

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

TESIS DOCTORAL

**“VALORACIÓN DE LA TOXICIDAD CARDIOLÓGICA
PRODUCIDA POR FÁRMACOS ANTITUMORALES
EN MUJERES CON NEOPLASIA DE MAMA
POR MÉTODOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y
ELECTROCARDIOGRÁFICOS”.**

DOCTORANDO:

Luis Miguel Álvarez de la Fuente.

DIRECTORES:

Dr. Pedro Javier Serrano Aisa.

Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
Profesor Asociado de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Zaragoza.

Dr. Mariano González Carretero.

Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
Profesor Asociado de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Zaragoza.

Profesor Dr. Ignacio J. Ferreira Montero.

Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
Catedrático de Cardiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza.

Zaragoza, Junio de 2004

A mi esposa, Icía, por la paciencia y el apoyo demostrados durante la realización de esta tesis doctoral.

A mi padre, Sebastián, a quien siempre tendré en mi recuerdo.

A mi madre, por su esfuerzo y entrega en mi formación como persona y como médico.

Quiero expresar mi agradecimiento a las personas que de forma directa o indirecta han contribuido a que este trabajo fuese desarrollado. Debo recordar especialmente:

Al Prof. Ignacio J. Ferreira Montero, mi maestro, gracias a cuyo ejemplo y dedicación he podido formarme como cardiólogo, doctor e investigador.

Al Dr. Mariano González Carretero, co-director de esta tesis, por haberme animado a la realización de este trabajo.

Al Dr. Pedro J. Serrano Aísa, director de esta tesis, sin el que este trabajo no hubiese podido ser realizado.

A la Dra. Agustina Méndez Villamón, por haberme ayudado en la obtención de la muestra de pacientes para la realización de esta tesis, y por su fundamentada ayuda en aportar una visión integral del paciente oncológico.

Al Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, por su ayuda en la obtención de la muestra de pacientes para la realización de esta tesis.

A los miembros del Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones del Centro Politécnico Superior de Zaragoza, en especial a Pablo Laguna Lasaosa, Javier Mateo Gascón y Raquel Bailón, quienes de manera desinteresada han realizado las mediciones automáticas en los estudios de variabilidad de la frecuencia cardiaca de esta tesis.

A todas las pacientes que voluntaria y desinteresadamente han colaborado y participado activamente en este estudio, financiándolo de forma indirecta con el coste de sus desplazamientos al hospital.

A todos los miembros del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico "Lozano Blesa" de Zaragoza, por su apoyo incondicional durante estos tres años, en especial a nuestra ATS Carmen Franco Palasí.

Índice general

Introducción.....	13
1.- Fármacos antitumorales y toxicidad cardiaca.....	14
1.1.- Introducción.....	14
1.2.- Toxicidad antraciclínica.....	15
1.2.1.- Secuelas agudas.....	15
1.2.2.- Secuelas crónicas.....	15
1.2.3.- Secuelas tardías.....	16
1.3.- Toxicidad por otros fármacos antitumorales.....	16
1.4.- Valoración de la toxicidad cardiaca.....	20
2.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).....	22
2.1.- Introducción.....	22
2.2.- Bases fisiológicas de la VFC.....	25
2.3.- Factores que influyen en la VFC.....	27
2.3.1.- Influencia de la edad y el sexo.....	27
2.3.2.- Influencia del ritmo circadiano.....	28
2.3.3.- Influencia de la frecuencia respiratoria y el sistema RAA.....	29
2.3.4.- Influencia de la postura.....	29
2.3.5.- Influencia del ejercicio físico.....	30
2.3.6.- Influencia de las emociones y del estrés mental.....	31
2.3.7.- Influencia del alcohol y del tabaco.....	31
2.3.8.- Influencia de los fármacos.....	32
3.- Técnicas de medida de la VFC.....	36
3.1.- Cómo medir la distancia RR.....	36
3.2.- Cuantificación de la VFC.....	38
3.2.1.- Medidas de la VFC en el dominio del tiempo.....	39
3.2.1.1.- Métodos estadísticos.....	39
3.2.1.2.- Métodos geométricos.....	41
3.2.1.3.- Medida de la VFC en el dominio del tiempo en la práctica	

clínica.....	42
3.2.2.- Medidas de la VFC en el dominio de la frecuencia.....	45
3.2.3.- Correspondencias y diferencias entre las mediciones en el dominio de la frecuencia y en el dominio del tiempo.....	54
3.2.4.- Métodos no lineales.....	55
3.3.- Requisitos necesarios en los estudios ECG.....	57
3.3.1.- La señal del ECG.....	57
3.3.2.- Duración y circunstancias de los registros ECG.....	57
3.3.3.- Corrección de la frecuencia de los intervalos RR.....	58
4.- VFC y su aplicabilidad en la práctica clínica.....	60
4.1.- VFC e hipertensión arterial.....	60
4.2.- VFC y neuropatía diabética.....	61
4.3.- VFC e insuficiencia cardíaca.....	62
4.4.- VFC y cardiopatía isquémica.....	63
4.4.1.- VFC e infarto de miocardio.....	63
4.4.2.- VFC y angor pectoris.....	66
5.- Valoración de función cardíaca mediante ecocardiografía.....	69
5.1.- Métodos para medir la función sistólica.....	69
5.2.- Efectos de la quimioterapia en la función sistólica ventricular izquierda en mujeres diagnosticadas de neoplasia mamaria.....	71
5.3.- Métodos para medir la función diastólica.....	73
5.4.- Efectos de la quimioterapia en la función diastólica ventricular izquierda en mujeres diagnosticadas de neoplasia mamaria.....	75
6.- ECG de señal promediada.....	76
6.1.- Introducción.....	76
6.2.- Técnica de realización del ECG de señal promediada.....	76
6.3.- Interpretación de los resultados del ECG de señal promediada.....	77
6.4.- Utilidad del ECG de señal promediada para la práctica clínica actual.....	78

Justificación y objetivos	79
1.- Justificación.....	80
2.- Objetivos principales.....	81
3.- Objetivos secundarios.....	81
Pacientes y métodos	82
Pacientes	
1.- Diseño del estudio.....	83
2.- Selección de la muestra.....	84
2.1.- Grupo prospectivo.....	84
2.2.- Grupo retrospectivo.....	85
Métodos	
1.- Medidas y variables a estudiar en todos los pacientes.....	86
1.1.- Recogida de datos clínicos.....	86
1.2.- Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	86
1.3.- Ecocardiografía.....	88
1.4.- Estudio del ECG de señal promediada (postpotenciales).....	88
2.- Protocolo de estudio.....	89
2.1.- Protocolo de estudio en casos prospectivos.....	89
2.2.- Protocolo de estudio en controles retrospectivos.....	89
3.- Instrumentación.....	91
3.1.- Investigación clínica.....	91
3.2.- Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	91
3.3.- Ecocardiografía.....	92
3.4.- ECG de señal promediada.....	92
4.- Análisis estadístico.....	92

Resultados	94
1.- Datos clínicos basales	95
1.1.- Edad, peso, talla, IMC.....	96
1.2.- Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de enfermedades cardiovasculares.....	100
1.3.- Factores influyentes en el cáncer de mama.....	100
2.- Análisis de la clínica de presentación del cáncer de mama	102
2.1.- Clínica.....	102
2.2.- Diagnóstico radiológico.....	103
2.3.- Diagnóstico histológico.....	103
2.4.- Ganglios locorregionales.....	105
2.5.- Metástasis a distancia.....	105
2.6.- Estadiaje UICC clínico.....	106
3.- Análisis del tratamiento quirúrgico y del estadiaje patológico del cáncer de mama	107
3.1.- Técnica quirúrgica.....	107
3.2.- Anatomía patológica.....	108
3.3.- Tamaño histológico.....	109
3.4.- Ganglios afectos histológicamente.....	110
3.5.- Metástasis a distancia.....	110
3.6.- Estadiaje UICC patológico.....	111
4.- Análisis del tratamiento quimioterápico del cáncer de mama	112
4.1.- Quimioterapia neoadyuvante.....	112
4.2.- Quimioterapia adyuvante.....	112
5.- Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el cáncer de mama	114
5.1.- Resultados de la VFC en el dominio del tiempo en el grupo de casos prospectivos.....	115
5.2.- Resultados de la VFC en el dominio de la frecuencia en el grupo de casos prospectivos.....	116
5.3.- Resultados de la VFC en el grupo de casos prospectivos, según cada tipo de quimioterapia utilizada.....	123

5.4.- Resultados de la VFC en el grupo de casos prospectivos, según uso de quimioterapia con FEC vs. no FEC.....	129
5.5.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros de VFC analizados..	132
6.- Análisis de los parámetros ecocardiográficos en el cáncer de mama.....	135
6.1.- Diámetros y fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el grupo de casos prospectivos.....	135
6.2.- Función diastólica en el grupo de casos prospectivos.....	136
6.3.- Otros parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos prospectivos.	138
6.4.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros ecocardiográficos....	139
7.- Análisis del ECG de señal promediada en el cáncer de mama.....	141
7.1.- Análisis de los casos prospectivos y por subgrupos, según quimioterapia FEC vs. no FEC.....	141
7.2.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros del ECG de señal promediada.....	143
8.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros de la VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos.....	145
9.- Comparación de los parámetros de la VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada entre los casos prospectivos adscritos a protocolo FEC y los controles retrospectivos.....	148

Discusión	153
1.- Discusión a cerca de los pacientes	154
1.1.- Sobre la elección del tipo de pacientes: Por qué pacientes con cáncer de mama.....	154
1.2.- Sobre el diseño del estudio: Por qué hemos elegido estos dos grupos pacientes.....	154
1.3.- Sobre el diseño del estudio: Por qué se realizaron las pruebas cardiológicas una a continuación de otra y siempre en horario de tarde.....	156
1.4.- Sobre el diseño del estudio: Por qué se realizó la segunda evaluación cardiológica a las dos semanas de la finalización de la quimioterapia.....	156
2.- Discusión a cerca de los métodos	157
2.1.- Sobre la elección de las pruebas diagnósticas cardiológicas: Por qué hemos realizado esta evaluación cardiológica y no otra.....	157
2.2.- Sobre el modo de medir la VFC.....	157
2.3.- Sobre el modo de realizar la ecocardiografía.....	159
2.4.- Sobre el modo de realizar el ECG de señal promediada.....	159
3.- Discusión a cerca de los resultados	160
3.1.- Sobre el número final de casos y controles.....	160
3.2.- Sobre los datos clínicos basales de casos y controles.....	161
3.3.- Sobre la clínica de presentación, el diagnóstico, el tratamiento quirúrgico y el estadiaje anatomopatológico de casos y controles.....	162
3.4.- Sobre el tratamiento quimioterápico de casos y controles.....	163
3.5.- Sobre la VFC en el grupo de casos.....	165
3.6.- Sobre los parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos.....	168
3.7.- Sobre los parámetros del ECG de señal promediada en el grupo de casos.....	170
3.8.- Sobre las diferencias en los parámetros de VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada entre los casos adscritos a protocolo FEC y los controles.....	171

Conclusiones.....172

Bibliografía.....175

ABREVIATURAS

DTSVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
EA	Cociente las ondas E y A del flujo diastólico mitral
ECG	Electrocardiograma
FC	Frecuencia cardiaca
FEY	Fracción de eyección
FFT	Transformada rápida de Fourier
HF	Oscilaciones de alta frecuencia de la VFC (0,15-0,4 Hz)
Hz	Herzios
IPFM	Modulación en frecuencia de pulsos por integración de una señal moduladora
LAHFd	Duración de la parte final del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios
LF	Oscilaciones de baja frecuencia de la VFC (0,04-0,15 Hz)
LH	Cociente entre las oscilaciones de alta y baja frecuencia
msg	Milisegundos
PSD	Densidad del poder espectral

QRSd	Duración de la señal media del QRS
RMS 40	Raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del Complejo medio QRS
RMSSD	Raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes
RR o NN	Intervalos RR normales. Intervalo entre 2 complejos QRS seguidos resultantes de la despolarización del nodo sinusal
SDNN	Desviación estándar de todos los intervalos RR normales
TDDE	Tiempo de deceleración de la onda E del flujo diastólico mitral
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
VHF	Oscilaciones de muy alta frecuencia de la VFC
VLF	Oscilaciones de muy baja frecuencia (0,003-0,04 Hz)

INTRODUCCIÓN

1.- Fármacos antineoplásicos y toxicidad cardiaca.

1.1.- Introducción.

Tradicionalmente se pensaba que el corazón, con sus miocardiocitos escasamente renovables, era menos susceptible a los efectos tóxicos de los fármacos antitumorales que los tejidos de rápida proliferación de la médula ósea y del tracto gastrointestinal. No obstante, Tan y cols. (1) describieron ya en el año 1967 varios casos de insuficiencia cardiaca en niños tratados con daunorrubicina por leucemia aguda.

Desde entonces, se es cada vez más consciente de los efectos colaterales cardiovasculares de los fármacos anticancerosos, entre los cuales tenemos: miocarditis, miocardiopatía, pericarditis, arritmias, cambios electrocardiográficos, cardiopatía isquémica, hipotensión arterial, trombosis vascular, fenómeno de Reynaud, aumento de la permeabilidad capilar y enfermedad oclusiva hepatovenosa.

El cáncer de mama es una de las enfermedades cancerosas en las que la administración de fármacos antineoplásicos tras la cirugía ha demostrado su beneficio a la hora de eliminar o inhibir la enfermedad metastásica oculta. Y dentro de los regímenes quimioterápicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad, se incluyen fármacos con demostrada acción cardiotóxica, como son las antraciclinas.

Se ha demostrado que los regímenes con antraciclinas producen una disminución del índice de recaída y muerte mayor que con otros regímenes que no incluyen antraciclinas, como el CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoruracilo).

De todo ello se deduce la importancia del aspecto cardiológico en las pacientes con neoplasia de mama y sometidas a tratamiento quimioterápico.

1.2.- Toxicidad antraciclínica.

Entre los fármacos antitumorales con más elevada incidencia de toxicidad cardiaca se encuentran las **antraciclinas** (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona). Son fármacos antibióticos que tienen un núcleo antraquinona que se acopla a un aminoazúcar. Su acción citocida es consecuencia de la formación de radicales libres o por incremento de la fragmentación del ADN dependiente de la topoisomerasa II. Los mecanismos del daño miocárdico no están claros, aunque se sospecha cierto tipo de daño oxidativo.

En el caso de las antraciclinas, se considera dosis acumulada máxima recomendada la de 550 mg/m² para daunorrubicina, 450-550 mg/m² para doxorubicina, 900 mg/m² para epirubicina y 160 mg/m² para mitoxantrona.

La toxicidad antraciclínica tiene varias presentaciones clínicas (2):

1.2.1.- Secuelas agudas: durante u horas después de la administración en bolo. Consisten principalmente en taquiarritmias supraventriculares y cambios electrocardiográficos (disminución del voltaje del complejo QRS, trastornos inespecíficos del segmento ST y de la onda T, extrasistolia supraventricular y ventricular); rara vez ocurren arritmias ventriculares fatales. Estos efectos no parecen ser dependientes de la dosis ni estar relacionados con el desarrollo de miocardiopatía posterior.

1.2.2.- Secuelas crónicas: manifestándose desde pocos días hasta 5 años tras la administración de los fármacos. Es, con mucho, la más importante y se debe principalmente al desarrollo de una miocardiopatía degenerativa dependiente de la dosis, pudiendo culminar en un fallo cardíaco congestivo. Para sujetos a los que se les administra dosis estándar de adriamicina, sin otros factores de riesgo cardíaco, el riesgo de fallo cardíaco congestivo es muy bajo hasta alcanzar una dosis total de 450 mg/m²;

después de 550 mg/m² el riesgo se incrementa de forma más o menos lineal; así, pacientes que reciben un total de 1.000 mg/m² tienen cerca de un 50% de probabilidades de desarrollar fallo cardíaco congestivo.

1.2.3.- Secuelas tardías: 6 a 20 años después de la terapia antineoplásica.

Comprende descompensaciones tardías de enfermos que se han recuperado de una cardiotoxicidad subaguda o fallos cardíacos de novo. Se han descrito también anomalías en la función sistólica ventricular izquierda de curso subclínico, masa cardíaca anormal (sujetos tratados en la infancia y en los que se produce un efecto negativo sobre el crecimiento miocárdico), respuesta anómala al ejercicio, arritmias graves, etc...

1.3.- Toxicidad por otros fármacos antitumorales.

Otros fármacos antineoplásicos con acción tóxica cardíaca pero menos frecuente que las antraciclinas son:

- * La ciclofosfamida (acción tóxica aguda en forma de fallo cardíaco congestivo).
- * El 5-fluorouracilo (ángor, vasoespasmo coronario e incluso IAM, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica previa).
- * El paclitaxel (bradicardia, bloqueo auriculoventricular, cardiopatía isquémica).
- * Las glucoproteínas de la familia del interferón e interleucina (cardiopatía isquémica).

Respecto al tratamiento combinado de quimio y radioterapia, los estudios histopatológicos miocárdicos sugieren que son aditivos más que sinérgicos y se aconseja utilizar menor dosis de quimioterápico (adriamicina) en pacientes que reciben irradiación mediastínica.

A continuación se detallan los criterios de toxicidad cardíaca y su grado de severidad establecidos por la RTOG y RTOG/EORTC:

1. Toxicidad cardiovascular (general I):

<i>Toxicidad</i>	<i>Grado 0</i>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	<i>Grado 4</i>
Síndrome de permeabilidad capilar aguda	Ausente		Sintomático, sin requerir tratamiento con flúidos	Precisa tratamiento con flúidos	Amenazante para la vida
Isquemia cardiaca/infarto de miocardio	Ausente	Aplanamiento o cambios inespecíficos en la onda T	Asintomático con cambios en el ST y onda T que sugieren isquemia	Angina sin evidencia de infarto	Infarto agudo de miocardio
Función sistólica ventricular izquierda	Normal	Descenso de la F.ey. del 10-20% respecto a la basal	Descenso de la F.ey. mayor del 20% respecto a la basal	Fallo cardíaco congestivo leve que responde al tratamiento	Severo fallo cardíaco congestivo o refractario
Troponina I cardiaca	Normal			Niveles consistentes con angina inestable	Niveles consistentes con infarto de miocardio
Troponina T cardiaca	Normal	<0,03-0,05 ng/ml	<0,05-0,1 ng/ml	<0,1-0,2 ng/ml	>0,2 ng/ml
Edema	Ausente	Asintomático, no necesita tratamiento	Sintomático, necesita tratamiento	Sintomático, limita la función y no responde al tratamiento	Estado de anasarca
Hipertensión	Ausente	Asintomático, aumento > 20 mmHg o > 150/100 si antes estaba normal	Aumento recurrente, persistente o sintomático > 20 mmHg o > 150/100 mmHg si antes estaba normal	Necesita tratamiento	Crisis hipertensiva

2. Toxicidad cardiovascular (general II):

<i>Toxicidad</i>	<i>Grado 0G</i>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	<i>Grado 4</i>
Hipotensión	Ausente	Cambios que no necesitan tratamiento	Precisa sueroterapia breve u otro tratamiento sin hospitalizar	Necesita terapia y atención médica continua; se resuelve sin consecuencias	Shock (asociado a acidosis y alteración en las funciones vitales.
<i>Miocarditis</i>	Ausente			Fallo cardiaco congestivo que responde al tratamiento	Fallo cardiaco congestivo grave o refractario
Daño vascular (vena o arteria)	Ausente	Reparación mediante sutura, sin requerir transfusión	Reparación mediante sutura, requiriendo transfusión	Oclusión vascular que requiere cirugía o by-pass	Infarto de miocardio; resección de órgano
Derrame pericárdico o pericarditis	No	Derrame asintomático; no precisa tratamiento	Pericarditis (roce, cambios en ECG y/o dolor torácico)	Con consecuencias fisiológicas	Taponamiento (requiere drenaje o ventana pericárdica)
Isquemia arterial periférica	Ausente		Episodio breve de isquemia que no requiere cirugía	Requiere intervención quirúrgica	Amenazante para la vida o permanente déficit funcional
Flebitis (superficial)	No	Presente			
Trombosis o embolismo	Ausente		TVP, no requiriendo anticoagular	TVP, requiriendo anticoagular	Embolia, incluyendo TEP
Isquemia arterial (no miocárdica)	Ausente		Episodio breve de isquemia; no requiere cirugía	Necesita intervención quirúrgica	Amenazante para la vida o déficit funcional permanente

3. Toxicidad cardiovascular (arritmia):

<i>Toxicidad</i>	<i>Grado 0G0</i>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	<i>Grado 4</i>
Conducción anormal/bloqueo AV	Ausente	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	Amenazante para la vida
Arritmia nodal	Ausente	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	Amenazante para la vida
Palpitaciones	Ausentes	Presentes			
Prolongación del QT (> 0,48 segundos)	Ausente	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	Amenazante para la vida
Bradicardia sinusal	Ausente	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	Amenazante para la vida
Taquicardia sinusal	Ausente	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	
Arritmias supraventriculares	No	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	Amenazante para la vida
Episodios vagales	Ausentes		Presentes, sin pérdida de conciencia	Presentes, con pérdida de conciencia	
Arritmia ventricular	No	Asintomático no precisa tratamiento	Sintomático pero no precisa tratamiento	Sintomático precisando tratamiento	Amenazante para la vida

1.4.- Valoración de la toxicidad cardiaca.

Para tratar de valorar la cardiotoxicidad de estos tratamientos se ha empleado clásicamente la monitorización de la función sistólica ventricular izquierda con ventriculografía isotópica o ecocardiografía antes y después del inicio del tratamiento y de los ciclos adicionales, con una monitorización más frecuente en pacientes con factores de riesgo como cardiopatía o irradiación previas. Se considera que una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda al menos de un 10 a un 15% sugiere cardiotoxicidad, debiéndose suspender el tratamiento ulterior.

De todos modos, la medición de la fracción de eyección es una herramienta relativamente insensible para detectar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en un estadio temprano. Por eso se han realizado diversos estudios con métodos para la detección más temprana de la cardiotoxicidad. Entre éstos se encuentran:

- La monitorización de la función diastólica ventricular izquierda.
- La captación miocárdica de anticuerpos antimiosina.
- El ECG de señal promediada.
- El estudio de la función autonómica cardiaca.

Respecto a este último aspecto, pruebas obtenidas con gammagrafía con metilisobutil isonitrilo marcado con yodo-123 (MIBI) y metayodobencilguanidina marcado con yodo-123 (MIBG) sugieren que la cardiotoxicidad relacionada con la doxorrubicina afecta al deterioro adrenérgico miocárdico, señalando la posibilidad de que el estudio de la función autonómica cardiaca pueda ser útil para la monitorización de los pacientes (3,4).

A su vez, el estudio de la función autonómica cardiaca se puede hacer con métodos como el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Un estudio de Tjeerdsma y cols. (5) en pacientes mujeres con cáncer de mama tratadas con dosis altas de antraciclinas establece que el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca puede ser una herramienta sensible para identificar los primeros signos de cardiotoxicidad en estos pacientes.

2.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).

2.1.- Introducción.

La observación y la exploración física demuestran que existen variaciones cíclicas de algunos parámetros de la fisiología cardiaca y que dichas variaciones pueden modificarse en determinadas situaciones patológicas. Poco a poco, han ido progresando los sistemas de adquisición de medidas en fisiología cardiovascular y dichas observaciones han podido comprobarse y aplicarse de un modo más científico. Ya en el siglo XVIII, aparecen los primeros trabajos científicos en los que se describen estos cambios cíclicos. Hales (6) en 1933 comunica un informe en el que documenta la influencia de las variaciones respiratorias en la tensión arterial (TA). Ludwig (7) en 1846 describió las variaciones de la frecuencia cardiaca sincronizadas con la respiración. Marey (8) en 1863 habló de una relación inversa entre la presión arterial y la frecuencia cardiaca (ley de Marey). Hering y Breuer (9,10) describieron como durante la inspiración se produce un aumento de la frecuencia cardiaca como consecuencia de una inhibición vagal y que, en la espiración, disminuye la frecuencia por la estimulación vagal. Mayer (11) en 1876 demostró que existían oscilaciones adicionales en la TA, y que ocurrían a frecuencias comprendidas entre 6 y 9 ciclos/min. (0,1 a 0,15 Hz), asociándose con similares variaciones en la frecuencia cardiaca y que además eran independientes de la respiración. A este fenómeno se le conoce con el nombre de *Ondas de Mayer*.

