

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO CARDIORRESPIRATORIO EN MUJERES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOINGENIERÍA MÉDICA

PRESENTA:

P.L.B.M. BRUNO VIJAY GÓMEZ MORALES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

REVISORAS DE TESIS:

M. EN C.FI. ADRIANA CRISTINA PLIEGO CARRILLO

M. EN ING. MARIANA ÁLVAREZ CARVAJAL

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2022

**“ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO CARDIORRESPIRATORIO EN  
MUJERES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA”**

---

## Abreviaturas

Abreviatura	Concepto
ACR	<i>Acoplamiento Cardiorrespiratorio.</i>
ADN	<i>Ácido Desoxirribonucleico.</i>
ASR	<i>Arritmia Sinusal Respiratoria.</i>
aVAT	<i>Upper visceral adipose tissue (Tejido adiposo visceral superior en inglés).</i>
aVF	<i>Augmented vector foot (Derivación aumentada en pierna izquierda en inglés).</i>
aVL	<i>Augmented vector left (Derivación aumentada de brazo izquierdo en inglés).</i>
aVR	<i>Augmented vector right (Derivación aumentada de brazo derecho en inglés).</i>
BRS	<i>Baroreceptor sensitivity (Sensibilidad barorreceptora en inglés).</i>
CFMEn	<i>Cross fuzzy measure entropy (Entropía de medida difusa cruzada en inglés).</i>
CondH	<i>Conditional Entropy (Entropía Condicional en inglés).</i>
Cross-SampEn	<i>Cross-Sample Entropy (Entropía Muestral Cruzada en inglés).</i>
CR	<i>Cardiorrespiratorio.</i>
DCR	<i>Desacoplamiento Cardiorrespiratorio.</i>
ECG	<i>Electrocardiograma.</i>
EDR	<i>Electrocardiograph Derived Respiration (Respiración derivada de Electrocardiograma en inglés).</i>
FA	<i>Fibrilación auricular.</i>
FC	<i>Frecuencia Cardíaca.</i>
FC <sub>prom</sub>	<i>Frecuencia Cardíaca promedio.</i>
HF	<i>Alta Frecuencia (High Frequency).</i>
HF Peak <sub>EDR</sub>	<i>Pico máximo de alta frecuencia del EDR.</i>
IMC	<i>Índice de Masa Corporal.</i>
IMSS	<i>Instituto Mexicano del Seguro Social.</i>
INEGI	<i>Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.</i>
LPS	<i>Lipopolisacáridos.</i>
M2	<i>Macrófagos activados alternativamente.</i>
MEA	<i>Mean cardiac electrical axis (Eje eléctrico cardíaco promedio).</i>
MI	<i>Mutual Information (Información Mutua en inglés).</i>
NCI	<i>National Cancer Institute (Instituto Nacional de Cáncer en inglés).</i>
NK	<i>Natural Killer.</i>
PIU	<i>Problematic Internet use (Uso problemático de internet en inglés).</i>
RényiMI	<i>Rényi Mutual Information (Información Mutua de Rényi en inglés).</i>
RGE	<i>Reflujo Gastroesofágico.</i>
RR <sub>prom</sub>	<i>Intervalo RR promedio.</i>
SRIS	<i>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica</i>
SNA	<i>Sistema Nervioso Autónomo.</i>
SNC	<i>Sistema Nervioso Central.</i>
TAM	<i>Tumor Associated Macrophages (Macrófagos asociados a tumores en inglés).</i>
TCR	<i>Receptores de antígeno de células T.</i>
TRN	<i>Transductor de Respiración Neumático</i>
TNF- $\alpha$	<i>Factor de Necrosis Tumoral-<math>\alpha</math>.</i>
VFC	<i>Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.</i>
X-Corr	<i>Cross Correlation (Correlación Cruzada en inglés).</i>

## Resumen

Actualmente, no existe información certera sobre los cambios fisiológicos cardiacos y respiratorios que suceden en las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama después del tratamiento contra el cáncer. Estudios recientes indican que las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama podrían manifestar desajustes autonómicos cardiacos. El acoplamiento cardiorrespiratorio (ACR) es un fenómeno caracterizado por la influencia de la respiración sobre la frecuencia cardiaca.

Sin embargo, aún existe una comprensión mecanicista incompleta de las interacciones normales y fisiopatológicas que modifican el ACR en las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama. En este estudio, de tipo analítico comparativo, se analizó el ACR en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama y en mujeres control. Se planteó la hipótesis de que el ACR en las mujeres sobreviviente de cáncer de mama se verá disminuido comparado con mujeres sin cáncer.

Se analizó una base de datos de registros de señales de electrocardiograma (ECG) de mujeres pertenecientes a un grupo control y mujeres sobrevivientes de cáncer de mama. Dicha base de datos fue obtenida previamente en el Hospital Regional 251, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en el municipio de Metepec, Estado de México, México. El análisis se realizó con un total de 54 participantes (N=54) y distribución igualitaria en ambos grupos de estudio.

Se cuantificó el ACR entre la señal de intervalos R-R y la respiración derivada de ECG de ambos grupos de estudio. Se utilizaron diversos métodos lineales y no lineales para cuantificar el ACR tales como: correlación cruzada (X-Corr), entropía muestral cruzada (Cross-SampEn), entropía condicional (CondH), información mutua (MI), e información mutua de Rényi (RényiMI).

Se encontró que el grupo de sobrevivientes de cáncer de mama presentó diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en el ACR con respecto al grupo control, en los parámetros de Cross-SampEn ( $2.136 \pm 0.070$  vs.  $2.029 \pm 0.105$ ), CondH ( $3.548 \pm 0.354$  vs.  $3.278 \pm 0.316$ ) y RényiMI ( $3.650 \pm 0.750$  vs.  $4.455 \pm 0.674$  con  $\alpha = 2.5$ ,  $4.569 \pm 0.855$  vs.  $5.506 \pm 0.833$  con  $\alpha = 3$ ), respectivamente.

Los resultados de este estudio indican que las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama manifiestan un menor ACR comparado a mujeres control sin cáncer. Este hallazgo sugiere

que podrían existir desajustes autonómicos que afectan la dinámica cardiorrespiratoria en las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama, por lo que el análisis de ACR podría ser un indicador para el seguimiento del estado de salud en este tipo de pacientes en el área de la oncología.

## Abstract

Currently, there is no accurate information on the physiological cardiac and respiratory changes that occur in breast cancer survivors after cancer treatment. Recent studies indicate that women who are breast cancer survivors may manifest cardiac autonomic imbalances. Cardiorespiratory coupling (CRC) is a phenomenon characterized by the influence of respiration on heart rate.

However, there is still an incomplete mechanistic understanding of both normal and pathophysiological interactions that modify CRC in female breast cancer survivors. In this comparative analytical study, CRC was analyzed in breast cancer survivors and in control women. It was hypothesized that the ACR in breast cancer survivors will be decreased compared to cancer-free women.

This study was realized through an analysis of a database of record electrocardiogram (ECG) signals from women belonging to a control group and women who were breast cancer survivors. This database was previously obtained at the Regional General Hospital 251, of the Mexican Institute of Social Security (IMSS in english), located in the municipality of Metepec, State of Mexico, Mexico. The analysis was carried out with a total of 54 participants (N = 54) and an equal distribution in both study groups.

CRC between R-R interval and the ECG-derived respiration signals of both study groups was quantified. Various linear and non-linear methods were used to quantify CRC such as: cross correlation (X-Corr), cross-sample entropy (Cross-SampEn), conditional entropy (CondH), mutual information (MI), and Rényi mutual information (RényiMI).

It was found that the group of breast cancer survivors showed significant differences ( $p < 0.05$ ) in CRC within regard to the control group, in the parameters of Cross-SampEn ( $2,136 \pm 0.070$  vs.  $2,029 \pm 0.105$ ), CondH ( $3,548 \pm 0.354$  vs.  $3.278 \pm 0.316$ ) and RényiMI ( $3.650 \pm 0.750$  vs.  $4.455 \pm 0.674$  with  $\alpha = 2.5$ ,  $4.569 \pm 0.855$  vs.  $5.506 \pm 0.833$  with  $\alpha = 3$ ), respectively.

The results of this study indicate that breast cancer survivors show a lower CRC compared to cancer-free control women. This finding suggests that there could be autonomic imbalances that affect cardiorespiratory dynamics in female breast cancer survivors, so then CRC analysis could be an indicator for the monitoring of the health status in this type of patients in the area of oncology.

## ÍNDICE

1. Marco teórico .....	9
1.1. Anatomía de la mama.....	9
1.2. Fisiopatología del cáncer de mama .....	12
1.2.1. El cáncer de mama como proceso inflamatorio.....	14
1.2.2. Características clínicas del cáncer de mama .....	17
1.2.3. Tratamientos contra el cáncer de mama .....	18
1.3. Fisiología de sobrevivientes de cáncer .....	19
1.3.1. Problemas cardiacos en sobrevivientes al cáncer .....	19
1.3.1.1. Problemas cardiacos por disfunción autónoma .....	21
1.3.1.2. Electrocardiograma (ECG) y variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). .....	22
1.3.2. Problemas respiratorios relacionados al cáncer .....	27
1.3.2.1. Respiración derivada del electrocardiograma (EDR).....	29
1.4. Acoplamiento cardiorrespiratorio .....	31
1.4.1. Desacoplamiento cardiorrespiratorio en procesos patológicos.....	33
2. Planteamiento del problema .....	36
3. Justificación.....	38
4. Hipótesis .....	40
5. Objetivos .....	40
5.1. Objetivo general .....	40
5.2. Objetivos específicos.....	40
6. Metodología.....	41
6.1. Diseño del estudio.....	41
6.2. Operacionalización de variables .....	41
6.3. Universo de trabajo y muestras .....	43
6.4. Instrumento de investigación .....	43
6.5. Desarrollo del proyecto .....	44
6.5.1. Características de la base de datos y selección de registros.....	45
6.5.2. Determinación de intervalos R-R .....	46
6.5.3. Generación de señales EDR .....	47
6.5.4. Cuantificación del ACR a través de diferentes métodos .....	48
6.5.4.1. Método de correlación cruzada .....	49
6.5.4.2. Método de entropía muestral cruzada .....	49
6.5.4.3. Método de entropía condicional.....	49
6.5.4.4. Método de información mutua.....	50
6.5.4.5. Método de información mutua de Rényi.....	50
6.6. Diseño de análisis .....	51

<b>7. Resultados</b> .....	<b>52</b>
<b>7.1. Resultados obtenidos de métodos de análisis de ACR</b> .....	<b>61</b>
<b>7.2. Resultados de análisis de correlación de Spearman en grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama</b> .....	<b>62</b>
<b>8. Discusión de resultados</b> .....	<b>68</b>
<b>8.1. Comparación del ACR en los diferentes métodos</b> .....	<b>68</b>
<b>8.2. Asociaciones entre la correlación de los datos clínicos y parámetros de los métodos de ACR</b> .....	<b>70</b>
<b>8.3. Limitaciones</b> .....	<b>73</b>
<b>9. Conclusiones</b> .....	<b>75</b>
<b>10. Implicaciones éticas</b> .....	<b>76</b>
<b>11. Presupuesto y financiamiento</b> .....	<b>77</b>
<b>12. Trabajo a futuro</b> .....	<b>78</b>
<b>13. Bibliografía</b> .....	<b>79</b>



## 1. Marco teórico

### 1.1. Anatomía de la mama

En el feto humano de cinco semanas de edad, una "vena de leche ectodérmica" desarrolla el surco mamario a lo largo del tronco a cada lado desde la axila hasta la ingle. En muchos mamíferos, se desarrolla una serie de glándulas mamarias emparejadas a lo largo de esta cresta, pero en el ser humano regresa al sitio definitivo del pezón adulto. Aquí, este epitelio especializado brota en 15 a 20 ramas. Primero consisten en columnas epiteliales sólidas, pero luego se canalizan antes del nacimiento para formar los conductos lactíferos (1).

La epidermis del pezón y la areola está pigmentada y arrugada, y la piel del pezón contiene numerosas glándulas sudoríparas sebáceas y apocrinas y relativamente poco pelo. Los 15 a 25 conductos de leche entran en la base del pezón, donde se dilatan para formar los senos para la leche. Ligeramente debajo de la superficie del pezón, estos senos terminan en ampollas en forma de cono (2). El montículo del seno femenino adulto se extiende desde la segunda costilla superior hasta la sexta costilla inferior. Medialmente, limita con el borde lateral del cuerpo del esternón, y lateralmente alcanza la línea axilar media. La mayor parte del tejido mamario generalmente se localiza en su cuadrante superior externo. Este cuadrante está más frecuentemente implicado en el cáncer de seno y en la mayoría de las lesiones benignas del tejido mamario (1).

El pezón generalmente está situado al nivel del cuarto espacio intercostal en mujeres nulíparas, pero su posición es inconstante en relación con el espacio intercostal cuando existe una *ptosis mamaria*. Los 15 a 20 conductos lactíferos se abren al pezón. El pezón está rodeado por la areola, que contiene glándulas sebáceas grandes que a menudo son visibles en la región de las glándulas de Montgomery (1). En lo profundo de la areola y el pezón, los haces de fibras musculares lisas están dispuestos radial y circularmente en el tejido conectivo denso y longitudinalmente a lo largo de los conductos lactíferos que se extienden hasta el pezón. Estas fibras musculares son responsables de la contracción de la areola, la erección del pezón y el vaciado de los senos para la leche (2).

Las relaciones fasciales del seno son de importancia práctica. Como derivado ectodérmico, la glándula se encuentra en una bolsa de fascia superficial. La capa superficial se encuentra inmediatamente debajo de la dermis y permite que los colgajos superficiales se disequen de la masa glandular de la mama de forma rápida, ordenada y en un plano relativamente avascular. Los procesos fibrosos de esta capa de fascia se extienden a la piel y al pezón y

se desarrollan más sobre la parte superior del seno, donde forman el ligamento suspensorio de Cooper (1).

El seno está innervado por las ramas cutáneas lateral y anterior de los nervios intercostales segundo a sexto (fig. 1). Las ramas cutáneas laterales perforan los músculos intercostales y la fascia profunda en la línea axilar media y toman un curso inferomedial. La segunda rama cutánea lateral termina en la cola axilar de la mama. Las ramas cutáneas laterales tercera, cuarta, quinta y sexta continúan en la superficie del serrato anterior durante 3 a 5 cm. En el borde del músculo pectoral se dividen en una rama profunda y una rama superficial (2).

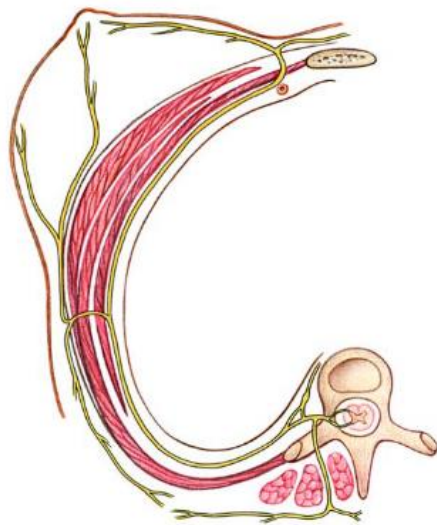


Figura 1. *Esquema de las ramas cutáneas mamaria anterior y lateral del cuarto nervio intercostal, que inerva el pezón y la areola (2).*

La superficie de la piel del seno está innervada por los nervios intercostales primero a sexto y una rama supraclavicular del plexo cervical superficial. El pezón está innervado por el cuarto nervio intercostal (3). La inervación del pezón y la areola muestra variaciones frecuentes en el curso y la distribución de los nervios irrigadores, lo que explica los resultados controvertidos de los estudios anteriores. El pezón y la areola siempre están innervados por las ramas cutáneas anterior y lateral del tercero, cuarto o quinto nervios intercostales. Pero el número, la distribución y el tamaño de estos nervios varían: cuanto más numerosos son los nervios, más pequeños son sus diámetros (2).

En cuanto a la irrigación de la mama, tres vías arteriales principales cumplen con esa función (fig. 2):

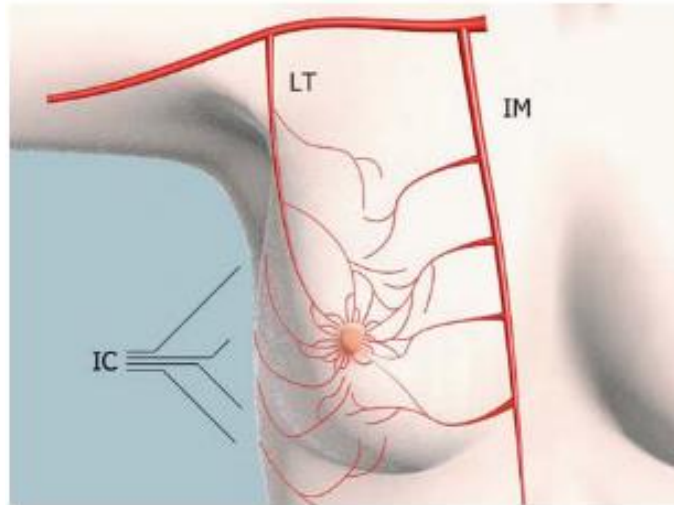


Figura 2. *Vías arteriales principales que irrigan el seno: arteria mamaria interna (IM), arteria torácica lateral (LT) y arterias intercostales (IC) (2).*

- 1) La arteria mamaria interna: una rama de la arteria subclavia, proporciona aproximadamente el 60% del flujo mamario total, principalmente a la porción medial, por las ramas perforantes anteriores y posteriores. Las ramas perforantes anteriores salen de sus respectivos espacios intercostales aproximadamente 2 cm lateralmente al esternón. Las ramas perforantes anteriores segunda y tercera son, con mucho, las más significativas.
- 2) La arteria torácica lateral surge de la arteria axilar o, raramente, de la arteria toracoacromial o subescapular. Esta arteria suministra hasta el 30% del flujo sanguíneo de los senos a las porciones externas lateral y superior del seno. Las ramas cursan inferomedialmente dentro del tejido subcutáneo para efectuar anastomosis con ramas de las arterias mamarias e intercostales internas en el área areolar.
- 3) La tercera, cuarta y quinta arterias intercostales posteriores son las arterias menos importantes que irrigan el seno. Originarios de la aorta, cursan en los espacios intercostales y abastecen principalmente el cuadrante inferoexterno de la mama.

El suministro de sangre del seno (fig. 3) es una rica red anastomótica derivada de la torácica axilar interna. Los vasos más grandes surgen de la arteria torácica interna, cuyas ramas perforantes perforan la pared torácica adyacente al borde externo en los espacios intercostales primero a cuarto (1).

Las cuatro ramas de la arteria axilar son:

- Torácica superior
- Rama pectoral de la acromiotorácica
- Torácica lateral
- Subescapular

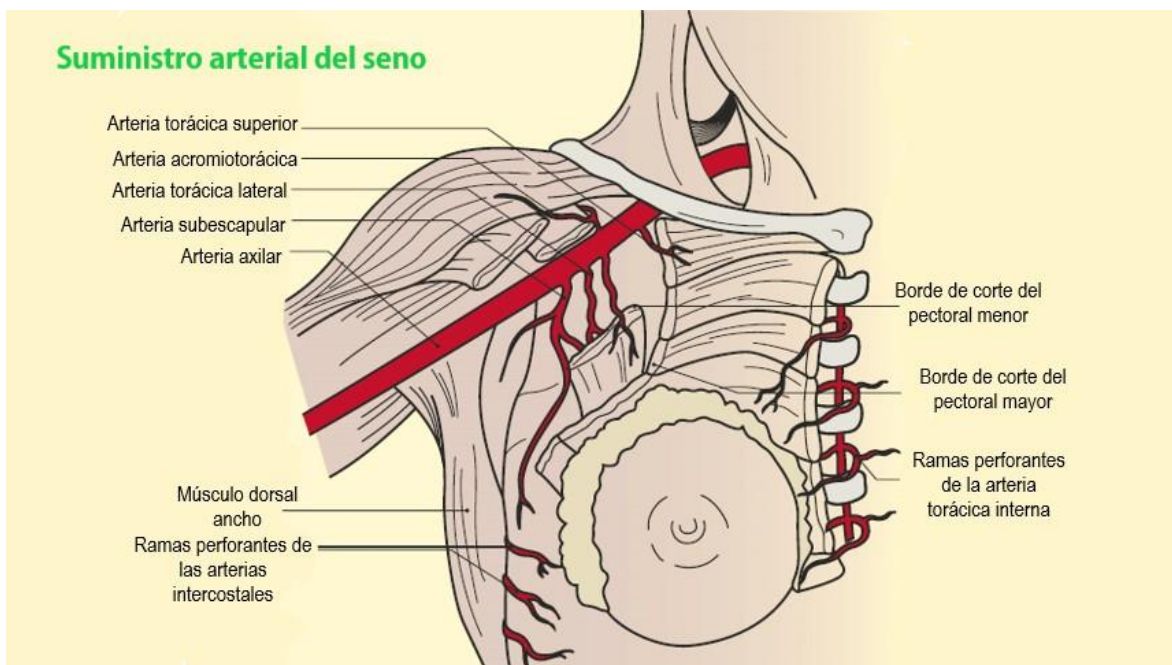


Figura 3. Suministro de sangre del seno (1).

## 1.2. Fisiopatología del cáncer de mama

El cáncer es una enfermedad compleja producida por alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan a la proliferación, la senescencia y la muerte celulares. El fenotipo maligno se caracteriza por su capacidad de invadir tejidos circundantes y extender una metástasis. El desarrollo de un cáncer produce una respuesta molecular fundamental en el microentorno local, caracterizada por la adhesión de elementos del estroma, por ejemplo, nuevos vasos sanguíneos, así como por una actividad inmunitaria activa (1).

Cuando el cáncer se disemina, sus células se trasladan por vía intravascular, sanguínea y/o linfática hasta otro(s) órgano(s) distante(s) donde se implantan, reconstruyendo tejidos neoplásicos secundarios, similares al del tumor de origen, denominados por vez primera con el término metástasis, un proceso anormal de reconstrucción tisular por células tumorales con carácter órgano-específico (2). Los carcinomas *in situ* de la mama, también conocidos como no invasores, se dividen clásicamente en ductales y lobulillares. Esta

clasificación se basa en las características histológicas de la neoplasia y no en la localización de la célula que ha dado origen al tumor (2). La mayoría de los carcinomas se localizan en los conductos. Existen dos tipos de carcinomas: los invasores (aquellos cuyo crecimiento superan las paredes de la estructura en la que se encuentran expandiéndose a tejidos circundantes) y los no invasores o *in situ* (los que nunca superan las paredes del sitio donde se desarrollan aun teniendo un tamaño considerable) (4).

Los carcinomas invasores tienden a infiltrar los tejidos mamarios vecinos y desprender grupos de células que llegan a las axilas por medio de los vasos linfáticos. En los carcinomas *in situ*, entre el 5 y 10% se extenderán más allá de la mama. Cuando el tumor alcanza un centímetro de diámetro, se corre el riesgo de que algunas células se desprendan y se diseminen por otras partes del cuerpo (metástasis).

El establecimiento de una metástasis ocurre por una serie de eventos consecutivos denominados cascada invasión-metástasis (fig. 4). A partir del tumor primario, las células comienzan la invasión local, continuando con la intravasación de las células cancerosas en vasos sanguíneos o linfáticos y tránsito a través de estas vías a través de los sistemas linfático y hematógeno, la salida de las células desde estos vasos y entrada al parénquima de tejidos distantes (extravasación), concluyendo formación de pequeños nódulos de células cancerosas (micrometástasis) que crecen hasta desarrollar tumores macroscópicos (colonización) clínicamente detectables (5).

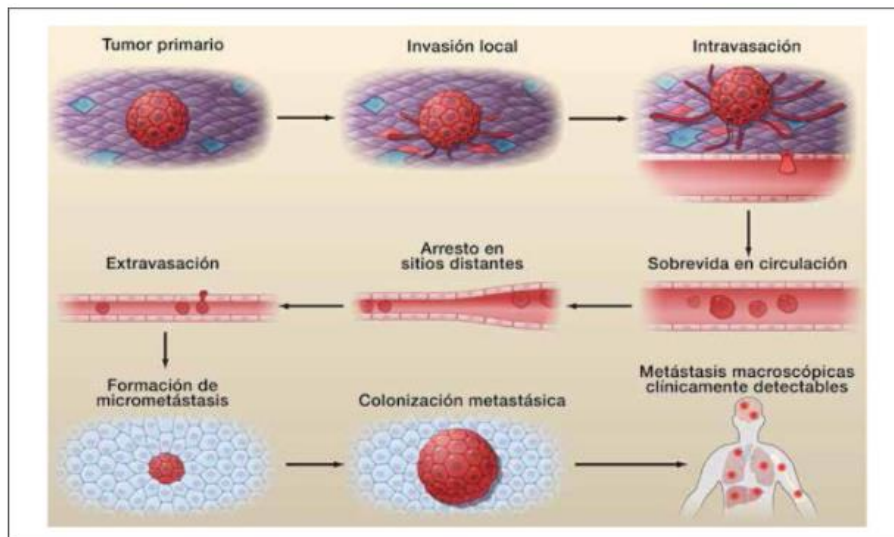


Figura 4. Diagrama de Cascada Invasión-Metástasis (6).

