0.08	0.59	-0.25	0.09
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	-0.12	0.27	-0.16	0.30	-0.07	0.63
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 3D	-0.06	0.60	-0.06	0.69	-0.13	0.40
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.00	0.99	-0.11	0.48	0.07	0.64

Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	-0.01	0.96	-0.09	0.56	0.12	0.42
Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo	0.13	0.22	0.21	0.18	0.08	0.62
Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho	-0.11	0.31	-0.03	0.87	-0.20	0.18
Strain global circunferencial del ventrículo izquierdo	0.07	0.54	0.12	0.43	-0.05	0.74
Strain global radial del ventrículo izquierdo	-0.02	0.88	0.01	0.94	-0.06	0.68
Strain global del aurículo izquierdo	0.13	0.21	0.17	0.27	0.05	0.77
Strain auricular izquierdo en fase de reservorio	0.16	0.13	0.24	0.11	0.05	0.75
Strain auricular izquierdo en fase de conducción/conduit	-0.05	0.66	0.09	0.56	-0.16	0.29
Strain auricular izquierdo en fase de contracción	0.20	0.06	0.24	0.12	0.12	0.43
Strain global del aurículo derecho	-0.03	0.79	-0.03	0.83	-0.05	0.74
Strain auricular derecho en fase de reservorio	-0.02	0.87	0.01	0.96	-0.06	0.68
Strain auricular derecho en fase de conducción/conduit	0.00	0.98	0.03	0.86	0.01	0.95
Strain auricular derecho en fase de contracción	-0.04	0.72	-0.04	0.79	-0.08	0.60
Dispersión global	-0.05	0.62	-0.22	0.15	0.13	0.40

Tabla P. Correlaciones de Spearman entre la delta no ortodoxa (ms²) y parámetros ecocardiográficos en la población completa, pacientes con cardiotoxicidad y pacientes sin cardiotoxicidad.

	Población completa		Cardiotoxicidad		Sin Cardiotoxicidad	
	ρ	Valor p	ρ	Valor p	ρ	Valor p
Onda E	-0.10	0.33	-0.17	0.28	-0.06	0.68
Onda A	-0.04	0.70	0.24	0.11	-0.23	0.12
Relación E/A	0.12	0.27	-0.06	0.70	0.27	0.08
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)	-0.06	0.58	-0.04	0.82	-0.11	0.47
Volumen auricular izquierdo	0.04	0.68	0.21	0.17	-0.05	0.73
Volumen auricular derecho	-0.06	0.60	-0.12	0.43	0.09	0.55
Volumen auricular izquierdo indexado	0.01	0.92	0.19	0.22	-0.13	0.38
Volumen auricular derecho indexado	-0.05	0.63	-0.09	0.56	0.07	0.64
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 2D	-0.07	0.51	-0.12	0.43	0.00	0.99
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.26	0.01	0.27	0.07	0.32	0.03
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.13	0.22	0.20	0.19	0.07	0.65
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 3D	-0.12	0.28	-0.19	0.22	-0.03	0.85
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.07	0.53	0.20	0.19	-0.06	0.69

Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.08	0.48	0.24	0.12	-0.09	0.54
Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo	0.11	0.32	0.16	0.30	0.09	0.58
Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho	0.20	0.06	0.26	0.09	0.11	0.46
Strain global circunferencial del ventrículo izquierdo	0.10	0.36	-0.02	0.91	0.28	0.06
Strain global radial del ventrículo izquierdo	-0.07	0.50	0.04	0.80	-0.21	0.16
Strain global del aurículo izquierdo	-0.08	0.44	-0.23	0.13	0.04	0.80
Strain auricular izquierdo en fase de reservorio	-0.06	0.58	-0.18	0.24	0.03	0.82
Strain auricular izquierdo en fase de conducción/conduit	-0.06	0.56	-0.03	0.86	-0.11	0.47
Strain auricular izquierdo en fase de contracción	-0.07	0.54	-0.22	0.15	0.09	0.57
Strain global del aurículo derecho	-0.10	0.36	-0.06	0.68	-0.12	0.44
Strain auricular derecho en fase de reservorio	-0.09	0.40	-0.03	0.85	-0.13	0.38
Strain auricular derecho en fase de conducción/conduit	-0.15	0.16	-0.12	0.45	-0.18	0.23
Strain auricular derecho en fase de contracción	0.02	0.83	0.04	0.80	0.00	0.99
Dispersión global	-0.13	0.21	0.01	0.95	-0.28	0.06

Tabla Q. Correlaciones de Spearman entre RMSSD en respiración espontánea y parámetros ecocardiográficos en la población completa, pacientes con cardiotoxicidad y pacientes sin cardiotoxicidad.