La importancia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se observó por primera vez durante las monitorizaciones fetales; en 1965 Hon y Lee (12) observaron que el estrés del feto se precedía de alteraciones de los intervalos entre los latidos antes incluso de que se apreciaran cambios en la frecuencia cardiaca. Mcgrady y cols (13) por

el mismo tiempo sugirieron que los cambios observados en la amplitud de la arritmia sinusal podían proporcionar un índice de la “profundidad de la anestesia”. No fue hasta una década después que Penaz (14) y Luczak (15) se dieron cuenta de que existían ritmos fisiológicos incluidos en los intervalos latido a latido de la frecuencia cardíaca (FC).

La aplicación del análisis espectral de las frecuencias en el estudio de la VFC se introdujo en los años 70 por Hyndman (16), Sayers (17) y Kitney RI (18). Mediante el análisis espectral se pueden analizar y cuantificar las amplitudes y las frecuencias de las oscilaciones de la FC en función de la densidad del espectro de potencia. Desde estos primeros trabajos se definieron tres picos en el espectro de frecuencia de la VFC, localizados en los 0,04 Hz, 0,10-0,12 Hz y en la frecuencia respiratoria (0,3 Hz).

Poco a poco el interés por estos estudios ha ido pasando desde la descripción y el análisis de la fisiología cardiovascular hacia la aplicabilidad clínica de la misma. Ewing y col (19) describieron unos tests simples basados en las diferencias de los acortamientos RR para detectar la neuropatía del sistema nervioso autónomo en los pacientes diabéticos. Ya en 1977 Wolf y col. (20) pudieron demostrar la asociación de un alto riesgo de mortalidad post infarto con la reducción de la VFC.

Akselrod y col. (21) en 1981 introducen el análisis espectral de las fluctuaciones de la FC, evaluadas latido a latido, y delimitar y cuantificar dichas oscilaciones. Al mismo tiempo demuestran que las actividades simpática, parasimpática y del sistema renina-angiotensina contribuyen en el espectro de frecuencias de la VFC de un modo concreto. Demostraron como el bloqueo parasimpático lo que hacía era abolir el pico de la frecuencia respiratoria y al mismo tiempo disminuía la amplitud de los picos de la frecuencia baja. Combinando el bloqueo simpático y parasimpático se atenuaban las VFC en todas las frecuencias. Posteriormente a estos trabajos y sobre todo en los

últimos años han ido apareciendo gran número de investigaciones intentando caracterizar los patrones de comportamiento anormal de la VFC en enfermedades concretas, su valor como indicador pronóstico así como una forma de evaluar la acción de determinados fármacos.

2.2.- Bases fisiológicas de la VFC.

Aunque la automaticidad cardiaca se origina intrínsecamente en el tejido “marcapasos” cardiaco, se ve enormemente influenciada por el control del sistema nervioso autónomo (22). La VFC, como veremos, resulta de la continua interacción entre el control neural y humoral y diversas influencias intrínsecas y extrínsecas, de tal modo que sobre ella repercuten múltiples reflejos homeostáticos relacionados con la respiración, TA, retorno venoso, tono vasomotor, termorregulación, función cognitiva y emociones.

La regulación neural de la función circulatoria se realiza fundamentalmente por la interacción entre la actividad simpática, mediada por la adrenalina y la noradrenalina (23), que activan la corriente de sodio y de calcio de las células cardiacas (23), y la parasimpática mediada por la acetilcolina que tiene un efecto opuesto a la noradrenalina en tanto que disminuye la amplitud de la corriente de Ca^{+2} gracias a su acción sobre los receptores muscarínicos de la membrana celular, activando una corriente específica de K^{+} (24).

En condiciones de reposo, el tono vagal predomina (25) y las variaciones en el ciclo cardiaco dependen de la modulación vagal (26). La actividad simpática y vagal están en continua interacción. Como el nódulo sinusal es rico en acetilcolinesterasa, el efecto del estímulo vagal sobre el mismo es breve (la acetilcolina se hidroliza rápidamente).

Existen tres tipos fundamentales de interacción:

- La acetilcolina liberada por las fibras vagales puede estimular los receptores muscarínicos de las fibras simpáticas e inhibir la liberación de noradrenalina (NA) (27).
- La NA liberada en las terminaciones simpáticas puede inhibir la liberación de acetilcolina al inhibir los receptores alfa adrenérgicos de las fibras vagales (28).

- Tanto la acetilcolina como la NA pueden autolimitar su respectiva liberación a nivel postganglionar (29).

La respiración inhibe el tono vagal y por ello, el ritmo cardiaco muestra fluctuaciones con una frecuencia igual a la frecuencia respiratoria (30). El lo que denominamos *arritmia respiratoria*. Esta variación se produce mediante impulsos que desde los centros respiratorios medulares se dirigen hasta el centro cardiovascular, aunque también influyen reflejos periféricos debidos a cambios hemodinámicos y a los movimientos de expansión de la pared del tórax (31). Estas mismas variaciones suceden con la TA y el fenómeno se conoce como: *ondas de Hering Traube* (32). La arritmia respiratoria desaparece al suprimir el nervio vago ya sea farmacológicamente (con atropina) o mediante vagotomía (33).

Existen otro tipo de oscilaciones de la frecuencia cardiaca como el llamado “ritmo de los 10 segundos”. Estas oscilaciones intrínsecas resultan del feed-back negativo en los barorreflejos (34) y además se acompañan de oscilaciones sincrónicas en la presión arterial u *ondas de Mayer* (32). Las citadas oscilaciones aumentan cuando lo hace el tono simpático (35,36) y disminuyen cuando se bloquea el sistema simpático o parasimpático (31,36).

La resistencia vascular periférica es otro de los factores que influye en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca y en concreto produce oscilaciones intrínsecas de baja frecuencia (37) que pueden modificarse con determinados estímulos como por ejemplo la estimulación térmica de la piel (38) y cuyo fin es la termorregulación por medio cambios en el flujo sanguíneo periférico. La resistencia vascular periférica tiene oscilaciones que están mediadas por el sistema nervioso simpático y que acompañan las fluctuaciones de la misma frecuencia en la TA y en la FC (38).

2.3.- Factores que influyen en la VFC.

La VFC se ve influida por factores tanto fisiológicos como patológicos entre los que se encuentran la edad, sexo, frecuencia cardiaca media, postura del cuerpo, intensidad de ejercicio, estado emocional, factores de la conducta (consumo de alcohol y tabaco), patología cardiovascular o nerviosa subyacente y la utilización de determinados fármacos. Merecen mención especial las arritmias ventriculares que por sí solas tienen un notable impacto en la VFC (39). Veamos por separado cómo influyen algunas de ellas.

2.3.1.- Influencia de la edad y el sexo.

Se ha podido demostrar que en los sujetos normales la VFC tiende a disminuir con la edad y mantienen una relación exponencial (40). A pesar de que se desconoce el mecanismo fisiológico fundamental es importante conocer los cambios de la VFC en función de la edad para poder distinguir lo fisiológico de lo patológico y poder estratificar riesgos (41,42). Aunque esto en general es así, los estudios muestran resultados a veces un tanto discordantes (43). Finley y Cols (44), vieron a su vez que tanto los componentes LF como HF y el cociente LF/HF disminuye en posición supina (máxima eferencia vagal) entre los 5 y 10 años de edad aunque los cambios en la HF fueron menos importantes. Los trabajos del grupo de Shanon (45) describen como la potencia LF disminuye de forma lineal a lo largo de la vida, estabilizándose alrededor de los 62 años de edad mientras que la LH solo lo hace de los 9 a los 30 años.

Los cambios en el sistema nervioso vegetativo relacionados con la edad están bien documentados y, si bien los resultados son concordantes en la edad adulta (46) hay controversias en cuanto a lo que sucede en las 2 primeras décadas de la vida. En el estudio de Reardon y Malik (47), más reciente, se comprobó en efecto la disminución

de la VFC con la edad, y que el índice RMSSD (que mide cambios a corto plazo) correlacionaba bien con las variaciones del HF, y que no sufría deterioro con el envejecimiento, indicando mayor estabilidad del parasimpático. Encontró que la potencia de HF y LF aumentan durante la segunda y tercera décadas de la vida después de lo cual disminuyen, haciéndolo la HF con mayor lentitud que la LF. Concluían que en la infancia y después en la vida adulta predomina la actividad simpática sobre la parasimpática y en el resto de edades el predominio es vagal. A pesar de ello encontraremos variantes de lo normal en sujetos sanos, pudiendo encontrar valores de VFC más bajos de lo esperado en jóvenes y más alto en sujetos de edad avanzada.

Así mismo, existen diferencias en la VFC entre hombres y mujeres. Los parámetros medidos tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia, son significativamente mayores en el hombre que en la mujer, aunque no se ha observado ninguna diferencia en el componente HF (48). La modulación autonómica cardíaca es menor en mujeres sanas en comparación con hombres sanos, quizás explicado por una menor actividad simpática en las mujeres que protegería de arritmias y del desarrollo de arteriopatía coronaria (55,56).

2.3.2.- Influencia del ritmo circadiano.

Existe una relación observada entre la VFC y la media de la frecuencia cardíaca (49,50). Se demuestra una correlación positiva entre el latido cardíaco y la longitud del intervalo RR (51) probablemente como consecuencia de un aumento del tono simpático debido a la elongación del intervalo RR. En el grupo de pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio al hacer un análisis multivariado (ajustándolo para la función ventricular. FC, test de esfuerzo y angina precoz postinfarto) la asociación más fuerte encontrada es entre la VFC y la frecuencia cardíaca media (42). Esta asociación se explica por el

aumento de la actividad simpática o disminución de la vagal a mayor frecuencia cardiaca.

También se ha encontrado un ritmo circadiano relacionado con las fluctuaciones del sistema nervioso autónomo a lo largo del día y la noche; se observa un aumento de la arritmia sinusal respiratoria por la noche, descendiendo por la mañana. Los componentes de la VFC relacionados con el barorreflejo hacen lo contrario: descienden por la noche y aumentan rápidamente por la mañana (128).

2.3.3.- Influencia de la frecuencia respiratoria y del sistema RAA.

La arritmia respiratoria aumenta mientras la frecuencia respiratoria se acerca a las fluctuaciones respiratorias relacionadas con el barorreflejo. Una vez pasado este nivel, frecuencias respiratorias mayores se correlacionan negativamente (51,52).

Estudios de experimentación animal en perros permiten comprobar que al bloquear al enzima conversora de la angiotensina, aumenta el componente LF lo cual ha sugerido que el mecanismo de influencia es la atenuación de las fluctuaciones de las resistencias vasculares periféricas (31).

2.3.4.- Influencia de la postura.

Desde los primeros estudios se ha podido comprobar (36) que en la postura erecta las influencias simpáticas están presentes en el componente LF y que en bipedestación y en decúbito es el parasimpático el que actúa sobre la potencia LF y HF. Durante la postura erecta, el componente HF está disminuido y el LF aumentado, mientras que la desviación estándar de los intervalos permanece estable (143). Éstos cambios se atenúan con la edad, así al colocarse en posición de pie los jóvenes muestran incrementos mayores de la potencia total y del componente LF que los ancianos, permaneciendo

estable en ambos grupos el HF (53). El ortostatismo afecta a la VFC de forma independiente de la profundidad y de la frecuencia respiratoria (54).

2.3.5.- Influencia del ejercicio físico.

Durante el ejercicio físico se produce una reducción (acentuada con el bloqueo de los receptores betaadrenérgicos) de los componentes de alta y baja frecuencia de la VFC, sobretodo de éste último (57), a lo que sigue un aumento de la LF en los primeros 15 minutos postejercicio. El pico del componente de baja frecuencia se desvía hacia la izquierda durante el ejercicio y hacia la derecha durante el periodo de recuperación en decúbito supino.

Si comparamos sujetos normales con pacientes portadores de trasplante de corazón, se observa que durante el pico de ejercicio hay fluctuaciones en la frecuencia cardiaca en sincronía con la respiración, tanto en el corazón sano como en el denervado, lo cual sugiere que la VFC además de estar modulada por el sistema nervioso autónomo, lo está por mecanismos intrínsecos al músculo cardíaco (60).

Además se han comprobado diferencias en los cambios de la VFC en relación con el esfuerzo dinámico y el estático (202). Durante el ejercicio dinámico aparecen las modificaciones anteriormente descritas, mientras que durante el ejercicio estático se observa tanto un aumento tanto del tono simpático como del parasimpático.

En los atletas el promedio de los RR es más largo y los componentes LF y HF tienen niveles significativamente más elevados que en los sujetos normales, lo cual sugiere un tono vagal más elevado sin reducir por ello el tono simpático. El entrenamiento aumenta la acción vagal sin alterar el control barorreflejo arteriales de la FC en sujetos normales (61). En recientes estudios (58, 203), se ha visto que la realización de actividad física regular aumenta los parámetros de VFC en especial la VLF y LF. Se ha visto una

relación entre la activación muscular y la VFC en la banda de frecuencia más baja (59), de tal manera que la restricción voluntaria de actividad física produce una marcada reducción en el poder espectral en la banda de frecuencia más baja (frecuentemente utilizado para establecer el pronóstico de los pacientes).

2.3.6.- Influencia de las emociones y del estrés mental.

Está demostrado que el estrés induce cambios en el balance simpático-vagal, que se caracterizan fundamentalmente por el predominio del simpático (134). La ansiedad se relaciona con un control autónomo alterado, con descenso de la VFC lo cual ha sido relacionado por algunos autores con un riesgo aumentado de los pacientes cardiacos con ansiedad y pánico (62), mejorando al iniciar determinados tratamientos capaces de regular a la baja el tono simpático como Nefazodone (204).

Se ha propuesto que la VFC puede ser utilizado como un índice para monitorizar a los pacientes con anorexia nerviosa, ya que el grado de depresión de la VFC se relaciona con la severidad del desorden (63). Habrá que tener en cuenta el grado de estrés cuando se interpreten los resultados de los experimentos en animales o cuando se compare la VFC entre distintos grupos de pacientes.

2.3.7.- Influencia del alcohol y del tabaco.

Las personas con etilismo crónico, al igual que los sujetos con neuropatía alcohólica tienen disminuida de forma global la VFC (64). Hay que distinguirlo de cómo afecta la ingesta aguda de alcohol a los diferentes componentes de la VFC ya que reduce de forma significativa el LF y tan apenas modifica el HF (65).

El hábito tabáquico induce variaciones en el control neurohormonal cardiovascular a través de distintos mecanismos: A corto plazo causa un descenso agudo y transitorio de el componente HF y un incremento del LF que se mantiene más tiempo. A largo plazo

se observa que los fumadores crónicos tienen disminuidos las variaciones de la VFC inducidas por los cambios posturales (66).

Al dejar de fumar aparece una disminución de la frecuencia cardiaca ya a las 24 h así como un aumento de casi todos los índices del dominio frecuencial de la VFC (67). Por tanto el efecto del tabaco sobre el sistema nervioso autónomo no se mantiene al dejar de fumar.

2.3.8.- Influencia de los fármacos.

La mayor parte de los fármacos influyen sobre la VFC y entre ellos los medicamentos cardioactivos como los antiarrítmicos (69,73), betabloqueantes (101,68), los glucósidos digitálicos (70) y los antagonistas del calcio (101,71,72). Sin embargo los resultados de los estudios a veces no son del todo concordantes y eso se puede explicar por la propia enfermedad cardiaca subyacente que influye sobre el efecto de los fármacos, la existencia de un diferente tono autonómico basal o que los propios efectos farmacológicos son a veces complejos y difíciles de interpretar.

En cuanto a los *betabloqueantes*, en los sujetos sanos lentifican la FC y aumentan la VFC (101), aumento que afecta a todos los componentes aunque de forma más acusada al HF, disminuyendo la proporción LF/HF. Todo ello se atribuye al aumento de la actividad vagal. Los betabloqueantes han demostrado aumentar la supervivencia en los pacientes después de un infarto de miocardio, siendo particularmente beneficiosos en la prevención de la muerte súbita (74). Se han sugerido cambios en el sistema simpático-vagal, aunque hay pocos datos en lo que a la VFC se refiere. Algún estudio ha mostrado un aumento de la VFC en las primeras semanas postinfarto de miocardio con el tratamiento con betabloqueantes (75). Recientes estudios en pacientes con angina estable (76) muestran mejoría de los parámetros de VFC. Un estudio muy reciente (179)

demuestra como los betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca mejoran los parámetros de VFC y que dicha mejora es independiente de la mejora hemodinámica subjetiva y objetiva.

Se tiene poca experiencia en el uso de los antagonistas alfa-adrenérgicos en la clínica pero después de su administración disminuye la VFC de forma global, junto con los componentes de alta y baja frecuencia (77).

Los *calcioantagonistas* también tienen efectos sobre el sistema nervioso autónomo como el de interferir en la liberación de noradrenalina en las terminales de los nervios simpáticos (71), aunque varía de unos a otros. Comparando el diltiazem con metoprolol (78), el diltiazem disminuyó el esperado aumento de LF de forma similar al metoprolol, cosa que no sucede con el nifedipino, mostrando su diferente comportamiento con respecto a la actividad antiadrenérgica. Algo similar al diltiazem se ha visto con verapamilo, mejorando los índices de VFC con un predominio de la actividad vagal (72). Un reciente estudio que compara los efectos simpáticos de la administración de una dosis única de varios calcioantagonistas concluye que dicha activación es menor para el amlodipino y el mibefradil que para la nifedipina (205) Ambos a diferencia de los betabloqueantes, no aumentan tanto la actividad parasimpática, como lo demuestra el hecho de que no aumenten la potencia HF (101). Esto supondría una posible explicación al hecho de que son menos eficaces que los betabloqueantes para disminuir la mortalidad postinfarto (78).

Dosis bajas de bloqueantes de los receptores muscarínicos como la atropina y la *escopolamina* producen el paradójico efecto de aumentar la actividad vagal. La aplicación transdérmica de escopolamina con parches produjo aumento de la VFC, con elevación de la potencia LF y sobretodo de la HF (147) hasta en un 250%. Sin embargo la eficacia de estos tratamientos a largo plazo no ha sido demostrada (79).

Los *digitálicos*, junto con los betabloqueantes son los que producen un mayor efecto parasimpático. Tienen un efecto adrenérgico débil (70) e indirectamente un fuerte efecto colinérgico. En sujetos normales, la digoxina causa un aumento importante de la potencia total de la VFC y de sus componentes LF y HF, pero más del HF como reflejo del aumento de la actividad vagal (80). Esto explicaría por qué reduce la frecuencia sinusal, aumenta la variabilidad y disminuye la proporción LF/HF.

Trabajos iniciales con los fármacos *inibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)* les atribuían efectos colinérgicos (81). Los datos existentes son controvertidos. Enalapril no muestra efectos sobre las medidas de VFC en sujetos sanos, sin embargo recientes estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca (82) y en pacientes postinfarto de miocardio (83,84) demuestran aumentos de la actividad parasimpática cardiaca, lo que confirmaría su efecto colinérgico.

Existen datos sobre los efectos que, sobre la VFC, producen determinados *antiarrítmicos*. *Flecainida* y *propafenona* disminuyen las medidas en el dominio del tiempo en pacientes con arritmias ventriculares crónicas, descenso que revierte al suspender el tratamiento y que no depende de la presencia de arritmias (85). Los antiarrítmicos de clase IA y IC demostraron en el estudio CAST que aumentaban el riesgo de muerte súbita en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (86). Son fármacos proarrítmicos que disminuyen mucho la VFC, reflejando un gran decremento de la actividad parasimpática aunque no se ha demostrado que estos cambios tengan un significado pronóstico directo. Un reciente trabajo realizado con *aprindina* (87) en pacientes con cardiopatía isquémica, parece que aumenta la actividad vagal, lo que se refleja por un aumento de los parámetros estadísticos y en componente espectral HF. Algún trabajo realizado con *amiodarona* (69) en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva parecen mejorar algunos parámetros, lo cual se asocia a disminución de la

extrasistolia. Así mismo, y basado en datos del estudio EMIAT, otorgan a la VFC un valor en identificar a pacientes de riesgo que se podrían beneficiar del tratamiento profiláctico con amiodarona (88).

Se ha estudiado en efecto que tienen los fármacos *trombolíticos* (89), viéndose un aumento de la VFC a los 90 minutos de la trombolisis, aunque no se apreciaban diferencias cuando se utilizaban registros de 24 h.

3.- Técnicas de medida de la VFC.

3.1.- Cómo medir la distancia RR.

Observando los sucesivos latidos en un electrocardiograma se puede apreciar que la morfología del ECG varía latido a latido y que la separación temporal entre latidos también varía. Esta segunda observación es la que sirve de base para el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco. Éste consiste en analizar la variación de los instantes de ocurrencia de los latidos de forma que se pueda inferir las propiedades de interés clínico del sistema de control cardiovascular.

La variabilidad del ritmo cardicaco tiene su origen en los impulsos generados en el nódulo sinusal. En el ECG el instante en el que se produce el impulso en el nódulo sinusal viene aproximadamente determinado por el inicio de la onda P. Sin embargo, dado que el intervalo entre la onda P y el complejo QRS en latidos normales no presenta variaciones importantes, se utiliza como punto fiducial algún instante característico del complejo QRS por resultar más facilmente dectectable. El instante elegido del complejo QRS no es relevante, pues un retardo constante no afectará a la variabilidad obtenida, pero debe mantenerse a lo largo de los sucesivos latidos el mismo criterio, de forma que las diferentes morfologías de complejos QRS o cambios en la línea de base del ECG afecten en la menor forma posible a la distancia entre el origen de la onda P y el punto fiducial elegido. En caso contrario, se introducirá cierta variabilidad inexistente en el proceso de detección de los instantes de ocurrencia de los latidos.

Existen varios modelos matemáticos que permiten inferir de forma precisa las propiedades espectrales de la variabilidad del ritmo cardiaco a través de los instantes de ocurrencia del ritmo cardiaco. Para la realización de los estudios de variabiliad de la frecuencia cardiaca de esta tesis doctoral hemos elegido el modelo más ampliamente

utilizado: el IPFM (modulación en frecuencia de pulsos por integración de una señal moduladora), que desarrollaremos más ampliamente en el apartado de “métodos”.

3.2.- Cuantificación de la VFC.

Existen diversos métodos capaces de cuantificar la VFC. No existe un consenso claro en cuanto al método definitivo. En cualquier caso, según el método utilizado para su medida, los podemos clasificar (90):

MEDIDAS LINEALES:

- *Medidas en el dominio del tiempo.*
 - *Método estadístico.*
 - *Método geométrico.*
- *Medidas en el dominio de la frecuencia*
 - *Trasformada rápida de Fourier.*
 - *Método autorregresivo.*

MEDIDAS NO LINEALES:

- *Dimensión fractal.*
- *Correlación de dimensiones.*
- *Trazados bi-tridimensionales de las diferencias de los intervalos RR.*

Para cualquiera de ellos se necesita un registro electrocardiográfico continuo que permita detectar los complejos QRS. La diferencia entre uno y otro radica en la interpretación matemática de la señal. Las correspondencias entre estos métodos las expondremos después de describir cada una de ellas.

3.2.1.- Medidas de la VFC en el dominio del tiempo.

Es el método más sencillo para medir la VFC. Tan solo se necesita un registro continuo de ECG, donde se puedan identificar correctamente los complejos QRS y los llamados intervalos RR ó NN (en inglés “normal to normal”) que significan los intervalos entre 2 QRS resultantes de la despolarización del nodo sinusal. De este modo, las medidas más sencillas que se pueden calcular, incluyen:

- Intervalo RR medio.
- Frecuencia cardiaca (FC) media.
- Diferencia entre el RR más corto y el más largo.
- Diferencias entre la FC nocturna y la diurna.

También se pueden medir variaciones instantáneas de la frecuencia cardiaca secundarias a la respiración, maniobra de Valsalva, tilt test o perfusión de epinefrina.

Para realizar estas medidas se utilizan *métodos estadísticos* y *métodos geométricos* (90).

3.2.1.1.- Métodos estadísticos.

Desde series de intervalos RR consecutivos se pueden realizar 2 tipos de medidas estadísticas: las derivadas de la medida directa de los intervalos RR normales y aquellas derivadas de las diferencias entre intervalos RR normales.