Cuando se refiere al cáncer de mama, la mayoría se localiza en el cuadrante superior externo (por arriba y afuera del pezón), a partir de ahí, al primer lugar donde migrarán las células metastásicas es a los ganglios de la axila, ya que las vías linfáticas drenan primero en este sitio (fig. 5) (7).

El carcinoma inflamatorio de la mama, un tipo de presentación poco común pero de mal pronóstico y generalmente de rápido progreso, se caracteriza por una induración difusa de la mama con eritema, edema y aumento de la temperatura local en mínimo un tercio de la glándula, en la mayoría de los casos no existe una tumoración franca palpable; aún menos frecuente es el diagnóstico de cáncer de mama a través de los síntomas de la metástasis y no por el tumor primario. Los factores de riesgo del paciente, sus condiciones generales y antecedentes heredo-familiares son de suma importancia a tener de cuenta dentro del abordaje diagnóstico (8).

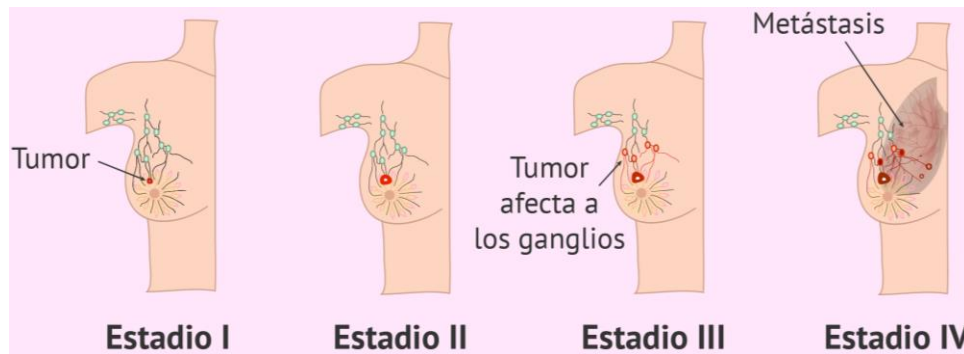


Figura 5. *Estadios del cáncer de mama, desde el Estadio I hasta el estadio IV, de izquierda a derecha respectivamente* (9).

Hay que considerar que aún con todos los aspectos celulares que existen en el proceso patológico del cáncer de mama, debemos verlo también desde su relación con el sistema inmunitario, que por un lado tiene la capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral, sobre todo por su respuesta a tejidos lesionados o dañados, actividad que se le conoce como inflamación (10).

### **1.2.1. El cáncer de mama como proceso inflamatorio**

El sistema inmunitario está compuesto por una variedad de células y mediadores que interactúan en una red compleja y dinámica con el fin de garantizar la protección contra los agentes patógenos desconocidos, que pueden encontrarse durante la vida de una persona, al tiempo que mantienen la tolerancia propia (11). Para comprender el papel de la

inflamación en la evolución del cáncer, es importante comprender qué es la inflamación y cómo contribuye a los procesos fisiológicos y patológicos, como la curación de heridas y la infección. En respuesta a la lesión del tejido, una red multifactorial de señales químicas inicia y mantiene una respuesta de la huésped diseñada para "curar" el tejido afectado. Esto implica la activación y la migración dirigida de leucocitos (neutrófilos, monocitos y eosinófilos) desde el sistema venoso a los sitios de daño, y los mastocitos tisulares también tienen un papel importante (12).

Una respuesta inflamatoria podría comenzar mediante estimulación dependiente o independiente de un antígeno. La activación dependiente se refiere al inicio de una respuesta inmune tras la activación de células T, jugadores clave del sistema inmune adaptativo, a través de sus receptores específicos y altamente reorganizados denominados receptores de antígeno de células T (TCR). Mientras que, la activación independiente a través de una vía independiente del antígeno implica principalmente la activación de células del sistema inmune innato: granulocitos, células dendríticas (DC), macrófagos, células asesinas naturales (células NK) y mastocitos (11).

Peyton Rous fue la primera persona en reconocer que los cánceres se desarrollan a partir de "estados neoplásicos subliminales" generados por carcinógenos virales o químicos que inducen cambios somáticos. La inflamación normal es autolimitante, ya que la producción de citocinas antiinflamatorias sigue de cerca a las citocinas proinflamatorias. Sin embargo, la inflamación crónica parece deberse a una persistencia de los factores iniciadores, o incluso debido al fracaso de los mecanismos necesarios para resolver la respuesta inflamatoria (12).

Los macrófagos asociados a tumores (TAM) representan el componente inflamatorio principal del estroma de muchos tumores, capaces de afectar diferentes aspectos del tejido neoplásico. Muchas observaciones indican que los TAM expresan varias funciones protumorales asociadas a M2 (Macrófagos activados alternativamente), incluida la promoción de la angiogénesis, la remodelación de la matriz y la supresión de la inmunidad adaptativa (13). El endotelio vascular y linfático son las principales rutas de diseminación metastásica de las células tumorales. La angiogénesis tumoral a menudo se activa durante las primeras etapas preneoplásicas del desarrollo del tumor, y está controlada por una serie de reguladores positivos o negativos producidos por las células cancerosas y los leucocitos asociados con el tumor (13).

El cáncer ha sido considerado como un proceso inflamatorio. Las células tumorales producen una variedad de citocinas y quimiocinas que atraen a los leucocitos. El componente inflamatorio de una neoplasia en desarrollo puede incluir a una población diversa de leucocitos, todos los cuales son capaces de producir una variedad de citocinas, mediadores citotóxicos que incluyen especies reactivas de oxígeno, serina y cisteína proteasas, agentes perforantes de membrana, y mediadores solubles de la muerte celular, tales como TNF- $\alpha$ , interleucinas e interferones (12).

Se ha sabido que niveles circulantes aumentados de marcadores inflamatorios están asociados con el cáncer, y grandes estudios de cohortes y transversales han observado la fuerte asociación entre la inflamación crónica y algunos tipos de cáncer. Las células inflamatorias pueden tener grandes efectos sobre el desarrollo tumoral, y se ha demostrado que la inflamación actúa como un promotor tumoral. La inflamación puede afectar el desarrollo y la progresión del tumor además de la respuesta a la terapia. Las células inflamatorias, en conjunto con las citocinas, regulan todo el órgano tumoral, controlando la migración, el crecimiento y la diferenciación de todos los tipos de células en el microambiente tumoral (14).

En inflamaciones crónicas, su asociación más fuerte con enfermedades malignas se encuentra en la carcinogénesis del colon surgida en individuos con enfermedades inflamatorias del intestino (como la colitis ulcerosa crónica y la enfermedad de Crohn). La infección por hepatitis C en el hígado predispone al carcinoma de hígado, un mayor riesgo de carcinoma de vejiga y colon se asocia con esquistosomiasis, mientras que la infección crónica por *Helicobacter pylori* es la principal causa mundial de cáncer de estómago (12).

El proceso multifactorial involucrado en la carcinogénesis requiere mutaciones en las células somáticas y posteriores alteraciones de la morfología y el patrón de crecimiento, finalmente dando como resultado una transformación, invasión local y metástasis. Los genes que controlan el crecimiento, reparación del ADN y muerte celular programada (apoptosis) son objetivos principales para el proceso oncogénico. La inflamación crónica es un factor de riesgo grave asociado con el cáncer, ya que podría alterar directamente la naturaleza de las células en crecimiento normal, a través de una afectación de los genes mencionados anteriormente o con el proporcionamiento desencadenante de células ya modificadas para un crecimiento incontrolado; y además por el proceso de inducción de anormalidades en el sistema inmune adaptativo que afecta la función de las células T,



evitando la vigilancia inmune. Aquellos modos están estrechamente relacionados y en muchos casos la causa y la consecuencia no se pueden distinguir. Sin embargo, cabe destacar que, en todos estos casos, existe un vínculo claro entre la inflamación y la progresión tumoral (14).

Se ha demostrado que las sobrevivientes de cáncer de mama tienen un mayor nivel de citocinas y receptores circulantes que sus contrapartes saludables. También se ha demostrado que la inflamación sistémica es potencialmente un factor pronóstico importante a largo plazo para este tipo de cáncer.

Han existido hallazgos donde la medición del porcentaje de grasa corporal es el predictor más importante de marcadores inflamatorios en sobrevivientes de cáncer de seno. Un aumento de la grasa corporal puede estar asociado con un aumento de la inflamación, y teniendo en cuenta que muchas sobrevivientes de cáncer de mama tienen sobrepeso u obesidad, el aumento de la grasa corporal podría causar problemas adicionales en el microambiente inflamatorio de estos pacientes. También se ha observado que la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumenta con el aumento de peso después del diagnóstico, al igual que se ha informado que más del 50% de los sobrevivientes tienen sobrepeso u obesidad, y los sobrevivientes que aumentan de peso pueden tener niveles elevados de inflamación (14).

### **1.2.2. Características clínicas del cáncer de mama**

Existen muy pocos signos y síntomas clínicos para el cáncer de mama, lo que aumenta la importancia de las pruebas de detección en el diagnóstico (15–17):

- 1) Masa mamaria: una masa dominante es una masa distinta que es asimétrica con la otra mama. Los hallazgos benignos a menudo se asocian con quistes, fibroadenomas o cambios fibroquísticos. Se manifiestan como una masa fija y firme con bordes irregulares y adherida a planos profundos palpable. Cualquier masa dominante sospechosa debe someterse a pruebas de diagnóstico.
- 2) Secreción del pezón: sin masa dominante, persistente, ubicada en el conducto unilateral, generalmente benigna, pero la secreción con sangre de un solo conducto o asociada con la masa mamaria aumenta la probabilidad de cáncer.

- 3) Mastalgia (dolor de seno): rara vez es el síntoma de presentación del cáncer de seno.
- 4) Mastalgia cíclica: los cambios hormonales durante el ciclo menstrual provocan un aumento en el tamaño y el volumen de los senos.
- 5) Sospecha clínica de cáncer de mama inflamatorio: senos enrojecidos, inflamados y con alta temperatura.
- 6) Grupo de microcalcificaciones: La mayoría de las calcificaciones presentes en los cánceres de mama se forman en la parte intraductal del pecho, y son pequeñas e irregulares con distintos grados de maduración o densidad.
- 7) Protrusión de la piel: Presenta piel abultada más aparentemente ocasionada por el tumor *phyllodes*; debido a su gran tamaño hace que la piel se observe adelgazada, distendida y brillante.
- 8) Retracción de la piel: Presencia de zonas cutáneas de depresión, un signo habitual de los carcinomas cercanos a la piel, es posible también encontrarlo como secuela de traumatismo (necrosis grasa) y en ambos casos debido al aumento de la actividad fibroblástica del tejido célula-adiposo.
- 9) Presencia de “piel de naranja”: cambio de coloración adquirido por un proceso inflamatorio, que le da a la piel de la mama un aspecto parecido a una naranja, observando también una mayor apertura en los poros.
- 10) Aumento de la red venosa superficial: Encontrado en los tumores de gran tamaño, que requieren un aporte mayor de nutrientes y una irrigación sanguínea aumentada por su rápido crecimiento.

### **1.2.3. Tratamientos contra el cáncer de mama**

El tratamiento contra el cáncer de mama consiste principalmente en cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida. El método de administración depende del tipo y la etapa del cáncer de seno, a la vez muchos de estos tratamientos son combinados de acuerdo con las necesidades de la paciente. Los tratamientos quirúrgicos comunes se usan para extirpar el cáncer de seno y pueden incluir tumorectomía, mastectomía parcial o

mastectomía total. Los tratamientos de quimioterapia, radiación y terapia hormonal tienen como propósito ayudar a prevenir la división y el crecimiento de las células cancerosas o para destruir completamente las células cancerosas. Los efectos secundarios relacionados pueden ser agudos y durar varios días o semanas, o pueden ser persistentes y durar años después de la finalización del tratamiento. Dolor, infección, sensibilidad, sangrado e hinchazón temporal son algunos de los efectos secundarios del tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama, mientras que en el caso de los efectos de la quimioterapia pueden incluir cambios de peso, náuseas, pérdida de cabello, fatiga, vómitos y una mayor probabilidad de infecciones (14).

### **1.3. Fisiología de sobrevivientes de cáncer**

El diccionario de términos de cáncer, proporcionado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI en sus siglas en inglés), da la siguiente definición de “Sobreviviente de Cáncer”: *“Alguien que permanece vivo y continúa funcionando durante y después de superar una dificultad grave o una enfermedad potencialmente mortal. En el cáncer, se considera que una persona es una sobreviviente desde el momento del diagnóstico hasta el final de la vida”* (18).

A pesar de que una paciente sea declarada sobreviviente de cáncer de mama posterior al tratamiento, ésta podría experimentar disfunciones fisiológicas u patologías derivadas, a destacar en este caso, en los sistemas circulatorio y respiratorio.

#### **1.3.1. Problemas cardíacos en sobrevivientes al cáncer**

Determinados tratamientos para combatir cáncer pueden dañar el corazón y sistema circulatorio. Efectos secundarios (hipertensión, ritmo cardíaco anormal e insuficiencia cardíaca, por ejemplo) pueden ser causados o exacerbados por la quimioterapia y la radioterapia, así como por las modalidades más nuevas de tratamiento del cáncer (las terapias dirigidas y las inmunoterapias, por ejemplo) (19). Sin embargo, algunos efectos secundarios cardíacos no son detectados hasta años, o incluso décadas, posteriores a la finalización del tratamiento en el/la paciente. Una entrevista realizada, en el año 2018, a la Dra. Lori Minasian, subdirectora de la División de Prevención del Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, menciona: *“En la actualidad, los pacientes diagnosticados con cáncer viven más tiempo que en el pasado, y muchos de estos supervivientes viven lo suficiente como para padecer efectos cardiovasculares tardíos”* (20). En años recientes los investigadores han comenzado a documentar en forma sistemática

los efectos secundarios cardiovasculares a largo plazo de los tratamientos del cáncer, denominados también cardiotoxicidades (19).

La radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento primario de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, siendo hasta la actualidad, uno de los métodos más efectivos para prevenir la recurrencia local tanto en el contexto posmastectomía como después de la cirugía conservadora de seno. Sin embargo, se ha documentado un aumento de la morbilidad y mortalidad cardíacas asociadas con algunos tipos de radioterapia que dan volúmenes de dosis cardíacas elevadas en estudios individuales y en descripciones generales de ensayos controlados. En la mayoría de estos estudios, la técnica de tratamiento estaba desactualizada (por ejemplo, radiografías de ortovoltaje, la cual utiliza fotones de energía más bajos para tratar los tumores que se localizan en la piel o muy cerca de la piel (21)) o excesiva (por ejemplo, tamaños de fracciones grandes), por lo que se puede cuestionar si los resultados son relevantes para la práctica médica actual. Además, la mayoría de los estudios que informan problemas cardíacos asociados con la radioterapia se refieren al tratamiento posmastectomía, incluidos los ganglios mamarios internos (22).

Los problemas cardíacos diagnosticados con mayor frecuencia durante la radioterapia son pericarditis aguda, derrame pericárdico y arritmias. El daño por radiación aguda a los endocitos coronarios pericárdicos e íntimos eventualmente conduce a la isquemia de miocitos y fibrosis. La pericarditis constrictiva es una complicación grave a largo plazo que puede requerir pericardectomía. Se observa con mayor frecuencia en pacientes que reciben radiación mediastínica para el linfoma de Hodgkin que en aquellas que reciben radiación mamaria tangencial adyuvante. El daño de la radioterapia a los endocitos coronarios desencadena la inflamación y finalmente conduce a la aterosclerosis. El riesgo de enfermedad cardíaca parece aumentar durante décadas después de la radioterapia y se ha revisado por completo en otros lugares (23).

Aunque un metaanálisis inicial de ensayos adyuvantes de radiación contra el cáncer de mama muestra que la supervivencia libre de enfermedad mejorada fue contrarrestada por un exceso de mortalidad cardíaca, un metaanálisis reciente que incluyó ensayos con técnicas modernas de radiación encontró que el aumento de la supervivencia general estaba asociado con la radioterapia. La mayoría de las enfermedades cardíacas se han observado en pacientes que reciben radiación en la pared torácica izquierda después de una mastectomía del lado izquierdo, pero las técnicas de radioterapia actuales administran

menos radiación al corazón que las de hace décadas, incluso a pacientes con tumores del lado izquierdo (23).

Varios estudios de casos y controles basados en el registro han encontrado que el riesgo de cáncer de seno contralateral aumenta ligeramente entre las mujeres que fueron tratadas con radiación después de la mastectomía, probablemente como resultado de la pequeña dosis de radiación "dispersa" al otro seno. El mayor riesgo parece limitarse a las mujeres menores de 40 a 45 años de edad en el momento del tratamiento, un hallazgo que es consistente con un mayor riesgo entre las mujeres con otros tipos de cáncer de mama asociado con la radiación, como las sobrevivientes de las explosiones atómicas en Hiroshima y Nagasaki y mujeres que han sido tratadas por la enfermedad de Hodgkin (24).

Otra cardiopatía que puede ser encontrada en sobrevivientes de cáncer de mama es la fibrilación auricular (FA) la cual es una afección cardiovascular de presentación cada vez más frecuente entre los pacientes con cáncer. La mayor incidencia de FA en el contexto de malignidad puede ser debido a una variedad de factores, incluido el cáncer en sí mismo y potenciales tratamientos médicos y quirúrgicos asociados con el cáncer. Además, la FA es una cardiotoxicidad conocida de varias quimioterapias, terapias dirigidas e inmunoterapias, incluidas antraciclinas, melfalan, ibrutinib, inhibidores de punto de control e interleucina-2. La epidemiología compartida y los factores de riesgo contribuyen a la asociación entre el cáncer y la FA. Sin embargo, la FA también puede ser una manifestación de cardiotoxicidad de tratamientos específicos contra el cáncer (25).

La estrategia óptima de manejo de la FA en pacientes con cáncer es incierta debido a la falta de estudios prospectivos dedicados en esta población. Los anticoagulantes orales directos representan una estrategia de anticoagulación conveniente y centrada en el paciente para minimizar el tromboembolismo asociado a la FA, con datos emergentes que respaldan su seguridad y eficacia en el tratamiento del cáncer (25).

Para poder analizar cardiopatías se pueden utilizar métodos de diagnóstico, ya sea de laboratorio, registro de señales o de imagenología.

#### **1.3.1.1. Problemas cardiacos por disfunción autónoma**

La disfunción autónoma representa una pérdida del control autonómico normal del sistema cardiovascular asociado con la sobrecarga del sistema nervioso simpático y la reducción de la eficacia del sistema nervioso parasimpático. Es un fuerte predictor de futuras

enfermedades coronarias, enfermedades vasculares y muerte súbita cardíaca (26). Un ejemplo de lo mencionado está en el hecho de que varios estudios investigaron el vínculo entre el tratamiento endocrino y el aumento del riesgo cardiovascular. El tamoxifeno no parece aumentar la mortalidad cardiovascular, sin embargo, a pesar de mejorar el perfil de lípidos y disminuir el riesgo de muerte por infarto de miocardio, no tuvo impacto en la incidencia de infarto de miocardio y en la reducción de la mortalidad cardiovascular general. Además, se asocia con una mayor incidencia de eventos vasculares, particularmente tromboembolismo y accidente cerebrovascular (27).

Otro ejemplo está en el hecho de que varias líneas de evidencia sugieren que las antraciclinas, un tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de bacterias *Streptomyces* y que se usan para tratar muchos tipos de cáncer dañando el ADN de las células cancerosas y provocan su muerte (28), actúan directamente sobre el tejido nervioso adrenérgico para alterar la función autónoma. En modelos animales de insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular izquierda a menudo se presenta con una mayor actividad simpática, como lo demuestran las elevadas concentraciones circulantes de noradrenalina (26).

Existen métodos no invasivos que miden de manera indirecta los procesos corporales controlados por el sistema nervioso autónomo (temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial...) enfatizando en este caso la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) extraída del electrocardiograma (ECG).

#### **1.3.1.2. Electrocardiograma (ECG) y variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).**

El electrocardiograma (ECG) es un gráfico en el que se estudia la actividad eléctrica del corazón en relación con el tiempo. Consiste en registrar en un formato especialmente adaptado (tiras de papel milimetrado esencialmente), la actividad del voltaje que se está desarrollando en el corazón durante un tiempo determinado (29).

La actividad eléctrica del corazón obtenida del ECG se representa en forma de un trazado que presenta diferentes deflexiones (ondas del ECG) correspondientes al recorrido de los impulsos eléctricos a través de las diferentes estructuras del corazón (30).

Los equipos con los que se realiza el electrocardiograma vienen dotados de un selector de derivaciones, siendo 12 en total, divididas de la siguiente forma (31):

- 1) Derivaciones registradas en plano frontal (fig. 6a).
  - a) Derivaciones bipolares.
    - i) DI: Potencial entre brazo izquierdo (+) a brazo derecho (-).
    - ii) DII: Potencial entre brazo derecho (-) a pierna izquierda (+).
    - iii) DIII: Potencial entre brazo izquierdo (-) a pierna derecha (-).
  - b) Derivaciones unipolares aumentadas.
    - i) aVR (Derivación aumentada de brazo derecho).
    - ii) aVL (Derivación aumentada de brazo izquierdo).
    - iii) aVF (Derivación aumentada en pierna izquierda).
- 2) Derivaciones registradas en plano transversal (fig. 6b).
  - a) Derivaciones unipolares precordiales.
    - i) V1 (Cuarto espacio intercostal a la derecha del esternón).
    - ii) V2 (Cuarto espacio intercostal a la izquierda del esternón).
    - iii) V3 (Ubicado en el centro de V2 y V4).
    - iv) V4 (Quinto espacio intercostal en la línea media clavicular).
    - v) V5 (Quinto espacio intercostal en la línea anterior axilar).
    - vi) V6 (Quinto espacio intercostal en la línea media axilar).

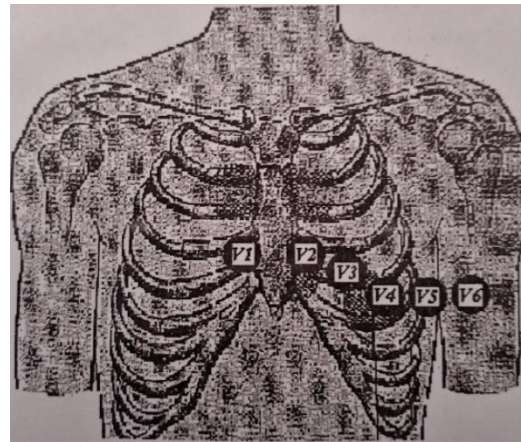
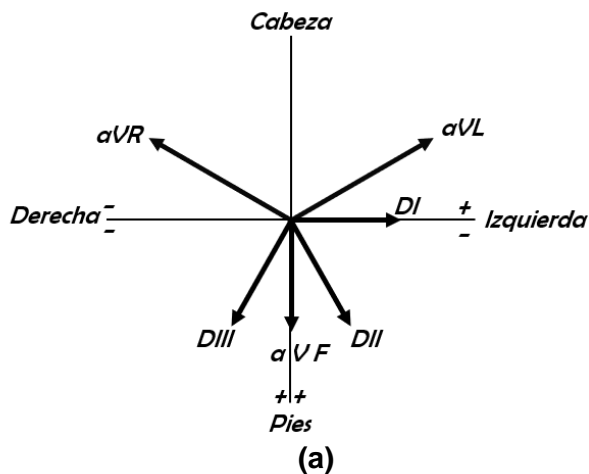


Figura 6. (a) Mapeo de vectores de derivaciones en plano frontal (bipolares y unipolares aumentadas) y (b) Derivaciones transversales precordiales (32).

Fundamentalmente, el ECG se utiliza para detección de trastornos del ritmo cardíaco (arritmias) y diagnóstico de las situaciones que cursan con un aporte insuficiente de sangre al corazón (infarto de miocardio y angina de pecho), permite diferenciar el ritmo normal del corazón (ritmo sinusal), de cualquier tipo de taquicardia. El ECG también es el método más

sencillo para objetivar los ritmos lentos, en los cuales la frecuencia de pulsaciones disminuye por debajo de un límite inferior considerado como normal, aceptado entre 55-60 pulsaciones por minuto, debajo de esta frecuencia se define como bradicardia (29).