	Población completa		Cardiotoxicidad		Sin Cardiotoxicidad	
	ρ	Valor p	ρ	Valor p	ρ	Valor p
Onda E	0.07	0.53	0.15	0.34	0.00	1.00
Onda A	-0.27	0.01	0.09	0.56	-0.54	0.00
Relación E/A	0.30	0.00	0.13	0.42	0.46	0.00
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)	0.11	0.32	0.10	0.51	0.11	0.46
Volumen auricular izquierdo	0.12	0.25	0.27	0.08	0.00	0.99
Volumen auricular derecho	0.16	0.14	0.13	0.40	0.21	0.16
Volumen auricular izquierdo indexado	0.13	0.24	0.27	0.08	0.01	0.98
Volumen auricular derecho indexado	0.19	0.07	0.14	0.38	0.28	0.06
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.02	0.82	0.00	0.98	0.09	0.56
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.36	0.00	0.31	0.04	0.47	0.00
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.19	0.08	0.24	0.13	0.13	0.38
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.03	0.80	-0.13	0.40	0.23	0.12
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.13	0.23	0.26	0.09	0.02	0.92

Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.06	0.55	0.25	0.10	-0.17	0.27
Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo	-0.04	0.72	-0.07	0.67	0.02	0.87
Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho	0.18	0.09	0.26	0.09	0.15	0.33
Strain global circunferencial del ventrículo izquierdo	-0.01	0.95	-0.03	0.86	0.07	0.65
Strain global radial del ventrículo izquierdo	0.05	0.63	-0.03	0.85	0.10	0.53
Strain global del aurículo izquierdo	-0.08	0.47	-0.07	0.65	-0.04	0.81
Strain auricular izquierdo en fase de reservorio	-0.08	0.47	-0.09	0.59	-0.04	0.79
Strain auricular izquierdo en fase de conducción/conduit	0.01	0.91	-0.05	0.73	0.04	0.79
Strain auricular izquierdo en fase de contracción	-0.10	0.33	-0.16	0.30	-0.05	0.75
Strain global del aurículo derecho	-0.12	0.27	-0.18	0.25	-0.02	0.89
Strain auricular derecho en fase de reservorio	-0.12	0.28	-0.18	0.25	-0.01	0.95
Strain auricular derecho en fase de conducción/conduit	-0.17	0.12	-0.27	0.08	-0.09	0.56
Strain auricular derecho en fase de contracción	0.01	0.94	-0.01	0.94	0.08	0.60
Dispersión global	-0.04	0.74	0.09	0.55	-0.22	0.15

Tabla R. Correlaciones de Spearman entre RMSSD en respiración controlada a 0.1Hz y parámetros ecocardiográficos en la población completa, pacientes con cardiotoxicidad y pacientes sin cardiotoxicidad.

	Población completa		Cardiotoxicidad		Sin Cardiotoxicidad	
	ρ	Valor p	ρ	Valor p	ρ	Valor p
Onda E	-0.11	0.33	-0.04	0.82	-0.18	0.24
Onda A	-0.23	0.03	0.04	0.78	-0.44	0.00
Relación E/A	0.22	0.04	0.13	0.41	0.29	0.05
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)	0.05	0.65	0.09	0.56	0.00	0.99
Volumen auricular izquierdo	0.05	0.66	0.23	0.13	-0.10	0.49
Volumen auricular derecho	0.07	0.53	0.01	0.93	0.13	0.38
Volumen auricular izquierdo indexado	0.03	0.80	0.20	0.19	-0.14	0.37
Volumen auricular derecho indexado	0.10	0.36	0.06	0.71	0.16	0.29
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 2D	-0.12	0.26	-0.08	0.60	-0.11	0.46
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.27	0.01	0.22	0.16	0.36	0.02
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.16	0.14	0.15	0.32	0.15	0.32
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 3D	-0.03	0.76	-0.14	0.38	0.10	0.51
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.12	0.28	0.27	0.07	0.00	0.99

Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.09	0.43	0.26	0.09	-0.09	0.57
Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo	-0.03	0.78	-0.05	0.73	0.00	0.99
Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho	0.13	0.24	0.23	0.14	0.08	0.60
Strain global circunferencial del ventrículo izquierdo	0.08	0.46	-0.04	0.82	0.23	0.13
Strain global radial del ventrículo izquierdo	-0.04	0.69	0.02	0.88	-0.17	0.26
Strain global del aurículo izquierdo	-0.06	0.56	-0.06	0.69	-0.02	0.89
Strain auricular izquierdo en fase de reservorio	-0.05	0.63	-0.04	0.82	-0.02	0.88
Strain auricular izquierdo en fase de conducción/conduit	-0.02	0.89	-0.06	0.71	-0.01	0.96
Strain auricular izquierdo en fase de contracción	-0.09	0.40	-0.10	0.51	-0.05	0.74
Strain global del aurículo derecho	-0.09	0.41	-0.14	0.37	-0.06	0.71
Strain auricular derecho en fase de reservorio	-0.08	0.46	-0.13	0.42	-0.05	0.73
Strain auricular derecho en fase de conducción/conduit	-0.06	0.58	-0.17	0.27	-0.02	0.89
Strain auricular derecho en fase de contracción	-0.04	0.73	-0.01	0.97	-0.06	0.70
Dispersión global	-0.03	0.78	-0.01	0.94	-0.04	0.79

Tabla S. Correlaciones de Spearman entre RMSSD en respiración controlada a 0.25Hz y parámetros ecocardiográficos en la población completa, pacientes con cardiotoxicidad y pacientes sin cardiotoxicidad.

	Población completa		Cardiotoxicidad		Sin Cardiotoxicidad	
	ρ	Valor p	ρ	Valor p	ρ	Valor p
Onda E	-0.07	0.54	0.06	0.69	-0.18	0.24
Onda A	-0.25	0.02	0.05	0.75	-0.50	0.00
Relación E/A	0.20	0.06	0.10	0.53	0.31	0.04
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)	0.17	0.12	0.23	0.14	0.12	0.44
Volumen auricular izquierdo	0.10	0.36	0.30	0.05	-0.11	0.46
Volumen auricular derecho	0.15	0.17	0.15	0.34	0.12	0.41
Volumen auricular izquierdo indexado	0.12	0.27	0.29	0.05	-0.05	0.73
Volumen auricular derecho indexado	0.20	0.06	0.20	0.20	0.21	0.17
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 2D	-0.06	0.57	-0.05	0.73	-0.03	0.83
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.28	0.01	0.20	0.20	0.38	0.01
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo por eco 2D	0.16	0.12	0.17	0.27	0.14	0.35
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.02	0.83	-0.12	0.44	0.20	0.19
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por eco 3D	0.07	0.50	0.26	0.09	-0.09	0.56
Volumen telesistólico del ventrículo	0.03	0.75	0.24	0.12	-0.20	0.19

izquierdo por eco 3D

Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo	-0.06	0.61	-0.07	0.65	-0.03	0.82
Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho	0.06	0.58	0.03	0.85	0.11	0.46
Strain global circunferencial del ventrículo izquierdo	-0.03	0.76	-0.04	0.80	0.01	0.97
Strain global radial del ventrículo izquierdo	0.06	0.59	0.00	0.98	0.08	0.60
Strain global del aurículo izquierdo	-0.11	0.32	-0.09	0.58	-0.06	0.67
Strain auricular izquierdo en fase de reservorio	-0.10	0.36	-0.08	0.60	-0.07	0.67
Strain auricular izquierdo en fase de conducción/conduit	-0.07	0.53	-0.18	0.25	0.02	0.90
Strain auricular izquierdo en fase de contracción	-0.09	0.41	-0.07	0.64	-0.08	0.61
Strain global del aurículo derecho	-0.12	0.25	-0.15	0.32	-0.08	0.60
Strain auricular derecho en fase de reservorio	-0.12	0.27	-0.15	0.34	-0.08	0.62
Strain auricular derecho en fase de conducción/conduit	-0.08	0.48	-0.17	0.26	-0.01	0.96
Strain auricular derecho en fase de contracción	-0.07	0.54	-0.05	0.73	-0.07	0.63
Dispersión global	0.01	0.91	0.08	0.59	-0.06	0.69