A) SDNN: La variable más sencilla de calcular es la desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes (**SDNN**), esto es, la raíz cuadrada de la varianza (91,92). Puesto que la varianza es matemáticamente igual al total del poder espectral analizado, el SDNN refleja todos los componentes cíclicos responsables de la VFC en un periodo de registro. La interpretación de los resultados depende en gran medida del periodo de registro analizado, es decir no son comparables medidas de periodos de distinta duración. La medida de la varianza aumenta al aumentar la

longitud del registro analizado (92). Por eso se debe estandarizar la duración de los registros utilizados para determinar los valores de SDNN (y debería ser así para cualquier otra medida de la VFC). Se propone en este sentido medidas cortas de 5 minutos de duración y medidas largas de registros de 24 horas.

La medida SDNN, como hemos dicho refleja todos los componentes cíclicos responsables de la VFC en el periodo registrado y es casi independiente de tendencias diurnas o de otras tendencias seculares, reflejando alteraciones del tono autónomo mediadas fundamentalmente por factores vagales (93).

B) SDANN: Es la desviación estándar de la media de intervalos RR calculados sobre cortos periodos de tiempo, normalmente 5 minutos, a partir de un registro de 24 horas.

C) El índice SDANN: Es la media de las desviaciones estándar de las medidas de los RR en intervalos de 5 minutos sobre un registro de 24 h y que nos sirve para medir la variabilidad en ciclos más cortos de 5 minutos.

D) RMSSD: Es la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos, durante periodos de 24 horas.

E) pNN50: Se llama NN50 al número de diferencias entre intervalos sucesivos de más de 50 ms (milisegundos) y **pNN50** a la proporción que deriva de dividir el NN50 por el total de intervalos RR.

Todas estas medidas cuando se aplican a cortos periodos de tiempo sirven para valorar sobre todo los cambios del componente de alta frecuencia (HF) y mantienen entre sí una gran correlación.

El problema fundamental que tienen los métodos estadísticos, es que dependen de la fiabilidad de los procesos técnicos encaminados al reconocimiento de los intervalos RR.

Con cierta frecuencia dichos procedimientos tienen fallos y se han propuesto distintos

métodos encaminados a eliminar los RR erróneos, aunque en la práctica real, los filtros hacen que la secuencia de intervalos obtenida no tenga validez para el análisis estadístico.

3.2.1.2.- Métodos geométricos.

Las series de los intervalos RR, también pueden transformarse en un patrón geométrico como es la muestra según la densidad de distribución de: la duración de los intervalos RR, la diferencia entre intervalos RR consecutivos, los gráficos de Lorenz o mapas de Poincaré, etc.

A partir de estas formas geométricas se obtiene información de la VFC sin los inconvenientes del método estadístico. En el método geométrico se suelen utilizar tres tipos de aproximaciones:

- Una medida básica del patrón geométrico (por ejemplo la anchura de la distribución del histograma para un determinado nivel) y convertirla en medida de VFC.
- El patrón geométrico se interpola mediante una figura matemática definida (como puede ser un triángulo o una curva exponencial) y utilizar los parámetros de esa fórmula matemática como medida de la VFC.
- La figura geométrica se clasifica en varias categorías basadas en patrones básicos los cuales representan diferentes grados de VFC (por ejemplo elípticos, lineales y figuras triangulares de Lorenz).

La mayoría de los métodos geométricos requieren medir los intervalos RR o su conversión en una escala discreta que permita reconstruir histogramas planos.

A) Índice triangular: Es la integral de la densidad de distribución (nº total de intervalos RR) dividido por el máximo de la densidad de distribución. Normalmente se utiliza la medida de los intervalos RR en una escala discreta y por lo tanto depende de la

precisión de la escala discreta de medida. La más frecuentemente utilizada es la de 128 HZ y si no es ésta deben ajustarse las medidas.

B) TINN: Interpolación del histograma de la distribución de frecuencias de los intervalos RR con un triángulo cuya base representa la VFC de 24 horas (94) y están más influenciados por las bajas, que por las altas frecuencias (95).

3.2.1.3.- Medida de la VFC en el dominio del tiempo en la práctica clínica.

La gran ventaja de los métodos geométricos se debe a su poca dependencia de la “calidad analítica” de las series de los intervalos RR (96,97) a diferencia de los métodos estadísticos o los del dominio de la frecuencia. El inconveniente es que sus resultados son aproximados y esta falta de exactitud hace que no puedan sustituirlos por completo. Además requieren un número mayor de intervalos RR para construir el patrón geométrico. Los registros deber ser de al menos 20 minutos (lo ideal 24 horas). Por lo tanto no son apropiados para evaluar los cambios en la VFC en periodos cortos de tiempo, sino más bien para su estudio de una forma global.

En la tabla 1, se puede observar un resumen de las medidas que se pueden realizar en el dominio del tiempo (90).

Variable		Definición
		Método estadístico
SDNN	msg	Desviación estándar de todos los intervalos RR normales en un registro ECG de 24 horas (también llamado SDRR o VLC)
SDANN	msg	Desviación estándar del promedio de los intervalos RR de todos los periodos de 5 minutos de un registro de 24 h
RMSSD	msg	Raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes
Índice SDNN	msg	Media de las desviaciones estándar de todos los intervalos RR normales para todos los segmentos de 5 min en registro de 24 h
SDSD	msg	Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes
NN50		Nº de parejas de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 msg en todo el registro
PNN50	%	Nº de NN50 dividido por el nº total de intervalos RR en un registro de 24h
		Método geométrico
Índice triangular		Nº total de intervalos RR dividido por la altura del histograma de los intervalos RR medidos
TINN	msg	Anchura de la línea de base de la interpolación triangular del histograma de los intervalos RR
Índice diferencial	%	Diferencia entre la anchura de los histogramas de las diferencias de los intervalos RR medidos para una talla determinada
Índice logarítmico		En fase experimental

Tabla 1: Medidas de VFC en el dominio del tiempo

Todas las medidas guardan estrecha relación aunque no se pueden comparar directamente, sobretodo aquellas que expresan de forma global la VFC y si se obtienen de registros de duración diferente. También hay que distinguir las variables obtenidas a partir de las diferencias entre los intervalos RR para una frecuencia cardiaca determinada de las medidas directas de los intervalos RR. El RMSSD, el índice SDNN y el pNN50 se obtienen a partir de las diferencias entre ciclos adyacentes y reflejan fuertemente el tono vagal; tienen un alto grado de correlación, lo que permite

sustituirlas entre sí (98,95) aunque se recomienda utilizar el RMSSD porque tiene mejores propiedades estadísticas.

Las alteraciones en la situación basal de un sujeto por distintas causas (fisiológicas, patológicas, farmacológicas...) hace que las variables en el dominio del tiempo, en general, se modifiquen todas en la misma dirección, aunque las distintas situaciones afecten más a unas que a otras. En los primeros trabajos, éste hecho no se tenía en cuenta (99,100) y posteriormente, estudios realizados en sujetos normales (101,102) demostraron que los betabloqueantes influyen en las medidas de la VFC, el índice SDNN apenas se afecta mientras que la RMSSD y el pNN50 aumentan mucho.

Otras de las ventajas de utilizar el dominio del tiempo para medir la VFC es la sencillez de los algoritmos de medida que los hace fácilmente repetibles. En contrapartida es difícil con este tipo de medidas obtener información precisa con respecto a las características de las fluctuaciones cíclicas (frecuencia y amplitud) del ritmo cardiaco. Para analizar las alteraciones específicas de la actividad refleja simpática y parasimpática son más útiles las mediciones realizadas en el dominio de la frecuencia (103,104).

3.2.2.- Medidas de la VFC en el dominio de la frecuencia.

Desde finales de los 60 se han utilizado varios métodos espectrales (105) para el estudio de los registros tacográficos. El análisis de la densidad del poder espectral (PSD) proporciona una información básica de cómo el poder (varianza) se distribuye en función de la frecuencia. En estos métodos, la señal (la serie temporal determinada por los ciclos cardiacos consecutivos o su transformación en frecuencia) se descompone en los componentes periódicos que la forman, cuantificando la magnitud de cada uno de las frecuencias que la constituyen; se determina la frecuencia y la amplitud de las oscilaciones en que se descompone la serie temporal analizada. De esta forma los distintos componentes de estas oscilaciones quedan delimitados en un espectro según su frecuencia, lo cual permite diferenciarlos y cuantificarlos (106,107,108). Con independencia del método utilizado, sólo se puede calcular de forma válida la densidad del poder espectral si la señal se obtiene mediante un adecuado algoritmo matemático.

Los métodos para calcular la densidad del poder espectral en función de la frecuencia se clasifican generalmente en *paramétricos* y *no paramétricos*. En la mayor parte de las ocasiones los resultados de ambos métodos son comparables.

Las ventajas fundamentales de los *no paramétricos* son:

- * La simplicidad del algoritmo empleado. El más utilizado es **la transformada rápida de Fourier (FFT)**
- * La alta velocidad de procesamiento de la señal.

Para los métodos *paramétricos* se utilizan **modelos lineales autorregresivos** (109).

Las ventajas fundamentales son:

* La autorregresión crea un espectro uniforme y continuo, suavizando los componentes espectrales de modo que se puedan distinguir independientemente de la banda de frecuencia seleccionada

* Fácil procesado posterior, con un cálculo automático del poder de los componentes de alta y baja frecuencia y una fácil identificación de la frecuencia central de cada componente

* Cálculo exacto de la densidad del espectro de potencia aun con un número pequeño de muestras en que la señal se supone que se mantiene estacionaria

La desventaja de los métodos paramétricos es que necesitan verificar la idoneidad del modelo elegido y su complejidad. Permite definir los componentes espectrales de la señal con segmentos más cortos que con las técnicas basadas en el análisis de Fourier.

3.2.2.1.- Componentes espectrales de la VFC.

Tal y como se ilustra en la figura 1, el análisis espectral de la VFC en un sujeto normal durante el reposo y en condiciones controladas se caracteriza por la presencia de tres componentes principales y que corresponden a los siguientes:

- Componente de muy baja frecuencia (VLF; 0,003-0,04 Hz)
- Componente de baja frecuencia (LF; 0,04-0,15 Hz)
- Componente de alta frecuencia (HF ; 0,15-0,45 Hz)

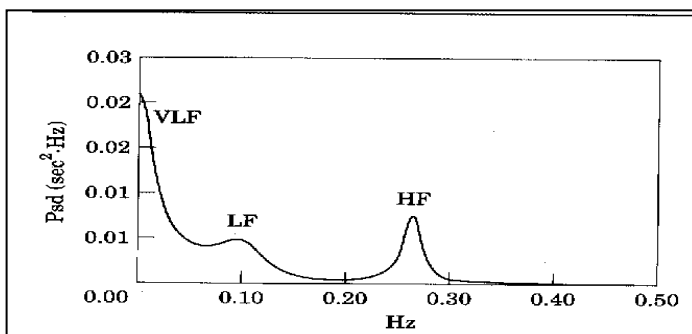


Figura 1. Análisis espectral de la VFC en un sujeto normal. Los tres componentes principales: VLF, LF y HF. PDS: densidad del poder espectral.

La razón para esta división no es arbitraria. Se basa en la interpretación fisiopatológica de los componentes que se pueden detectar en cada rango de frecuencia (110,90).

A) El componente de alta frecuencia o HF (0,15-0,40Hz), variaciones cíclicas que se repiten cada 2.5 a 6.6 segundos, está relacionado con la respiración y constituye un marcador del efecto vagal sobre el corazón (110,90,108). Diversos estudios realizados mediante estimulación del vago o bien su inhibición quirúrgica o farmacológica, demuestran que este componente de alta frecuencia (HF) está mediado casi exclusivamente por la actividad eferente vagal tanto central como dependiente de los reflejos periféricos (110,107,108,111). Dichas variaciones se reducen de manera dosis dependiente con la administración de atropina (112) y aumentan si se estimula directamente el vago.

Rosenblueth y Simeone en 1934 (113) realizaron los primeros estudios cuantitativos sobre las interacciones autonómicas en el corazón, observando que para un determinado nivel de estimulación vagal el enlentecimiento de la frecuencia cardiaca es mayor si existe un tono simpático aumentado. Es lo que se conoce con el nombre de *antagonismo acentuado* (114). Otros trabajos posteriores han demostrado que se podría producir una respuesta inhibitoria central de los reflejos simpáticos en los centrales parasimpáticos (108). Sea como fuere, en el momento actual podemos afirmar que la etiología del componente de alta frecuencia de la VFC, incluye una serie de respuestas reflejas a los cambios fisiológicos relacionados con la respiración: cambios en el retorno venoso, en la presión arterial, la distensión de las venas pulmonares y/o de la aurícula derecha y la distensión pulmonar (115,116). Estudios realizados por Kitney (117) demuestran una relación no lineal entre la respiración y la arritmia sinusal.

Si se utilizan test de función autonómica como por ejemplo la respiración controlada con un metrónomo a frecuencias dentro del rango fisiológico en reposo, se consigue

modular el efecto vagal de la frecuencia cardiaca (107,118). Al sincronizar todos los componentes respiratorios, predomina la energía total del componente de alta frecuencia del espectro (118) y muestra un cociente HF/LF menor de 1. Así pues, estudios realizados bajo respiración controlada a una frecuencia de 15 por minuto sincronizada con un metrónomo (rango de 0.25 Hz) demuestran un balance simpático-vagal desviado a favor del componente vagal (107,94,119). Esto implica que en el momento de interpretar cambios en las medidas del componente de alta frecuencia de la VFC debemos tener en cuenta que alteraciones significativas en el patrón ventilatorio pueden afectar a estas medidas, independientemente del tono vagal (119).

B) La interpretación del significado del **componente de baja frecuencia de la VFC o LF**, constituido por las frecuencias comprendidas entre 0.04 y 0.15 Hz (oscilaciones que se repiten cada 6.6 a 25 segundos) ha sido más controvertido. Se define como el ritmo que corresponde a las ondas vasomotoras y que está presente en la VFC y de la presión arterial. Algunos piensan (108,120) que es un marcador de modulación simpática. Varía con los cambios de la TA (110,121). Su origen se ha intentado explicar con hipótesis como: la actividad rítmica espontánea de las fibras lisas vasculares (106) o una descarga simpática rítmica de origen central (122,123). Las oscilaciones de baja frecuencia (LF) están mediadas por actividad vagal y simpática cuando el sujeto está en posición supina y principalmente por actividad simpática en la posición vertical (107,118,124,125). Así parece demostrarse por los resultados de los estudios combinados de VFC con captación miocárdica de metayodo benzil guanidina (MIBG) que viene a estudiar la inervación simpática cardiaca. En ellos se observa una disminución de la aclaración de MIBG (aumento de actividad simpática) que coincide con una disminución de la VFC a expensas sobretudo de la disminución de HF y menor de LF (126,127).

C) Cociente LF/HF. La distribución del poder y de la frecuencia central en las HF y LF no son fijas y pueden variar en relación con los cambios de la modulación autonómica de los ciclos cardiacos (108,118,128). En realidad, la medida de los componentes LF y LH no llegan a dar una información específica de los mecanismos neurales y no neurales que se ven involucrados en su formación, sin embargo el cociente **LF/HF** puede ser utilizado como la forma más sencilla pero también más eficaz de medir el balance simpático-vagal a nivel del nódulo sinusal (40,108). Experimentalmente se ha podido comprobar que **el cociente LF/HF** se puede considerar como una medida de equilibrio simpático parasimpático (110,108,124,125) y estudios posteriores han confirmado el valor de este cociente (107,125,129,130). En el hombre se ha demostrado que el simple paso del decúbito a la bipedestación se acompaña de un incremento de las LH y un descenso de las HF, probablemente como consecuencia de la descarga de los barorreceptores (131). La relación LF/HF aumenta hasta valores 20 veces mayores en los jóvenes (118). El estrés mental inducido por ejercicios aritméticos mejora la actividad simpática y altera el equilibrio simpático-vagal (132,133). Esto se refleja en una disminución de la potencia total del espectro, un aumento de las LF y un descenso de las HF (134).

Se ha demostrado que el bloqueo selectivo parasimpático produce una abolición del componente de alta frecuencia (HF) y una disminución del componente de baja frecuencia (LF) de la VFC. Con el bloqueo vagal gradual, la relación entre LF y HF aumenta significativamente con una clara desviación hacia el componente simpático (108). Posteriormente Pagani (118) demostró que la respiración controlada con metrónomo mejora marcadamente la actividad vagal y disminuye el componente LF, aunque es posible que esta afirmación no sea válida en el caso de la respiración espontánea. En estudios iniciales, el bloqueo adrenérgico después del bloqueo vagal

eliminó las fluctuaciones LF residuales (110,106), lo que confirma el origen simpático de las mismas. Además la relación LF/HF se incrementa con el bloqueo de los receptores muscarínicos, indicando un cambio de potencia del espectro a favor de las LF.

D) La banda de frecuencia muy baja o VLF, comprendida entre 0,003 y 0,04 Hz (oscilaciones que se repiten cada 25 segundos a 5 minutos), tiene una interpretación fisiológica mucho peor definida e incluso se cuestiona la existencia de un proceso fisiológico específico que relacione los cambios periódicos del corazón en esta banda. Éstas oscilaciones parecen relacionadas con el tono vasomotor, resistencias vasculares periféricas, ajustes del flujo sanguíneo periférico para la termorregulación y el sistema renina-angiotensina (110,135,136,137).

Algunos autores fusionan las bandas VLF y LF en una banda LF expandida. Las oscilaciones de muy baja frecuencia contienen aproximadamente un tercio de la potencia del espectro y se han propuesto sobre todo como un indicador de actividad simpática (129,130). Dadas las propiedades de este componente, se aconseja no medirlo en registros que duren menos de 5 minutos.

3.2.2.2.- Cuantificación de los componentes espectrales de la VFC en el dominio de la frecuencia.

Las medidas de los componentes de potencia HF, LF y VLF se pueden expresar de varias maneras (133):

- Las **unidades absolutas de potencia**, son las más utilizadas y representan la varianza (desviación de la señal medida alrededor de su valor medio). Son muy útiles para cuantificar la integridad de los reflejos anatómicos. Si consideramos que la potencia total de la señal cardiaca está expresada por el total del área bajo la curva del

espectro total de potencia y la de cada componente espectral por la porción total del área que representa, se pueden cuantificar los valores absolutos de potencia total (milisegundos al cuadrado) o de densidad espectral (milisegundos/Hz).

- Las **unidades normalizadas (un)** de potencia (108,118), representan valores relativos como proporción entre la potencia total y la de cada componente individual. La representación en unidades normalizadas acentúa el control y equilibra la conducta de las dos ramas del sistema autonómico, minimizando el efecto que los cambios en el poder total tienen en cada uno de los componentes. Se utilizan sobre todo en los estudios clínicos con el fin de ajustar las medidas cuando hay variaciones en la potencia total de la VFC entre diferentes individuos y/o diferentes condiciones de los estudios. No obstante siempre deben ir acompañadas de las unidades absolutas con el fin de describir completamente la distribución de los diferentes componentes del espectro de potencia. Con frecuencias más altas el espectro de potencia disminuye progresivamente con lo cual la pendiente del espectro de 24 horas nos ayuda como escala al ajuste lineal de los valores espectrales.

3.2.2.3.- Duración de los registros para medir los componentes espectrales de la VFC.

Existen 2 formas reconocidas para realizar los registros: **los registros de periodos cortos** (grabaciones de 2 a 5 minutos) en las que se registran las tres bandas mencionadas y explicadas del espectro de potencia (LF;HF;VLF) y **los registros de larga duración**. En los últimos se valoran los intervalos RR a lo largo de 24 h y en ellos aparece además de lo anteriormente descrito, oscilaciones por debajo de 0.003 Hz llamada banda de ultrabaja frecuencia o ULF (138).

Un problema importante en los registros de larga duración es el de que la señal sea estacionaria: si los mecanismos responsables de la modulación de las oscilaciones del periodo cardiaco para una determinada frecuencia permanecen constantes durante todo el registro entonces el correspondiente componente de frecuencia de la VFC puede ser medido, pero si por el contrario, las modulaciones no son estables, entonces la interpretación de los resultados de los análisis de la frecuencia quedan mal definidos. Más concretamente, los mecanismos fisiológicos de la modulación del período cardiaco responsable de los componentes HF y LF, no se pueden considerar estacionarios durante las 24 horas (128). El resultado de realizar el análisis espectral durante 24 horas y los resultados obtenidos a partir de segmentos más cortos (5 minutos) promediados a lo largo de 24 h completas proporcionan promedios de modulación atribuibles a los componentes LF y HF (139,140). Pero estos promedios oscurecen los detalles de la información que se obtiene de los intervalos RR en los registros cortos (128). Recordemos que los componentes de la VFC miden el grado de modulación autonómica más que el nivel del tono autonómico (141) y el promedio de modulación no representa el promedio del nivel de tono.

Debido a las importantes diferencias en la interpretación de los resultados, los análisis espectrales de los registros debe distinguirse estrictamente si se trata de registros de corta o de larga duración así como las condiciones de la adquisición de la señal (reposo vs registro ambulatorio, respiración controlada vs libre...). La presencia de artefactos en la línea de base puede afectar a los componentes de baja frecuencia por lo que es aconsejable comprobar la respuesta de frecuencia, los filtros y el comportamiento de los algoritmos utilizados.

Los latidos ectópicos, las arritmias, los latidos aberrados, los valores perdidos y los artefactos pueden alterar la evaluación de la densidad de la potencia del espectro de la

VFC. Estos errores se pueden minimizar con una adecuada interpolación y un correcto procesado de la señal de los latidos sucesivos, debiéndose aplicar a todo tipo de registros y muy especialmente a los de corta duración (142).

3.2.2.4.- Demodulación compleja instrumentada con la transformada rápida de Fourier y su inversa.

La **demodulación compleja, DMC**, permite conocer la evolución dinámica de las ondas que componen una determinada señal: permiten obtener información sobre las propiedades globales del fenómeno, proporcionan la resolución temporal necesaria para detectar cambios puntuales en la frecuencia cardiaca y también describen la amplitud y la fase de cada componente de la VFC en función del tiempo (149,150). La DMC se ha demostrado útil para analizar la VFC en sujetos en reposo (149) o valorar las alteraciones de la variabilidad cardiovascular provocados por el tilt test (150).

Recientemente se ha utilizado para efectuar una monitorización continuada de la VFC durante 24 horas (151) un procedimiento de demodulación compleja basado en la transformada rápida de Fourier y su inversa (152) que permite obtener de forma instantánea la amplitud modular y la fase de cada uno de los armónicos obtenidos en las series temporales. Tras delimitar las bandas de frecuencia que interesa estudiar, mediante su inversa, se reconstruyen por separado. La suma de todas estas oscilaciones más las comprendidas por encima de 0,4 Hz y por debajo de 0,0033 Hz da lugar a la serie temporal inicialmente analizada. La ventaja de este método respecto al análisis espectral es la capacidad de determinar la amplitud y la frecuencia instantáneas de las oscilaciones, permitiendo detectar rápidamente cualquier cambio y al mismo tiempo analizar de forma continua la variabilidad mediante el análisis de bloques consecutivos obtenidos a partir de registros electrocardiográficos ambulatorios. Los valores

interpolados (extrasístoles y artefactos) son excluidos del proceso de cálculo por lo que no restan precisión a las medidas.

3.2.3.- Correspondencias y diferencias entre las mediciones en el dominio de la frecuencia y en el tiempo.

Es en los registros de corta duración donde se tiene la mayor experiencia en cuanto a la interpretación fisiológica de las medidas en el dominio de la frecuencia comparadas con las efectuadas en el dominio del tiempo. Por otro lado, la mayor parte de las variables en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia que se obtienen en los registros de 24 h están fuertemente correlacionadas unas con las otras y ello se debe a la gran similitud que tienen entre sí desde el punto de vista fisiológico y matemático (ver tabla 2)

Dominio del tiempo	Dominio de la frecuencia
SDNN	Potencia total
índice triangular	Potencia total
TINN	ULF
SDANN	potencia total (registros cortos)
índice SDNN	HF
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50	HF
pNN50	HF
índice diferencial	HF
índice logarítmico	HF

Tomado del Task Force 1996 (5)

Tabla 2. Correspondencia aproximada entre los métodos del dominio del tiempo y de la frecuencia aplicados a registros de 24 horas

Se cree que las mediciones en el dominio del tiempo reflejan sobretodo la actividad vagal (95,143,144,145), siendo las variables RMSSD y pNN50 las que lo reflejan con mayor sensibilidad (146). Al mismo tiempo también les influyen las actividades

simpáticas (147) y otros mecanismos reguladores (148). Considerando tanto los registros de corta como los de larga duración, el índice SDNN se correlaciona fuertemente con cambios en VLF, LF y HF de la VFC lo que sugiere que se encuentra influenciado tanto por la actividad simpática como por la parasimpática. Los índices SDNN y SDANN se correlacionan con la potencia total y el componente ULF, tanto que hasta pueden ser utilizadas indistintamente en los estudios clínicos. Pero no todas las medidas pueden intercambiarse (104). Además a la hora de comparar resultados hay que tener en cuenta que algunos ensayos clínicos pueden utilizar maniobras fisiológicas o farmacológicas que alteran o modifican uno o los dos componentes del sistema nervioso autónomo.