La electrocardiografía es un método de utilidad diagnóstica con base en el registro de la actividad eléctrica cardíaca. El corazón, para contraerse y ejercer su función de bomba, es eléctricamente estimable. Dichos estímulos eléctricos generan diferencias de potencial, que pueden ser registrados. La actividad eléctrica cardíaca se recoge a través de una serie de electrodos conectados a la superficie corporal del individuo. Esta señal eléctrica se envía a un amplificador que incrementará la pequeña diferencia de potencial que se ha producido en el músculo cardíaco. La lectura adecuada y completa de un trazado electrocardiográfico posibilita el diagnóstico correcto (30).

La variabilidad de la frecuencia cardíaca es la variación en el tiempo transcurrido en milésimas de segundos entre los intervalos R y R medidos en un electrocardiograma, y evidencia la relación entre el sistema nervioso autónomo y la frecuencia cardíaca (33). La VFC se define como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos seguidos y se ha postulado que su comportamiento es dependiente de la modulación autonómica, así como sus repercusiones en la mortalidad cardiovascular (34). La VFC es un indicador de la función del sistema nervioso autónomo (SNA) y proporciona una medida de ésta a través de la modulación simpática y parasimpática de la función cardíaca (35).

El incremento o la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca están involucrados con la respuesta del sistema simpático y parasimpático; en otros términos, la variación de tiempo en milisegundos que se da entre latido y latido está producida por la relación del sistema nervioso independiente con el sistema cardiovascular (33). Valores bajos de VFC han sido relacionados con factores de riesgo cardiovascular, debido a una actividad cardíaca aumentada ocasionada por una hiperactividad simpática, aumentando la tasa de conducción de la estimulación en el corazón, y esto puede ser un predictor eficiente de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado (36).

La VFC es un predictor de resultados adversos en el infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva (35). Otros estudios han demostrado que la eliminación del impacto de la frecuencia cardíaca sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca hace que la VFC sea más predictiva de muerte no cardíaca. Sin embargo, el



cálculo de este impacto hace que la VFC sea un mejor predictor de mortalidad cardiovascular (33,37).

La importancia clínica de la modulación autónoma cardíaca evaluada mediante análisis de VFC en pacientes con cáncer de mama y sobrevivientes se puede demostrar mediante la asociación con los efectos de la cirugía de cáncer de mama, los tratamientos para el cáncer de mama y la supervivencia y los efectos adversos de la cirugía y los tratamientos en las sobrevivientes. El VFC parece estar relacionado con los efectos comunes debido al cáncer de seno (36).

En el artículo “*Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors*” (“*Baja variabilidad de la frecuencia cardíaca y fatiga relacionada con el cáncer en sobrevivientes de cáncer de mama*” en inglés), los resultados de dicha investigación respaldan la hipótesis de que una actividad parasimpática disminuida (lo cual está relacionado con el aumento o descenso de la VFC), medida por VFC en reposo, se asociaba con niveles más altos de fatiga (38). Otro estudio observó la presencia de un desequilibrio cardiovascular en las sobrevivientes de cáncer de mama en comparación con controles sanos de la misma edad, como lo demuestra una frecuencia cardíaca en reposo más alta y valores más bajos para dominios de tiempo de VFC y la banda alta (HF) del dominio de frecuencia VFC. Aunque se observan valores más altos en los sobrevivientes de cáncer de mama para los componentes de frecuencia de VFC estudiados, las diferencias no alcanzaron niveles significativos (39).

Los principales métodos de tratamiento contra el cáncer (cirugía, quimioterapia y radiación) inducen inflamación local o sistémica desencadenada por la lesión tisular y la muerte de las células cancerosas. La cirugía da como resultado la activación de vías sensibles a la infección o al estrés, mientras que la quimioterapia y la radiación destruyen las células cancerosas principalmente a través de la necrosis, una forma proinflamatoria de muerte celular. En el caso de la quimioterapia convencional, la inflamación inducida por la terapia estimula la presentación de antígenos por las células dendríticas que se infiltran en el tumor e induce la producción de citocinas que estimulan la inmunidad adaptativa antitumoral. Las terapias contra el cáncer también pueden desencadenar una respuesta inflamatoria al causar traumatismos, necrosis y lesiones tisulares que estimulan la reaparición del tumor y la resistencia a la terapia (40).

Existe una creciente prevalencia de los efectos secundarios de la terapia contra el cáncer, en particular la toxicidad cardiovascular, aumentada por la falta de capacidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad, tanto antes como temprano en la terapia. Las posibles toxicidades cardiovasculares relacionadas con los agentes anticancerígenos incluyen la prolongación del intervalo QT y las arritmias, la inducción de isquemia e infarto de miocardio, hipertensión o tromboembolismo venoso y arterial, y disfunción o insuficiencia cardíaca (36).

En relación a los procesos de inflamación en conjunto con la VFC, estudios han reportado que las manifestaciones clínicas relacionadas a una exagerada reacción inflamatoria (endotoxemia) se asocian con un desacoplamiento parcial de las células marcapasos del SNA, lo que origina la disminución de la VFC (41). La endotoxemia bacteriana inducida por lipopolisacáridos (LPS), manifestación clínica que ocurre comúnmente en animales mamíferos, provoca un cuadro de inflamación sistémica y de estrés biológico que afecta a sus múltiples sistemas corporales, lo que desencadena ajuste fisiológicos, principalmente en la frecuencia cardíaca y respiratoria (42,43). Hallazgos previos sostienen el punto anteriormente mencionado e indican que las fluctuaciones cardíacas y respiratorias están desacopladas durante el periodo de endotoxemia, lo cual sugiere que las funciones reguladoras de estos sistemas se ven modificadas debido al proceso de inflamación sistémico que desencadena el LPS (44).

Otra manifestación clínica relacionada con procesos inflamatorios, en este caso en pacientes humanos, es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que es muy frecuente en pacientes críticamente enfermos y se encuentra en varias condiciones incluyendo traumas, cirugías y lesiones que generan hipoxia. El evento fisiopatológico crucial para que el desencadenamiento del SRIS es la lesión de los tejidos; ésta puede ser mecánica, calórica, mediante lesiones celulares provocadas por hipoxia-reperusión y por los radicales libres. La infección y la endotoxemia ocasionan una cascada de respuesta tanto local como sistémica. Se presentan diversos signos clínicos y de laboratorio como: cambios en la temperatura corporal, taquicardia, leucocitosis o alteración en el ritmo respiratorio (45).

### **1.3.2. Problemas respiratorios relacionados al cáncer**

El pulmón es una de las estructuras más sensibles a la radiación en el cuerpo. El daño por radiación al pulmón relacionado con la terapia depende del volumen de tejido pulmonar irradiado, la dosis total recibida y la programación del fraccionamiento. La enfermedad pulmonar inducida por la radiación incluye una fase aguda de neumonitis por radiación que ocurre de 2 a 6 meses después de la exposición. La fase tardía de esta enfermedad se caracteriza por fibrosis pulmonar, que generalmente es asintomática; cuando es sintomático, los pacientes presentan disnea y tos no productiva (46).

Estudios de infantes que fueron tratados por tumor de Wilms sugirieron que el tratamiento con radiación a una edad temprana condujo a reducciones significativas tanto en el volumen pulmonar como en el cumplimiento dinámico con el tiempo, así como a una disminución del crecimiento de la pared torácica. La toxicidad pulmonar debida a la quimioterapia, como la asociada con la radioterapia, también sigue un patrón de una fase temprana que resulta en una lesión pulmonar intersticial que ocurre hasta varios meses después del tratamiento y una fase tardía con fibrosis pulmonar como la secuela más común (46).

En cáncer avanzado, los problemas respiratorios en pacientes son un tema importante en el entorno de los cuidados paliativos, no solo desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, sino también desde los aspectos relacionados con las emociones que involucran tanto a los pacientes y sus familias como a los cuidadores. Además, solo unos pocos estudios se han llevado a cabo para evaluar las mejores estrategias terapéuticas en el tratamiento de los síntomas respiratorios en pacientes con cáncer avanzado y en etapa terminal (47).

Se han identificado muchos síntomas respiratorios diferentes en pacientes con cáncer avanzado, teniendo en cuenta algunos de los problemas respiratorios más comunes, como disnea, infecciones, hemoptisis e hipo (47).

La disnea se ha definido como una conciencia incómoda de la respiración. El síntoma es descrito frecuentemente por los pacientes en términos de fatiga al respirar, hambre de aire, asfixia, asfixia o respiración agitada que incorpora sufrimiento, y miedo y angustia reportados por los pacientes cuando hablan de " su "disnea". Los pacientes con cáncer avanzado son susceptibles a infecciones en la fase terminal, lo que afecta negativamente su calidad de vida, mostrando una asociación significativa con la morbilidad y la mortalidad.

En pacientes oncológicos, las infecciones pueden correlacionarse con la progresión de la enfermedad o con la inmunosupresión después de los tratamientos (47).

Sin embargo, si bien se conoce la epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos u oncohematológicos y se dispone de pautas para la terapia con antibióticos, aún se sabe poco sobre la frecuencia, distribución y tratamiento de las infecciones en pacientes no neutropénicos en la etapa avanzada de la enfermedad. Además, existe una variedad de cofactores que favorecen la aparición de infecciones en pacientes con cáncer terminal: necrosis tisular producida por el desarrollo del tumor, el tratamiento contra el cáncer, anemia y consecuente astenia, inmunodepresión, desnutrición, inmovilidad, estar postrado en cama, entre otros factores (47).

La "hemoptisis", conocida como la tos o expectoración de sangre, generalmente se origina en el pulmón. Sin embargo, no toda surge de los pulmones. La hemoptisis puede ser la primera manifestación de cáncer de pulmón en 25 a 50% de los pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la hemoptisis es un signo tardío de cáncer de pulmón que ocurre en la etapa avanzada de la enfermedad. La cantidad de sangre expulsada y la frecuencia de los episodios de hemoptisis son signos que deben factores de enfoque de observación, pero sobre todo a la cantidad de sangre que queda en el pulmón y que puede causar oclusión bronquial (47).

El hipo es un reflejo patológico caracterizado por un espasmo repentino y repetitivo con uno o ambos hemidiafragmas asociados con el cierre de la cuerda vocal y / o de la glotis con una afectación irregular de los músculos accesorios. En pacientes con cáncer avanzado, las causas más comunes son distensión gástrica, reflujo gastroesofágico (RGE), irritación del diafragma o nervio frénico, tumores del SNC y causas tóxicas, metabólicas, infecciosas y iatrogénicas (47).

Es importante la monitorización de la señal respiratoria para el cálculo de parámetros fisiológicos que se han monitorizado en pacientes con cáncer, existen pruebas como la espirometría o la pletismografía; de manera interesante también es posible extraer dicha señal a partir del ECG.

### **1.3.2.1. Respiración derivada del electrocardiograma (EDR).**

El conocimiento de los patrones respiratorios sería clínicamente útil en muchas situaciones en las que el ECG, pero no la respiración, se monitorea rutinariamente. La importancia clínica de ciertas arritmias cardíacas solo se puede entender con referencia a la respiración. El ciclo respiratorio normal se acompaña de cambios en el tono autónomo que modulan la frecuencia cardíaca y causan la arritmia sinusal respiratoria (ASR). La apnea puede estar asociada con taquicardia, aumento de la ectopia ventricular o asistolia. El estrés, la insuficiencia cardíaca congestiva y la enfermedad pulmonar crónica pueden provocar taquipnea y taquiarritmia. Por lo tanto, la observación simultánea del ECG y el ciclo respiratorio durante largos períodos a menudo es clínicamente útil (48).

Durante la respiración y como resultado de los movimientos respiratorios, se modulan diversos parámetros de la señal de ECG como, por ejemplo: la amplitud, la frecuencia cardíaca, y la línea de base. La señal respiratoria derivada del electrocardiograma (EDR) se basa en la observación de que las posiciones de los electrodos de ECG en la superficie del tórax se mueven en relación con el corazón. Este método es particularmente eficaz si dos o más señales de ECG fueron adquiridas, pero también resulta válido para un solo canal de ECG. La EDR se puede obtener incluso en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva, en la que arritmia sinusal respiratoria (ASR) puede estar ausente (49).

La técnica EDR (Respiración derivada de ECG) se basa en la observación donde las posiciones de los electrodos de ECG en la superficie del tórax se mueven en relación con el corazón, y la impedancia transtorácica varía, a medida que los pulmones se llenan y vacían. Por lo tanto, los ejes principales varían en diferentes puntos del ciclo respiratorio, y cualquier medición suficientemente precisa del eje eléctrico cardíaco medio muestra variaciones que se correlacionan con la respiración. Este método es particularmente efectivo si hay dos o más señales de ECG disponibles (49).

Las influencias físicas de la respiración producen variaciones en la amplitud en el ECG (fig.7). En términos del modelo del dipolo equivalente de la actividad eléctrica cardíaca, la respiración induce una modulación aparente en la dirección del eje eléctrico cardíaco medio. Este fenómeno es independiente de lo que se conoce generalmente como artefacto de movimiento (49).



Figura 7. Modulación inducida por la respiración en la amplitud del QRS. Trazo superior: ECG; Trazo inferior: respiración medida por un transductor de respiración colocado alrededor del tórax. Duración: 10 segundos (49).

La interpolación utilizando *splines* cúbicos produce señales de EDR continuas que tienen un parecido notable con la señal obtenida de una medición de tórax por medio de un transductor de respiración (fig.8).

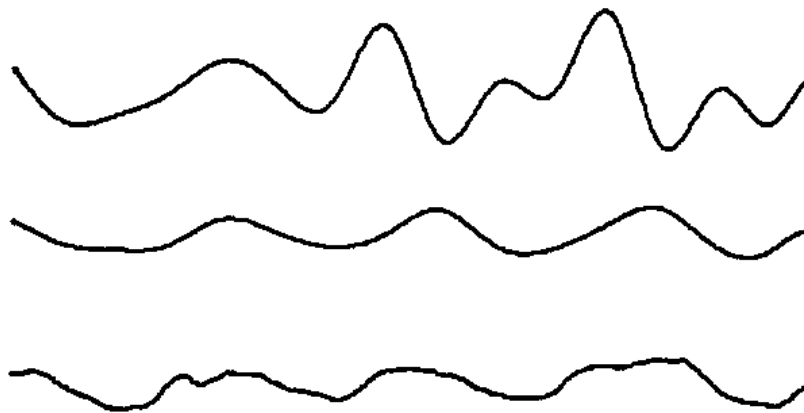


Figura 8. Respiración normal. Trazo inferior: Transductor de respiración neumático (TRN) en tórax; trazo central: dirección media del eje eléctrico cardíaco; trazo superior: área QRS en V1. Se utilizó la interpolación de *splines* cúbicos entre los puntos medidos en las trazas central y superior (49).

Las señales respiratorias pueden derivarse de los ECG de la superficie corporal midiendo las fluctuaciones en el eje eléctrico cardíaco medio que acompaña a la respiración (48). Las respiraciones inducen una modulación aparente en la dirección del eje eléctrico cardíaco promedio (MEA) y los investigadores han informado algoritmos para producir la señal de respiración derivada del ECG (EDR) a partir de aproximaciones de esta modulación (50).

Los investigadores han seguido la derivación de la señal respiratoria de un paciente mediante el procesamiento digital de la señal del ECG. Dicha señal de respiración obtenida del ECG se denomina señal de respiración derivada de ECG (EDR) y se han informado varios significados clínicos de la señal de EDR (50).

Las actividades cardíacas y respiratorias están intrincadamente vinculadas tanto funcional como anatómicamente a través de redes de tronco encefálico altamente superpuestas que controlan estas fisiologías autónomas que son esenciales para la supervivencia. El control neuronal de la respiración y la frecuencia cardíaca (FC) están estrechamente vinculados, tanto funcional como anatómicamente (51), en un término conocido como “acoplamiento cardiorrespiratorio”.

#### **1.4. Acoplamiento cardiorrespiratorio**

El acoplamiento cardiorrespiratorio (ACR) es un término abarcativo que describe las influencias bien reconocidas de la respiración sobre la frecuencia cardíaca y la sangre; abarca varios fenómenos que resultan de entradas compartidas, ritmos comunes y funciones complementarias (52). El ACR, describe las influencias de la respiración sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Adicionalmente se ha utilizado al ACR para cuantificar la relación entre el sistema cardíaco y respiratorio bajo el control del sistema nervioso central (44). Esto ha llevado a concebir una interacción recíproca entre los sistemas de control respiratorio y autónomo (ejemplificado en la fig. 9) en la función del intercambio de gases. En otros términos, además de la influencia respiratoria bien reconocida en la actividad autónoma, el sistema autónomo influye en la formación del patrón respiratorio. La influencia respiratoria en la actividad autónoma es respiración a respiración, mientras que la influencia autónoma en la respiración puede considerarse de latido a latido (52).

El comportamiento del sistema cardiovascular y su acoplamiento al sistema respiratorio no solo es de gran interés neurobiológico y clínico, sino que tiene todas las características de un sistema dinámico no lineal que es susceptible de un análisis cuantitativo (53).

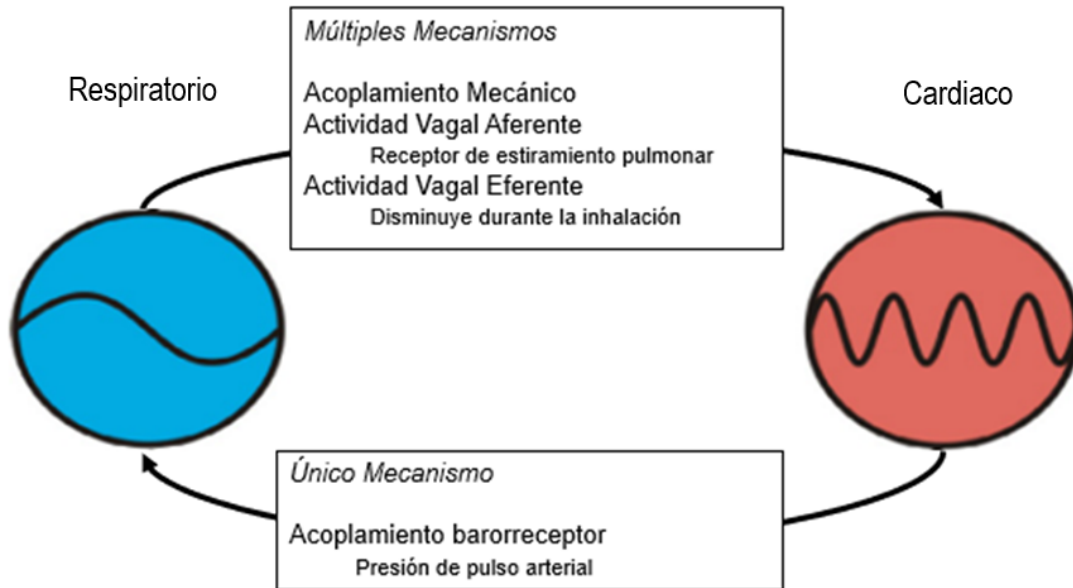


Figura 9. Esquema del acoplamiento cardiorrespiratorio. Las flechas bidireccionales entre cada ciclo límite (azul (izquierda), respiratorio y rojo (derecha), cardíaco) representan el esquema de acoplamiento recíproco entre la respiración y los ritmos cardíacos autónomos, que se representan como armónicos. Múltiples mecanismos median la influencia respiratoria en el ciclo cardíaco, mientras que un solo mecanismo media la influencia de la actividad cardíaca / simpática en el ciclo respiratorio. El mecanismo propuesto a través de los barorreceptores y su actividad latido a latido aumentan (52).

Hay algunos puntos importantes a considerar al aplicar estos métodos al análisis de series de tiempo cardiovascular y cardiorrespiratorio.

- Los sistemas cardiovascular y cardiorrespiratorio son sistemas fisiológicos complejos que interactúan de manera directa o indirecta. Para la investigación de estos sistemas, los enfoques bivariados se aplican comúnmente. Sin embargo, se puede suponer que la aplicación de enfoques multivariados se utilizará cada vez más en lugar de los bivariados porque mejoran la caracterización de las interrelaciones causales o no causales.
- Las series temporales cardiovasculares y cardiorrespiratorias (por ejemplo, ECG, presión arterial sistólica y diastólica, flujo sanguíneo, pletismograma, frecuencia respiratoria, flujo respiratorio) a menudo son ruidosas y no estacionarias o solo estacionarias durante períodos cortos (52).

Recientemente, se han desarrollado métodos para analizar el acoplamiento en sistemas dinámicos. En el campo del análisis médico de sistemas cardiovasculares y



cardiopulmonares complejos, existe un interés creciente por comprender mejor la interacción entre los mecanismos reguladores en poblaciones sanas y enfermas (53). De hecho, al descubrir la dinámica no lineal detrás del control cardiorrespiratorio, no solo existe una gran oportunidad de obtener importantes conocimientos científicos fundamentales sobre las interacciones entre estas dos redes rítmicamente activas, sino que quizás lo más importante, esta comprensión conducirá a proporcionar importantes conocimientos que permitirán describir mejor una determinada enfermedad. (51).

#### **1.4.1. Desacoplamiento cardiorrespiratorio en procesos patológicos**

Muchos estados de enfermedad están presentes con inestabilidades cardiorrespiratorias y disautonomía, que es conocida por ser una falla del sistema nervioso central autónomo, encargado de regular funciones vitales como la respiración y el funcionamiento del sistema gastrointestinal, que puede presentarse a cualquier edad, y cuyos síntomas más comunes son: la taquicardia, mareo, debilidad o cansancio, dificultad cognitiva y visión borrosa (54). Tales disautonomías cardiorrespiratorias incluyen apneas del prematuro (55), Síndrome de muerte súbita infantil (56), Apnea obstructiva del sueño (57), y síndrome de Rett (58).

Muchos trastornos como la hipertensión o la insuficiencia cardíaca se caracterizan por una actividad vagal cardíaca disminuida. Por lo tanto, una disminución de la actividad vagal cardíaca es indicativa de una patología subyacente y un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca. Una VFC disminuida es, por ejemplo, característica de los recién nacidos parcialmente asfixiados. Tales cambios fisiopatológicos en el acoplamiento cardiorrespiratorio se vuelven más evidentes durante el suspiro y la arritmia sinusal respiratoria (51).

Existen ejemplos sobre los eventos que se pueden mostrar de los análisis de desacoplamiento cardiorrespiratorio (DCR) en procesos patológicos, trastornos o diferentes actividades. Un ejemplo planteado en una investigación muestra un ACR alterado en humanos adultos jóvenes del género masculino con excesiva jugabilidad en línea (*online gaming*), cuyo objetivo fue investigar los cambios en la VFC y el ACR en estudiantes universitarios varones con un tipo de juego excesivo de uso problemático de Internet (PIU en inglés) durante la jugabilidad de videojuegos de categoría de acción, para evaluar la relación entre la tendencia de uso problemático de internet y la regulación autónoma central (59).

Los datos de las pruebas electrofisiológicas registradas respaldan un ACR reducido de las dos señales fisiológicas (es decir, frecuencia cardíaca y respiración) en estudiantes universitarios varones jóvenes con juegos en línea excesivos en comparación con controles sanos cuando participan en videojuegos de acción. Se encontraron en los individuos jóvenes cuyo nivel de uso problemático de Internet era el más alto registrado exhiben una VFC menor que los participantes control (59). Debido a que la interacción de la red entre la frecuencia cardíaca y la respiración se rige principalmente por la modulación autónoma central, el ACR reducido parece reflejar alteraciones en la salida eferente de la red autonómica central. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que las personas de sexo masculino con juegos en línea excesivos pueden haber alterado el control autónomo central sobre las respuestas autónomas a los juegos de computadora placenteros, lo que desencadenó juegos incontrolablemente prolongados y dificultades socio ocupacionales (59).

Otro ejemplo de análisis de DCR en procesos patológicos, en este caso relacionado con mamíferos, se desarrolló en una investigación de comparación de algoritmos lineales y no lineales para la detección del DCR en ratas endotoxémicas (que es considerado como un proceso de inflamación sistémico), cuyo objetivo fue comparar diferentes métodos matemáticos lineales y no lineales para la detección del DCR entre series de tiempo cardiacas y respiratorias (44). Se estudiaron series de tiempo R-R obtenidas de electrocardiogramas de grupos de roedores macho a los cuales se les administró solución salina (V); lipopolisacárido (LPS); oxitocina (O) y LPS + oxitocina (LPS+Ox). Las series R-R y respiratorias derivadas del electrocardiograma (EDR) fueron analizadas en conjunto para cuantificar su grado de acoplamiento a través de las técnicas de correlación cruzada; entropía muestral cruzada; entropía condicional; información mutua; e información mutua de Rényi para los cuatro grupos mencionados (44).