3.2.4.- Métodos no lineales.

Se pensó que el análisis de la VFC basado en la dinámica de métodos no lineales podría aportar información valiosa para la interpretación fisiológica de la VFC y la cuantificación del riesgo de muerte súbita. Varios parámetros se han utilizado para medir las propiedades no lineales o caóticas de la VFC e incluyen técnicas como: la escala L/F del espectro de Fourier (92,153), la escala exponencial h, dimensión fractal, y la entropía de Kolmogorov (154)...Su finalidad radica en poder describir el aparente comportamiento al azar o “caótico” de los intervalos RR (154,155), y que en realidad se rige de un modo determinista. Con estos métodos se pueden detectar diferencias sutiles en la regularidad de los datos, que no se detectan con las medidas estadísticas clásicas. A diferencia de las técnicas en el dominio de la frecuencia, las técnicas en el dominio del caos proporcionan medida de la “anchura” o “claridad” de los datos en el dominio de la frecuencia (156). Algunos estudios de VFC se han realizado utilizando un método estadístico de entropía llamado entropía aproximada (En Ap), donde se demuestra que

la pérdida de regularidad o complejidad en las series se asocia a estados con alteración de la fisiología (156,157,158).

A pesar de que estas técnicas se han mostrado como interesantes herramientas para analizar sistemas complejos aún no se ha encontrado el modo de aplicarlos de forma válida al análisis de datos biomédicos como es la VFC. Posiblemente la complejidad de las medidas o la insuficiente sensibilidad para detectar perturbaciones no lineales de los intervalos RR sean el motivo. Algo más esperanzadores se han mostrado los valores utilizando las diferencias y no los valores de las medidas (158). Actualmente se necesitan avances en la tecnología y en la interpretación de los resultados de éstos métodos antes de que se puedan utilizar en ensayos fisiológicos y clínicos.

3.3.- Requisitos necesarios en los estudios ECG.

3.3.1.- La señal del ECG.

El punto clave en el trazado electrocardiográfico para identificar los complejos QRS se debe basar en el máximo (o baricentro) del complejo o en el máximo determinado por una curva de interpolación o bien establecer un patrón utilizando otros marcadores de eventos. Para localizar este punto fiduciario, el equipo debe cumplir unos mínimos requisitos en cuanto a: relación señal/ruido, sistema ordinario de exclusión, ancho de banda (159). Un corte demasiado bajo en la banda superior de frecuencia establecida por el equipo diagnóstico, puede crear dudas en el reconocimiento del punto representativo del QRS. Si, por otra parte, limitamos en exceso el valor de la muestra, inducimos errores en el espectro de la VFC, y los aumentos de la frecuencia afectan más al componente HF (160). La adecuada interpolación de la señal del ECG en la parte baja de la muestra (puede ser suficiente hasta valores de 100 Hz) disminuye este error (161).

3.3.2.- Duración y circunstancias de los registros ECG.

La duración de los registros en los que se estudia la VFC viene determinada por la naturaleza y la finalidad de cada investigación. No obstante es importante la estandarización, sobre todo en los casos en los que se estudia al VFC en la fisiología y en la clínica.

Si los registros que se utilizan son de corta duración, debemos utilizar preferentemente los métodos en el dominio de la frecuencia; los registros deben tener al menos 10 veces el tiempo de la longitud de onda del componente de baja frecuencia, aunque para asegurar la estabilidad de la señal no debe ser demasiado extenso. Se necesitan registros de aproximadamente 1 minuto para valorar el componente HF de la VFC y de 2 minutos para el componente LF. En general se ha estandarizado el registro de

segmentos de 5 minutos de duración a no ser que la naturaleza de la investigación aconseje otro diseño.

Al promediar los componentes espectrales obtenidos a partir de periodos secuenciales de tiempo se consigue minimizar los errores impuestos por segmentos de registro muy cortos.

Aunque los métodos en el dominio del tiempo, especialmente el índice SDNN y RMSSD, se pueden utilizar en investigación cuando se usan registros de corta duración, en general son los ideales para analizar registros de larga duración (la menor estabilidad en la modulación de la frecuencia cardiaca durante los registros de larga duración hace difícil interpretar los resultados en el dominio de la frecuencia). La experiencia demuestra que una parte importante de los valores de la VFC se debe a las diferencias día-noche por lo que se recomienda que las grabaciones de larga duración tengan al menos 18 horas y que incluya la noche completa. Estas grabaciones deben analizarse en el dominio del tiempo (90).

3.3.3.- Corrección de la frecuencia de los intervalos RR.

Los errores que pueden aparecer en la determinación de la secuencia de los RR puede alterar de forma importante los resultados estadísticos de los métodos en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Los datos de los RR sin un tratamiento demasiado profundo son suficientes para el análisis de la VFC por los métodos geométricos. El resto de métodos necesitan de una edición manual de los datos de los ciclos RR para asegurar una correcta identificación y clasificación de los complejos QRS. Los filtros automáticos excluyen de la secuencia original de registro algunos intervalos determinados (por ejemplo, aquellos que difieren en más de un 20% de los intervalos previos, intentando eliminar los extrasístoles y artefactos) pueden dar lugar a errores,

dependiendo de la calidad del registro y por lo tanto no se debe prescindir de la edición manual y cuidadosa de los intervalos RR (162).

4.- VFC y su aplicabilidad en la práctica clínica.

La reducción de la VFC se ha asociado con un incremento de la mortalidad (108) en distintas situaciones clínicas como en el paciente que ha sufrido un infarto de miocardio, en la insuficiencia cardiaca congestiva, en la miocardiopatía dilatada y la hipertensión arterial. Hay actualmente una aceptación general de su utilidad práctica, y no solo en investigación clínica, como veremos a continuación.

4.1.- VFC e hipertensión arterial.

Signos de activación simpática se han documentado de forma consistente en pacientes con hipertensión arterial de moderada a severa (90,108,163). Por ello no sorprende que análisis de la VFC en el dominio del tiempo y de la frecuencia hayan sido recientemente utilizados en los pacientes para caracterizar a aquellos con un perfil autonómico anormal y correlacionar con cambios en la progresión de la enfermedad. Cuando comparamos registros cortos de VFC en sujetos hipertensos con sujetos normotensos de las mismas características se observa un predominio de LF y menor HF, lo que sugiere un aumento de la modulación simpática sobre el nódulo sinusal (108,131). También se ha visto que estos cambios de la VFC, en estadios iniciales de la enfermedad, son reversibles tras 6 meses de tratamiento (165).

Si se analizan registros de 24 horas, se encuentran resultados dispares. Si se observan pacientes con historia de hipertensión borderline, no se encuentran diferencias con los controles (128). Cuando, por el contrario, se estudia a pacientes con hipertensión moderada (166). Estos pacientes no presentan, por tanto, la reducción fisiológica del componente espectral LF durante la noche.

También se ha asociado la presencia de hipertrofia ventricular con mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. En estos casos, el aumento de la masa

ventricular izquierda se asocia igualmente a alteraciones de la actividad autonómica cardiopulmonar (108,165). En un pequeño grupo de pacientes, el análisis espectral en registros de VFC de corta duración no reveló diferencias con respecto a los pacientes sin hipertrofia ventricular (167). En los registros de 24 h se vio que en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular se reduce el SDNN y la diferencia día-noche, con respecto a los controles (168).

Más recientemente se ha centrado el interés de los investigadores en la valoración de los efectos que el control de la TA y la disminución de la masa ventricular izda. pudieran tener sobre la VFC. Cuando se administran distintos tratamientos farmacológicos la TA tiende a volver a la normalidad (169,170). Según esto, la VFC se podría utilizar como un indicador de las alteraciones del balance simpático-vagal en el paciente hipertenso, aunque no está claramente demostrado que estos cambios se correlacionen con arritmias o riesgo de muerte súbita.

4.2.- VFC y neuropatía diabética.

Es una de las aplicaciones clínicas de la VFC de mayor utilidad. La neuropatía autonómica es una de las complicaciones de la diabetes mellitus que se caracteriza por la afectación de las fibras nerviosas pequeñas del simpático y parasimpático. En ella, se observa una reducción de la potencia absoluta de las oscilaciones LF y HF en condiciones controladas. Utilizando unidades normalizadas las diferencias con respecto a los sujetos normales no aparecen y tampoco se afecta el cociente LF/HF, lo que parece indicar que la neuropatía afecta por igual a ambas ramas del sistema nervioso autonómico (125,171), aunque en el trabajo de Pfeifer y cols. (172) parece que lo que disminuye antes es el componente parasimpático.

El método más sensible para detectar estos cambios es el del dominio del tiempo en registros de larga duración. También podrían utilizarse los métodos en el dominio de la frecuencia si interesa diferenciar las anormalidades del sistema simpático del parasimpático. Las alteraciones encontradas en la LF y la HF pueden ser correlacionadas la presencia de disautonomía y con la severidad de la misma (173, 174).

La detección de las alteraciones de la VFC en el paciente diabético con disautonomía, cuando permanece subclínica, tiene valor pronóstico negativo y sirve para estratificar riesgos (144,125,175). Cuando aparecen las primeras manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética, se ha estimado que la mortalidad a los 5 años es del 50%.

4.3.- VFC e insuficiencia cardiaca.

La disminución de la VFC en el fallo cardiaco es una de las manifestaciones de la activación adrenérgica que caracteriza a esta enfermedad (90). La disminución de las medidas en el dominio del tiempo, en relación con la extensión y la severidad de insuficiencia cardiaca ha sido demostrada (90). El análisis espectral en los registros de corta duración (90,108,176) demuestra que en los pacientes con insuficiencia cardiaca de moderada severidad se observa un incremento del componente LF y una reducción del HF. El poder espectral en los pacientes en fases más avanzadas (90,108,177,178) muestran una progresiva reducción en el rango LF y HF con la mayor parte del poder residual distribuido en la banda VLF.

El análisis de los registros de 24h muestra de forma consistente una reducción significativa en las medidas en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Las intervenciones que suponen una mejora en las condiciones clínicas, producen efecto en los parámetros de VFC (90). Utilizando beta-bloqueantes a medio plazo (176) se

observa una disminución mayor de la VFC que en los sujetos control y esta disminución afecta selectivamente a los componentes que reflejan la actividad simpática, aunque pueden afectar a cualquiera de las potencias. Dicha mejora se ha mostrado independiente de la mejora hemodinámica (179).

La posibilidad de poder utilizar la medida de la VFC como un indicador pronóstico resultaba una idea atractiva para los investigadores. Deriva de la idea de que la activación neurohormonal en la insuficiencia cardiaca no sólo influye en la evolución de la enfermedad sino que constituye per sé uno de los mecanismos críticos responsables de la mortalidad arrítmica en estos pacientes (180). No está claro si las medidas de VFC son predictores independientes de mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca (90,180). La evidencia se ve limitada por el escaso número de pacientes incluidos en los estudios publicados y en algún caso el incompleto análisis estadístico de los resultados. Tampoco existe un específico punto de corte en las diferentes medidas (p.ej 50-100 para SDNN). De lo hasta ahora estudiado se sugiere que la depresión de la VFC predispone más a una evolución de la enfermedad desfavorable más que a un aumento de la inestabilidad eléctrica cardiaca (180).

4.4.- VFC y cardiopatía isquémica.

4.4.1.- VFC e infarto de miocardio.

Tras las observaciones iniciales de Wolf y cols. (20), Kleiger y cols. (181) publicaron en 1987 los resultados de un gran estudio multicéntrico en el que se demostraba que los pacientes con una reducción importante en el SDNN (<50 msg) en registros de 24 h tenían incrementada su mortalidad con respecto a los que tenían valores más altos El valor predictivo negativo del SDNN era independiente de la presencia de extrasistolia ventricular, de la disfunción ventricular izquierda (182) y de la clase Killip al ingreso.

También se ha visto que los pacientes con reducción de la VFC presentan un intervalo RR más corto (183) y menor diferencia día-noche. Posteriormente este valor predictivo de la VFC reducida ha sido confirmado en muchos estudios (90,184). En caso todos estos estudios fue medida durante el tiempo del ingreso y la reducción observada se consideró reflejo del predominio simpático y de la reducción del control vagal.. También se relacionó con la severidad de las lesiones coronarias, extensión de la disfunción ventricular y concurrencia de arritmia ventriculares (90). Nuevamente estudios isotópicos con 123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) muestran una captación aumentada incluso en aquellos pacientes con FE normal (185)

La medida con técnicas espectrales de registros de corta duración daba resultados algo diferentes (90, 131). Mientras pacientes con infarto de miocardio no complicado daban una reducción en el poder total caracterizada por un predominio de LF y por un cociente LF/HF mayor de 2, los pacientes con infarto complicado daban una marcada reducción del poder total con una LF muy pequeña o ausente (131). En estos pacientes, la mayor parte del poder residual se encontraba en la VLF y la relación LF/HF generalmente <2 (186). En definitiva, quiere decir que en los pacientes con alto riesgo el análisis espectral de registros de corta duración no se caracteriza por una distribución del poder espectral típica de la activación simpática y de la reducción del tono vagal. Una posible explicación a estos engañosos resultados sería el considerarlo como una consecuencia de la disminución de la reactividad del nódulo sinusal a los estímulos neurales eferentes. De acuerdo con esta teoría una reducción significativa de la VFC produciría un equilibrio entre las 2 caras del sistema nervioso autónomo (simpático vagal) mientras que a nivel del ventrículo, la actividad simpática no compensada por la actividad vagal es donde expresaría sus efectos negativos (187).

En el recientemente publicado estudio ATRAMI (188), se demostraba el valor predictivo negativo de la VFC. La reducción de la VFC y de la sensibilidad al barorreflejo identificaba a pacientes de alto riesgo y el valor pronóstico negativo aumentaba al combinan ambos parámetros. Estudios experimentales indican que la obstrucción de una arteria coronaria mayor se asocia con activación de reflejos cardiorrácicos simpáticos y vagales (189). Entre los 6 y los 12 meses después del IAM se observa un descenso progresivo en el componente LF, junto con un aumento del HF, lo que sugiere una normalización de la interacción simpático-vagal (190, 191). Acerca de los efectos de la bipedestación, a las 2 semanas del infarto esta maniobra, modifica sustancialmente el componente LF, mientras que un año después lo aumenta de forma similar a los controles sanos.

La presencia de una respuesta disminuida del nódulo sinusal a los impulsos neurales también es evidente en los estudios realizados con registros de 24 horas. Una reducción en el poder total y en concreto en la LF se ha asociado de forma significativa con mayor mortalidad (90,95). En estudios de Holter, considerando registros cortos consecutivos se observa que en comparación con los controles, los pacientes con IAM no complicado presentan disminución de las variaciones día-noche de la VFC (190). a pesar de que la FC era similar en ambos grupos. En otro grupo los pacientes con reducción en la fracción de eyección (186), los valores medios de LF y el LF/HF estaban reducidos con respecto a los controles agrupados por edades y con respecto a los pacientes con FE normal. Además no había reducción significativa día-noche de los componentes LF y HF.

Algunos trabajos, como el publicado por De Ferrari (190) en 1995, sugieren que la sensibilidad barorrefleja es un mejor factor predictivo de los fenómenos que la VFC. En dicho trabajo, pacientes con taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular

ocurrida menos de un año después del infarto de miocardio, la VFC no mostró diferencias frente al grupo control mientras que la persistencia de una sensibilidad barorefleja disminuida es un factor predictivo positivo de arritmias malignas en ausencia de isquemia miocárdica aguda. En este mismo estudio De Ferrari plantea la cuestión sin resolver de hasta cuanto tiempo después del IAM se extiende el poder predictivo de la VFC disminuida. El inconveniente de la determinación de la sensibilidad barorefleja radica en la incomodidad de su registro que requiere canulación arterial y administración de fenilefrina.

Otra utilidad que se insinúa de la determinación de la VFC en pacientes con IAM es el control de la respuesta a determinados fármacos (83,87,88). Así un reciente artículo utiliza la VFC para identificar a pacientes susceptibles de tratamiento con amiodarona como profilaxis antiarrítmica en pacientes con FE menor o igual del 40% (88). Enalapril parece colaborar en la restauración del tono autonómico (83).

4.4.2.- VFC y angor pectoris.

Llama la atención la escasa información que se tiene hasta el momento en pacientes con angina estable e inestable sobre todo si se compara con en infarto de miocardio. La angina inestable y el infarto de miocardio tienen una patogenia similar y además la angina inestable se asocia a una alta incidencia de infarto de miocardio y muerte súbita dentro de los 6 primeros meses de su inicio (192,193). Airaksinen y cols. (100) estudiando como afectaba la VFC en pacientes con enfermedad arterial coronaria demostrada por cateterismo, observaron mediante el test de la respiración profunda, que estos sujetos tienen deprimida la actividad

vagal, con independencia del número de vasos afectados, la FE, clase funcional o medicación, y proponían la medición de la VFC como un índice para identificar sujetos

con riesgo de muerte súbita. Posteriormente Hayano (99) comprobó estos resultados y además encuentra que a mayor severidad de las lesiones, mayor es el grado de afectación parasimpática. Este hecho no se ha comprobado en otros estudios (102).

Casolo y cols. en un estudio preliminar, utilizando registros de 24 h, al 2º-3r día, analizan el SDNN en 2 grupos de pacientes (infarto de miocardio y angor inestable). Encuentra en ambos grupos una reducción global de la VFC, aunque esta reducción era significativamente mayor en el grupo de infarto. Otros estudios con idénticos grupos de pacientes, encuentran reducciones significativas con respecto al grupo control pero similares en los casos de infarto de miocardio y angina inestable (194). La diferencia encontrada con respecto al grupo de Casolo radica en el momento de la toma de los registros que en este estudio se realizan de forma temprana en los pacientes con angor inestable y de forma algo más tardía en los pacientes con infarto.

Las medidas obtenidas de registros en las primeras 24 horas del inicio del angor (195), se encuentran todas las medidas de VFC disminuidas a excepción del LF/HF, recuperándose de forma significativa en el control obtenido al día siguiente de la estabilización. En los pacientes con angina inestable y episodios de isquemia silente, el índice SDNN y el pNN50 siguieron estadísticamente bajos. En los casos con mayor alteración de los índices aparecieron complicaciones cardíacas o muerte súbita en el periodo de seguimiento. Por tanto concluye que la reducción de la VFC tendría un valor pronóstico para estratificar a pacientes con angina inestable.

Los cambios en el tono autonómico, juegan un importante papel en el espasmo coronario. Se observa como en los pacientes con angina variante está disminuido el componente vagal con predominio simpático, dependiendo de la extensión de la isquemia (196), ya que se encuentra especialmente reducida en los que tienen espasmo multivaso. Los mismos resultados encontraron Lanza y cols. (197) al demostrar que el

componente parasimpático (HF) disminuye en los 2 minutos precedentes a la elevación de ST y aumenta de forma significativa la actividad simpática (LF) coincidiendo con el pico de elevación de ST. Recientemente, un pequeño estudio (198) comprueba estas alteraciones además de demostrar que el cociente LF/HF está más bajo en el grupo de pacientes con múltiples episodios de elevación del segmento ST en el registro Holter ECG de 24 horas con respecto a los que sólo tenían un episodio.

En cuanto a la angina estable, no se han visto grandes alteraciones en las medidas de la VFC en situación basal. Se puede observar una pequeña pero significativa variación del ritmo circadiano de la VFC, que mejora con el tratamiento beta-bloqueante (199). Algunos estudios en el último año (200) sugieren que el análisis de la VFC realizado durante las pruebas de estrés (en concreto el estudio al que me refiero se realizó con talio-dipiridamol) puede añadir información sobre la severidad de la enfermedad coronaria. Así en el mencionado trabajo se realizó la medición de la VFC durante los 5 últimos minutos antes del test y otros 5 minutos en el pico del efecto del dipiridamol. Separando los pacientes en tres grupos (enfermedad de uno, dos y tres vasos) se observó que no existían diferencias basales entre los grupos. Tras el dipiridamol se observó un aumento significativo del poder LF en el grupo de enfermedad más severa (3 vasos). Una monitorización continua (Holter ECG de 24 horas) en pacientes con angor estable cuyo objetivo era la evaluación de las alteraciones autonómicas previas y durante los episodios isquémicos observó que se produce un aumento del cociente LF/HF a expensas de la disminución de HF antes y durante los episodios isquémicos, y en algunos de ellos, sobre todo los nocturnos también aumentaba la LF (201).

5.- Valoración de la función sistólica mediante ecocardiografía.

5.1.- Métodos para medir la función sistólica.

Mediante la ecocardiografía se pueden obtener de forma incruenta parámetros del funcionalismo ventricular izquierdo. Las características diferenciales de la ecocardiografía respecto al cateterismo cardiaco o los estudios isotópicos son su carácter incruento y su óptima relación coste-eficacia, hechos que la han convertido en técnica de primera elección para el estudio del funcionalismo ventricular. A continuación, se revisará uno de los parámetros ecocardiográficos que permite el estudio del funcionalismo ventricular izquierdo: la fracción de eyección (FE).

Se trata de un parámetro adimensional, que expresa la relación entre el volumen ventricular telediastólico y el telesistólico, nomalizado por el volumen telediastólico. Es el dato utilizado con más frecuencia en la clínica diaria para expresar el dato de la función sistólica global. A veces su cuantificación se efectúa de modo cualitativo por apreciación visual, metodología que tiene una buena correlación con las determinaciones cuantitativas (206). No obstante, debe tenerse en cuenta que una modificación de su valor no sólo puede expresar la alteración extrínseca de la contractilidad ventricular, ya que también se modifica por las alteraciones compensadoras o descompensadoras de las condiciones de carga.

La determinación correcta de la FE depende del cálculo adecuado de los volúmenes ventriculares a partir de modelos geométricos. En el caso del ventrículo de morfología normal y sin alteraciones segmentarias de la contractilidad, la morfología de la cavidad ventricular es similar a una hemielipsoide de revolución. Si el diámetro transversal del ventrículo izquierdo es la mitad del longitudinal (relación 2:1), es posible aplicar la

fórmula geométrica para el cálculo del volumen de una hemielipsoide de revolución, que en su forma más simplificada se reduce a elevar al cubo el diámetro (D) de su eje menor:

Fórmula del cubo: $V = D^3$, donde V= volumen y D= diámetro (del eje menor).

En el caso del ventrículo izquierdo dicho eje se corresponde con su diámetro transversal; siendo aconsejable que su determinación por modo M se guíe a partir de la imagen bidimensional: $FE = (DTD^3 - DTS^3 / DTD^3) \times 100$, donde DTD= diámetro telediastólico y DTS= diámetro telesistólico (del ventrículo izquierdo).

No obstante, la fórmula del cubo exagera el volumen ventricular si la cavidad está globalmente dilatada, al alterarse la relación 2:1 entre los ejes ventriculares. En este caso debe aplicarse la corrección propuesta por Teichholz: $V = (7,0/2,4 + D) \times D^3$, donde V= volumen y D= diámetro (del eje menor).

Las limitaciones del cálculo de la FE por modo M son obvias, ya que se simplifica el cálculo del volumen de una estructura tridimensional a partir de una sola medida realizada, como es el eje transversal ventricular y del supuesto que la relación que mantiene con el eje longitudinal es 2:1. Las alteraciones segmentarias de la contractilidad invalidan totalmente la utilización de estas fórmulas, las cuales asumen que la contractilidad es homogénea; en estos casos es necesario calcular el volumen ventricular a partir de algoritmos basados en las medidas ventriculares que se obtienen a partir de las imágenes bidimensionales:

A) Método de área-longitud (utilizado en angiografía y que puede usarse a partir de una única proyección apical ventricular): $V \text{ (volumen)} = 0,85 \times (\text{Área}^2 / \text{Longitud})$.

B) Método biplanar aplicando la fórmula de Simpson modificada: $V = \Pi / 4 \times \sum a_i \times b_i \times L / 20$.

5.2. Efectos de la quimioterapia en la función sistólica ventricular izquierda en mujeres diagnosticadas de neoplasia mamaria.

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, que puede conducir en último término a fallo cardíaco congestivo, es un problema bien conocido ya desde su introducción como terapia anticancerosa en las décadas de los sesenta y setenta. Von Hoff (207) demostró un continuo incremento exponencial en la incidencia de fallo cardíaco con el aumento de la dosis acumulada. Esto sugeriría un umbral de lesión miocárdica tolerable más allá del cual la administración de más fármaco resultaría en un fallo cardíaco clínico.

En el caso de las antraciclinas, se considera dosis acumulada máxima recomendada la de 550 mg/m² para daunorrubicina, 450-550 mg/m² para doxorrubicina, 900 mg/m² para epirubicina y 160 mg/m² para mitoxantrona.

Estudios retrospectivos han definido factores de riesgo para el desarrollo de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. Estos incluyen: edad superior a 70 años, exposición de la pared torácica a radiación ionizante, exposición previa a antraciclinas y existencia previa de cardiopatía o factores de riesgo cardiovascular (historia de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva activa, HTA y diabetes mellitus). No obstante el papel relativo de cada uno de estos factores de riesgo, sin embargo, no ha sido claramente definido.

En muchos protocolos de tratamiento contra el cáncer, no solo de mama sino también de otras neoplasias, la cardiotoxicidad se valora mediante la medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ya sea por ventriculografía isotópica o mediante ecocardiograma.

Sin embargo, en algún estudio (208) se demuestra que la fracción de eyección es poco sensible para detectar el daño cardiaco precoz.

5.3.- Métodos para medir la función diastólica.

El llenado del ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular depende de la diferencia de presión existente entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. La diferencia de presión está relacionada, a su vez, con la velocidad de relajación del miocardio y con la distensibilidad de la cámara.

Una valoración ecocardiográfica precisa del llenado diastólico depende de la integración de los perfiles de la velocidad en el Doppler obtenido en el flujo de la válvula mitral y en la vena pulmonar.

Es fundamental utilizar una técnica exacta para obtener las velocidades de flujo a través del Doppler. La proyección de 4 cámaras es la que se utiliza habitualmente para alinear la muestra de volumen de la onda pulsada en paralelo al flujo de entrada a través de la válvula mitral (la muestra de volumen se coloca entre las puntas de las valvas de la válvula mitral). El flujo venoso pulmonar también se obtiene mejor en esta proyección (la muestra se colocará 1-2 cm hacia el interior de la vena pulmonar superior derecha).

El perfil de la velocidad de flujo de entrada mitral tiene cuatro componentes que se miden habitualmente: onda E, onda A, tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y tiempo de desaceleración (TD).

La onda E representa el llenado diastólico precoz y la onda A la contracción auricular; se miden en cm/seg. El TRIV es el intervalo producido entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral; se mide en milisegundos. El TD es el intervalo existente entre la velocidad máxima de la onda E y su extrapolación con respecto al valor basal; se mide en milisegundos. Con frecuencia se mide también la relación E/A, que representa la relación entre la velocidad de la onda E con respecto a la onda A.

Los valores medios de estas variables dependen de la edad de los sujetos.

Por su parte el flujo venoso pulmonar tiene cuatro componentes distintos de velocidades: dos componentes sistólicos, un componente diastólico y una inversión de flujo auricular.

5.4.- Efectos de la quimioterapia en la función diastólica ventricular izquierda en mujeres diagnosticadas de neoplasia mamaria.

Es evidente que la inclusión de las antraciclinas en los regímenes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama ha demostrado la disminución de la progresión de la enfermedad y la mortalidad. Esto ha conducido en los últimos años a un uso cada vez mayor de estos fármacos, no solo en pacientes con cáncer de mama metastásico, sino también en terapia adyuvante. Por lo tanto, es previsible que en el futuro la cardiotoxicidad aparecerá con mayor frecuencia.

Para optimizar el tratamiento con antraciclinas y prevenir el daño cardíaco, es necesaria una determinación precoz de la cardiotoxicidad. En este sentido han surgido varios estudios (5, 209, 210) que demuestran que bajo tratamiento con antraciclinas aparecen alteraciones en los parámetros de llenado diastólico antes que en la contractilidad del ventrículo izquierdo, postulándose que la valoración de la función diastólica puede ser uno de los métodos para la detección precoz de cardiotoxicidad.

No obstante, en la actualidad no podemos concluir que la monitorización de la función diastólica sea un método de screening altamente sensible a la hora de predecir la disfunción cardíaca en pacientes sometidos a tratamiento con antraciclinas.

6.- ECG de señal promediada.

6.1.- Introducción.

El ECG de señal promediada es un tipo especial de electrocardiograma que registra señales eléctricas de muy bajo nivel del corazón, que se explican por la activación retrasada de zonas miocárdicas con alternancia de tejido muscular viable con zonas necróticas y/o fibrosadas. Estas señales son demasiado bajas para registrarlas en un ECG de rutina, ya que son menores que la señal producida por el músculo esquelético y de otras fuentes. Sin embargo, por medio de la técnica de obtención de la media de señales (basada en el principio de que obteniendo la media de varios latidos consecutivos el impulso aleatorio puede cancelarse por sí mismo) pueden obtenerse los potenciales de las zonas de conducción lenta desde la superficie del cuerpo.

6.2.- Técnica de realización del ECG de señal promediada.

La prueba requiere para su realización un equipo especial de ECG que incluye una computadora.

Se hace un registro normal de ECG durante el tiempo necesario para recoger un determinado número de latidos cardiacos seguidos (normalmente de 200 a 250 latidos) y así poder promediar esas señales de bajo nivel.

Normalmente se muestran las tres derivaciones ortogonales (X, Y, Z) y la magnitud del vector combinado también llamado “complejo QRS filtrado”, que surge de la combinación de datos de las derivaciones bipolares ortogonales X, Y y Z en el plano horizontal con los datos de la derivación vertical y de acuerdo con la fórmula: raíz cuadrada de la suma de $X^2+Y^2+Z^2$.

Para reducir la señal de la actividad muscular es preciso que el paciente esté relajado y cómodo. Tras hallar la media, la señal residual se reduce filtrándose. Esto es posible ya que la señal de interés y la señal atípica contienen secuencias que no se solapan. Lo más

frecuente es usar un filtro pasa-banda que reduce las señales por encima y por debajo de 25-250 Hz o de 40-250 Hz. Hay que saber el filtro usado ya que afectará a los parámetros cuantitativos usados en el ECG de señal promediada.

6.3.- Interpretación de los resultados del ECG de señal promediada.

A la hora de determinar la existencia de un potencial tardío se consideran tres parámetros cuantitativos medidos sobre el QRS filtrado:

- QRSd: Duración completa de la señal media del QRS. Se mide en milisegundos.
- LAHFd: Duración de la parte final del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios. Se mide en milisegundos.
- RMS 40: Raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio QRS. Se mide en microvoltios.

Para considerar que existe un potencial tardío, la mayoría de los autores creen que es necesario únicamente que sea anormal uno de los tres parámetros. Por lo tanto, en ausencia de una duración del QRS mayor de 120 milisegundos, se considera una óptima sensibilidad y especificidad y que existen potenciales tardíos si se encuentra con un paso de filtro de 40 Hz algunos de los tres siguientes criterios (probablemente sea de más exactitud usar 40 Hz):

- QRSd de más de 114 mseg.
- LAHFd de más de 38 mseg.
- RMS 40 de menos de 20 μ V.

6.4.- Utilidad del ECG de señal promediada para la práctica clínica actual.

Clásicamente es una técnica que se ha utilizado para detectar la presencia de potenciales ventriculares tardíos en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio, que pueden indicar la existencia de áreas de conducción lenta y de activación retrasada que pueden potencialmente servir como substrato de arritmias ventriculares malignas.

No existen artículos en la literatura médica que analicen el ECG de señal promediada en pacientes diagnosticadas de neoplasia mamaria y que son sometidas a tratamiento con fármacos cardiotoxicos.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Justificación

El cáncer de mama es el más prevalente e incidente dentro de la población femenina. Esta neoplasia irrumpe a menudo en edades medias de la vida, y en los frecuentes casos de curación, a la paciente le quedan numerosos años por delante, que eventualmente podrían verse comprometidos por la cardiotoxicidad de los tratamientos quimioterápicos utilizados.

Se desconoce cual es el método más precoz y más sensible para detectar estas eventuales alteraciones cardiacas, y así mismo es preciso investigar más sobre a igualdad de efecto sobre la neoplasia, cuales de los regímenes antineoplásicos resultan menos cardiotóxicos para las mujeres.

Nosotros hipotetizamos que el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en las pacientes con fracción de eyección basal normal tratadas con quimioterapia es un método más precoz y más sensible que el estudio de la función ventricular con ecocardiografía para la detección precoz de la miocardiopatía tóxica en pacientes con cáncer de mama.

Además, el estudio del ECG de señal promediada podría eventualmente aportar nuevos datos sobre el papel de este método diagnóstico para detectar toxicidad por quimioterapia del cáncer de mama.

Objetivos principales.

1. Analizar si con el paso del tiempo la VFC disminuye en las mujeres con neoplasia de mama tratadas con quimioterapia.
2. Evaluar si existen diferencias entre los diferentes quimioterápicos en cuanto a su efecto en la VFC en mujeres con neoplasia de mama tratadas con quimioterapia.
3. Estudiar si la VFC es más precoz y sensible que el estudio de la función ventricular por ecardiografía para detectar miocardiopatía tóxica en mujeres con neoplasia de mama tratadas con quimioterapia.

Objetivos secundarios.

4. Evaluar las posibles variaciones en el ECG de señal promediada en mujeres con neoplasia de mama tratadas con quimioterapia.
5. Establecer posibles correlaciones entre el empeoramiento de la VFC, del ECG de señal promediada y de la función sistólica valorada mediante ecocardiografía, en esta población.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes.

1.- Diseño del estudio.

Todo este estudio se regirá dentro de los criterios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki revisada (211).

Dada la dificultad para seleccionar pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico, intentamos seleccionarlas contando con los servicios de oncología y ginecología de los Hospitales Universitarios Clínico “Lozano Blesa” y “Miguel Servet” de Zaragoza.

Hemos elegido un diseño epidemiológico con una doble vertiente:

- Prospectiva, puesto que se realizaron diversas mediciones cardiológicas a lo largo del tiempo en las pacientes prospectivamente diagnosticadas de cáncer unilateral de mama.
- Retrospectiva, puesto que comparamos algunos de los resultados obtenidos en estas pacientes prospectivas, con datos que se obtuvieron en una única visita de pacientes que habían sido tratadas hace al menos 5 años por cáncer de mama. De este modo, podíamos hacernos una idea de la evolución que tendrían las pacientes prospectivas, una vez ajustadas las pacientes, según el tratamiento antineoplásico administrado.

2.- Selección de la muestra.

Estudiamos dos grupos de pacientes:

2.1.- Grupo prospectivo.

Mujeres que iban a iniciar tratamiento quimioterápico por neoplasia de mama (grupo prospectivo).

Criterios de inclusión:

- Sexo femenino.
- Edad entre 25 y 70 años.
- Diagnosticadas de cáncer de mama unilateral.
- Con FE >30%
- Que vayan a ser sometidas a quimioterapia por neoplasia de mama.

Criterios de exclusión:

- Expectativa vital a priori inferior a los 5 años.
- Falta de consentimiento informado por parte de la paciente.

2.2.- Grupo retrospectivo.

Pacientes diagnosticadas previamente de neoplasia de mama y que terminaron tratamiento quimioterápico al menos hace un año.

Criterios de inclusión:

- Sexo femenino.
- Edad entre 25 y 70 años.
- Diagnosticadas de cáncer de mama unilateral.
- Finalización de tratamiento quimioterápico hace más de cinco años.

Criterios de exclusión:

- Falta de consentimiento informado por parte de la paciente.

Métodos.

1.- Medidas y variables a estudiar en todos los pacientes.

1.1.- Recogida de datos clínicos.

A todos los pacientes se les realizó una recogida de datos clínicos a través de la historia hospitalaria y de la entrevista clínica:

- Datos de filiación.
- Factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad...).
- Antecedentes médicos o quirúrgicos.
- Datos relacionados con el tumor de mama (factores influyentes, clínica de presentación, mamografía, anatomía patológica, estadiaje,...).
- Tratamiento utilizado (técnica quirúrgica empleada, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia...).

1.2.- Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Sobre un registro electrocardiográfico digitalizado de al menos 10 minutos de duración, se realizó el estudio de la VFC tanto en el dominio del tiempo (SDNN y RMSSD) como en el de la frecuencia (VLF, LF, HF, VHF, LF/HF). Aunque la magnitud en reposo de la banda VHF es escasa, hemos incluido su análisis porque en estudios previos (212) se ha ligado el descenso de VHF al diagnóstico de isquemia coronaria en la prueba de esfuerzo.

El estudio de la VFC en el dominio de la frecuencia se realizó por el método matemático denominado IPFM: modulación en frecuencia de pulsos por integración de una señal moduladora.

Este modelo se aplica a sistemas biológicos complejos que responden de forma impulsiva a la influencia de múltiples variables que no pueden cuantificarse por separado, como es el caso de la actividad neural que regula la frecuencia cardiaca.

Este sistema realiza una integración temporal de una única señal moduladora que recoge de forma global todas las influencias del sistema de regulación del ritmo cardiaco. Al alcanzar el integrador un umbral se produce el disparo, que es la generación de cada latido.

Existen discrepancias en cuanto a la señal moduladora que mejor representa a la variabilidad del ritmo cardiaco. Las señales habitualmente utilizadas son:

Espectro de cuentas (SPC: “spectrum of counts”): se sitúa en cada instante de ocurrencia de los latidos.

Periodo cardiaco (HP: “heart periode”): basada en impulsos cuya amplitud es la duración de los intervalos entre latidos.

Ritmo cardiaco (HR: “heart rhythm”): basada en impulsos cuya amplitud es el inverso de la duración de los intervalos entre latidos.

Temporización cardiaca (HT: “heart timing”): las señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco interpretadas desde una perspectiva de tiempo continuo (213).

En los estudios de VFC que hemos realizado en esta tesis doctoral hemos utilizado el modelo IPFM con las señales moduladoras HR y HT.

1.3.- Ecocardiografía.

Mediante esta técnica diagnóstica obtuvimos:

- Datos de función sistólica y tamaño de cavidades cardiacas:
 - o La fracción de eyección ventricular izquierda por el método de Teichholz y por el método del área-longitud.
 - o Diámetros transversales telediastólico y telesistólico ventriculares izquierdos.

Todas estas medidas ecocardiográficas fueron tomadas desde plano paraesternal longitudinal, y las mediciones de septo interventricular, pared posterior y diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo fueron realizadas tomando como referencia el inicio de la onda R del ECG de superficie.

- Datos de función diastólica:
 - o Ondas E y A, y cociente E/A del flujo diastólico mitral.
 - o Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV).
 - o Tiempo de deceleración de la onda E (TDDE).
- Otros datos ecocardiográficos para descartar cardiopatía estructural significativa.

1.4.- Estudio de ECG de señal promediada(postpotenciales).

Dentro de este estudio, hemos valorado al menos 200 latidos consecutivos utilizando un filtro pasa-banda que reduce las señales por encima y por debajo de 40-250 Hz.

La prueba se realizó con las menores condiciones de ruido posible. Se registraron dos estudios por paciente, escogiendo el estudio con menor ruido de los dos.

Consideramos los siguientes parámetros:

- Duración de la señal media del complejo QRS (QRSd).
- Raíz cuadrada media del voltaje de los 40 msg finales del complejo medio del QRS (RMS40).

- Duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios (LAHFD).

Y diagnosticamos la existencia de potenciales tardíos cuando alguno de estos tres parámetros era anormal, en ausencia de bloqueo de rama (considerado como duración del complejo QRS superior a 120 msg)..

2.- Protocolo de estudio.

2.1.- Protocolo de estudio en casos prospectivos.

Estudiamos 45 pacientes, a las que se les realizó:

- Evaluación clínica.
- Investigación clínica exhaustiva.
- Estudio de VFC.
- Ecocardiografía.
- Estudio de potenciales tardíos.

en distintos momentos de su evolución:

- Antes del inicio de la quimioterapia a administrar.
- A las dos semanas de la administración de la última dosis de quimioterapia.

2.2.- Protocolo de estudio en controles retrospectivos.

Estudiamos 25 pacientes, a las que se les realizó en una única visita:

- Investigación clínica exhaustiva.
- Estudio de VFC.
- Ecocardiografía.

- Estudio de potenciales tardíos.

3.- Instrumentación.

3.1.- Investigación clínica.

Todas las entrevistas clínicas y las exploraciones diagnósticas complementarias se realizaron en las instalaciones del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario “Lozano Blesa”, en el gabinete de prueba de esfuerzo y en el gabinete de ecocardiografía, siempre en horario de tarde para no interferir el trabajo diario de la unidad.

3.2.- Estudio de la VFC.

La señal analógica obtenida con 10 electrodos (colocados en la misma posición que para la obtención de un ECG convencional) se bifurca con un adaptador en T, de modo que una copia exacta de la señal se envía a una tarjeta de digitalización Siemens Elema (AB Solna Sweden) a una frecuencia de muestreo de 1 KHz y 16 bits, instalada en un ordenador adjunto al ergómetro, donde la señal una vez digitalizada, se almacena en un disco duro. Este proceso se realiza con un programa basado en el entorno Matlab, que fue diseñado en la Universidad de Lund y adaptado a nuestro hospital.

La señal digitalizada en el disco duro se vacía y sus ficheros se copian en CD roms.

La medida de la VFC se realiza accediendo a la señal almacenada en los CDs, gracias a la colaboración del Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones del departamento de Ingeniería electrónica y Comunicaciones de la Universidad de Zaragoza, utilizando el programa WAVE al que se añaden los algoritmos de detección de los QRS, de extrapolación de la señal cuando hay extrasístoles y de las medidas de la VFC (214, 215, 216).

3.3.- Ecocardiografía.

Se realizó con un ecocardiógrafo marca Hewlett-Packard modelo Sonos-4000, que cuenta con eco 2D, modo M, Doppler pulsado, Doppler continuo, Doppler color y segundo armónico.

3.4.- ECG de señal promediada.

Se llevó a cabo con el ordenador del ergómetro, el cual lleva incorporado el programa para la realización de esta prueba.

4.- Análisis estadístico.

Para realizar los análisis, gráficos y tablas se utilizó preferentemente el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 11.0 para Windows.

Para llevar a cabo el estudio descriptivo, se calcularon los estadísticos descriptivos media y desviación típica en aquellas variables de naturaleza cuantitativa continua, como es el caso de la edad.

En el caso de variables categóricas, se calcularon recuentos de frecuencias y porcentajes.

Para averiguar posibles diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles, siempre y cuando hubiera condiciones de normalidad y de homocedasticidad, se aplicó la prueba paramétrica “t” de Student para calcular diferencias entre medias de muestras independientes. En caso de no cumplirse condiciones de normalidad u homocedasticidad, se aplicó la U de Mann-Whitney.

Por otro lado, para comparar distintas medidas cuantitativas dentro de los casos prospectivos, se utilizó la “t” de Student para muestras relacionadas en caso de cumplir condiciones de normalidad y homocedasticidad, y el test de los signos de Wilcoxon en caso contrario.

Cuando las variables eran categóricas se aplicó la prueba Chi-cuadrado para ver posibles discrepancias en la distribución de frecuencias, utilizando las correspondientes tablas de contingencia y estimaciones de riesgo, y hemos dejado constancia de éstas cuando las diferencias eran estadísticamente significativas.

RESULTADOS

1.- Datos clínicos basales.

Se incluyeron inicialmente 51 pacientes dentro del grupo de casos prospectivos. No obstante, se excluyeron algunas pacientes dentro de este grupo: una mujer falleció por extensión tumoral, y se excluyeron otras cinco pacientes por recidiva tumoral. Por tanto, finalmente el grupo de casos prospectivos lo componen 45 mujeres.

El grupo de controles retrospectivos lo componen 25 pacientes, aunque en tres de ellas se perdió el estudio de la VFC debido a errores técnicos.

A continuación iremos exponiendo los datos clínicos basales de ambos grupos.

1.1.- Edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

La edad media de las pacientes fue de 51 ± 10 años en los casos prospectivos y de 50 ± 8 años en los controles retrospectivos (ver **figura 1**), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

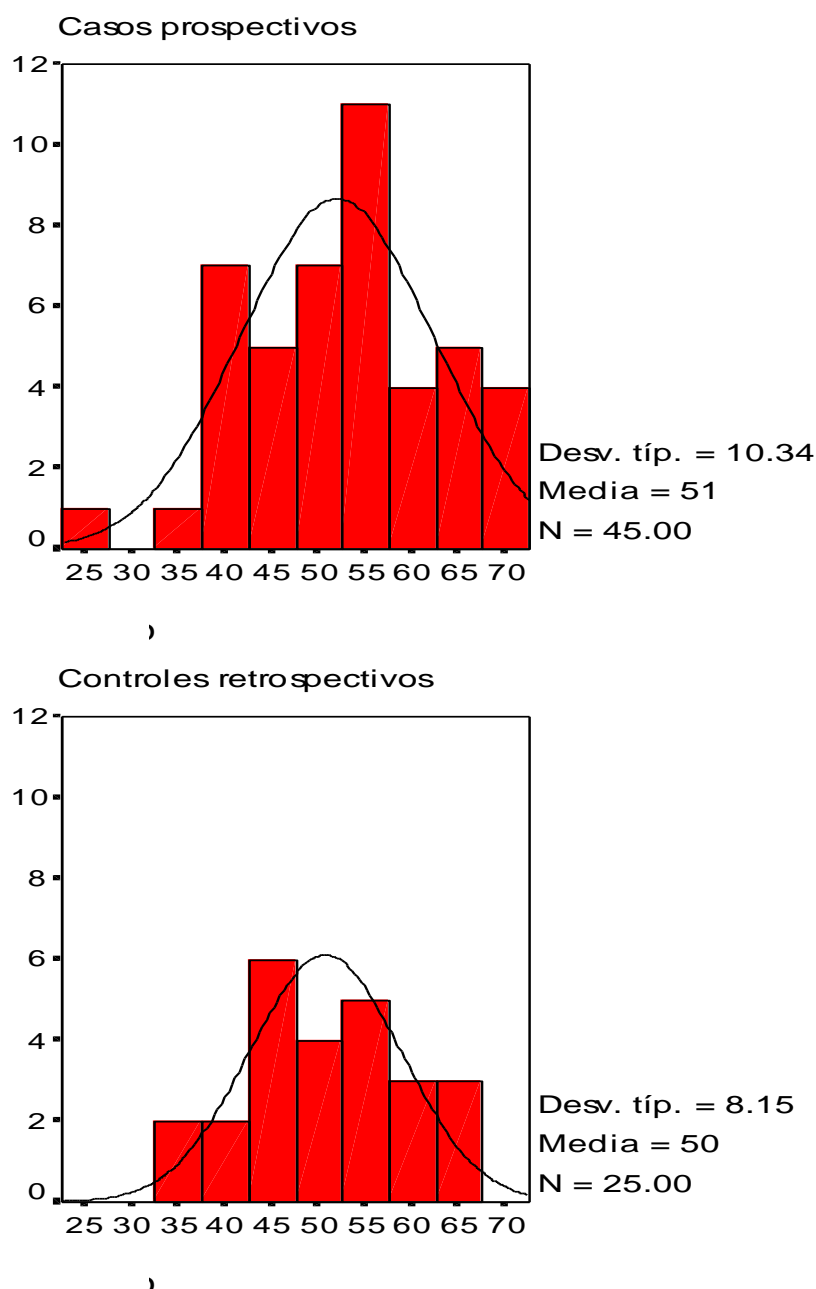


Figura 1.- Histogramas con las edades (en años) de los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

Respecto al peso (ver **figura 2**), no hubo diferencias significativas entre casos y controles (66 ± 11 kg vs. 66 ± 13 kg).