Los hallazgos del estudio indican que las fluctuaciones cardiacas y respiratorias están desacopladas durante el periodo de endotoxemia, sugiriendo que las funciones reguladoras de estos sistemas en los roedores se ven modificadas debido al proceso de inflamación sistémica que desencadena la endotoxemia por LPS (44).

El ACR tiene muchos beneficios potenciales, ya que crea sinergia entre los sistemas cardiovascular y respiratorio. El ACR, así también como la arritmia sinusal respiratoria (ASR), parece originarse en el tronco encefálico y resulta de las interacciones entre las

neuronas vagales cardíacas del núcleo ambiguo y las redes neuronales, un área esencial para el control central de la respiración. Si bien la ASR se ve fácilmente en personas sanas, la disautonomía cardiorrespiratoria es característica de varios estados de enfermedad. Una disminución en el acoplamiento cardiorrespiratorio involucra varios mecanismos biológicos que parecen converger en funciones cardiorrespiratorias que se originan predominantemente dentro del tronco encefálico (51).

## 2. Planteamiento del problema

Actualmente, no existe información certera en relación con los cambios fisiológicos cardiacos y respiratorios que suceden en las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama después del tratamiento contra el cáncer. También, el método del tratamiento contra el cáncer de mama pudiera no ser el único factor relacionado con las alteraciones fisiológicas que las sobrevivientes pudieran sufrir, la edad, estilo de vida, composición corporal u otros parámetros físicos pudieran ser otros factores asociados. En este sentido, la exploración de un indicador como el acoplamiento cardiorrespiratorio en sobrevivientes de cáncer de mama, sería de interés para comprender los mecanismos autonómicos cardiorrespiratorios involucrados.

La calidad de vida en sobrevivientes de cáncer y cómo son sus actividades cotidianas pueden estar afectadas debido a efectos a largo plazo posterior a la finalización del tratamiento desde la actividad en el sistema musculoesquelético y composición corporal (fatiga elevada, dolor en las articulaciones, el aumento de peso). La fatiga puede estar asociada con el tipo de tratamiento recibido (quimioterapia únicamente, una combinación de quimioterapia más radioterapia, o una combinación de éstas 2 con procedimientos quirúrgicos), síntomas de menopausia, dolor corporal o depresión (60).

Los efectos de los tratamientos contra el cáncer de mama pueden causar cardiotoxicidad tardía, debido a la administración de terapias adyuvantes (terapia endocrina y la radioterapia de la pared torácica), especialmente cuando se trata de la mama izquierda (61).

Otras afecciones que pueden ser presentadas posterior a la finalización del tratamiento contra el cáncer de mama (61) son:

- Afecciones óseas (principalmente osteoporosis): Al ser un tejido dependiente de estrógenos, el hueso se ve fuertemente afectado por sus niveles circulantes. Las pacientes con cáncer de mama con enfermedad endocrina sensible son candidatas para recibir terapia endocrina adyuvante con inhibidores de la aromatasa. Sin embargo, la disminución de los niveles de estrógenos circulantes asociados a este tratamiento puede producir un rápido aumento del riesgo potencial de fracturas.
- Aumento del riesgo de insuficiencia ovárica prematura, relacionada principalmente con la quimioterapia (mediante el uso de agentes alquilantes como la ciclofosfamida, las antraciclinas y los taxanos).

- Aspectos metabólicos (control del peso y el manejo de la inactividad física) a través de intervenciones en el estilo de vida. Este problema, aunque no está estrictamente relacionado con la toxicidad a largo plazo de los tratamientos adyuvantes o la calidad de vida, podría convertirse en la principal emergencia de supervivencia en el corto período, debido a las interacciones bien conocidas y cada vez más probadas entre el metabolismo alterado y el pronóstico del cáncer de mama.

A pesar de existir toda clase de información previamente mencionada, de acuerdo con la literatura consultada, no existe evidencia detallada sobre cómo es la relación de la actividad cardíaca en conjunto con la respiratoria en mujeres sobrevivientes del cáncer de mama. Es decir, existe información limitada de la existencia de cambios o variaciones en las actividades fisiológicas mencionadas en mujeres sobrevivientes del cáncer de mama y mujeres sin presencia de cáncer.

De acuerdo con estudios previos, las sobrevivientes de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares debido a disfunción autonómica y el estrés oxidativo, VFC disminuida y sensibilidad barorreceptora (BRS). La disfunción autonómica, el alto estrés oxidativo y la disminución del BRS han sido marcadores importantes entre los pacientes con cáncer de mama, lo que podría exponerlos a futuros riesgos cardiovasculares (62) u otros eventos de disautonomía cardiorrespiratoria, incluso después de terminar el tratamiento. Recientemente un trabajo previo indica que las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama podrían presentar una menor actividad parasimpática y un aumento concomitante de la grasa visceral comparado a mujeres sanas (63). Si embargo, aún es una incógnita si el ACR pudiera presentar asociaciones con algunos parámetros de composición corporal.

Desafortunadamente, todavía hay una comprensión mecanicista incompleta de las interacciones normales y fisiopatológicas que respectivamente dan lugar al ACR y la disautonomía cardiorrespiratoria (51). Otro problema es que actualmente no existe un seguimiento de un indicador derivado del ACR que genere certidumbre sobre la clase de tratamiento que deben de dar los médicos oncólogos a los sobrevivientes de cáncer de mama con el fin de regular su actividad cardíaca y respiratoria. Por lo tanto, la pregunta de investigación que se plantea en el siguiente trabajo de investigación es la siguiente:

¿Cómo es el acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama comparado con un grupo de mujeres control?

### **3. Justificación**

En 2020, hubo 2,3 millones de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y 685,000 muertes en todo el mundo. A finales de ese mismo año, había 7.8 millones de mujeres vivas diagnosticadas con cáncer de mama en los últimos 5 años, convirtiéndolo en el cáncer de mayor prevalencia en el mundo (64). La tendencia de la mortalidad es ascendente debido a una mayor incidencia de la enfermedad por el aumento de esperanza de vida al nacimiento, cambios de estilos de vida y la relación entre el cáncer y la obesidad (65). Al día primero de enero de 2019, había más de 3.8 millones de mujeres con antecedentes de cáncer de mama viviendo en los Estados Unidos, estimación que incluye a más de 150,000 mujeres que viven con enfermedad metastásica, tres cuartas partes originalmente diagnosticadas con cáncer de mama en estadio I, II o III (66).

En México, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) dio a conocer, a finales del año 2014, que la principal causa de morbilidad en mujeres mayores de 20 años se debe a esta neoplasia e, igualmente, es la segunda causa de mortalidad en las mujeres comprendidas en este rango de edad. El Programa de Acción Cáncer de Mama de la Secretaría de Salud indicó que el rango de edad predominante de mujeres con esta neoplasia fue ampliado a partir del año 2006, pasando del rango 45 a 60 años, al de mujeres de 14 años y más. Asimismo, se ha convertido en la principal causa de decesos por procesos tumorales, superando al carcinoma cérvico uterino a partir de dicho año (67).

En el año 2014, se registraron casi 11,400 casos nuevos de cáncer de mama con una tasa de incidencia de 22.56 por cada 100,000 habitantes mayor a 10 años. En el grupo de mujeres de 25 años y más, en el año 2015 fueron registradas 6,252 defunciones en mujeres, con una tasa cruda de 18 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades mexicanas con mayor mortalidad por cáncer de mama son: Sonora (28.6), Nuevo León (26), Coahuila (25.7), Chihuahua (24.8), Cd. México (24.7) y Sinaloa (22.2). La edad promedio de presentación de casos de esta neoplasia es de 54.9 años, en relación con la incidencia más alta en el número de casos registrados, del grupo de 50 a 59 años, con un 45% de éstos (68).

Cambios físicos como la fatiga, los dolores y las molestias merecen más atención entre los sobrevivientes a largo plazo de cáncer de mama. Dado que estos síntomas no se consideran potencialmente mortales, no han prestado mayor atención clínica al tratamiento a largo plazo. Las cuestiones sobre fatiga, dolores y molestias podrían incluirse

rutinariamente en visitas de seguimiento y vigilancia del cáncer a largo plazo. Además, la incorporación de sugerencias específicas, como el fortalecimiento del ejercicio y los programas de nutrición que enfatizan la alimentación saludable, tienen el potencial de mejorar la resistencia física y el bienestar general de las mujeres (69). Un indicador fisiológico sería el ACR desde una perspectiva de la bioingeniería médica, con el propósito de que la cuantificación de dicho fenómeno permita en un futuro vigilar el estado de salud de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

#### **4. Hipótesis**

Dado que el cáncer ha sido considerado como un proceso inflamatorio y además se ha encontrado que el acoplamiento cardiorrespiratorio disminuye durante procesos inflamatorios, entonces el acoplamiento cardiorrespiratorio en un grupo de mujeres sobreviviente de cáncer de mama se verá disminuido en comparación con un grupo control de mujeres sanas.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1. Objetivo general**

Analizar el acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama y controles sanas atendidas en el Hospital Regional 251, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de métodos lineales y no lineales con el propósito de encontrar cambios autonómicos cardiorrespiratorios.

##### **5.2. Objetivos específicos**

- Cuantificar el Acoplamiento Cardiorrespiratorio, a través de métodos lineales y no lineales, en los registros correspondientes a controles sanas y sobrevivientes del cáncer de mama.
- Buscar asociaciones en diversos métodos de medición del acoplamiento cardiorrespiratorio con los datos clínicos de ambos grupos.



## 6. Metodología

### 6.1. Diseño del estudio

El diseño de este estudio fue de tipo analítico comparativo ya que se busca analizar el ACR en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama y comparar ese análisis con mujeres control, al igual que buscar posibles asociaciones con los datos clínicos de cada participante.

### 6.2. Operacionalización de variables

La tabla 1 presenta las variables que se obtuvieron de los registros de las señales de ECG, al igual de mencionar su tipo de variable y el dispositivo de donde se adquirieron esas variables:

<b>Tabla 1. Tabla de operacionalización de variables</b>					
<b>Variable</b>	<b>Concepto breve</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Tipo de medición</b>	<b>Dispositivo/ Equipo para adquisición</b>
Registro electrocardiográfico	Actividad eléctrica del corazón que se produce en cada latido cardiaco.	Representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón en función del tiempo.	Cuantitativa continua	mV-ms	Tarjeta de adquisición Elvis II
Señal R-R	Señal que representa el tiempo de intervalo latido a latido.	Distancia en ms entre latido y latido.	Cuantitativa continua	Milisegundos	ECG - Software de procesamiento MATLAB
EDR	Se basa en la observación de que las posiciones de los electrodos de ECG en la superficie del tórax se mueven en relación con el corazón, y la impedancia transtorácica varía, a medida que los pulmones se llenan y vacían.	Derivación de una señal relacionada con la respiración de una o dos señales de ECG. A través del área bajo la curva de los picos R.	Cuantitativa continua	Adimensional	ECG - Software de procesamiento MATLAB
Pico de frecuencia respiratoria HF/High Frequency (HF <sub>EDR</sub> ).	Máximo pico de frecuencia respiratoria observado en el	Pico de frecuencia más alto proveniente de	Cuantitativa continua	Hz	Software de procesamiento MATLAB.

	ancho de banda de frecuencia alta del EDR y de los intervalos R-R (0.15-0.4 Hz).	un análisis de Transformada de Fourier basado de un periodograma de Welch.			
Frecuencia respiratoria	Número de ciclos reparatorios que ocurren por minuto, es decir, número de inspiraciones seguidas de una espiración que se pueden contar en un minuto.	Producto del pico de frecuencia multiplicado por 60 segundos.	Cuantitativa continua	Respiraciones por minuto.	Software de procesamiento MATLAB.
X-Corr	Medida de la similitud entre dos señales, frecuentemente usada para encontrar características relevantes en una señal desconocida por medio de la comparación con otra que sí se conoce.	Correlación entre un vector "x" y un vector "y" (este último en copias rezagadas de ese vector en función del tiempo).	Cuantitativa continua	Adimensional	Software de procesamiento MATLAB
Cross-SampEn	Comparación de dos series temporales diferentes para evaluar su grado de asincronía.	Análisis de 2 series de datos condicionando longitud de datos (N), longitud de vectores de comparación (r) y tolerancia de aceptación (r).	Cuantitativa continua	Adimensional	Software de procesamiento MATLAB
CondH	Incertidumbre que permanece en una variable cuando otra variable tiene un valor conocido.	Mide la incertidumbre de una variable X después de que la variable Y fue observada.	Cuantitativa continua	Adimensional	Software de procesamiento MATLAB
MI (Información Mutua)	Cantidad que mide una relación entre dos variables aleatorias que se	Mide la reducción promedio de la incertidumbre acerca de "X" que resulta de	Cuantitativa continua	Adimensional	Software de procesamiento MATLAB

	muestran simultáneamente.	aprender del valor de “Y” o viceversa.			
RényiMI	Divergencia entre la densidad de probabilidad conjunta y el producto de las marginales.	Cuantifica la cantidad de información compartida entre 2 variables (X, Y), a través de la búsqueda de la divergencia entre 2 distribuciones de probabilidad. Un alto valor de información compartida representa mayor correlación; y viceversa, mayor independencia.	Cuantitativa continua	Adimensional	Software de procesamiento MATLAB

### 6.3. Universo de trabajo y muestras

Se utilizó una base de datos de señales de electrocardiograma (ECG) de mujeres pertenecientes al grupo control y mujeres pertenecientes al grupo de sobrevivientes de cáncer de mama, en estado de reposo, obtenidos del Hospital Regional 251, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicados en el municipio de Metepec, en el Estado de México, con un total de 62 registros (31 de cada grupo de investigación) y con un tiempo de registro de 10 minutos de duración cada uno. Las señales poseen una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y fueron adquiridas a través de la derivación DI del ECG de la tarjeta de adquisición NI Elvis II (Texas Instruments, Austin, Texas, USA).

### 6.4. Instrumento de investigación

#### Tarjeta de Adquisición NI ELVIS

El NI Engineering Laboratory Virtual Instrumentation Suite (NI ELVIS) es un dispositivo modular de laboratorio educativo de ingeniería desarrollado específicamente con fines académicos. El dispositivo incluye un osciloscopio, multímetro digital, generador de funciones, fuente de alimentación variable, analizador de Bode y otros instrumentos comunes de laboratorio (70).

## Software de procesamiento MATLAB

MATLAB es un software para realizar cálculos numéricos con vectores y matrices. Es un programa interactivo orientado para realizar proyectos en donde estén implicados elevados cálculos matemáticos y la visualización gráfica de los mismos. Tiene propiedades especiales, como un lenguaje de alto nivel para cálculos científicos y de ingeniería, un entorno de escritorio optimizado para la exploración iterativa, el diseño y la solución de problemas, gráficas para visualizar datos y herramientas para producir diagramas personalizados, aplicaciones para ajustar curvas, clasificar datos, analizar señales, ajustar sistemas de control y muchas otras tareas, entre otras características (71).

### 6.5. Desarrollo del proyecto

El siguiente esquema (fig. 10) representa de forma resumida los pasos desarrollados del proyecto de investigación:

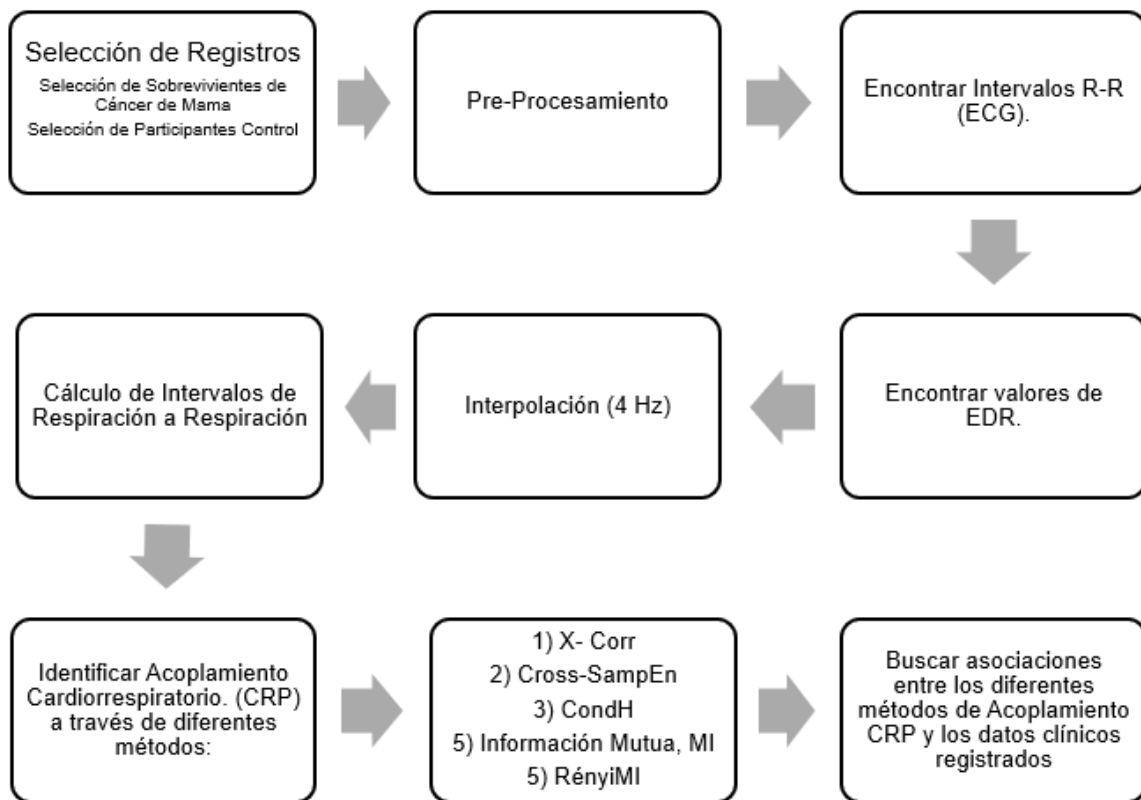


Figura 10. Esquema representativo de los pasos de la metodología del proyecto de investigación.

### 6.5.1. Características de la base de datos y selección de registros

La base de datos proviene de participantes de un grupo control y de un grupo sobrevivientes de cáncer de mama. La base de datos contiene registros de ECG, de las participantes en estado de reposo, en donde se establecieron los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación para las participantes.

- Criterios de inclusión:
  - Para el grupo de sobrevivientes al cáncer de mama.
    - Mujeres que hayan sobrevivido al cáncer de mama.
    - Edad de 25 a 70 años.
    - IMC menor o igual a 50 kg/m<sup>2</sup>.
    - Residentes del valle de Toluca.
    - Que acepten participar en el estudio.
  - Para el grupo control.
    - Mujeres sanas
    - Edad de 25 a 70 años
    - Residentes del valle de Toluca
    - IMC menor o igual a 50 kg/m<sup>2</sup>.
    - Sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, cardiopatías ni enfermedades endocrinológicas e inmunológicas.
- Criterios de exclusión
  - Mujeres menores de 25 años de edad y mayores de 70.
  - IMC mayor a 50 kg/m<sup>2</sup>.
- Criterios de eliminación
  - Pacientes que no respondan en su totalidad los instrumentos de investigación.

Para el presente trabajo, se incluyeron los siguientes criterios de selección de los registros:

- Registros de ECG en estado de reposo realizados con un tiempo, mínimo, de 10 minutos.
- Registros donde se muestre diferencia nula o mínima de ruido antes y después del pre-procesamiento de las señales.
- Registros que muestren una respuesta adecuada al pre-procesamiento y determinación de intervalos R-R.

- Registros donde se generen nulos o mínimos cambios posterior al proceso de interpolación de las señales EDR e intervalos R-R.

### **6.5.2. Determinación de intervalos R-R**

Al haber sido descrita la utilidad de la serie de los intervalos RR como una alternativa ampliatoria de la información obtenida de los registros electrocardiográficos en la sección 1.3.1.2., se procedió a su determinación a partir de los "datos crudos" entregados por el ECG en los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama.

Primero, se extrajeron los datos de los registros de ECG, los cuales se encontraban guardados en formato *.tms\_index* previamente, mediante un complemento de lectura de archivos de dicho formato en el programa Microsoft Excel, convirtiendo los archivos a formato *.xlsx*.

Después, se utilizó el Software de Programación MATLAB para el despliegue y observación de las señales de ECG adquiridas. A dichas señales se les realizó un proceso de filtrado digital con el fin de eliminar la influencia de ruido, muscular y externo (que pudiera haberse generado durante la adquisición de las señales debido al equipo utilizado o movimiento del participante). Se aplicó un filtro digital Notch de 60 Hz con la finalidad de eliminar el ruido generado por la interferencia eléctrica ocasionada por interferencia en la línea de potencia, un filtro pasa-bajas de 150 Hz para la eliminación de ruido externo al de la actividad cardíaca, y al final un filtro adaptativo para corrección de artefacto.

Posteriormente, se eliminó el ruido presente en el desplazamiento de la línea de base de la señal mediante un algoritmo de nudo T-P en tiempo real para la estimación y eliminación de ese ruido. La eliminación del desplazamiento de la línea de base es necesaria para una estimación precisa de las amplitudes de la onda R (es decir, la línea de base debe ser "plana"). La estimación de la desviación de la línea de base del algoritmo T-P se basa en una interpolación de spline cúbica móvil de los cuatro puntos medios R-R determinados más recientemente (es decir, la amplitud de la señal de ECG en la ubicación a medio camino entre ondas R sucesivas o "nudos T-P").

El proceso de determinación de intervalos R-R finalizó con la identificación de los picos R en cada registro de ECG, seguido de la obtención de diferenciales absolutas de tiempo entre picos, generando un vector con los intervalos de tiempo identificados. El resumen de

todo del proceso para la obtención de las señales de intervalos R-R se encuentra en la figura 11.

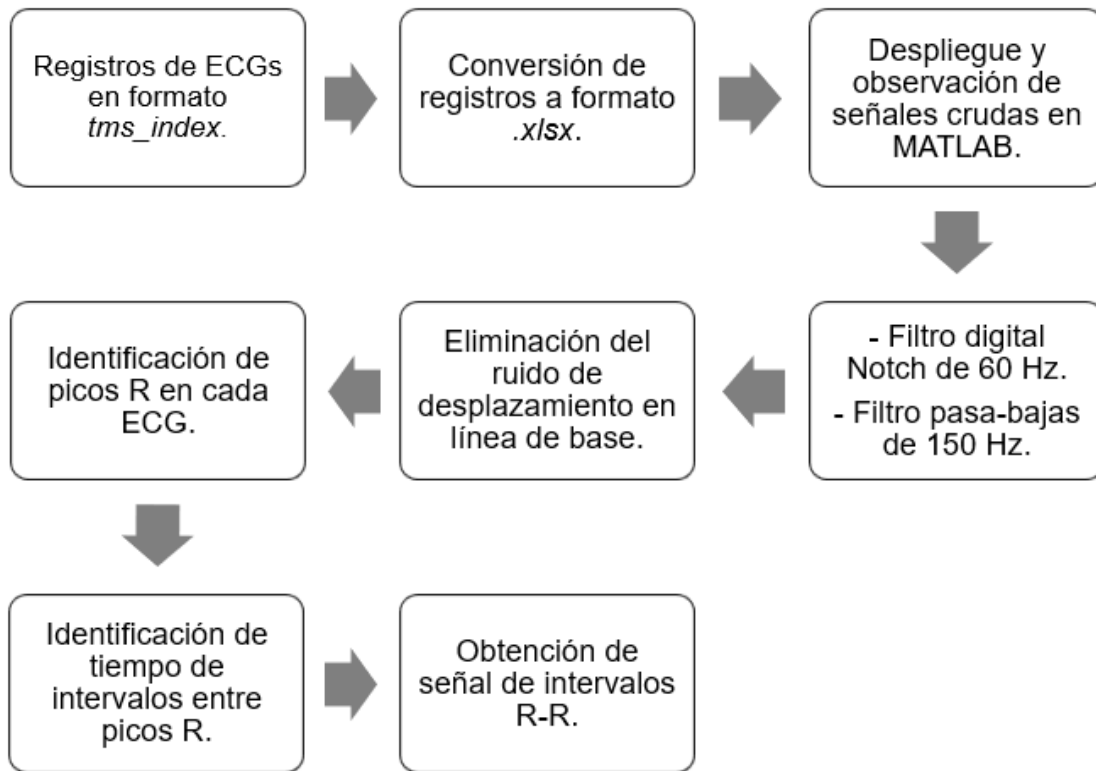


Figura 11. Esquema representativo en resumen del pre-procesamiento de los registros de ECG y obtención de intervalos R-R.