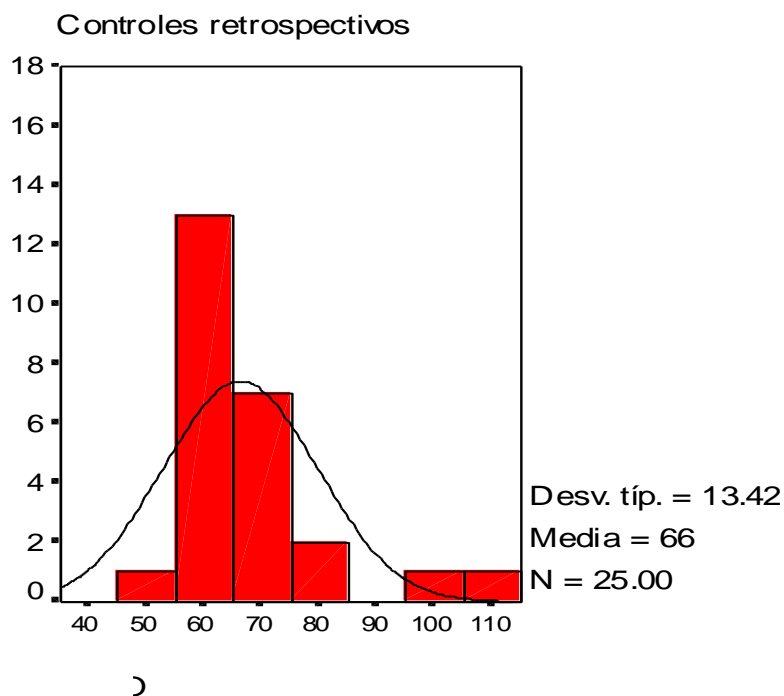
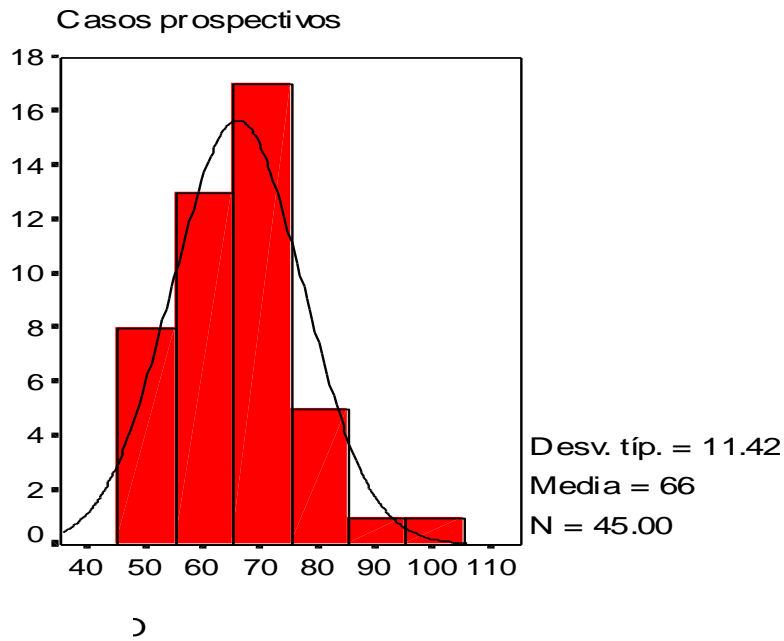


Figura 2.- Histogramas con los pesos (en kilogramos) de los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

Respecto a la talla (ver **figura 3**), tampoco hubo diferencias significativas entre casos y controles ($1,57 \pm 0,06$ m vs. $1,57 \pm 0,05$ m).

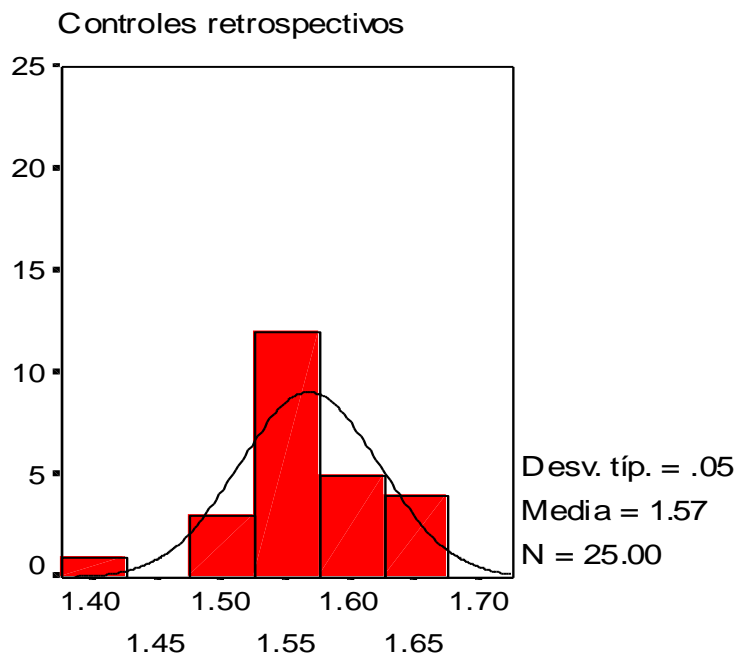
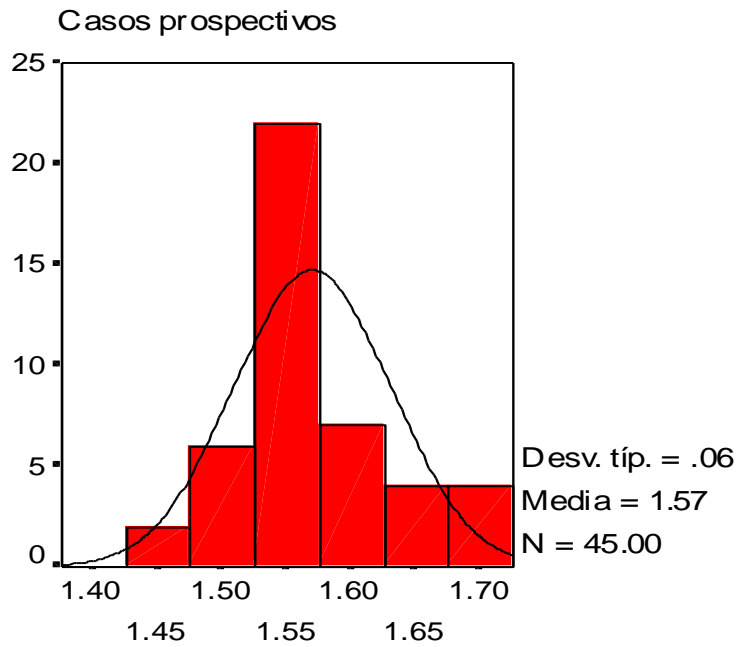


Figura 3.- Histogramas con las tallas (en metros) de los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

Y tampoco hubo diferencias significativas respecto al índice de masa corporal (ver **figura 4**) entre casos y controles ($27 \pm 4,75 \text{ Kg/m}^2$ vs. $27 \pm 4,8 \text{ Kg/m}^2$).

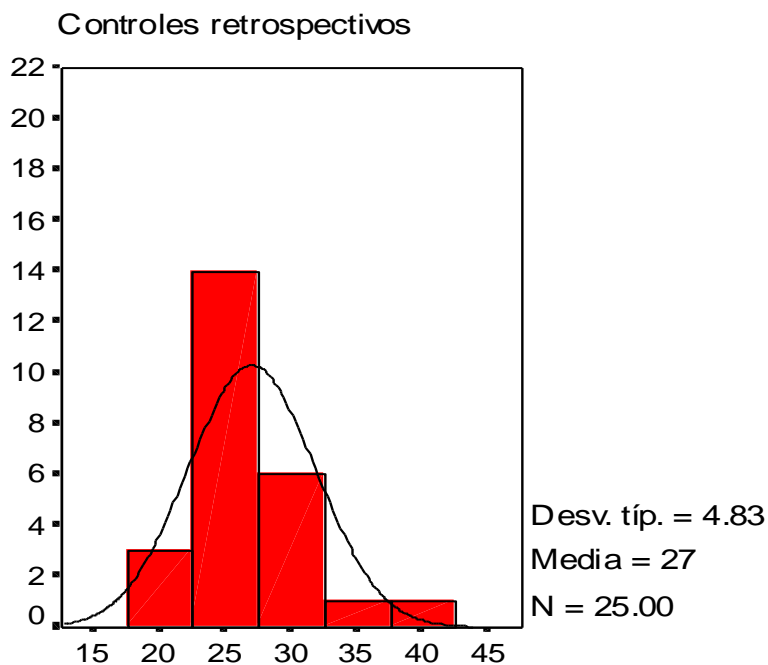
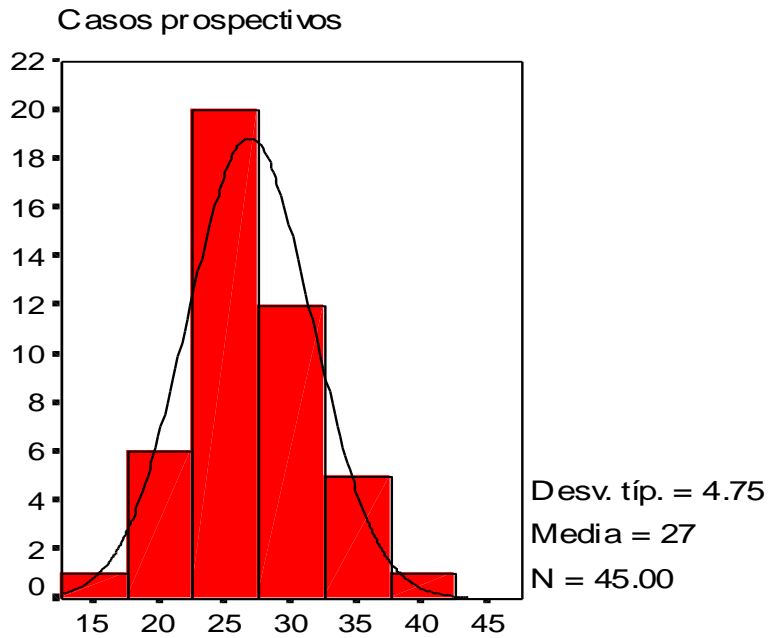


Figura 4.- Histogramas con los índices de masa corporal (en Kg/m^2) de los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

El porcentaje de pacientes obesas fue del 22% vs. 16% en casos y controles, respectivamente (sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos).

1.2.- Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

En el grupo de los casos prospectivos, la mayoría de las pacientes no eran fumadoras (88,9%); sólo eran fumadoras tres pacientes y dos eran exfumadoras. No se documentó ningún caso de paciente con hipertensión, diabetes mellitus, hábito enólico ni EPOC. Tampoco se registraron casos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En el grupo control sólo había una paciente exfumadora y otra con un antecedente de enfermedad vascular cerebral. El resto no tenía factores de riesgo significativos ni antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

1.3.- Factores influyentes en el cáncer de mama.

La edad media de la menarquia fue de $12,7 \pm 1,4$ años en el grupo de casos prospectivos, vs. $12,8 \pm 1,4$ en los controles retrospectivos.

Tuvieron hijos el 90% de los casos vs. el 80% de los controles. En los casos prospectivos, la edad del primer embarazo fue de $26,3 \pm 4,3$ años vs. $24,6 \pm 2,9$ en los controles. La mayoría de las mujeres dio lactancia natural a sus hijos (71,1% vs. 60%) siendo el tiempo medio de lactancia en el total de los embarazos de $11,4 \pm 8$ meses vs. $12,2 \pm 9$ meses en los controles.

Eran postmenopáusicas el 40% de los casos vs. el 60% de los controles, con edades medias respectivas de 52 vs. 50 años. Tomaron anticonceptivos orales el 20% vs. 36%, y tratamiento hormonal sustitutivo el 8.9% vs. el 0% en el grupo control.

El 55,6% de los casos prospectivos tenía antecedentes de cáncer en familiares de primer grado vs. el 28,6% de los controles, siendo la localización más frecuente la

mama (62.6% vs. 85,7%) y el familiar de primer grado más frecuentemente implicado la madre (16,7% vs. 28,6%).

2.- Análisis de la clínica de presentación y del diagnóstico del cáncer de mama.

2.1.- Clínica.

La clínica de presentación más frecuente en ambos grupos (**figura 5**) fue el nódulo palpable en 23 pacientes (51,1%) del grupo de los casos frente a 16 pacientes (64%) en el grupo de los controles.

Otras formas de presentación clínica menos frecuentes son: adenopatía axilar, telorrea, retracción del pezón, mastalgia e induración de piel. En el grupo de casos, 14 pacientes (31,1%) estaban asintomáticas en el momento del diagnóstico, frente a 2 (8%) en el grupo control.

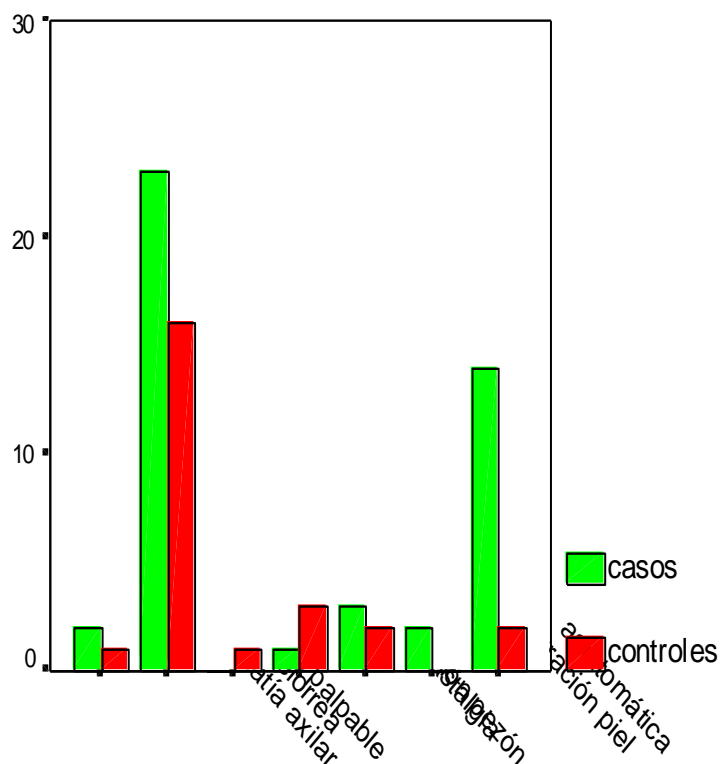


Figura 5.- Histogramas con clínica de presentación de los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

2.2.- Diagnóstico radiológico.

A todas las pacientes se les realizó mamografía de inicio. El signo radiológico más frecuente es el nódulo mamario, que aparece en 37 pacientes del grupo de casos (82%) frente a 23 pacientes en el grupo de controles (92%). Hallazgos radiológicos mucho menos frecuentes son las microcalcificaciones y la distorsión arquitectural (**figura 6**).

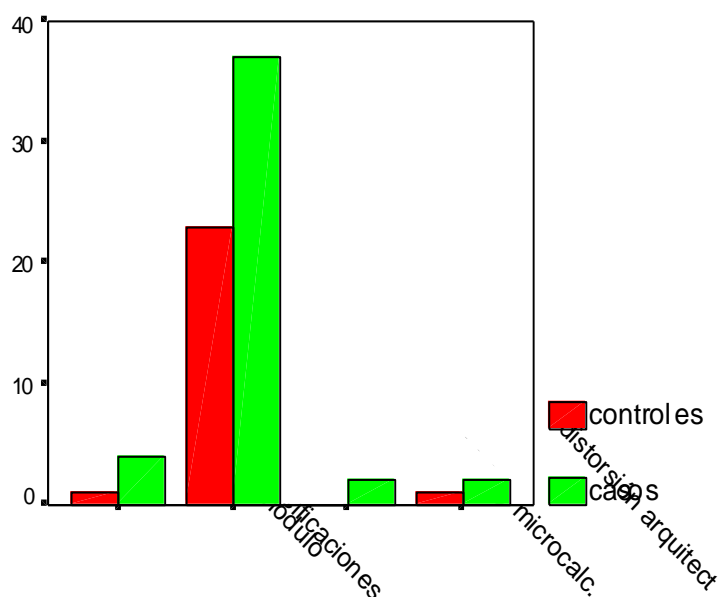


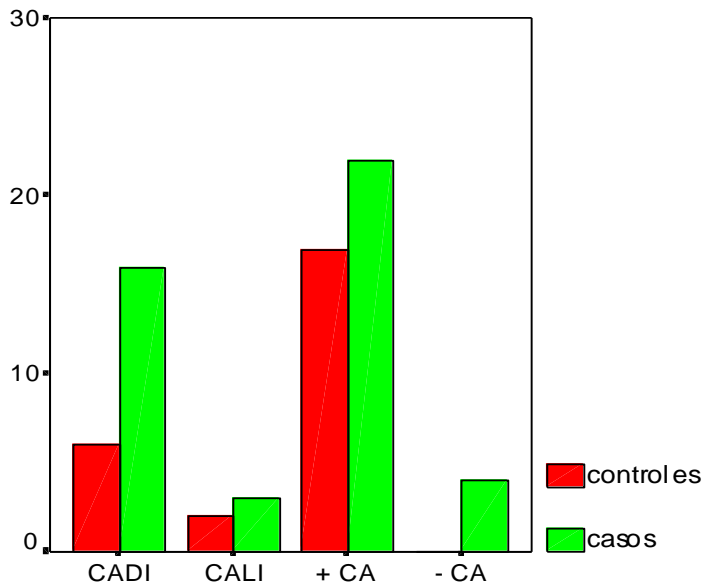
Figura 6.- Histogramas con los signos radiológicos de presentación del cáncer de mama en los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

2.3.- Diagnóstico histológico.

Los dos métodos utilizados inicialmente en los dos grupos para el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama fueron la citología por punción aspirativa con aguja fina (60% en el grupo de casos vs. 68% en el grupo de controles) y la biopsia abierta (40% vs. 32%).

El diagnóstico anatomopatológico más frecuente fue el de positividad para carcinoma

en 22 pacientes del grupo de los casos (48,9%) frente a 17 pacientes en el grupo de los controles (68%). Menos frecuentes fueron los diagnósticos de carcinoma ductal infiltrante (35,6% vs. 24%), carcinoma lobulillar infiltrante (6,7% vs. 8%) y negatividad para carcinoma (8,9% vs. 0%) (**figura 7**).



A

Figura 7.- Histogramas con la anatomía patológica de la biopsia en los casos prospectivos y los controles retrospectivos. CADI: adenocarcinoma ductal infiltrante. CALI: adenocarcinoma lobulillar infiltrante. +CA: positivo para adenocarcinoma. -CA: negativo para adenocarcinoma.

La localización más frecuente fue en mama izquierda (60% vs. 56%) (**figura 8**).

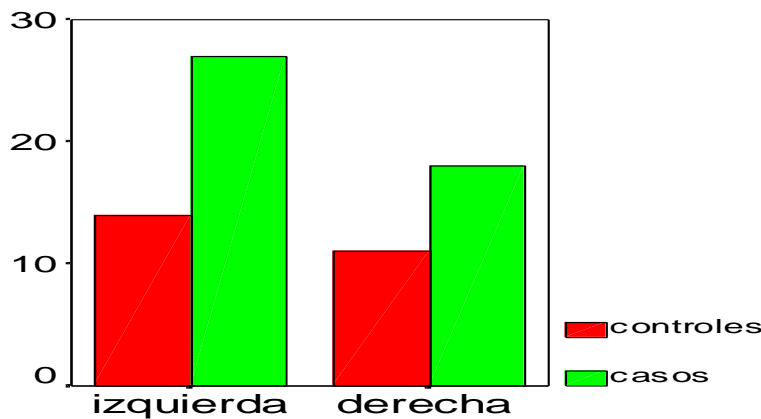


Figura 8.- Histogramas con la localización del tumor en los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

Por cuadrantes (**figura 9**), la localización más frecuente fue en el superoexterno (46,7% vs. 76%), seguido por el cuadrante inferoexterno (13,3% vs. 8%), la localización retroareolar (13,3% vs. 4%) y el cuadrante superointerno (11,1% vs. 8%).

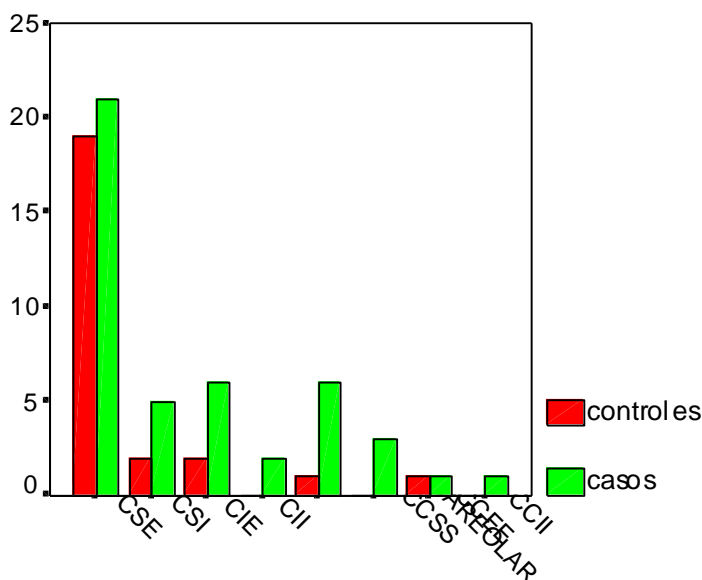


Figura 9.- Histogramas con la localización por cuadrantes del tumor en los casos prospectivos y los controles retrospectivos. CSE: cuadrante superoexterno. CSI: cuadrante superointerno. CIE: cuadrante inferoexterno. CII: cuadrante inferointerno. CCSS: cuadrantes superiores. CCEE: cuadrantes externos. CCII: cuadrantes internos.

2.4. Ganglios locorreregionales.

No se encontraron adenopatías por palpación (N0) en 38 pacientes (84,4%) del grupo de casos y en 19 (76%) del grupo de controles. Se encontraron adenopatías (N1 - axilares homolaterales, móviles -, N2 – axilares homolaterales, fijas -, N3 -mamarias internas homolaterales-) en 7 (15,6%) y 6 pacientes (24%) respectivamente.

2.5.- Metástasis a distancia.

En ninguno de los dos grupos se detectaron metástasis a distancia a la exploración física.

2.6.- Estadíaje UICC clínicó.

Con los datos obtenidos con la exploración física y las exploraciones complementarias se realiza el estadíaje UICC clínicó. Se observó que el estadío más frecuente en el que se encontraban las pacientes fue el estadío II a (48,9% en el grupo de casos vs. 44% en el grupo de controles), seguido por el estadío I (31,1% vs. 24%) y el II b (8,9% vs. 28%). En el grupo de casos, 3 pacientes (6,7%) se encontraban en el estadío 0 (carcinoma in situ), frente a ningún paciente en el grupo de controles (**figura 10**).

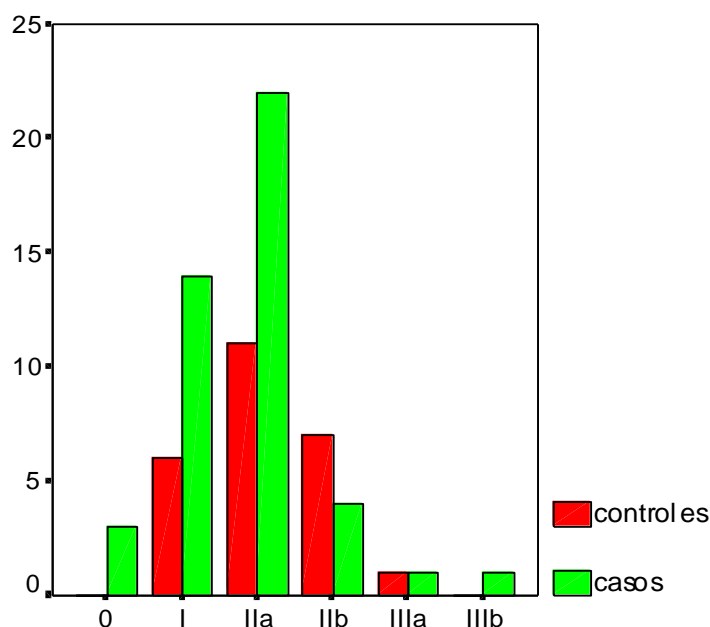


Figura 10.- Histogramas con el estadíaje UICC clínicó (clasificación T.N.M. –AJCC, 1992-) en los casos prospectivos y los controles retrospectivos.

Estadío 0: Tis N0 M0.

Estadío I: T1 N0 M0.

Estadío II a: T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0.

Estadío II b: T2 N1 M0, T3 N0 M0.

Estadío III a: T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0.

Estadío III b: T4 cualquier N M0, cualquier T N3 M0.

Estadío IV: cualquier T cualquier N M1.

3.- Análisis del tratamiento quirúrgico y del estadiaje patológico del cáncer de mama.

3.1.- Técnica quirúrgica.

La mayoría de las pacientes fueron sometidas a la técnica de cuadrantectomía y vaciamiento ganglionar axilar en los dos grupos: 28 pacientes (62,2%) en el grupo de casos y 18 pacientes (72%) en el grupo de controles. Menos utilizada fue la técnica de mastectomía y vaciamiento ganglionar: 11 pacientes (24,4%) vs. 7 pacientes (32%). En el grupo de casos, 4 pacientes fueron sometidas a biopsia excisional y vaciamiento ganglionar y en 2 pacientes se procedió a mastectomía bilateral (**figura 11**).

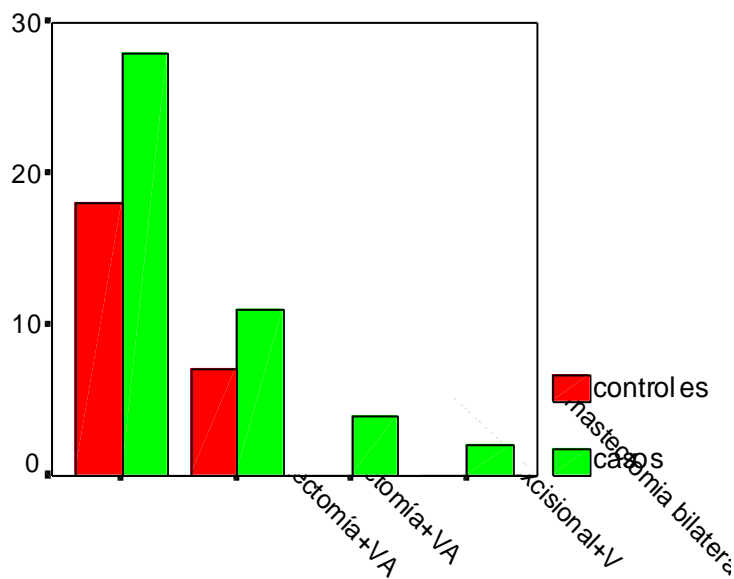


Figura 11.- Histograma con el tratamiento quirúrgico en los casos prospectivos y en los controles retrospectivos. VA: Vaciamiento axilar.

En algunos casos, previo al tratamiento quirúrgico, se procede a la administración de quimioterapia neoadyuvante con el objeto de disminuir el tamaño del tumor y facilitar la realización de la técnica quirúrgica. En el grupo de casos, sólo 4 pacientes (8,9%) fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante, frente a 10 pacientes (40%) en el grupo de los controles. La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se valora clínicamente como “palpación o no del tumor” y en la cirugía como “tumor residual microscópico o macroscópico en mama y ganglios”.

Ninguna paciente de los dos grupos recibió hormonoterapia neoadyuvante.

3.2.- Anatomía patológica.

En la mayoría de las pacientes el diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica correspondió a carcinoma ductal infiltrante (84,4% en el grupo de casos vs. 88% en el grupo de controles) (**figura 12**).

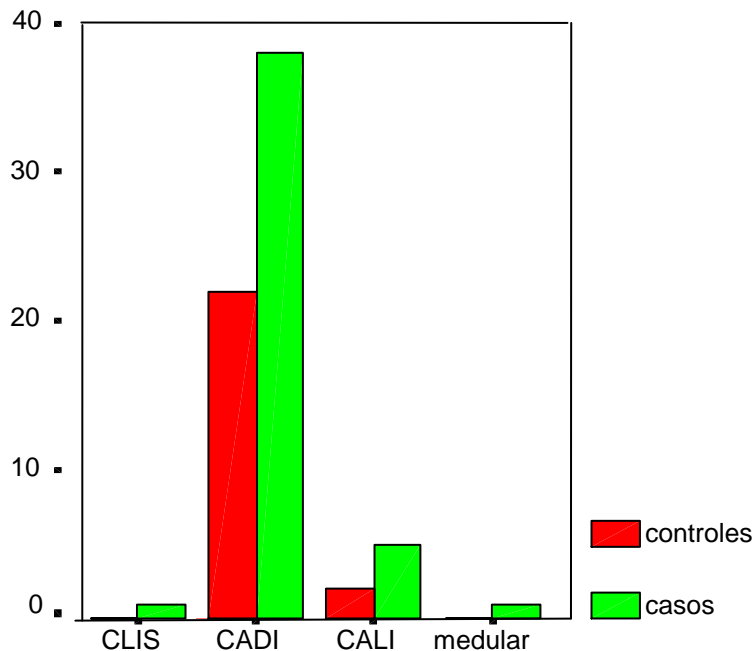


Figura 12.- Histogramas con la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en los casos prospectivos y en los controles retrospectivos. CLIS: carcinoma lobulillar in situ. CADI: adenocarcinoma ductal infiltrante. CALI: carcinoma lobulillar infiltrante, Medular: Carcinoma medular.

Entre los tumores con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante, presentaron carcinoma in situ asociado el 62,2% de los casos y el 60% de los controles.

La mayoría de las piezas quirúrgicas tenían el índice Scarf Bloom comprendido entre 5 y 8 (77,7% vs. 71,2%).

Los receptores estrogénicos fueron positivos en 32 pacientes (71,1%) del grupo de los casos y en 17 pacientes (68%) del grupo de los controles. Los de progesterona lo fueron en 29 pacientes (64,4%) y en 16 pacientes (64%) respectivamente.

El oncogén C-erbB-2 fue negativo en 16 pacientes de los casos (35,6%), positivo (+) en 11 (24,4%), positivo (++) en 8 (17,8%) y positivo (+++) en 7 (15,6%); no se determinó en 2 pacientes. En el grupo de casos retrospectivo sólo se hizo esta determinación en 2 pacientes, con resultado de positivo (+++) en los dos.

3.3.- Tamaño histológico.

La mayoría de las piezas quirúrgicas se encontraban en los tamaños T1c (44,4% en el grupo de casos y 28% en el grupo de controles) y T2 (44,4% vs. 36%) (**figura 13**).

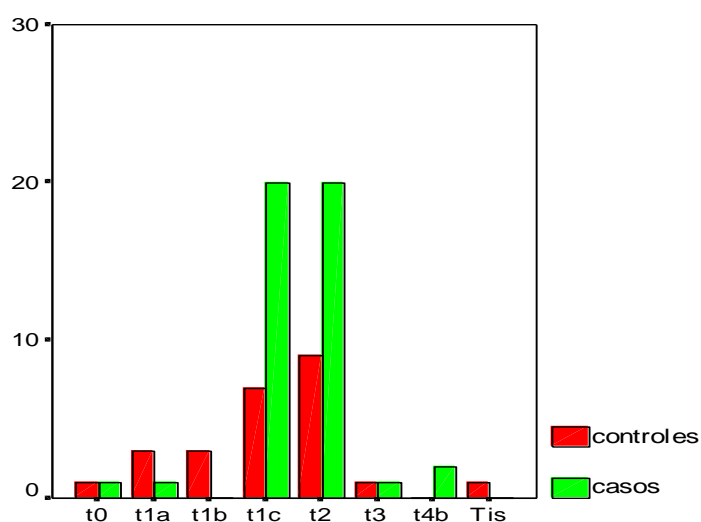


Figura 13.- Histogramas con el tamaño histológico de la pieza quirúrgica (clasificación T.N.M. -AJCC, 1992-) en el grupo de casos y en el grupo de controles. T0: no tumor. Tis: carcinoma in situ. T1a: <0,5 cm. T1b: 0,5-1 cm. T1c: 1-2 cm. T2: 2-5 cm. T3: >5 cm. T4a: cualquier T con extensión directa a pared torácica. T4b: cualquier T con extensión directa a piel.

3.4.- Ganglios afectos histológicamente.

Mostraron N0 17 pacientes (37,8%) en el grupo de los casos y 7 pacientes (28%) en el grupo de los controles, N1 27 pacientes (60%) y 18 pacientes (72%) respectivamente y N2 solo una paciente (2,2%) del grupo de los casos. No hubo ningún caso en ambos grupos con N3 (figura 14).

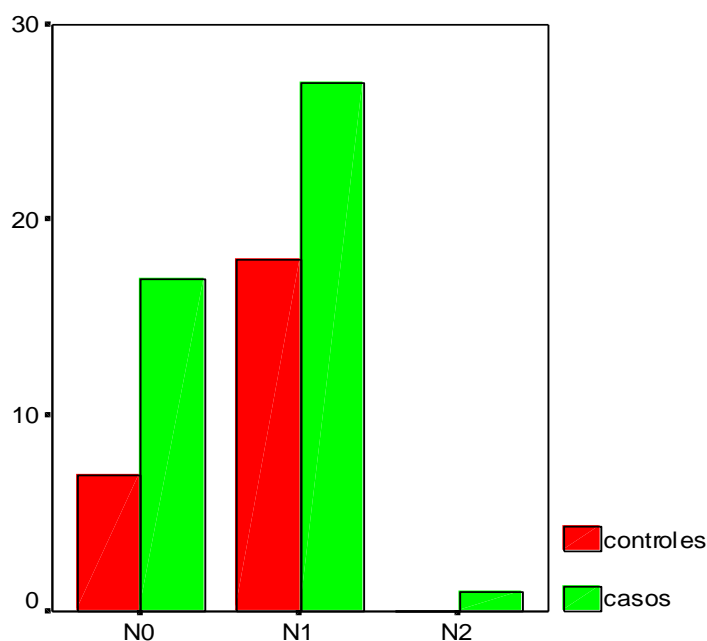


Figura 14.- Histogramas con los ganglios afectos (clasificación T.N.M. –AJCC, 1992-) en el grupo de casos y en el grupo de controles. N0: no metástasis ganglionar regional. N1: metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) no adherido(s). N2: Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales adheridos entre sí o a otras estructuras. N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) de la cadena mamaria interna ipsilateral.

3.5.- Metástasis a distancia.

En ninguna de las pacientes de los dos grupos se diagnosticó metástasis a distancia (M1).

3.6.- Estadíaje UICC patológico.

En el grupo de los controles se encontraban en el estadío I 12 pacientes (26,7%) y en el de los casos 5 (20%); en el II a 13 (28,9%) y 11 pacientes (44%) respectivamente; en el II b 15 (33,3%) y 8 pacientes (32%) respectivamente (**figura 15**). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estas distribuciones. En ninguno de los dos grupos hubo pacientes en estadío IV.

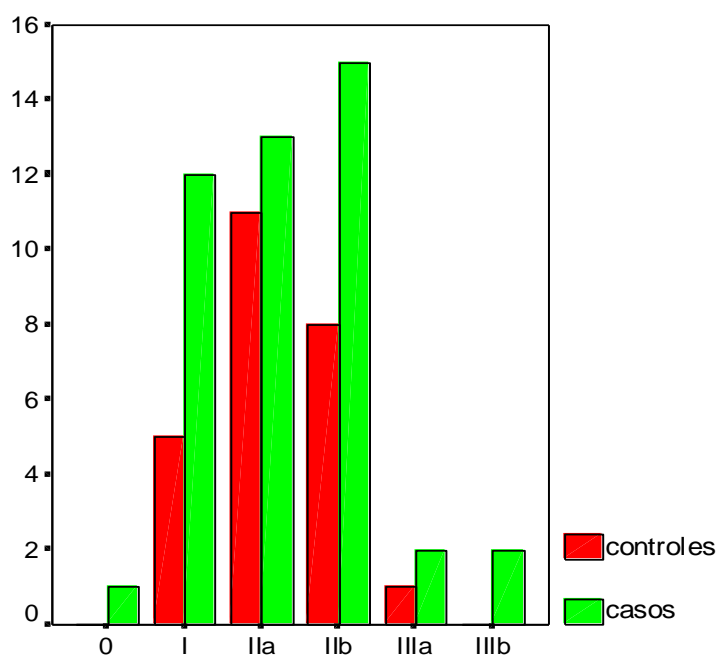


Figura 15.- Histograma con el estadíaje UICC patológico (clasificación T.N.M. –AJCC, 1992-) en el grupo de casos y en el grupo de controles.

Estadío 0: Tis N0 M0.

Estadío I: T1 N0 M0.

Estadío II a: T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0.

Estadío II b: T2 N1 M0, T3 N0 M0.

Estadío III a: T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0.

Estadío III b: T4 cualquier N M0, cualquier T N3 M0.

Estadío IV: cualquier T cualquier N M1.

4.- Análisis del tratamiento quimioterápico del cáncer de mama.

4.1.- Quimioterapia neoadyuvante.

Es la utilizada antes del tratamiento quirúrgico y que ya se ha comentado en el apartado 3.1.

En el grupo de casos, cuatro pacientes (8,9%) recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante; en concreto, dos pacientes recibieron 3 ciclos de AC (adriamicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²), una paciente recibió 4 ciclos de TAC (taxol 175 mg/m² + adriamicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) y una paciente recibió 4 ciclos de T+A+UFT+LV (taxol+adriamicina+5-fluoruracilo+leucovorín).

En el grupo de controles, diez pacientes (40%) recibieron quimioterapia neoadyuvante; siete pacientes (28%) fueron adscritas al protocolo FEC 75 (fluoruracilo 600 mg/m² + epirrubicina 75 mg/m² + ciclofosfamida 60 mg/m²) administrado en 3 a 5 ciclos; a tres pacientes (12%) se les administró el protocolo FAC (fluoruracilo 500 mg/m² + adriamicina 30 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m²) en 4 ciclos.

4.2.- Quimioterapia adyuvante.

En el grupo de los casos, fueron aplicados hasta un total de 11 protocolos de quimioterapia adyuvante diferentes (**tabla 1**). 19 pacientes (42,2%) fueron adscritos a protocolo FEC; 9 pacientes (20%) a protocolo TAC; 5 pacientes (11,1%) a protocolo FAC y otros 5 (11,1%) recibieron solo epirrubicina. Sólo una paciente (2,2%) recibió taxotere y capecitabina.

Las 2 pacientes que recibieron protocolo AC de quimioterapia neoadyuvante, siguieron con este mismo esquema en la adyuvante; lo mismo le sucedió a la que recibió

protocolo TAC; en cambio, a la que recibió protocolo taxotere+adriamicina+ fluoruacilo+leucovorín se le administró protocolo CMF en la quimioterapia adyuvante.

	Frecuencia	Porcentaje
FEC50	2	4,4
FEC75	11	24,4
AC	3	6,7
CMF	1	2,2
FEC90	6	13,3
TAC	9	20,0
EC	1	2,2
E	5	11,1
ET	1	2,2
FAC	5	11,1
TCp	1	2,2
Total	45	100,0

Tabla 1.- Protocolos de quimioterapia adyuvante en el grupo de casos. F: fluoruracilo. E: epirubicina. C:ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. Cp: capecitabina.

En el caso de las pacientes del grupo control, todas las pacientes salvo una (96%) fueron adscritas a protocolo de quimioterapia adyuvante FEC 75. Sólo una paciente (4%) recibió protocolo AC (**tabla 2**).

	Frecuencia	Porcentaje
FEC75	24	96,0
AC	1	4,0
Total	25	100,0

Tabla 2.- Protocolos de quimioterapia adyuvante en el grupo de controles. F: fluoruracilo. E: epirubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina.

También hay que reseñar que sólo una (2,2%) de las 45 pacientes del grupo de casos recibió quimioterapia de intensificación durante su tratamiento quimioterápico.

5.- Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el cáncer de mama.

Se analizan a continuación los resultados de la VFC en el dominio del tiempo (SDNN y RMSSD) y en el dominio de la frecuencia (VLF, LF, HF, VHF y cociente LF/HF), tanto en el tiempo 1 (antes del inicio del tratamiento quimioterápico) como en el tiempo 2 (a las dos semanas de la finalización de dicho tratamiento, aproximadamente), dentro del grupo de los casos prospectivos.

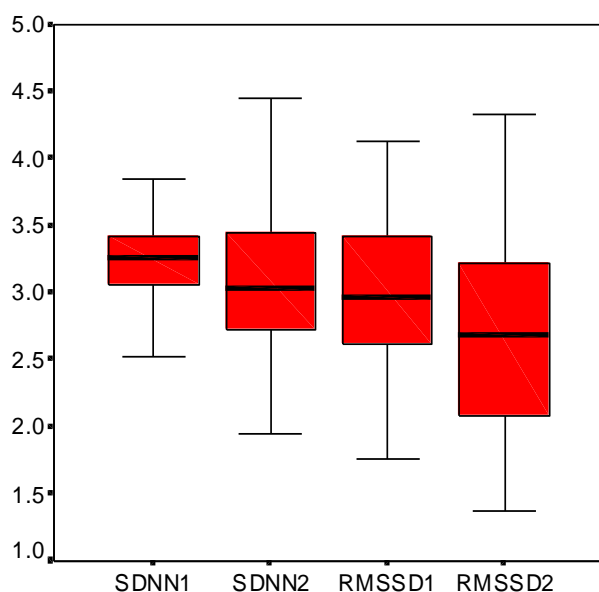
En todos los casos se trata de datos ajustados mediante la aplicación de logaritmo neperiano a fin de lograr una distribución de aspecto similar a una curva normal.

A lo largo de este capítulo vamos a comparar:

- La evolución dentro de los casos prospectivos de los resultados de la VFC entre el tiempo 1 y el tiempo 2.
- Las diferencias entre el método IPFM utilizando las señales moduladoras de frecuencia cardiaca (“heart rate” o HR) vs. temporización cardiaca (“heart timing” o HT) para calcular los parámetros de VFC en el dominio de la frecuencia.
- Las diferencias dentro de los casos prospectivos entre los valores en tiempo 1 y en tiempo 2 según subgrupos, es decir, según protocolo de quimioterapia administrado.

5.1.- Resultados de la VFC en el dominio del tiempo en el grupo de casos prospectivos.

En el dominio del tiempo, disminuyeron ambas mediciones RMSSD (de $22,4 \pm 13$ pasó a $18,7 \pm 15$) y SDNN (de $27,2 \pm 10$ pasó a $24,2 \pm 14$), si bien, para SDNN no alcanzaron significación estadística (**figura 15** y **tabla 3**).



VFC (dominio del tiempo)

Figura 15.- Diagrama de cajas con la VFC en el dominio del tiempo antes (1) y después (2) de la quimioterapia (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).
SDNN: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes.
RMSSD: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos.

	SDNN2 - SDNN1	RMSSD2 - RMSSD1
Z	-1,706	-2,385
Sig. asintót. (bilateral)	,088	,017

Tabla 3.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. de la VFC en el dominio del tiempo en el grupo de las pacientes prospectivas.
SDNN: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes.
RMSSD: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos.

5.2.- Resultados de la VFC en el dominio de la frecuencia en el grupo de casos prospectivos.

En el dominio de la frecuencia, la VFC ha sido estudiada aplicando el modelo matemático IPFM con las señales moduladoras HR (ritmo cardiaco) y HT (temporización cardiaca). Considerando en todo su conjunto a las pacientes del grupo de casos prospectivos, las diferencias en los parámetros de la VFC entre el tiempo 1 y el tiempo 2 han sido significativas ($p < 0,05$) sólo para el cociente LF/HF (LH), que ha aumentado, tanto con la señal moduladora HR como con la señal HT (figuras 16, 17, 18, 19, 20; tabla 4).

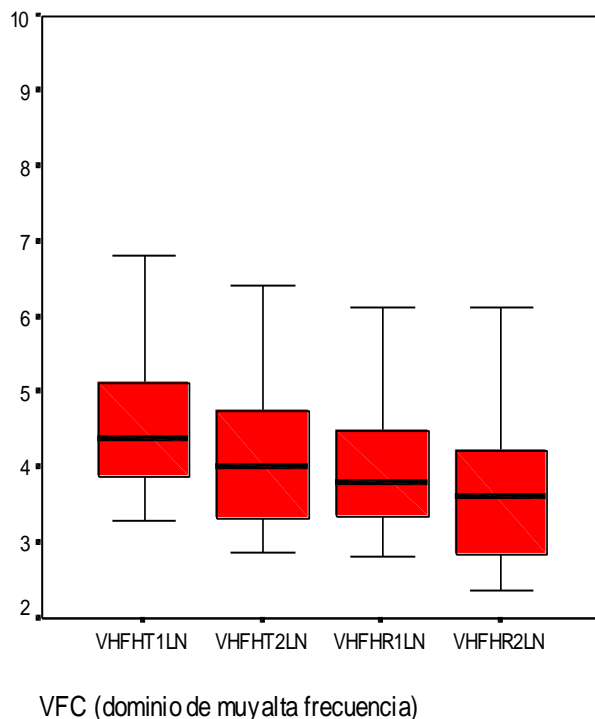
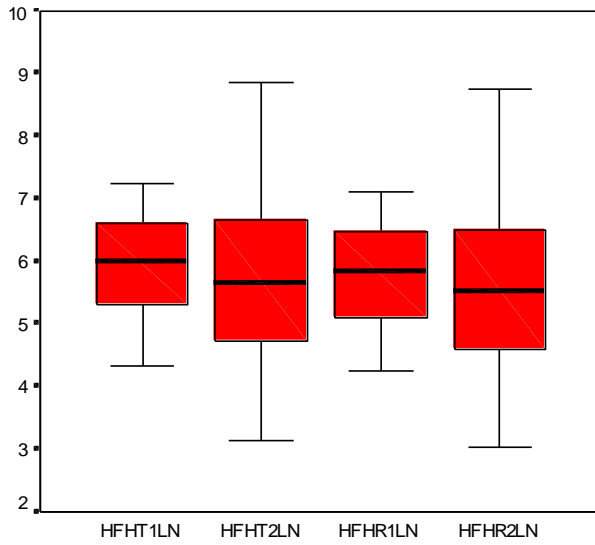
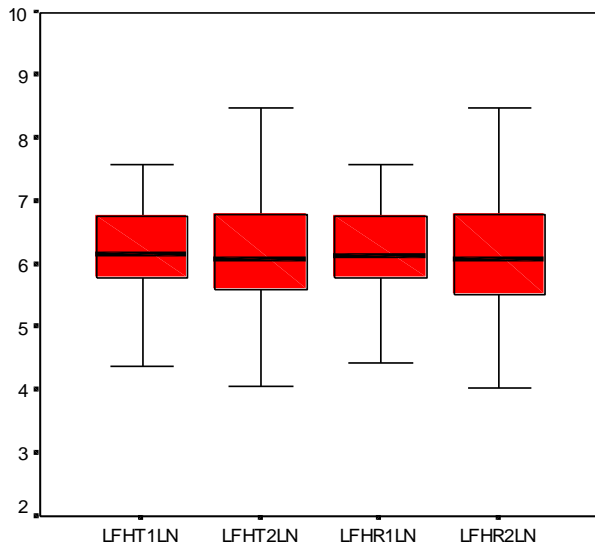


Figura 16.- Diagrama de cajas con la VFC en el dominio de la muy alta frecuencia (VHF) antes (1) y después (2) de la quimioterapia (resultados normalizados con el logaritmo neperiano) .
VHFHT1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.
VHFHT2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.
VHFHR1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.
VHFHR2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.



VFC (dominio de la alta frecuencia)

Figura 17.- Diagrama de cajas con la VFC en el dominio de la alta frecuencia (HF) antes (1) y después (2) de la quimioterapia (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).
 HFHT1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.
 HFHT2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.
 HFHR1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.
 HFHR2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.