### 6.5.3. Generación de señales EDR

Para el procedimiento de la obtención de las señales EDR se realizó lo indicado en la figura 12, proceso explicado en la metodología, y en conjunto con el algoritmo de EDR disponible en la página de *Physionet* (72).

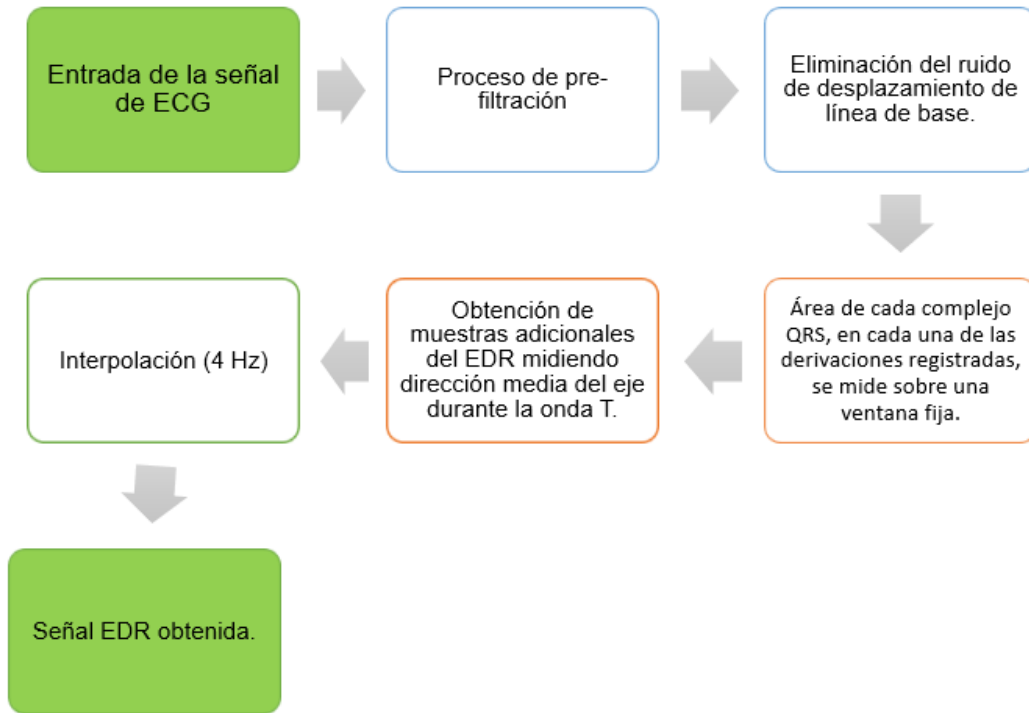


Figura 12. Esquema representativo del procedimiento de obtención de la señal EDR a base de la señal ECG, con el algoritmo utilizado. Los recuadros en color azul claro representan procesos que previamente se habían realizado para la determinación de los intervalos R-R de cada registro de ECG.

Al final de la obtención de las señales EDR, se aplicó una interpolación, de 4 Hz, de tipo *spline* cúbico (73,74) a los intervalos R-R del ECG y las señales EDR, con el fin de producir una aproximación equidistante y continua para todas las señales obtenidas, en este caso manteniendo una cantidad igual de muestras en las señales.

#### 6.5.4. Cuantificación del ACR a través de diferentes métodos

Para la cuantificación del ACR se utilizaron técnicas lineales (la correlación cruzada (X-Corr), algoritmo incorporado al software MATLAB), y no lineales: el método de entropía muestral cruzada (Cross-SampEn), método de entropía condicional (CondH), la información mutua (MI) y la información mutua de Rényi (RényiMI). Los códigos para el desarrollo de estas técnicas son provenientes de scripts de *PhysioNet* y *MITtoolbox* (75), los cuales se utilizarán en el software de procesamiento MATLAB. Cada uno de los métodos de identificación de ACR se explicará a continuación:



#### 6.5.4.1. Método de correlación cruzada

La función de correlación cruzada (X-Corr) ha sido empleada para estudiar la fuerza y la dirección de la relación entre dos procesos estocásticos conjuntamente estacionarios (76). La correlación cruzada mide la similitud entre un vector  $x$  y copias desplazadas (rezagadas) de un vector  $y$  en función del rezago. Si  $x$  e  $y$  tienen diferentes longitudes, la función agrega ceros al final del vector más corto para que tenga la misma longitud que el otro (77).

#### 6.5.4.2. Método de entropía muestral cruzada

La entropía muestral cruzada (Cross-SampEn) es un parámetro utilizado para la medición del grado de asincronía de dos series de tiempo relacionadas, por lo que se correlaciona negativamente con un nivel de acoplamiento no lineal entre dos señales. El valor de *Cross-SampEn* cuantifica las interacciones entre dos series de tiempo distintas pero que interactúan entre sí (en este caso, la frecuencia cardiaca y la respiración bajo la influencia del sistema nervioso central).

Cuando la asociación entre los intervalos R-R y la señal de intervalos de respiración es fuerte, el valor de entropía cruzada será pequeño, lo que sugeriría un alto nivel de ACR. Por el contrario, cuando hay una asociación débil entre series, los valores de la *Cross-SampEn* serán mayores, lo que indicaría una sincronía relativamente baja (78).

#### 6.5.4.3. Método de entropía condicional.

La entropía condicional (Conditional entropy, CondH), en teoría de la información, cuantifica la cantidad de información necesaria para describir el resultado de una variable aleatoria dado que se conoce el valor de otra variable aleatoria.

También puede ser definido como la incertidumbre que queda en una variable cuando otra variable tiene un valor conocido. Está delimitado por debajo de 0 y por encima de la entropía de la variable original. El límite inferior es verdadero cuando  $X$  depende completamente de  $Y$ , y el límite superior es verdadero cuando  $X$  e  $Y$  son independientes entre sí (Ecuaciones 1 y 2). En general, el condicionamiento de la entropía reduce el valor de la entropía, ya que es raro que dos variables sean completamente independientes.

$$H(X|Y) = \sum_{j=1}^n p(y_j)H(X|Y = y_j) \quad (1)$$

$$0 \leq H(X|Y) \leq H(X) \quad (2)$$

La entropía condicional es un concepto que se construye a partir de las probabilidades condicionales entre dos variables aleatorias X y Y. La expresión  $p(x_i|y_i)$  cuantifica la probabilidad de que ocurra  $x_i$  dado que  $y_i$  se cumple. La entropía condicional se define entonces como la incertidumbre sobre X dado cierto algún valor de  $Y = y_i$ . (79).

#### 6.5.4.4. Método de información mutua

La información mutua (Mutual information, MI) se define como una medida sobre cuánta información de una variable determina la información de otra variable, puede ser definido de dos maneras diferentes pero equivalentes, ya sea en términos de entropías o de distribuciones de probabilidad, y es simétrica con respecto al orden de X y Y (79) (Ecuaciones 3, 4 y 5).

$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y) \quad (3)$$

$$I(X; Y) = H(Y) - H(Y|X) \quad (4)$$

$$I(X; Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (5)$$

La información mutua es la superposición entre las variables y, por lo tanto, se puede obtener como la suma de las dos entropías, menos la entropía conjunta que elimina toda la información que no está contenida dos veces en las variables (ejemplificado en la ecuación 5).

#### 6.5.4.5. Método de información mutua de Rényi

La información mutua de Rényi (RényiMI) es definida como la divergencia entre la densidad de probabilidad conjunta y el producto de las marginales. Este método cuantifica la cantidad de información compartida entre dos variables con valor alto cuando las variables están fuertemente correlacionadas; y con valor bajo cuando son fuertemente independientes (79) (Ecuaciones 6 y 7).

$$D_\alpha(p(x, y) || p(x)p(y)) = \frac{1}{\alpha - 1} \log \left( \sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} p(x, y)^\alpha p(x)^{1-\alpha} p(y)^{1-\alpha} \right) \quad (6)$$

$$\lim_{\alpha \rightarrow 1} I_\alpha(X; Y) = I(X; Y) \quad (7)$$

Para este método, se utilizaron diferentes valores de  $\alpha$  para identificar con qué rango o valor específico tiene una mayor efectividad el empleo de este método para el análisis de acoplamiento.

## 6.6. Diseño de análisis

Considerando que el análisis es realizado entre únicamente 2 grupos (control y sobrevivientes de cáncer de mama) y no existen relaciones de emparejamiento o paternidad entre los participantes de la investigación, el análisis estadístico de los resultados que se obtuvo dependió de la distribución de éstos: si la distribución de las muestras obtenidas de los resultados tuviera una distribución normal, el análisis estadístico se realizó través del método de la Prueba t de Student para muestras no pareadas (*Student's t test for unpaired samples*); en caso de que la distribución de muestras no fuera normal, el análisis se realizó por el método de Prueba de suma de rangos de Wilcoxon, también conocida como la prueba de la U de Mann-Whitney.

Para comprobar la normalidad de los datos se ejecutaron pruebas de normalidad Shapiro-Wilk por distribución Gaussiana con un nivel de significancia (*alpha*) de 95%. Si la prueba de normalidad era aceptada en ambos grupos de estudio, entonces la distribución se consideraba normal; sin embargo, si la prueba de normalidad en uno o en ambos grupos no era aceptada entonces la distribución se considera no normal.

Para la evaluación de las asociaciones entre parámetros de acoplamiento cardiorrespiratorio y composición corporal se aplicó un análisis de correlación de Spearman de dos colas. Los análisis estadísticos se desarrollaron con un intervalo de confianza de 95% (80). Para el desarrollo de todo el diseño del análisis de los resultados se utilizó el software estadístico *GraphPad Prism 8* (81).

## 7. Resultados

Como se mencionó anteriormente, se seleccionaron señales constituidas por 10 minutos de registro de ECG provenientes de las señales originales de la base de datos. De los 62 registros totales en la base de datos, 8 registros (4 pertenecientes al grupo control y 4 del grupo de sobrevivientes de cáncer de mama) fueron excluidos debido a la falla en la detección y obtención de picos RR o para interpolación de señales. De esta forma, los nuevos grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama contaron con 27 registros cada uno.

La tabla 2 muestra las características generales de las participantes seleccionadas (representados por sus valores de mediana de los datos, así como sus percentiles 25 y 75 entre paréntesis), así como del tiempo desde diagnóstico y cirugía en los participantes del grupo de sobrevivientes de cáncer de mama (tomando en cuenta el mes y año registrado en la base de datos hasta Julio del año 2019). También se presentan los valores de significancia entre ambos grupos, con un intervalo de confianza de 95%. No existieron diferencias significativas en ninguna característica clínica entre ambos grupos.

<b>Tabla 2. Características clínicas generales de la población de estudio</b>			
	<b>Control (n=27)</b>	<b>Sobrevivientes (n=27)</b>	<b>Significancia (p)</b>
Edad (años)	51.0 (46.0-56.0)	56.0 (48.0-62.0)	0.0635 <sup>[t]</sup>
Altura (cm)	155.0 (150.0-158.0)	152.0 (148.0-156.0)	0.2031 <sup>[t]</sup>
Peso (kg)	66.1 (57.0-69.8)	64.50 (55.4-76.30)	0.3862 <sup>[t]</sup>
IMC (kg/m <sup>3</sup> )	26.93 (24.92-29.38)	27.47 (24.5-32.43)	0.2272 <sup>[t]</sup>
Menarca (años)	13.0 (12.0-14.0)	12.0 (12.0-13.0)	0.3273 <sup>[m]</sup>
Tiempo desde diagnóstico de cáncer (años)	-----	4.4 (2.5-6.2) <sup>a</sup>	-----
Tiempo desde cirugía (años)	-----	4.4 (2.1-5.4) <sup>b</sup>	-----
Los datos se presentan como mediana (percentiles 25-75 entre paréntesis). <sup>[t]</sup> Prueba t de Student entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama. <sup>[m]</sup> Prueba U de Mann-Whitney entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama. <sup>a</sup> Realizado con 24/27 participantes <sup>b</sup> Realizado con 22/27 participantes			

La tabla 3 representa una comparación en las medidas de composición corporal entre ambos grupos de estudio (representados por sus valores de mediana de los datos, así como

sus percentiles 25 y 75 entre paréntesis). También se registró los valores de significancia entre ambos grupos, con un intervalo de confianza de 95%. Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en la grasa visceral normalizada (G.V.N.).

<b>Tabla 3. Comparación de las medidas de composición corporal entre los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama.</b>			
	<b>Control (n=27)</b>	<b>Sobrevivientes (n=27)</b>	<b>Significancia (p)</b>
Grasa Corporal (%)	33.4 (29.0-39.2)	35.40 (29.8-40.40)	0.2211 <sup>[t]</sup>
Agua (%)	45.6 (42.2-48.4)	44.70 (41.90-47.90)	0.1869 <sup>[t]</sup>
Grasa Visceral	7.0 (6.0-9.0)	8.0 (6.0-10.0)	0.0549 <sup>[t]</sup>
G.V.N.	0.1099 (0.08915-0.1293)	0.1264 (0.1126-0.1378)	<b>0.0155<sup>[t]</sup></b>
Músculo (kg)	39.2 (37.9-41.9)	39.6 (36.2-42.7)	0.3598 <sup>[t]</sup>
Músculo Normalizado	0.6311 (0.5768-0.67)	0.6140 (0.5664-0.6660)	0.2803 <sup>[t]</sup>
Masa Ósea (kg)	2.1 (2.0-2.2)	2.1 (1.9-2.3)	0.1857 <sup>[m]</sup>
Edad Metabólica	45.0 (32.0-50.0)	49.0 (34.0-50.0)	0.4446 <sup>[m]</sup>
Los datos se presentan como mediana (percentiles 25-75 entre paréntesis).			
[t] Prueba t de Student desapareada entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama.			
[m] Prueba U de Mann-Whitney entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama.			

Las figuras 13 y 14 representan ejemplos, del grupo control y sobreviviente respectivamente, de las señales de ECG antes y después del proceso de filtrado realizado, acorde a la metodología, antes de su procesamiento para la obtención de los intervalos R-R y las señales EDR.

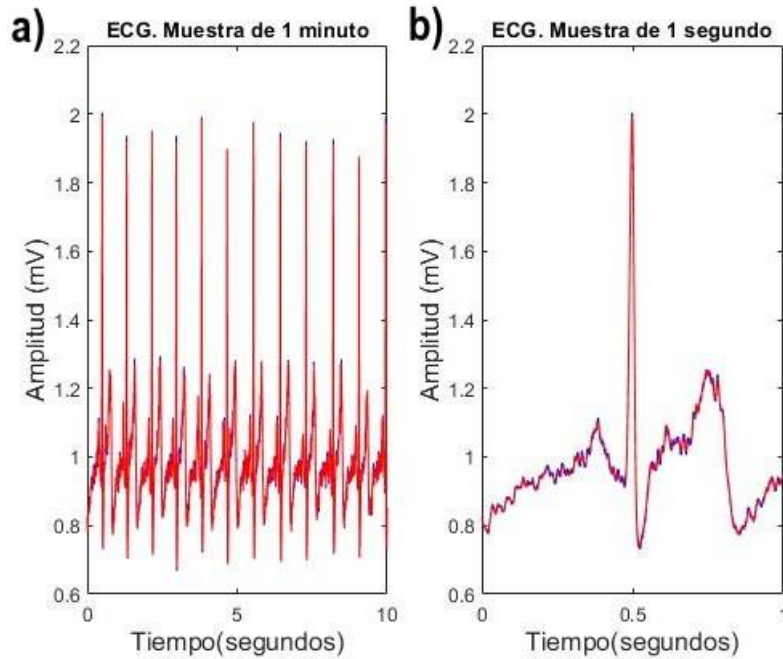


Figura 13. Representación gráfica del ECG representando un minuto completo y 1 segundo de la señal, en las figuras (a) y (b) respectivamente de un registro del grupo control. En las gráficas, la señal mostrada en color azul muestra la señal cruda, previo al procedimiento de filtrado; la señal de color rojo representa la señal filtrada.

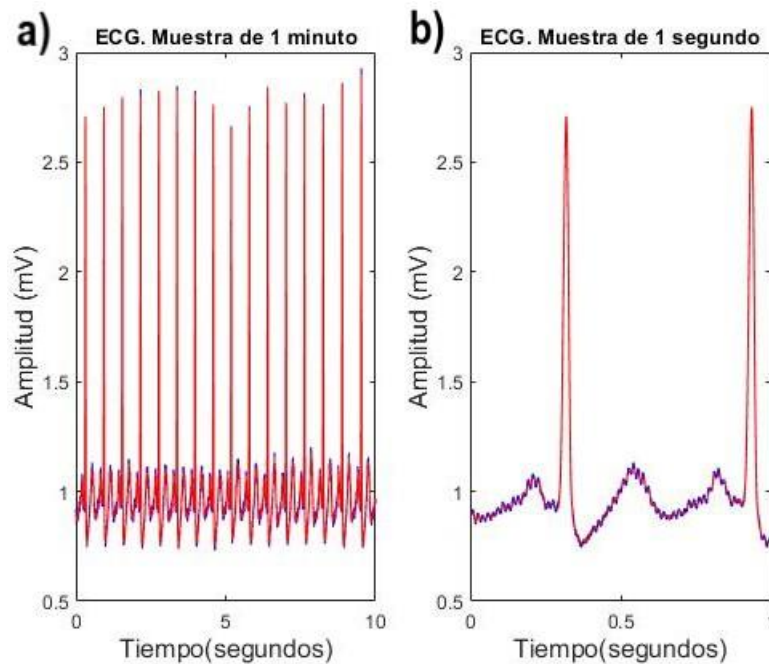


Figura 14. Representación gráfica del ECG representando un minuto completo y 1 segundo de la señal, en las figuras (a) y (b) respectivamente de un registro del grupo sobreviviente. En las gráficas, la señal mostrada en color azul muestra la señal cruda, previo al procedimiento de filtrado; la señal de color rojo representa la señal filtrada.

Las señales de intervalos R-R y EDR fueron obtenidas a través de los programas de MATLAB, derivados de las señales de ECG de la base de datos. Un ejemplo de la obtención de estas señales obtenidas se observa en las figuras 15 y 16 respectivamente.

En la figura 15, debido a que los intervalos todavía no fueron recortados e interpolados, la suma de cada una de esas señales da un total aproximado al tiempo total del registro de ECG, 10 minutos. Sin embargo, observando ambas señales, hay mayor cantidad de intervalos con menor tiempo en cada intervalo R-R en la señal del grupo sobreviviente, mientras que en la de grupo control se observa todo lo contrario.

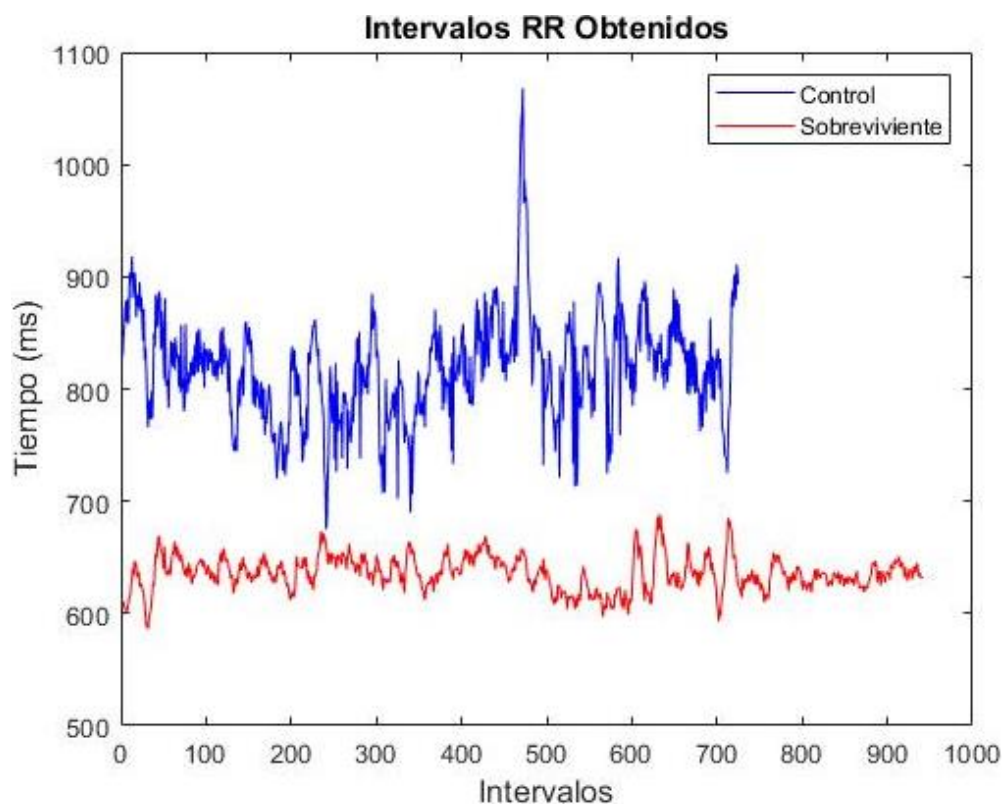


Figura 15. Representación gráfica de intervalos RR obtenidos de ECGs de los grupos control (color azul) y sobreviviente (color rojo) previo al proceso de interpolación.

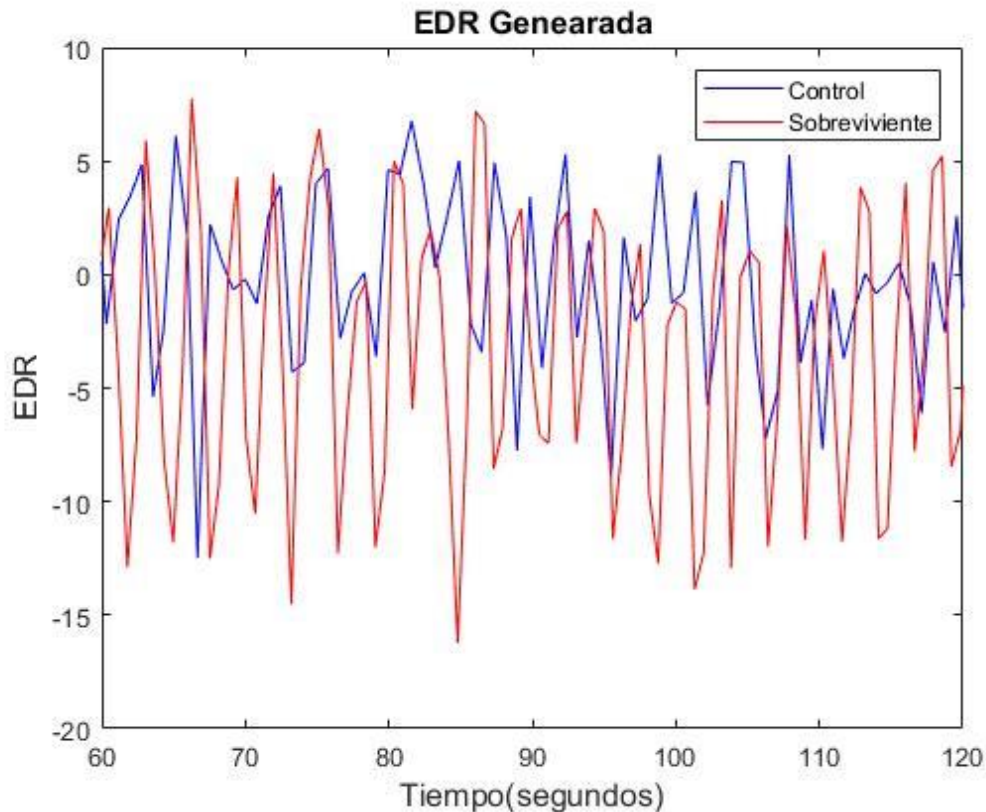


Figura 16. Representación gráfica de un minuto de las señales EDR generadas de ECGs de los grupos control (color azul) y sobreviviente (color rojo) previo al proceso de interpolaci3n.

Posteriormente se elimin3 un segmento al comienzo de las señales de EDR, con el prop3sito de no considerar los artefactos relacionados al programa para la obtenci3n de éstas, al igual que en las señales de intervalos R-R (la porci3n eliminada equivalente al intervalo de tiempo recortado de las respectivas señales de EDR). Al haber sido realizados los cortes correspondientes, se realiz3 la interpolaci3n de ambas señales.

Posterior a eso se observ3 existían porciones al inicio y al final de las señales que mostraran anomalías causadas por la interpolaci3n, y en caso de existir se realizaba la segmentaci3n, tomando en cuenta que si una de las 2 señales (EDR o Intervalos RR) recibían segmentaci3n, la otra tambi3n recibiría una segmentaci3n equivalente al intervalo de tiempo recortado. El resultado final de este procedimiento se ejemplifica en las señales interpoladas obtenidas en las figuras 17-19.



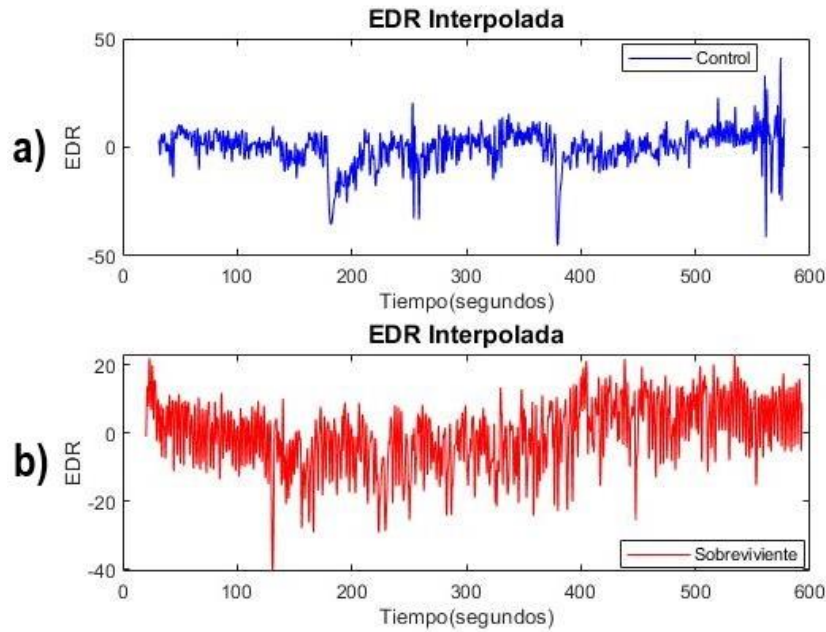


Figura 17. Representaciones gráficas de señales EDR interpoladas. La señal en color azul (superior) es de un registro del grupo control, mientras que las de color rojo (inferior) es de un registro del grupo sobreviviente.

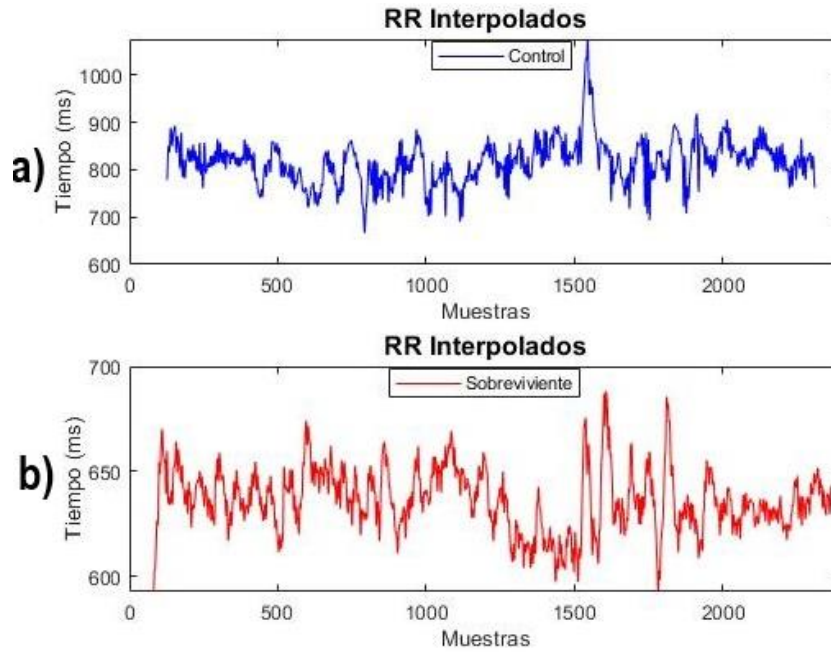


Figura 18. Representaciones gráficas de señales de intervalos RR interpoladas. La señal en color azul (superior) es de un registro del grupo control, mientras que las de color rojo (inferior) es de un registro del grupo sobreviviente.

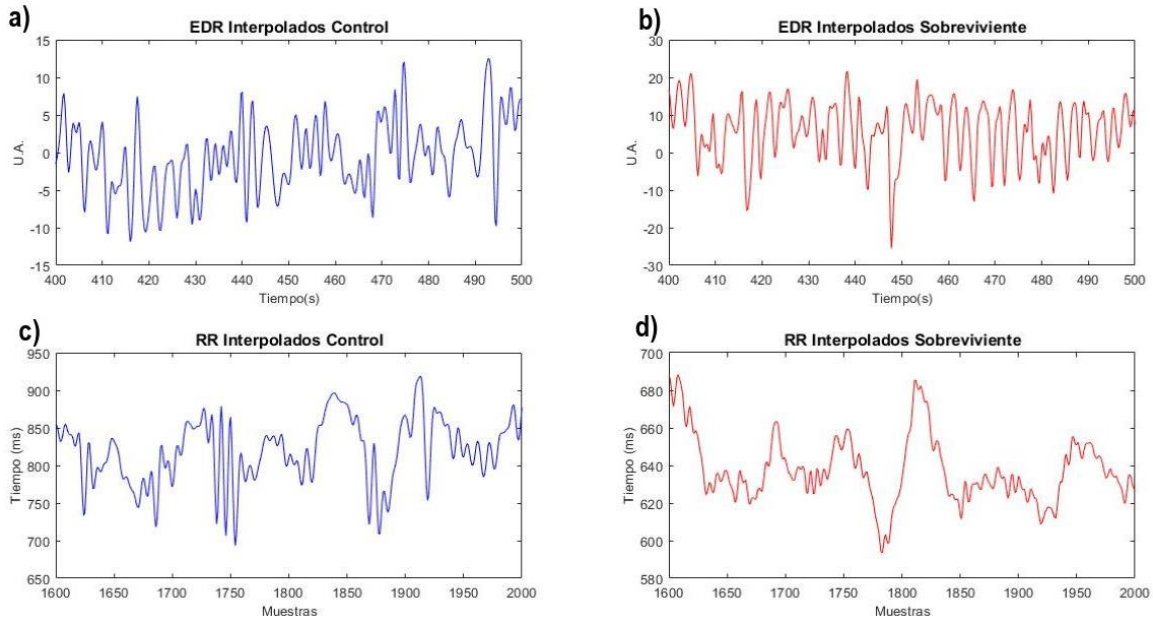


Figura 19. Señales representativas de segmentos EDR (a y b) y RR (c y d) interpolados con un spline de 4 Hz. Las señales (a) y (c) representan un registro del grupo control; y las señales (b) y (d), del grupo sobreviviente. Se observan los segmentos del segundo 400 al 500 del EDR completo, mientras que en las señales RR se muestra su porción equivalente en muestras del registro interpolado (muestra 1600 al 2000). De manera visual se aprecia una mayor actividad respiratoria y una actividad cardíaca con menor tiempo por intervalo RR en el registro del grupo sobreviviente, en comparación con el del grupo control.

El tiempo promedio recortado en las señales, de ambos grupos de estudio, causados por casos relacionados a los 2 párrafos anteriores, y sumando cortes que hayan sido realizados tanto al comienzo como al final de cada señal interpolada, fue de 36.5 segundos. El pico de frecuencia de la banda de alta frecuencia (entre 0.15 a 0.40 Hz,  $HF\ Peak_{EDR}$ ) se obtuvo a través de la banda de frecuencias de la señal EDR interpolada mediante MATLAB, como se ejemplifica en las Figuras 20 y 21. Mediante el uso del software Kubios HRV Standard (82) se obtuvieron parámetros lineales como los valores de intervalo RR promedio, y frecuencia cardíaca promedio.

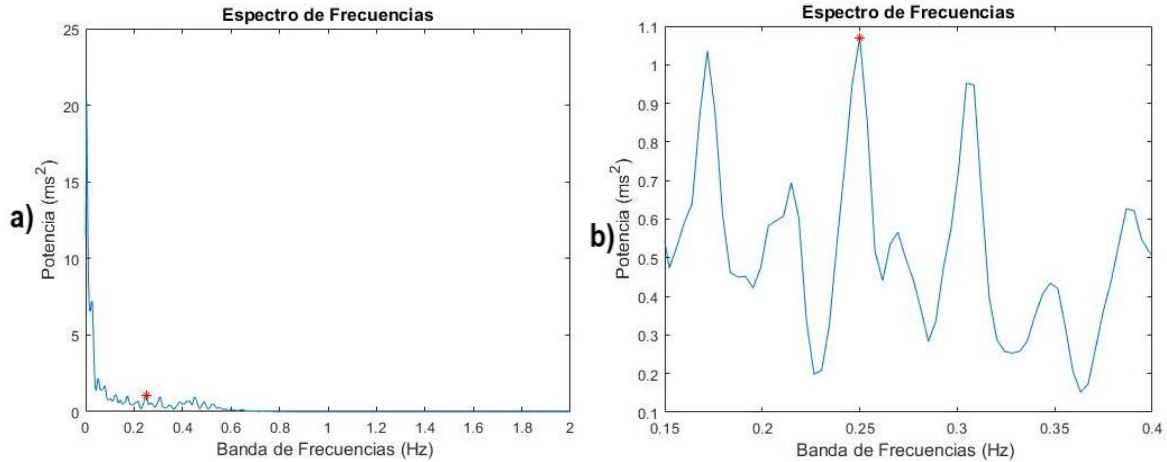


Figura 20. Representación gráfica de espectro de frecuencias de una señal EDR del grupo control, indicando el pico más alto (\*) en la zona de alta frecuencia (HF) de la banda de frecuencias (0.15-0.40 Hz). La gráfica (a) es una muestra completa del mapa de espectro de frecuencias, mientras que la gráfica (b) está enfocada en la zona de alta frecuencia (HF).

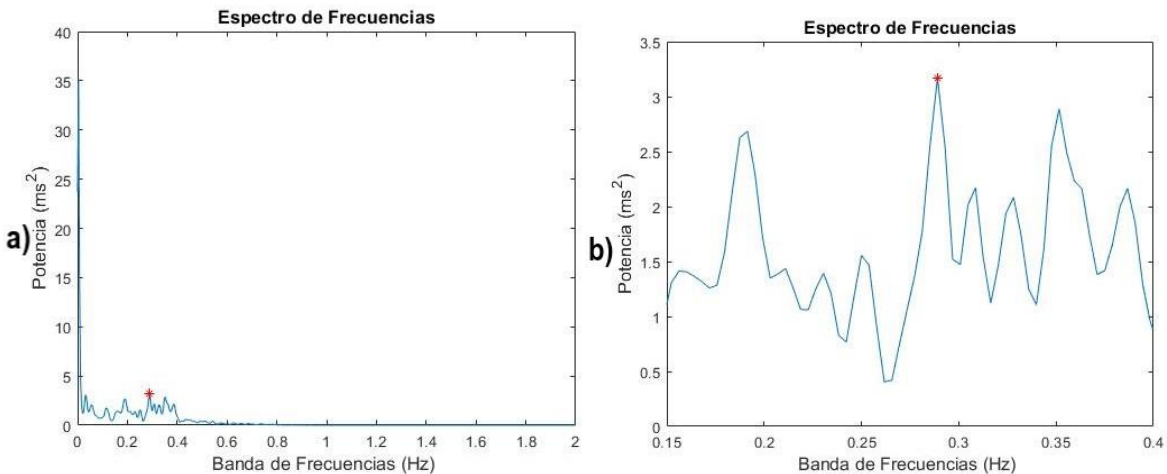


Figura 21. Representación gráfica de espectro de frecuencias de una señal EDR del grupo sobreviviente, indicando el pico más alto (\*) en la zona de alta frecuencia (HF) de la banda de frecuencias (0.15-0.40 Hz). La gráfica (a) es una muestra completa del mapa de espectro de frecuencias, mientras que la gráfica (b) está enfocada en la zona de alta frecuencia (HF).

La tabla 4 representa una comparación de los resultados de parámetros lineales obtenidos entre ambos grupos de estudio (representados por sus valores de mediana de los datos, así como sus percentiles 25 y 75 entre paréntesis): intervalos RR promedio ( $RR_{prom}$ ), frecuencia cardíaca promedio obtenida del análisis de la señal de Intervalos RR interpolada ( $FC_{prom}$ ) y HF Peak<sub>EDR</sub>. Las frecuencias respiratorias están representadas por sus valores en Hz y en Respiraciones por minuto (rpm). También se registró los valores de significancia entre ambos grupos, con un intervalo de confianza de 95%.

La figura 22 muestra los diagramas de caja de la frecuencia cardiaca ( $FC_{prom}$ ), el tiempo promedio de intervalos RR ( $RR_{prom}$ ), el pico de frecuencia alta del EDR ( $HF\ Peak_{EDR}$ ) y la frecuencia respiratoria (FR) de los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama.

Tanto  $HF\ Peak_{EDR}$  como FR tienen valores de significancia iguales debido a que al convertir el valor de  $HF\ Peak_{EDR}$  a rpm la relación es proporcional, ya que en todos los valores de  $HF\ Peak_{EDR}$  se realizó la misma conversión, expresada en la ecuación 8.

$$rpm = 60 (HF\ Peak_{EDR}) \quad (8)$$

<b>Tabla 4. Comparación de resultados lineales analizados en el ECG, entre los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama.</b>			
	<b>Control (n=27)</b>	<b>Sobrevivientes (n=27)</b>	<b>Significancia (<math>p</math>)</b>
$RR_{prom}(ms)$	794.5 (716.1-837)	733.9 (637.1-830.4)	0.0556 <sup>[t]</sup>
$FC_{prom}$ (lpm)	75 (72-84)	82 (72-94)	<b>0.0235<sup>[t]</sup></b>
$HF\ Peak_{EDR}$ (Hz)	0.29 (0.23-0.36)	0.29 (0.22-0.36)	0.4607 <sup>[m]</sup>
FR (rpm)	17 (14-21)	17 (13-22)	
<p>Los datos se presentan como mediana (percentiles 25-75 entre paréntesis).</p> <p><sup>[m]</sup> Prueba U de Mann-Whitney entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama.</p> <p><sup>[t]</sup> Prueba t de Student entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama.</p> <p>lpm: Latidos por minuto.</p> <p>rpm: Respiraciones por minuto.</p>			

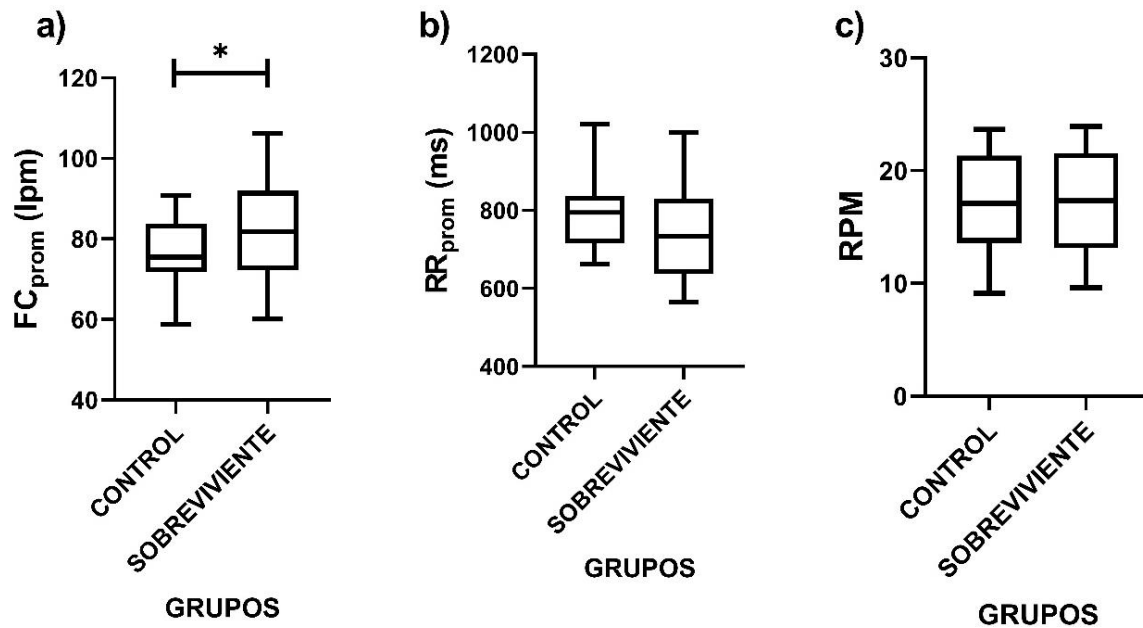


Figura 22. Gráficas de caja en donde se presentan los parámetros lineales entre los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama: a) Frecuencia cardíaca promedio obtenida de los intervalos RR ( $FC_{prom}$ ). b) Tiempo promedio de los intervalos RR ( $RR_{prom}$ ). c) Respiraciones por minuto. El símbolo \* en fig. 17a expresa nivel de significancia dentro del intervalo de confianza establecido.

### 7.1. Resultados obtenidos de métodos de análisis de ACR

La tabla 5 representa una comparación de los resultados de los valores obtenidos de los métodos de acoplamiento cardiorrespiratorio entre ambos grupos de estudio (representados por sus valores de mediana de los datos, así como sus percentiles 25 y 75 entre paréntesis). También se registró los valores de significancia entre ambos grupos, con un intervalo de confianza de 95%.

Los métodos de acoplamiento Cross-SampEn, CondH y RényiMI (con todos los valores de  $\alpha$  representados en la tabla 5) mostraron nivel de significancia dentro del intervalo de confianza, lo cual se puede interpretar en el hecho de que existen diferencias significativas en el acoplamiento cardiorrespiratorio entre los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama.

<b>Tabla 5. Comparación de valores resultantes de métodos de Acoplamiento Cardiorrespiratorio, entre los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama.</b>			
	<b>Control (n=27)</b>	<b>Sobrevivientes (n=27)</b>	<b>Significancia (p)</b>
X-Corr	0.1212 (0.06854-0.1544)	0.1136 (0.07397-0.1804)	0.4252 <sup>[m]</sup>
Cross-SampEn	2.048 (1.988-2.114)	2.154 (2.104-2.181)	<b>&lt;0.0001</b> <sup>[m]</sup>
CondH	3.311 (3.060-3.499)	3.505 (3.202-3.782)	<b>0.0023</b> <sup>[t]</sup>
MI	1.571 (1.339-1.966)	1.388 (1.212-1.853)	0.1950 <sup>[m]</sup>
RényiMI, $\alpha = 2.5$	4.464 (4.102-4.872)	3.798 (2.925-4.196)	<b>&lt;0.0001</b> <sup>[t]</sup>
RényiMI, $\alpha = 3$	5.608 (5.012-6.055)	4.787 (3.790-5.145)	<b>&lt;0.0001</b> <sup>[t]</sup>
RényiMI, $\alpha = 4$	6.934 (6.138-7.559)	6.012 (4.970-6.515)	<b>0.0002</b> <sup>[t]</sup>
RényiMI, $\alpha = 5$	7.659 (6.868-8.405)	6.711 (5.780-7.379)	<b>0.0003</b> <sup>[m]</sup>
Los datos se presentan como mediana (percentiles 25-75 entre paréntesis).			
<sup>[m]</sup> Prueba U de Mann-Whitney entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama.			
<sup>[t]</sup> Prueba t de Student entre grupos de control y sobrevivientes de cáncer de mama.			

## **7.2. Resultados de análisis de correlación de Spearman en grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama**

Las tablas 6 y 7 representan los resultados matemáticos de análisis de correlación de Spearman entre datos clínicos (peso, grasa visceral, Índice de Masa Corporal, Edad, Masa Muscular, agregando también los valores de grasa visceral y masa muscular normalizados con relación al peso total respectivo) y los intervalos lineales y no lineales resultantes, en ambos grupos, representados por sus valores de correlación y de significancia (con intervalo de confianza de 95%). Los valores de significancia resaltados en ambas tablas indican una significancia, entre el dato clínico y su intervalo analizado correspondiente, dentro del intervalo de confianza.

**Tabla 6. Correlaciones de Spearman entre datos clínicos e índices lineales y no lineales en grupo control.**

	Peso	IMC	Edad	Grasa Visceral	Grasa Visceral Normalizada	Masa Muscular	Masa Muscular Normalizada
HF Peak <sub>EDR</sub>	0.2022 (0.3119)	0.2287 (0.2511)	-0.2159 (0.2794)	0.1012 (0.6153)	-0.03365 (0.8677)	0.1541 (0.4428)	-0.1765 (0.3786)
FR	0.2125 (0.2872)	0.2346 (0.2389)	-0.2206 (0.2688)	0.1140 (0.5713)	-0.03205 (0.8739)	0.1481 (0.4611)	-0.1917 (0.3382)
FC <sub>prom</sub>	0.5354 <b>(0.0040)</b>	0.2802 (0.1568)	-0.2674 (0.1776)	0.1824 (0.3624)	-0.1018 (0.6133)	0.5914 <b>(0.0012)</b>	-0.3349 (0.0877)
RR <sub>prom</sub>	-0.5212 <b>(0.0053)</b>	-0.2519 (0.2050)	0.2742 (0.1664)	-0.1531 (0.4459)	0.1280 (0.5247)	-0.5848 <b>(0.0014)</b>	0.3194 (0.1044)
X-Corr	0.02778 (0.8906)	0.3614 (0.0640)	-0.08847 (0.6608)	0.1487 (0.4591)	0.1340 (0.5050)	-0.08951 (0.6571)	-0.07968 (0.6928)
Cross-SampEn	0.2207 (0.2686)	0.3376 (0.0850)	-0.1424 (0.4787)	0.1512 (0.4516)	0.03573 (0.8596)	0.3070 (0.1193)	-0.1511 (0.4518)
CondH	0.1365 (0.4973)	0.1630 (0.4166)	0.1522 (0.4487)	0.2055 (0.3037)	0.1707 (0.3946)	0.01925 (0.9241)	-0.2183 (0.2740)
MI	-0.3587 (0.0661)	-0.3217 (0.1017)	0.2467 (0.2147)	-0.2046 (0.3060)	-0.1347 (0.5031)	-0.04093 (0.8394)	0.3697 (0.0577)
RényiMI $\alpha = 2.5$	-0.08915 (0.6584)	-0.2088 (0.2960)	0.2835 (0.1519)	0.0149 (0.9412)	0.09435 (0.6397)	0.01161 (0.9542)	0.1014 (0.6149)
RényiMI $\alpha = 3$	-0.002137 (0.9916)	-0.1099 (0.5853)	0.2002 (0.3167)	0.05495 (0.7854)	0.1139 (0.5716)	0.03391 (0.8667)	0.02473 (0.9026)
RényiMI $\alpha = 4$	0.02809 (0.8894)	-0.05556 (0.7831)	0.2213 (0.2672)	0.1071 (0.5949)	0.1771 (0.3769)	0 (>0.9999)	-0.01404 (0.9446)
RényiMI $\alpha = 5$	0.02442 (0.9038)	-0.05433 (0.7878)	0.2005 (0.3159)	0.1018 (0.6133)	0.1734 (0.3870)	-0.01222 (0.9518)	-0.01404 (0.9446)

En negritas se resaltan los resultados que presentaron una correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 7. Correlaciones de Spearman entre datos clínicos e índices lineales y no lineales en grupo sobrevivientes de cáncer de mama.**

	Peso	IMC	Edad	Grasa Visceral	Grasa Visceral Normalizada	Masa Muscular	Masa Muscular Normalizada
HF Peak <sub>EDR</sub>	0.2679 (0.1767)	0.3421 (0.0807)	0.3421 (0.4630)	0.4679 (0.0138)	0.4955 <b>(0.0086)</b>	0.1519 (0.4495)	-0.3635 (0.0623)
FR	0.2434 (0.2213)	0.3429 (0.0799)	0.3429 (0.3702)	0.4694 <b>(0.0135)</b>	0.5414 <b>(0.0035)</b>	0.1091 (0.5880)	-0.3601 (0.0650)
FC <sub>prom</sub>	0.1256 (0.5325)	0.1378 (0.4930)	0.1378 (0.3988)	0.2540 (0.2011)	0.3701 (0.0574)	0.1736 (0.3864)	-0.04339 (0.8298)
RR <sub>prom</sub>	-0.1074 (0.5937)	-0.1081 (0.5916)	-0.1081 (0.5290)	-0.2024 (0.3113)	-0.3101 (0.1154)	-0.1765 (0.3785)	0.006716 (0.9735)
X-Corr	0.3376 (0.0850)	0.3120 (0.1132)	0.3120 (0.5887)	0.1969 (0.3250)	-0.0641 (0.7507)	0.3102 (0.1153)	-0.2589 (0.1923)
Cross-SampEn	0.2882 (0.1450)	0.1545 (0.4418)	0.1545 (0.4480)	0.0989 (0.6236)	-0.2015 (0.3136)	0.2690 (0.1748)	-0.2448 (0.2184)
CondH	-0.07875 (0.6962)	-0.05922 (0.7692)	-0.05922 <b>(0.0303)</b>	0.1208 (0.5482)	0.3706 (0.0571)	-0.1081 (0.5915)	0.05983 (0.7669)
MI	-0.04151 (0.8371)	-0.08852 (0.6606)	-0.08852 (0.1973)	-0.1823 (0.3627)	-0.3266 (0.0964)	-0.0684 (0.7346)	-0.01221 (0.9518)
RényiMI $\alpha = 2.5$	-0.1410 (0.4829)	-0.1728 (0.3888)	-0.1728 (0.0743)	-0.3072 (0.1191)	-0.4634 <b>(0.0149)</b>	-0.09099 (0.6517)	0.1435 (0.4753)
RényiMI $\alpha = 3$	-0.1050 (0.6022)	-0.1630 (0.4166)	-0.1630 (0.0979)	-0.3060 (0.1206)	-0.4829 <b>(0.0107)</b>	-0.03573 (0.8596)	0.1593 (0.4273)
RényiMI $\alpha = 4$	-0.0757 (0.7074)	-0.1545 (0.4418)	-0.1545 <b>(0.0494)</b>	-0.3038 (0.1234)	-0.5281 <b>(0.0046)</b>	0.009466 (0.9626)	0.1471 (0.4640)
RényiMI $\alpha = 5$	-0.07692 (0.7029)	-0.1435 (0.4753)	-0.1435 (0.0762)	-0.2859 (0.1483)	-0.4878 <b>(0.0099)</b>	0.0003053 (0.9988)	0.1447 (0.4715)

En negritas se resaltan los resultados que presentaron una correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

De los resultados obtenidos de los análisis de correlación de Spearman, los datos clínicos donde existieron varias correlaciones con significancia dentro del intervalo de confianza fueron la grasa visceral normalizada (representada en las figuras 23-25) y la edad.



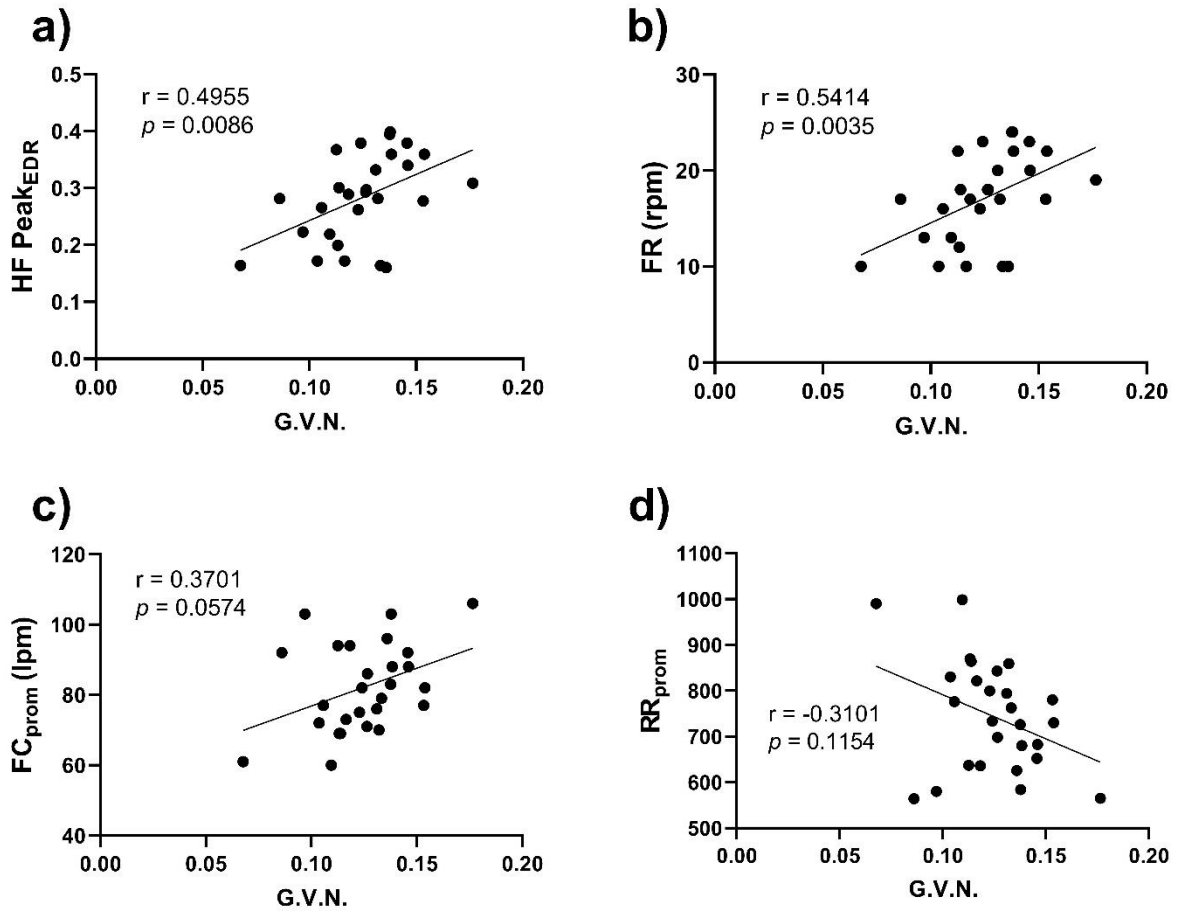


Figura 23. Representación gráfica de los resultados de análisis de correlación de Spearman de los datos de grasa visceral normalizada (G.V.N.) y los resultados obtenidos de los parámetros lineales obtenidos del grupo de sobrevivientes de cáncer de mama: a) G.V.N. y HF Peak<sub>EDR</sub>, b) G.V.N. y FR, c) G.V.N. y FC<sub>prom</sub>, d) G.V.N. y RR<sub>prom</sub>. Dentro de cada gráfica también se expresa la recta de regresión lineal, los valores de correlación de Spearman (r) y su respectiva significancia (p).

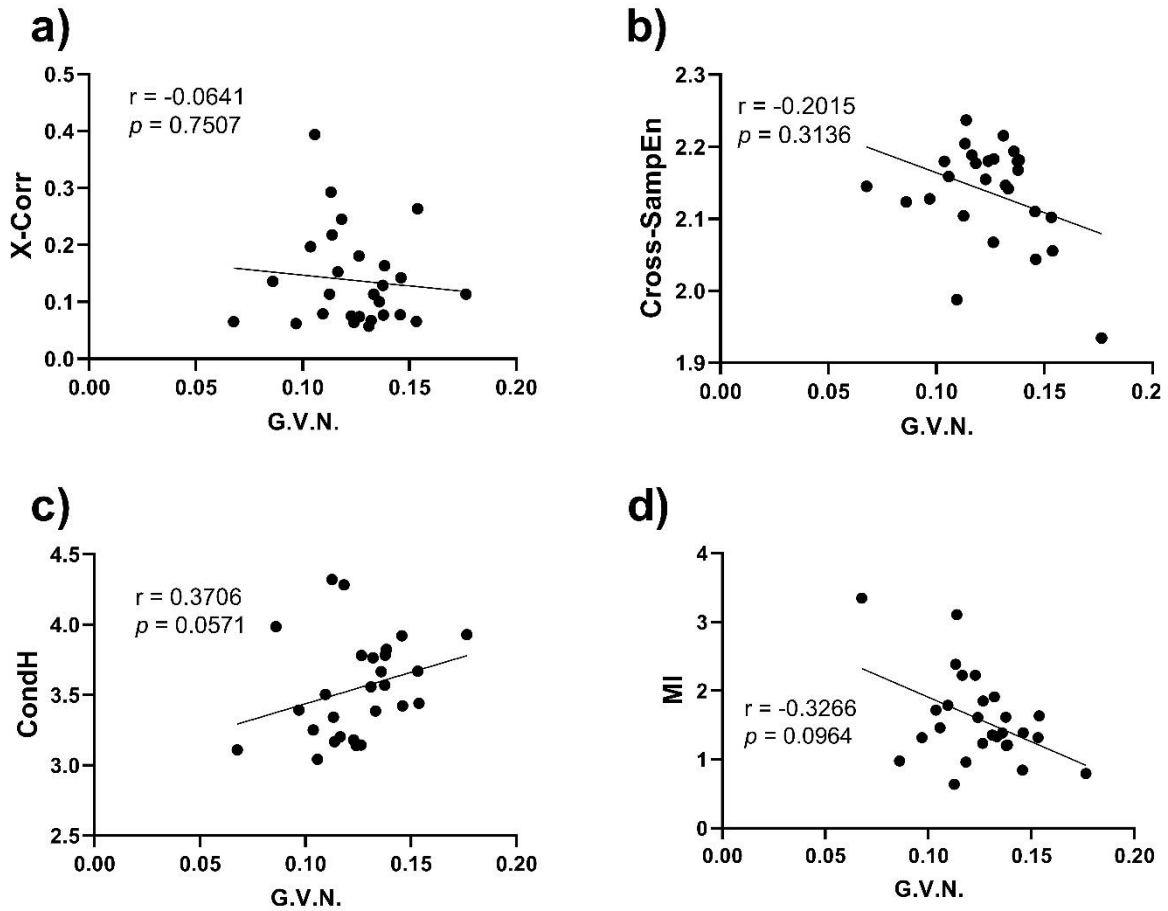


Figura 24. Representación gráfica de los resultados de análisis de correlación de Spearman de los datos de grasa visceral normalizada (G.V.N.) y los resultados obtenidos de los métodos de análisis de acoplamiento cardiorrespiratorio del grupo de sobrevivientes de cáncer de mama.: a) G.V.N. y X-Corr, b) G.V.N. y Cross-SampEn, c) G.V.N. y CondH, d) G.V.N. y MI. Dentro de cada gráfica también se expresa la recta de regresión lineal, los valores de correlación de Spearman ( $r$ ) y su respectiva significancia ( $p$ ).

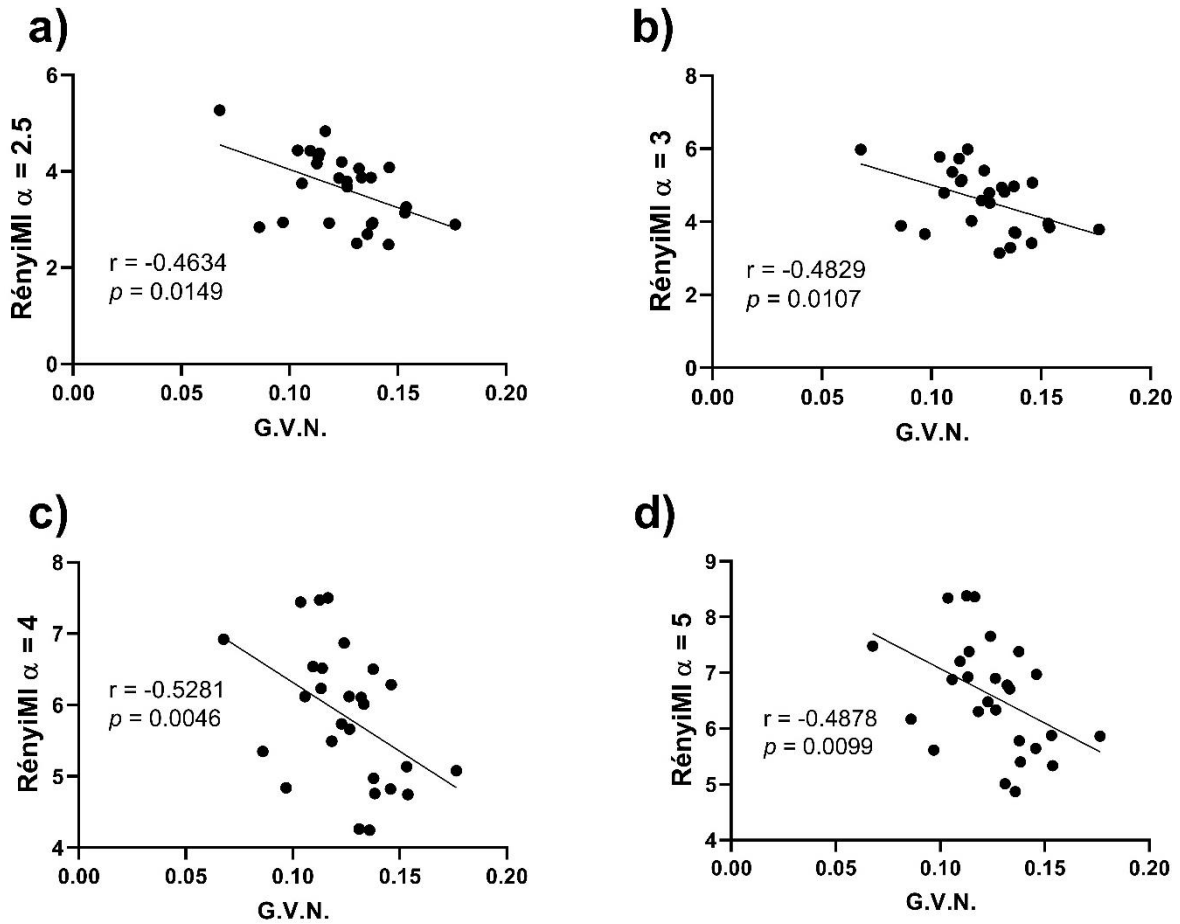


Figura 25. Representación gráfica de los resultados de análisis de correlación de Spearman de los datos de grasa visceral normalizada (G.V.N.) y los resultados obtenidos de los métodos de análisis de acoplamiento cardiorrespiratorio del grupo de sobrevivientes de cáncer de mama: a) G.V.N. y RényiMI ( $\alpha = 2.5$ ), b) G.V.N. y RényiMI ( $\alpha = 3$ ), c) G.V.N. y RényiMI ( $\alpha = 4$ ), d) G.V.N. y RényiMI ( $\alpha = 5$ ). Dentro de cada gráfica también se expresa la recta de regresión lineal, los valores de correlación de Spearman ( $r$ ) y su respectiva significancia ( $p$ ).

## 8. Discusión de resultados

Los resultados obtenidos de esta investigación fueron analizados conforme a lo establecido en los objetivos planteados. Se comparó el análisis del acoplamiento cardiorrespiratorio a través de diversos métodos lineales y no lineales, entre los grupos control y sobrevivientes de cáncer de mama; y posterior a eso, se realizó un análisis de correlación entre los resultados obtenidos de cada uno de los métodos para analizar el acoplamiento cardiorrespiratorio y los datos clínicos obtenidos de cada uno de los participantes de esta investigación. En la observación de los intervalos R-R analizados en Kubios HRV Standard y el análisis en MATLAB para la obtención de  $HF\ Peak_{EDR}$ , los parámetros de  $FC_{prom}$  mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Mediante la observación de una mayor cantidad de intervalos con menor tiempo en cada intervalo R-R en las señales del grupo sobreviviente, mientras que en la de grupo control se observa todo lo contrario, indicaría que existe una mayor actividad cardíaca en reposo, en un registro del grupo sobreviviente en comparación con uno del grupo control. Esto se puede complementar con el hecho de que, al realizar un análisis de VFC realizados a todas las señales de intervalos R-R mediante el software Kubios HRV Standard, posterior al proceso de interpolación, la FC de las señales ejemplo en las figuras 13 y 14 mostraron valores de 74 y 94 lpm en la señal del grupo control y sobreviviente, respectivamente.

Una mayor FC y menor  $RR_{prom}$  en estado de reposo en los registros del grupo sobreviviente, a comparación del grupo control, indicaría posibles desordenes en la actividad cardiovascular (inclusive el riesgo de taquicardia), reflejado por una abstinencia o falla de comunicación del sistema nervioso parasimpático y un aumento del sistema nervioso simpático. Esto puede estar relacionado a múltiples factores como: tipo de tratamiento oncológico, síntomas relacionados con el cáncer durante la fase de supervivencia (dolor, fatiga, ansiedad, etc.) y la presencia de comorbilidades (39).

### 8.1. Comparación del ACR en los diferentes métodos

Como se mencionó en la literatura observada, así como en la metodología de esta investigación, si los valores resultantes de los análisis por los métodos de X-Corr, CondH, MI y RényiMI son cercanos a 0 entonces es indicativo de un menor acoplamiento entre 2 series de tiempo (en este caso, entre la señal EDR y el intervalo R-R). En el caso del método Cross-SampEn, el resultado es inverso (un valor de acoplamiento alejado de 0 es igual a un menor acoplamiento entre 2 series de tiempo).

Respecto al párrafo anterior, los resultados detallados en la tabla 5 muestran que, entre los métodos utilizados para cuantificar el ACR en esta investigación, los métodos de Cross-SampEn, CondH, y RényiMI (con valores de  $\alpha$  igual a 2.5, 3, 4 y 5), fueron los que presentaron mayores diferencias significativas ( $p < 0.0025$ ), es decir, que existe una diferencia significativa del acoplamiento cardiorrespiratorio entre los grupos de sobrevivientes de cáncer de mama y el grupo control. Curiosamente, el método X-Corr, a pesar de mostrar valores de acoplamiento cercanos a 0 en ambos grupos de estudio, no mostró diferencias significativas entre los grupos.

En investigaciones anteriores, como ejemplo la de Duarte et al., se observó que métodos no lineales como Cross-SampEn y CondH fueron de los que tuvieron valores más bajos de ( $p$ ) (y por consiguiente, dentro del intervalo de confianza), entre los grupos control y LPS administrado en ratas de su investigación, en comparación con los métodos de acoplamiento MI y RényiMI (44).

Otra investigación que sustenta la efectividad de métodos no lineales para el análisis de acoplamiento con implicaciones fisiológicas es la de Zhao et al., mediante la exploración de los cambios en la complejidad de los intervalos RR e intervalos respiratorios, así como el acoplamiento cardiorrespiratorio junto con los aumentos del nivel de depresión; mediante la aplicación de los métodos de entropía y entropía cruzada, cuyos resultados arrojaron que en pacientes con depresión o trastorno bipolar con episodio depresivo, los valores del acoplamiento cardiorrespiratorio entre la frecuencia cardíaca y la respiración, reflejados por Cross-SampEn y la entropía de medida difusa cruzada (CFMEn), están estrechamente asociados con la gravedad de la depresión (83).

Los resultados de los métodos no lineales (Cross-SampEn, CondH y RényiMI) del análisis de ACR también indicarían cambios pronunciados en la modulación autonómica, actividad originada del SNA, cardíaca y respiratoria en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, sus valores cercanos a 0 en los métodos CondH y RényiMI, y alejado a 0 en el caso de Cross-SampEn, justifican el desacoplamiento cardiorrespiratorio y una posible alteración en el nervio vago y la actividad simpática y parasimpática del SNA, ocasionando una disfunción en la actividad regulatoria cardíaca. La alteración del SNA puede deberse a varios factores como el tipo de tratamiento del cáncer y la presencia de comorbilidades y síntomas físicos y emocionales relacionados con el cáncer (63,84). Inclusive, mediante el uso de parámetros lineales, como la VFC y el tiempo promedio entre intervalos RR (valores significativamente

menores al promedio de una persona sana, pueden ser evidencia de riesgos cardiovasculares) (84).

Agregando un detalle en el método RényiMI, la presente investigación demuestra resultados de su uso igual de favorables que Cross-SampEn y CondH. En este caso pueden existir posibles aproximaciones del porqué mostró dichos resultados, por ejemplo:

- Complejidad de los parámetros analizados (intervalos R-R y EDR).
- Dependencia con el valor de divergencia entre las distribuciones de probabilidad ( $\alpha$ ).
- Dependencia con el tamaño de muestreo de la base de datos.

Posiblemente, mediante la realización de futuros trabajos de análisis de acoplamiento con este método, se pueda dar un mejor planteamiento acerca de en qué condiciones se origina una mayor efectividad del uso de éste y otros métodos no lineales para el análisis en datos diversos parámetros fisiológicos o casos clínicos.

## **8.2. Asociaciones entre la correlación de los datos clínicos y parámetros de los métodos de ACR**

En relación con los análisis de correlación realizados entre los resultados obtenidos de los métodos de análisis de acoplamiento cardiorrespiratorio más otros parámetros lineales obtenidos ( $FC_{prom}$ ,  $HF_{EDR}$  y  $RR_{prom}$ ), y los datos clínicos del grupo de sobrevivientes de cáncer de mama, existió mayores correlaciones significativas entre la grasa visceral normalizada y los siguientes parámetros lineales y no lineales obtenidos: FR,  $HF_{EDR}$  y RényiMI (con valores de  $\alpha$  analizados en la tabla 5).

Para saber la fuerza de la correlación de Spearman ( $r$ ), el valor debe estar lo más alejado del valor de 0, siendo -1 y 1 los límites mínimo y máximo, respectivamente, a los que puede alcanzar dicho valor. También se puede conocer la dirección de la correlación: Si el valor de  $r$  es positivo, entonces la correlación entre 2 parámetros es positiva; en caso contrario, es decir, si el valor  $r$  es negativo, esto indica que la correlación existente es negativa.

Con lo mencionado en el párrafo anterior, los resultados relevantes obtenidos del análisis de correlación de Spearman se interpretarían de la siguiente manera:

- 1) Mayor valor de grasa visceral normalizada se asocia con un incremento en la frecuencia respiratoria.

Esta correlación positiva tendría sentido, considerando que un aumento de grasa visceral, en comparación con el peso total de una sobreviviente de cáncer de mama, podría estar relacionado con factores como la presencia de inflamación en grasa alrededor de los órganos internos (85), no necesariamente involucrado con la obesidad; la inflamación estaría relacionada a la respuesta inmunitaria ocasionada a los efectos fisiológicos ocasionados por el tratamiento contra el cáncer llevado a cabo en una paciente (86–88). Además, el aumento de grasa visceral alrededor de órganos internos generaría un mayor esfuerzo en el proceso de respiración, ocasionando así, un mayor número de ciclos de inhalación y exhalación al promedio de una persona sana (89–91).

- 2) Mayor valor de grasa visceral normalizada se asocia con menor acoplamiento por el método de RényiMI (o viceversa).

Éste sería un claro caso de correlación negativa. Este punto se justificaría en contexto con la interpretación de los resultados de los métodos de acoplamiento (sección 8.1), lo cual indicaría un mayor nivel de DCR. Los valores de  $r$  de los resultados resaltados, al inicio de esta sección, son moderadamente altos, lo cual indica una relación creciente, medianamente monótona. Los puntos anteriores se enfatizan con el resultado de significancia ( $p$ ) obtenidos junto a los valores de correlación de Spearman, y también, en conjunto, con la literatura observada.

La grasa visceral representa un compartimento complejo formado por adipocitos, preadipocitos, células estromales, células vasculares, macrófagos, células T y neutrófilos. Investigaciones han revelado la implicación de la grasa visceral en trastornos inflamatorios crónicos y metabólicos (92).

Enfocado a neumopatías, el involucramiento de la grasa visceral se ha evidenciado en trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mediante la observación de aumento de la grasa visceral contribuyendo a un aumento de la IL-6 (Interleucina-6) plasmática, un biomarcador de inflamación sistémica y disfunción metabólica relacionada con la obesidad, y una asociación de éste en vías inflamatorias asociadas con personas mayores de edad con cuadro de EPOC así como un estilo de vida de menor calidad (93,94). Otro ejemplo sería en el asma, relacionando el área de grasa visceral de un organismo humano con características clínicas e inflamatorias de esta neumopatía (95).

La grasa visceral puede correlacionarse con otras patologías como lo son el síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, disfunción ventricular izquierda e hiperlipidemia (96); incluso una patología reciente como COVID-19 ha mostrado correlación con elevados niveles de grasa visceral, indicando una peor gravedad de la patología en los pacientes (97,98). La grasa visceral asociada en neoplasias también ha sido evidenciada. En 2019, una investigación evidenció la relación entre la grasa visceral, en pacientes y sobrevivientes de cáncer, con la proteína C reactiva (PCR), liberada por el hígado como parte de la respuesta inflamatoria aguda y funcionando como mecanismo protector en momentos de lesión o estrés (99).

También se ha evidenciado la presencia de grasa visceral en sobrevivientes de cáncer cuyo tratamiento involucró la radioterapia. Un estudio en sobrevivientes de leucemia que llevaron tratamiento de radioterapia craneal asocia una acumulación excesiva de grasa abdominal, en particular grasa visceral, y un riesgo metabólico elevado (100). En enfoque relacionado al cáncer de mama, un estudio indicó que, aparte del tejido adiposo visceral superior (aVAT), la baja calidad de la grasa visceral también se puede asociar con un mayor nivel de insulina en sangre y un aumento de la resistencia a la insulina; los efectos de la calidad de la grasa visceral sobre el metabolismo de esta hormona se han investigado en relación con las enfermedades cardiovasculares (88).

Además de la relación entre la grasa visceral y la respuesta inflamatoria, el aumento de la grasa visceral también puede estar asociado con la disfunción del SNA a través de la hipoactividad del sistema nervioso parasimpático y/o la hiperactividad del sistema nervioso simpático (ambos son inducidos espontáneamente, independientes) (101). La baja actividad parasimpática puede conducir a altos niveles de inflamación debido a la interrupción de las vías antiinflamatorias colinérgicas responsable de la liberación de acetilcolina, el principal neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático e inhibidor de la producción de citoquinas proinflamatorias (102). Como se establece en el marco teórico, la disfunción de la actividad parasimpática implica una pérdida del control autónomo normal del sistema cardiovascular, manifestado por valores bajos de VFC y ACR.

Un último punto a resaltar de la literatura observada de la grasa visceral es el hecho de que tiene un mejor enfoque para la exploración de patologías asociadas con riesgos de cardiopatías y neumopatías, en comparación con el IMC, la grasa subcutánea o la masa corporal en general (95,98,100).



Dadas las evidencias sobre la relación de la grasa visceral en procesos patológicos (en especial las neoplasias), así como la implicación de inflamación en trastornos crónicos, la investigación realizada enfatizaría la relación de procesos inflamatorios (edemas) con la presencia de mayor grasa visceral en una sobreviviente de cáncer de mama causando un desacoplamiento cardiorrespiratorio. Esto podría conllevar a complicaciones médicas a largo plazo si no es tratado a tiempo, especialmente considerando que todo el organismo de una sobreviviente de cáncer de mama podría haber sido afectado a consecuencia del proceso de tratamiento contra el cáncer.

### **8.3. Limitaciones**

Se deben tomar a consideración las limitaciones en el procesamiento de las señales previo a los análisis de acoplamiento cardiorrespiratorio.

Una de las limitaciones fue el número total de registros de ECG de las participantes que no fueron excluidas para los análisis de la investigación. A pesar de que los resultados obtenidos fueron favorables al planteamiento de la hipótesis y los objetivos de la investigación, un mayor número de registros podría incrementar la correlación existente entre datos clínicos como la grasa visceral normalizada con el desacoplamiento en la actividad cardiorrespiratoria que sobrevivientes de cáncer de mama pudieran sufrir en el transcurso del tiempo.

La siguiente limitación es el hecho de que se debe tomar en cuenta que EDR es una señal respiratoria estimada del registro de un ECG, tiene una correlación con los métodos conocidos para registros de respiración (como un cinturón con transductor respiratorio o un espirómetro), aunque se debe considerar que alteraciones que se reflejan solo en los cambios del volumen corriente, como las apneas obstructivas, no siempre se detecten con EDR (49), lo cual causa que esas alteraciones no se observen pero podrían ser factor para evidenciar mayor desacoplamiento cardiorrespiratorio.

Otra limitación que existió fue la ausencia de ciertos datos en la base de datos, que no fueron recolectados en la realización de los registros, por ejemplo:

- Fecha de declaración de remisión de la paciente del grupo sobreviviente de cáncer de mama.
- Información adicional de métodos de tratamiento contra el cáncer de mama aplicados a cada paciente del grupo sobreviviente de cáncer de mama.

Un último punto para detallar son los algoritmos utilizados. Para la determinación de intervalos R-R y la generación de señales EDR, no se tomó todo el registro de cada señal. Retomando lo mencionado en la metodología y los resultados obtenidos, hubo un recorte final promedio poco mayor a una vigésima parte del tiempo total de cada registro (10 minutos) con la finalidad de eliminar posible ruido generado en la generación de las señales EDR o durante el proceso de interpolación. Las posibilidades de que esto haya afectado en el análisis de acoplamiento pudieran ser bajas debido al propósito de esos cortes, no obstante, hay que tomar en cuenta la importancia que tiene el más mínimo dato, por lo cual se podría considerar, para trabajos a futuro, la exploración de métodos o programas para procesamiento de señales.

Y en cuanto a los algoritmos de los métodos para la detección de acoplamientos, éstos fueron seleccionados por su robustez y validez para diferenciar entre series de tiempo; sin embargo, existen otros métodos novedosos que podrían complementar los resultados obtenidos. Un ejemplo de éstos puede ser un método de análisis simbólico conjunto para cuantificar el ACR entre las series de tiempo R-R y señales respiratorias.

## 9. Conclusiones

El ACR en un grupo de mujeres sobreviviente de cáncer de mama se observó disminuido en comparación con un grupo control de mujeres sanas. Este hallazgo sugiere que podrían existir desajustes autonómicos que afectan la dinámica cardiorrespiratoria en las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama, por lo que el análisis de ACR podría ser considerado como un marcador del estado de salud en este tipo de pacientes en el área de oncología. Es importante mencionar que dicha disminución del ACR se podría deber a un proceso de inflamación sistémica en las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama, y al cual podría contribuir en su génesis el aumento de la grasa visceral.

Al analizar los parámetros obtenidos de ACR se encontró que los métodos no lineales (como Cross-SampEn, CondH y RényiMI) parecen aportar información adicional para sobre el ACR que el análisis lineal de correlación cruzada, por lo que podrían ser considerados como métodos prometedores para cuantificar el ACR en procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Las asociaciones negativas encontradas entre la grasa visceral y el ACR en las sobrevivientes de cáncer de mama sugieren que ambas variables se encuentran correlacionadas. Es decir, se especula que la manifestación de una mayor cantidad de grasa visceral podría favorecer a la disminución del ACR en las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama. Adicionalmente, la grasa visceral normalizada puede ser usada como signo de diagnóstico de anomalías en la actividad cardíaca y respiratoria, lo cual puede derivar en procesos de tratamiento post-remisión, incluyendo la actividad física y posibles intervenciones farmacéuticas (antiinflamatorios y neuroestimulantes por ejemplo), (103), con la finalidad de eliminar presencia de tejido adiposo visceral en exceso, lo cual podría indicar una regulación en la actividad respiratoria y cardiovascular en una sobreviviente de cáncer de mama.

## **10. Implicaciones éticas**

No hubo riesgos inherentes a la investigación para los sujetos de prueba ni para el personal involucrado.

La adquisición de los datos se ha basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos contenidos en la DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL del 2008.

Los datos fueron recolectados de manera anónima de tal manera que no podrán vincularse con el nombre de los pacientes.

El consentimiento informado fue obtenido con anterioridad y la investigación cuenta con aprobación del comité de bioética del IMSS con el número de referencia 160502250903/EDU/126. Se explicó claramente cada parte del documento y se resolvió dudas si es necesario con el fin de que el sujeto de prueba estuviera plenamente informado de las implicaciones de participar en el estudio. Las participantes aceptaron que sus datos (señales fisiológicas) fueran utilizadas en futuras investigaciones para aumentar el conocimiento en torno al tema.

Los potenciales participantes para el grupo fueron seleccionados acudiendo a su centro de consulta. Se les invitó a participar en el estudio y en caso de que la persona esté interesada, se procedió a revisar que cumpliera con los requisitos para el grupo sobreviviente o el grupo control según sea el caso

Se les explicó a las participantes que el propósito principal de esta investigación médica es generar nuevos conocimientos y comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos).

En todo momento durante la presente investigación se resguardó la intimidad de la persona y la confidencialidad de su información personal.

## **11. Presupuesto y financiamiento**

Debido a que la realización de este proyecto dependió únicamente de la posesión de la base de datos y las licencias de los softwares MATLAB y GraphPad Prism para el procesamiento de los datos; ningún financiamiento externo fue empleado para su realización.

## **12. Trabajo a futuro**

Dados los resultados mostrados en esta investigación y las limitaciones que tuvo; esta investigación podría ampliarse al realizar los siguientes trabajos de investigación:

- 1) Análisis del ACR en otros grupos sobrevivientes de diversos tipos de cáncer (por ejemplo: pulmonar, hepático...) u otras patologías que pudieran ocasionar secuelas en actividad cardiaca y respiratoria (por ejemplo: Síndrome post COVID-19).
- 2) Asociación del ACR en sobrevivientes de cáncer de mama con diversos métodos de tratamiento aplicados.
- 3) Desarrollo de indicador de probabilidad de desarrollo de secuelas post-tratamiento en sobrevivientes de cáncer de mama.
- 4) Comparación de ACR en sobrevivientes de cáncer de mama bajo administración de medicamentos reguladores de actividad cardiorrespiratoria.

### 13. Bibliografía

1. Bistoni G, Farhadi J. Anatomy and Physiology of the Breast. *Plast Reconstr Surg Approaches Tech* [Internet]. 2015;31(1):477–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.10.018>
2. Hamdi M, Würinger E, Schlenz I, Kuzbari R. Anatomy of the breast: A clinical application. *Vert Scar Mammoplasty*. 2005;1–8.
3. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg*. 2016;5(1):32–6.
4. Institute NC. Cambios en el seno y el riesgo de desarrollar cáncer. *Cancer Facts*. 2000;
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
6. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(4):553–62.
7. Soto WG. El seno, prevención y cura del cáncer de mama. Primera Ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial del Nuevo Extremo; 2006. 192 p.
8. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V, et al. Oncología: Cáncer de Mama. *Inst Nac Cancerol*. 2011;77–86.
9. Pilar Suárez L, Salvador Z. Cáncer de mama: síntomas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Reproducción Asistida ORG. 2019 [citado el 7 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/cancer-de-mama/>
10. Jacobo Velázquez PM, Huerta López JG, Cravioto Quintana P. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas*. 2017;26(2):56–63.
11. Baniyash M. Chronic inflammation, immunosuppression and cancer: New insights and outlook. *Semin Cancer Biol*. 2006;16(1):80–8.
12. Kumar S, Chan CJ, Coussens LM. Inflammation and Cancer. *Encycl Immunobiol*. 2016;4(Diciembre):406–15.
13. Mantovani A, Marchesi F, Porta C, Sica A, Allavena P. Inflammation and cancer: Breast cancer as a prototype. *Breast*. 2007;16(2 SUPPL.):27–33.
14. Mills RC. Breast Cancer Survivors, Common Markers of Inflammation, and Exercise: A Narrative Review. *Breast Cancer Basic Clin Res* [Internet]. 2017;11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1178223417743976>
15. Espinosa Ramírez M. Cáncer de mama. *Rev Médica Sinerg*. 2018;2(1):8–12.
16. Julio.F.M, Enrique. R.B, Roberto Tapia Conyer, Roberto Castañón Romo, María, Eduardo G. Compendio de Patología Mamaria [Internet]. Vol. 1, Secretaría de Salud. 2009. 90 p. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7205.pdf>
17. Berek JS, Hacker NF. Oncología Ginecológica de Berek y Hacker. Quinta. Barcelona: Wolters Kluwer Health España; 2010.
18. Definition of survivor - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. [citado el 22 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/survivor>
19. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. el 20 de febrero de 2018;137(8):e30–66.
20. Problemas cardíacos: Investigación de los efectos secundarios cardíacos de tratamientos del cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2018 [citado el 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/cancer-tratamiento-corazon-efectos-secundarios>
21. Shinohara E. Radioterapia: ¿Qué tipo es correcto para mí? [Internet]. OncoLink. 2016 [citado el 10 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/radiacion/resumen/radioterapia-que-tipo-es-correcto-para-mi>
22. Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, Dalberg K. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(2):359–63.

23. Healey Bird BRJ, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: Review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):14–24.
24. SHAPIRO CL, RECHT A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Med.* 2001;344(26):1997–2008.
25. Lancashire E, Lane D, Lasserson D, Li X, Co-pi YHL, Lobban T, et al. Atrial Fibrillation in the Era of Emerging Cancer Therapies. 1876;3007–10.
26. Usselman CWNSSJRB. Autonomic Dysfunction in Early Breast Cancer: Incidence, Clinical Importance, and Underlying Mechanisms. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
27. Lucini D, Malacarne M, Oggioni G, Gatzmeier W, Santoro A, Pagani M. Endocrine Adjuvant Therapy might Impair Cardiac Autonomic Regulation in Breast Cancer Survivors. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2019;03(02):34–49.
28. Definition of anthracycline - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. [citado el 17 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/anthracycline>
29. Azcona L. El electrocardiograma. En: Libro de la Salud Cardiovascular del Hospital Clínicos San Carlos y la Fundación BBVA. Primera. Bilbao; 2009. p. 49–56.
30. Zavala-villeda JA. Descripción del electrocardiograma normal y lectura del electrocardiograma. *Rev Mex Anestesiología.* 2017;40:210–3.
31. García González MT, Jiménez González A, Ortiz-Pedroza M del R, Peña-Castillo MÁ. Potenciales bioeléctricos: origen y registro. Iztapalapa, México: Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa; 1998.
32. Castellanos Abrego P, Godínez Fernández R, Jiménez Cruz J, Medina Bañuelos V. Electrofisiología humana : un enfoque para ingenieros. Iztapalapa, México: Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa; 1997.
33. Veloza L, Jiménez C, Quiñones D, Polanía F, Pachón-Valero LC, Rodríguez-Triviño CY. Heart rate variability as a predictive factor of cardiovascular diseases. *Rev Colomb Cardiol.* 2019;26(4).
34. Villegas JG, Farbiarz JF. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Iatreia* [Internet]. 1999;12(2):61–71. Disponible en: <http://www.nacer.udea.edu.co/ojs/index.php/iatreia/article/viewArticle/381>
35. Kloter E, Barrueto K, Klein SD, Scholkmann F, Wolf U. Heart rate variability as a prognostic factor for cancer survival - A systematic review. *Front Physiol.* 2018;9(MAY):1–10.
36. Arab C, Dias DPM, Barbosa RT de A, Carvalho TD de, Valenti VE, Crocetta TB, et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016;68:57–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.018>
37. Huikuri H V, Jokinen V, Syva M, Nieminen MS, Airaksinen KEJ, Koistinen JM, et al. Heart Rate Variability and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999. 1999;19(8):1979–85.
38. Crosswell AD, Lockwood KG, Ganz PA, Bower JE. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2014;45:58–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.011>
39. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Díaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs.* 2016;18(1):43–9.
40. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* [Internet]. 2010;140(6):883–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
41. Gholami M, Mazaheri P, Mohamadi A, Dehpour T, Safari F, Hajizadeh S, et al. Endotoxemia is associated with partial uncoupling of cardiac pacemaker from cholinergic neural control in rats. *Shock.* 2012;37(2):219–27.
42. Reyes-Lagos JJ, Hadamitzky M, Peña-Castillo MÁ, Echeverría JC, Böschke K, Lückemann L, et al. Exogenous oxytocin reduces signs of sickness behavior and modifies heart rate fluctuations of endotoxemic rats. *Physiol Behav* [Internet]. 2016;165:223–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.07.013>
43. Elorza-Ávila AR, Reyes-Lagos JJ, Hadamitzky M, Peña-Castillo MÁ, Echeverría JC, Ortiz-



- Pedroza M del R, et al. Oxytocin's role on the cardiorespiratory activity of endotoxemic rats. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2017;236:19–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2016.10.008>
44. Flores-Duarte IM. Comparación de Algoritmos Lineales y no Lineales para la Detección del Desacoplamiento Cardiorrespiratorio en Ratas Endotoxémicas [Internet]. Vol. 40, *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica; 2019. Disponible en: <http://rmib.mx/index.php/rmib/article/view/1001>
  45. Mote JD, López RFE, Graciela EE, Rojas S, Leaños JDS, Meza SD, et al. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. 2009;
  46. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2002;95(11):2431–41.
  47. Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002;10(3):204–16.
  48. Moody GB, Mark RG, Bump MA, Weinstein JS, Berman D, Mietus JE, et al. Clinical Validation of the ECG-Derived Respiration ( EDR ) Technique [Internet]. *Computers in Cardiology* 1985. 1986. p. 113–6. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/245671704\\_Clinical\\_Validation\\_of\\_the\\_ECG-Derived\\_Respiration\\_EDR\\_Technique](https://www.researchgate.net/publication/245671704_Clinical_Validation_of_the_ECG-Derived_Respiration_EDR_Technique)
  49. Moody GB, Mark RG, Zoccola A, Mantero S. Derivation of Respiratory Signals from Multilead ECGs. 2014;(Noviembre). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/248743541\\_Derivation\\_of\\_Respiratory\\_Signals\\_from\\_Multilead\\_ECGs](https://www.researchgate.net/publication/248743541_Derivation_of_Respiratory_Signals_from_Multilead_ECGs)
  50. Arunachalam SP, Brown L. Real-Time Estimation of the ECG-Derived Respiration (EDR) Signal Using a New Algorithm for Baseline Wander Noise Removal. 2009;1(1):5681–4.
  51. Garcia AJ, Koschnitzky JE, Dashevskiy T, Ramirez J. Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical Cardiorespiratory coupling in health and disease. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2013;175(1–2):26–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.006>
  52. Dick TE, Hsieh YH, Dhingra RR, Baekey DM, Galán RF, Wehrwein E, et al. Cardiorespiratory coupling: Common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. *Prog Brain Res*. 2014;209:191–205.
  53. Schulz S, Adochiei FC, Edu IR, Schroeder R, Costin H, Bär KJ, et al. Cardiovascular and cardiorespiratory coupling analyses: A review. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2013;371(1997).
  54. Salud S de. Disautonomía: la falla del sistema nervioso central autónomo [Internet]. 2018 [citado el 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/disautonomia-la-falla-del-sistema-nervioso-central-autonomo?idiom=es>
  55. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnéas du prématuré : données récentes. *Arch Pediatr*. 2010;17(2):186–90.
  56. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: A definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004;114(1):234–8.
  57. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2008;118(14):1497–518.
  58. Sekul EA, Moak JP, Schultz RJ, Glaze DG, Dunn JK, Percy AK. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: An explanation for sudden death? *J Pediatr*. 1994;125(1):80–2.
  59. Chang JS, Kim EY, Jung D, Jeong SH, Kim Y, Roh MS, et al. Altered cardiorespiratory coupling in young male adults with excessive online gaming. *Biol Psychol* [Internet]. 2015;110:159–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.07.016>

60. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Fatigue in Breast Cancer Survivors: Occurrence, Correlates, and Impact on Quality of Life. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;16(1):147–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673515/>
61. Nardin S, Mora E, Varughese FM, Avanzo FD, Vachanaram AR, Rossi V, et al. Breast Cancer Survivorship , Quality of Life , and Late Toxicities. 2020;10(Junio):1–6.
62. Devi R, Nithiya PP, , K. Gunaseelan GKP. Association of Heart Rate Variability and Baroreceptor Sensitivity with Biochemical Markers in Breast Cancer Patients. *Int J Clin Exp Physiol* [Internet]. 2018;5(1):5. Disponible en: <http://www.ijcep.org/index.php/ijcep/article/view/9>
63. Escutia-Reyes D, de Jesús Garduño-García J, Emilio-López-Chávez G, Gómez-Villanueva Á, Pliego-Carrillo AC, Soto-Piña AE, et al. Differences in heart rate variability and body composition in breast cancer survivors and women without cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93713-8>
64. Organization WH. Breast cancer [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado el 2 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
65. Yused E, Esparza A. Cáncer de la Mujer. Programa Cáncer de la Mujer. Mexico; 2015.
66. Sauer AG, Jemal A, Siegel RL, Miller KD. Breast Cancer Statistics , 2019. 2019;0(0):1–14.
67. Castrezana Campos M del R. Geografía del cáncer de mama en México. *Investig Geogr Inst Geogr UNAM* [Internet]. 2017;2017(93):140–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14350/rig.56879>
68. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Información Estadística Cáncer de Mama [Internet]. 2016 [citado el 17 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
69. Dow KH, Ferrell BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39(3):261–73.
70. NI ELVIS - National Instruments [Internet]. [citado el 18 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ni.com/es-mx/shop/select/ni-elvis>
71. Descripción del producto MATLAB - MATLAB & Simulink - MathWorks España [Internet]. [citado el 18 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://es.mathworks.com/help/matlab/learn\\_matlab/product-description.html](https://es.mathworks.com/help/matlab/learn_matlab/product-description.html)
72. MATLAB File Help:edr [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://archive.physionet.org/physiotools/matlab/wfdb-app-matlab/html/edr.html>
73. Reyes-Lagos JJ. Asociación de una respuesta inflamatoria con la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante el trabajo de parto a término y de bajo riesgo. Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa. División de Ciencias Básicas e Ingeniería; 2017.
74. How can I increase sampling rate of PPG data using spline interpolation? [Internet]. 2015 [citado el 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://la.mathworks.com/matlabcentral/answers/233145-how-can-i-increase-sampling-rate-of-ppg-data-using-spline-interpolation>
75. MITToolbox: Mutual Information functions for C and MATLAB [Internet]. GitHub. 2018. Disponible en: <https://github.com/Craigacp/MITToolbox>
76. Yaghmaie N, Maddah-Ali MA, Jelinek HF. Dynamic signal quality index for electrocardiograms. *Inst Phys Eng Med*. 2018;0–22.
77. Cross-correlation - MATLAB xcorr [Internet]. [citado el 18 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/xcorr.html>
78. Chang JS, Ha K, Yoon IY, Yoo CS, Yi SH, Her JY, et al. Patterns of cardiorespiratory coordination in young women with recurrent major depressive disorder treated with escitalopram or venlafaxine. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012;39(1):136–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.002>

79. Pocock A. MSc Project Feature Selection using Information Theoretic Techniques. Universidad de Manchester; 2008.
80. Hauke J, Kossowski T. Comparison of values of Pearson's and Spearman's correlation coefficients on the same sets of data. *Quaest Geogr.* 2011;30(2).
81. GraphPad Prism 8.0.2 [Internet]. La Jolla California USA: GraphPad Software Inc; 2019. Disponible en: [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)
82. Kubios HRV Standard [Internet]. Kuopio, Finlandia: Kubios Oy; 2021. Disponible en: <https://www.kubios.com/hrv-standard/>
83. Zhao L, Yang L, Su Z, Liu C. Cardiorespiratory coupling analysis based on entropy and cross-entropy in distinguishing different depression stages. *Front Physiol.* 2019;10(MAR):1–14.
84. Palma MR, Vanderlei LCM, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DGD, Fregonesi CEPT. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;224:360–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.053>
85. Himbert C, Ose J, Nattenmüller J, Warby CA, Holowatyj AN, Böhm J, et al. Body fatness, adipose tissue compartments, and biomarkers of inflammation and angiogenesis in colorectal cancer: The ColoCare study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(1):76–82.
86. Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, Wentworth J, Lim-Joon D, Bolton D, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(3):377–83.
87. Cheney CL, Mahloch J, Freeny P. Computerized tomography assessment of women with weight changes associated with adjuvant treatment for breast cancer. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(1):141–6.
88. Iwase T, Sangai T, Fujimoto H, Sawabe Y, Matsushita K, Nagashima K, et al. Quality and quantity of visceral fat tissue are associated with insulin resistance and survival outcomes after chemotherapy in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;179(2):435–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05467-7>
89. Nakagawa Y, Kishida K, Mazaki T, Yokoi H, Nobuyoshi M, Funahashi T, et al. Impact of sleep-disordered breathing, visceral fat accumulation and adiponectin levels in patients with night-time onset of acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011;108(9):1266–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.042>
90. Busetto L, Sergi G. Visceral fat and respiratory complications. *Diabetes, Obes Metab.* 2005;7(4):301–6.
91. Nakagawa Y, Kishida K, Funahashi T, Yanagi K, Shimomura I. Coexistence of visceral fat accumulation and sleep-disordered breathing correlates with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(8):728–35.
92. Batra A, Siegmund B. The role of visceral fat. *Dig Dis.* 2012;30(1):70–4.
93. Van Borst B Den, Gosker HR, Koster A, Yu B, Kritchevsky SB, Liu Y, et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):516–26.
94. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(7):574–84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30048-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30048-0)
95. Deng K, Zhang X, Liu Y, Cheng GP, Zhang HP, Wang T, et al. Visceral obesity is associated with clinical and inflammatory features of asthma: A prospective cohort study. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(5):348–56.
96. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241(1):11–8.
97. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism* [Internet]. 2020;111:154319. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154319>
98. Favre G, Legueult K, Pradier C, Raffaelli C, Ichai C, Iannelli A, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism* [Internet]. 2021;115:154440. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154440>
  99. Christensen MA, Smoak P, Lisano JK, Hayward R, Coronado C, Kage K, et al. Cardiorespiratory fitness, visceral fat, and body fat, but not dietary inflammatory index, are related to C-reactive protein in cancer survivors. *Nutr Health*. 2019;25(3):195–202.
  100. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, Eshelman DA, Victor RG, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3816–21.
  101. Fagundes CP, Murray DM, Seuk B, Gouin J, Thayer JF, Sollers JJ, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2011;36(8):1137–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.005>
  102. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2009;9(6):418–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2566>
  103. Palesh O, Scheiber MPH, Kesler S, Mustian K, Cheryl MPH, Lidia K. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. 2018;(Junio 2017):167–75.