VFC (dominio de la baja frecuencia)

Figura 18.- Diagrama de cajas con la VFC en el dominio de la baja frecuencia (LF) antes (1) y después (2) de la quimioterapia (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).
 LFHT1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.
 LFHT2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.
 LFHR1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.
 LFHR2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

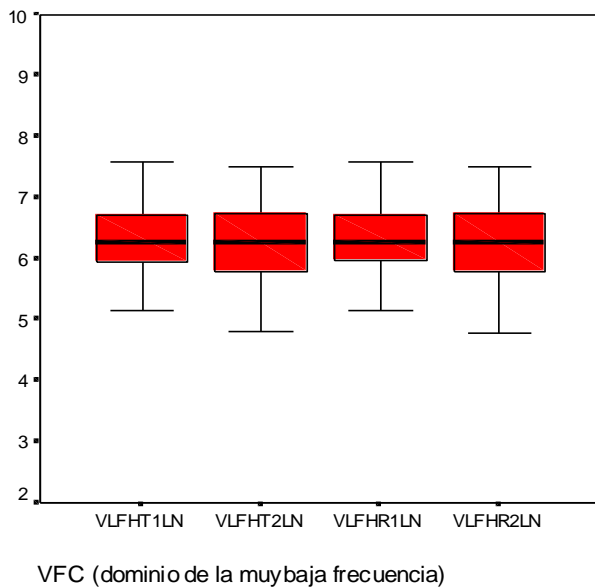


Figura 19.- Diagrama de cajas con la VFC en el dominio de la muy baja frecuencia (VLF) antes (1) y después (2) de la quimioterapia (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).
 VLFHT1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.
 VLFHT2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.
 VLFHR1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.
 VLFHR2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

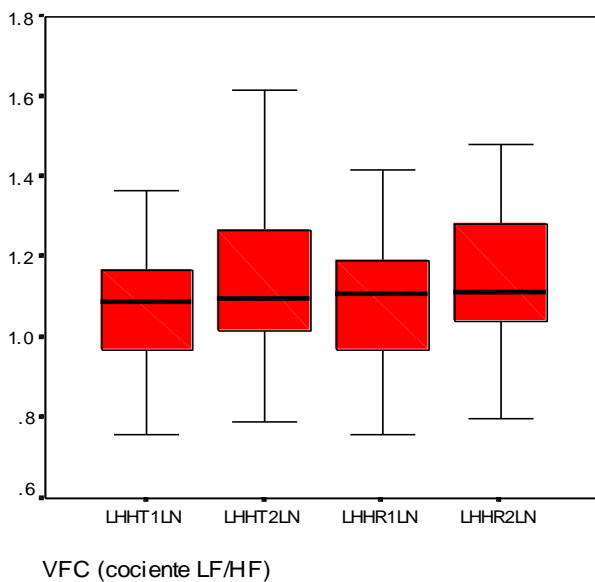


Figura 20.- Diagrama de cajas con la VFC en el dominio del cociente LF/HF (LH) antes (1) y después (2) de la quimioterapia (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).
 LHHT1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HT.
 LHHT2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HT.
 LHHR1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HR.
 LHHR2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HR.

	VLFHR2 - VLFHR1	LFHR2- LFHR1	HFHR2 - HFHR1	VHFHR2 - VHFHR1	LHHR2 - LHHR1
Z	-,724	-,277	-1,742	-1,099	-2,582
Sig. asintót. (bilateral)	,469	,782	,081	,272	,010

	VLFHT2 - VLFHT1	LFHT2 - LFHT1	HFHT2 - HFHT1	VHFHT2 - VHFHT1	LHHT2- LHHT1
Z	-,724	-,241	-1,885	-1,349	-2,600
Sig. asintót. (bilateral)	,469	,809	,059	,177	,009

Tabla 4.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para el estudio estadístico de la VFC entre tiempo 1 (antes del inicio del tratamiento quimioterápico) y el tiempo 2 (tras la finalización del tratamiento quimioterápico) en el grupo de las pacientes prospectivas.

VLFHT1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

VLFHT2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

VLFHR1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

VLFHR2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

LFHT1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

LFHT2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

LFHR1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

LFHR2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

HFHT1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

HFHT2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

HFHR1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

HFHR2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

VHFHT1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

VHFHT2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

VHFHR1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

VHFHR2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

LHHT1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HT.

LHHT2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HT.

LHHR1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HR.

LHHR2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HR.

Si comparamos los valores de VFC en el dominio de la frecuencia obtenidos utilizando el modelo matemático IPFM con señal moduladora HR (“heart rate”) vs. señal HT (“heart timing”), encontramos diferencias significativas en los valores de LF, HF, VHF y LF/HF obtenidos por ambas señales, tanto en tiempo 1 como en tiempo 2 (**figuras 16, 17, 18, 19; tabla 5**).

Estadísticos de contraste

	VLFT1 - VLFHR1	LFHT1 - LFHR1	HFHT1 - HFHR1	VHFHT1 - VHFHR1	LHHT1 - LHHR1
Z	-,328	-4,062	-4,570	-5,159	-4,586
Sig. asintót. (bilateral)	,743	,000	,000	,000	,000

	VLFT2 - VLFHR2	LFHT2 - LFHR2	HFHT2 - HFHR2	VHFHT2 - VHFHR2	LHHT2 - LHHR2
Z	-,306	-5,095	-5,308	-5,633	-5,233
Sig. asintót. (bilateral)	,759	,000	,000	,000	,000

Tabla 5.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para el estudio estadístico de la VFC entre los valores obtenidos por el modelo IPFM con señal moduladora HT y con señal moduladora HR, tanto en tiempo 1 (antes del inicio del tratamiento quimioterápico) como en tiempo 2 (tras la finalización del tratamiento quimioterápico) en el grupo de las pacientes prospectivas.

VLFT1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

VLFT2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

VLFHR1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

VLFHR2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

LFHT1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

LFHT2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

LFHR1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

LFHR2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

HFHT1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

HFHT2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

HFHR1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

HFHR2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

VHFHT1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

VHFHT2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

VHFHR1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

VHFHR2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

LHHT1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HT.

LHHT2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HT.

LHHR1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HR.

LHHR2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HR.

Aunque se obtuvieron valores distintos en los diversos parámetros de la VFC con las dos señales moduladoras utilizadas (HR y HT), al analizar la VFC entre el tiempo 1 y el tiempo 2, no se observaron diferencias en los resultados de la VFC obtenidos por ambos métodos, es decir, los dos coincidieron en que el único parámetro que se alteraba significativamente era el cociente LF/HF (**figuras 21 y 22; tabla 6**).

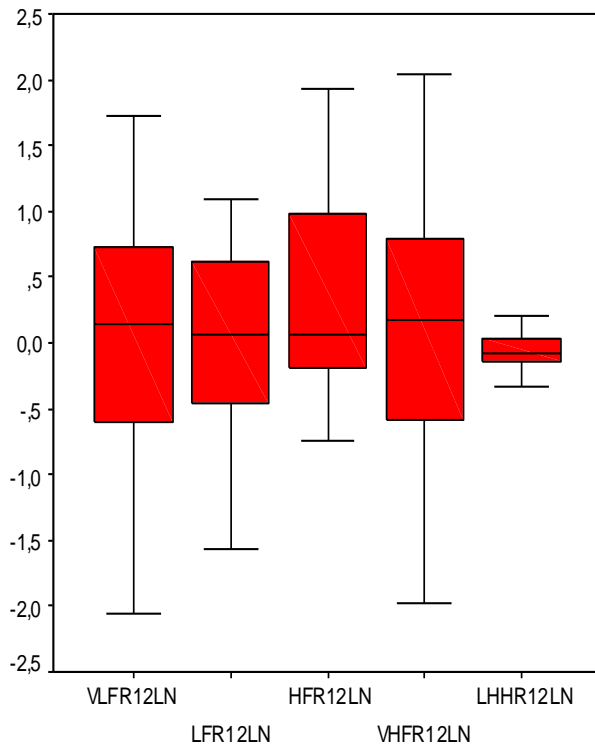


Figura 21.- Diagrama de cajas con las diferencias de la VFC en el dominio de la frecuencia antes (1) y después (2) de la quimioterapia obtenidas con la utilización de la señal moduladora HR (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).

VLFR12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

LFR12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

HFHR12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

VHFR12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

LHHR12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HR.

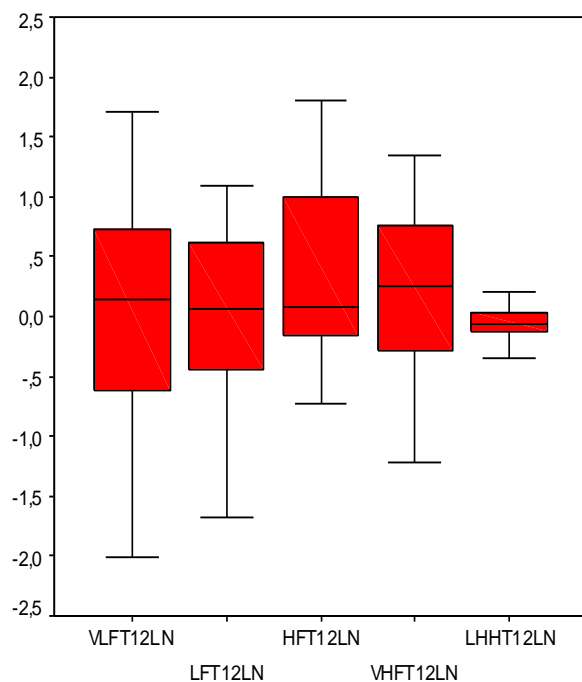


Figura 22.- Diagrama de cajas con las diferencias de la VFC en el dominio de la frecuencia antes (1) y después (2) de la quimioterapia obtenidas con la utilización de la señal moduladora HT (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).

VLFT12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

LFT12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

HFT12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

VHFT12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

LHHT12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HT.

	VLFR12LN - VLFT12LN	LFR12LN - LFT12LN	HFR12LN - HFT12LN	VHFR12LN - VHFT12LN	LHHR12LN - LHHT12LN
Z	-1,295	-,277	-1,081	-1,528	-,134
Sig. asintót. (bilateral)	,195	,782	,280	,127	,893

Tabla 6.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para el estudio estadístico de las diferencias en los resultados de la VFC en el dominio de la frecuencia obtenidos por el modelo IPFM con señal moduladora HT y con señal moduladora HR, tanto en tiempo 1 (antes del inicio del tratamiento quimioterápico) como en tiempo 2 (tras la finalización del tratamiento quimioterápico), en el grupo de las pacientes prospectivas.

VLFR12: diferencia entre VFC de muy baja frecuencia antes y después de QT con señal HR.

VLFT12: diferencia entre VFC de muy baja frecuencia antes y después de QT con señal HT.

LFR12: diferencia entre VFC de baja frecuencia antes y después de QT con señal HR.

LFT12: diferencia entre VFC de baja frecuencia antes y después de QT con señal HT.

HFR12: diferencia entre VFC de alta frecuencia antes y después de QT con señal HR.

HFT12: diferencia entre VFC de alta frecuencia antes y después de QT con señal HT.

VHFR12: diferencia entre VFC de muy alta frecuencia antes y después de QT con señal HR.

VHFT12: diferencia entre VFC de muy alta frecuencia antes y después de QT con señal HT.

LHHR12: diferencia entre VFC en el cociente LF/HF antes y después de QT con señal HR.

LHHT12: diferencia entre VFC en el cociente LF/HF antes y después de QT con señal HT.

5.3.- Resultados de la VFC en el grupo de casos prospectivos, según cada tipo de quimioterapia utilizada.

Analizando el estudio de la VFC por grupos según protocolo de tratamiento quimioterápico, hemos observado una disminución significativa de diversos parámetros de la VFC en las pacientes que fueron incluidas en protocolo de quimioterapia FEC, tal y como podemos apreciar en los siguientes diagramas de cajas (figuras 23, 24, 25, 26, 27, 28 y 29).

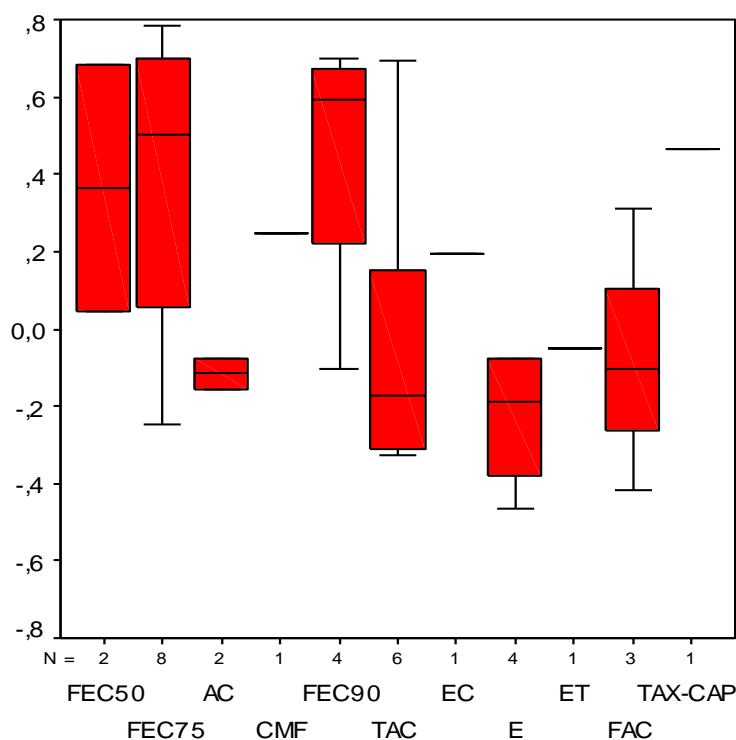


Figura 23.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en el parámetro SDNN (desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

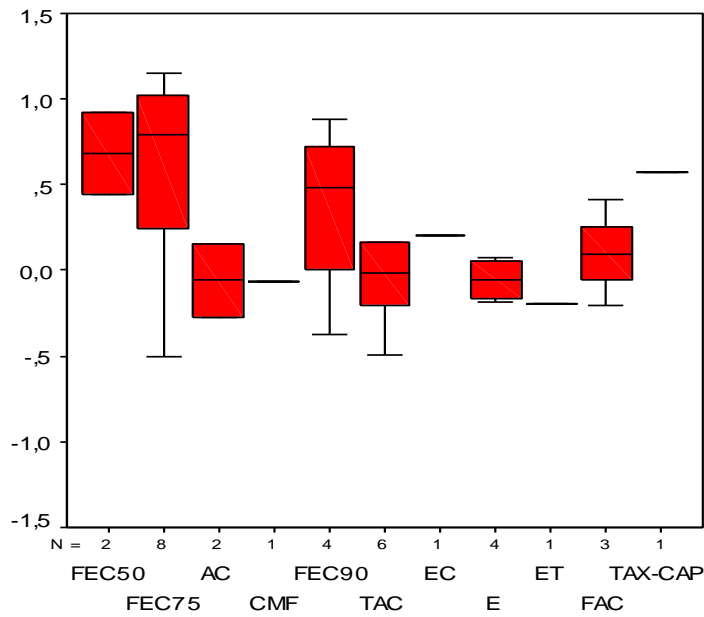


Figura 24.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en el parámetro RMSSD (raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

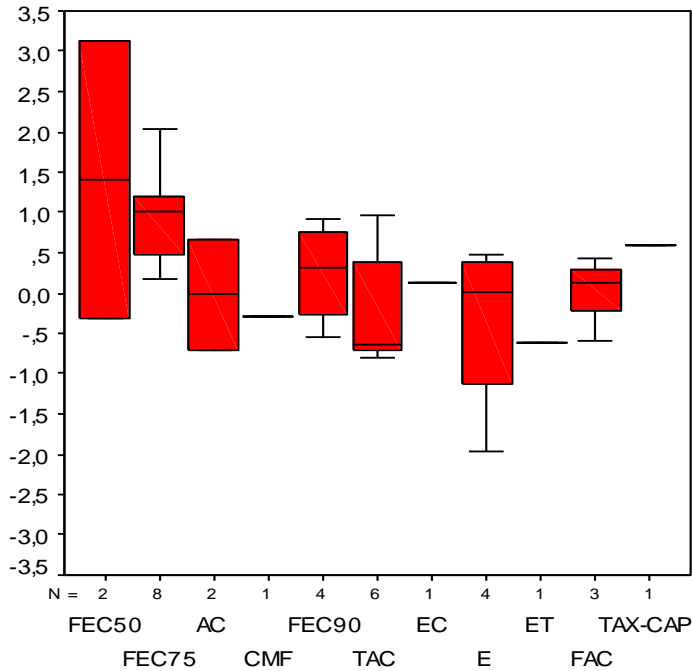


Figura 25.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en la muy alta frecuencia con señal moduladora HR (VHFHR) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

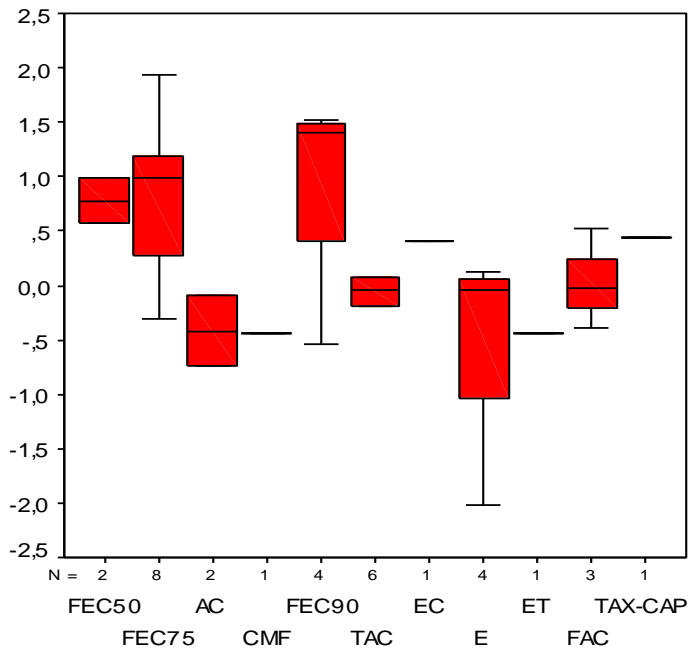


Figura 26.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en la alta frecuencia con señal moduladora HR (HFHR) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

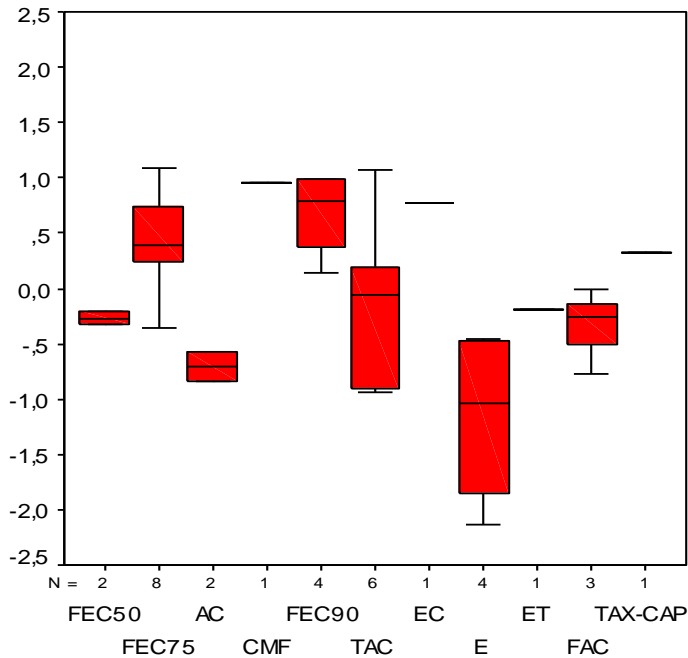


Figura 27.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en la baja frecuencia con señal moduladora HR (LFHR) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

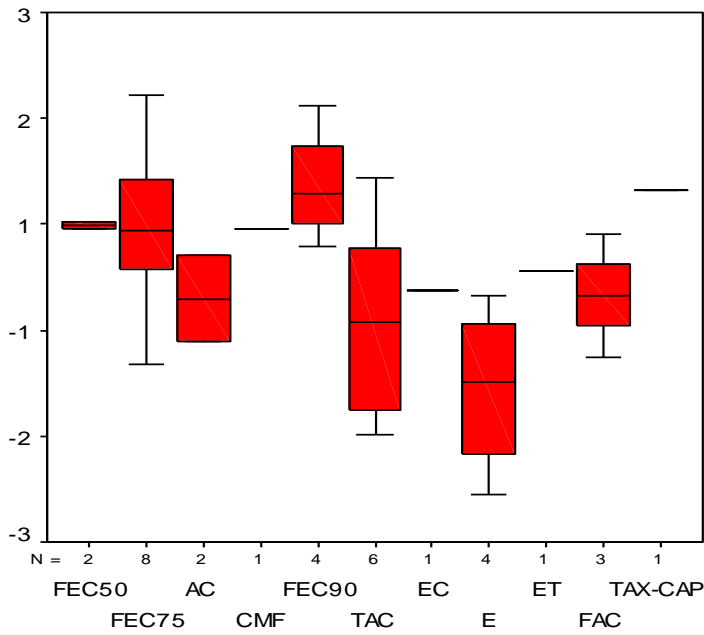


Figura 28.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en la muy baja frecuencia con señal moduladora HR (VLFFHR) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

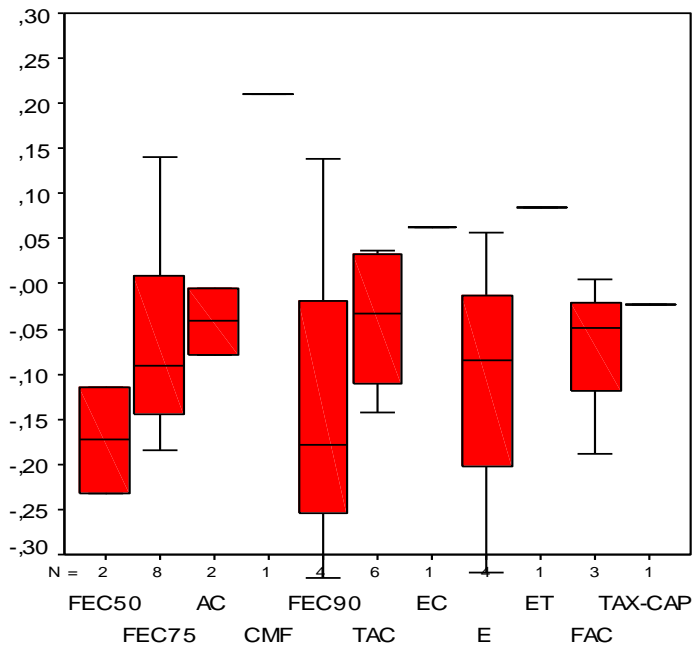


Figura 29.- Diagrama de cajas con las diferencias existentes en el cociente LH/HF (LH) con señal moduladora HR (LHHR) entre antes (1) y después (2) de la quimioterapia, según el protocolo de quimioterapia utilizado. Resultados normalizados con el logaritmo neperiano. F: fluoruracilo. E: epirrubicina. C: ciclofosfamida. A: adriamicina. M: metotrexate. T: taxotere. CAP: capecitabina.

En el estudio basal, es decir, antes del comienzo de la quimioterapia (tiempo 1), no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en los resultados de los parámetros de VFC entre las pacientes a las que se les administró protocolo FEC y las que se les administró otro protocolo (**tabla 7**).

	SDNN1LN	RMSSD1LN
U de Mann-Whitney	117,000	125,000
W de Wilcoxon	307,000	230,000
Z	-,583	-,291
Sig. asintót. (bilateral)	,560	,771
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,577	,788

	VLFT1LN	LFHT1LN	HFHT1LN	VHFHT1LN	LHHT1LN
U de Mann-Whitney	128,000	122,000	130,000	124,000	113,000
W de Wilcoxon	318,000	312,000	235,000	314,000	303,000
Z	-,182	-,401	-,109	-,328	-,729
Sig. asintót. (bilateral)	,855	,689	,913	,743	,466
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,872	,706	,928	,760	,483

	VLFR1LN	LFHR1LN	HFHR1LN	VHFR1LN	LHR1LN
U de Mann-Whitney	126,000	122,000	133,000	127,000	113,000
W de Wilcoxon	316,000	312,000	323,000	317,000	303,000
Z	-,255	-,401	,000	-,219	-,729
Sig. asintót. (bilateral)	,799	,689	1,000	,827	,466
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,815	,706	1,000	,843	,483

Tabla 7.- Prueba de la U de Mann-Whitney para el estudio estadístico de las diferencias en los resultados de la VFC en tiempo 1 (antes del inicio del tratamiento quimioterápico) según las pacientes estén o no adscritas al protocolo de quimioterapia FEC.

SDNN1: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes antes de quimioterapia.

RMSSD1: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos antes de quimioterapia.

VLFT1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

VLFR1: variabilidad de muy baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

LFHT1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

LFHR1: variabilidad de baja frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

HFHT1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

HFHR1: variabilidad de alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

VHFHT1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HT.

VHFR1: variabilidad de muy alta frecuencia antes de quimioterapia con señal HR.

LHHT1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HT.

LHR1: variabilidad de cociente LF/HF antes de quimioterapia con señal HR.

En cambio, tras la administración de la quimioterapia (tiempo 2), se aprecian alteraciones significativas ($p < 0,05$) en todos los resultados de la VFC (salvo en LF) en las pacientes a las que se les administró protocolo FEC, con respecto a las que no se les administró este protocolo (**tabla 8**).

	SDNN2LN	RMSSD2LN
U de Mann-Whitney	75,000	73,000
W de Wilcoxon	180,000	178,000
Z	-2,113	-2,186
Sig. asintót. (bilateral)	,035	,029
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,035	,029

	VLFT2LN	LFHT2LN	HFHT2LN	VHFHT2LN	LHHT2LN
U de Mann-Whitney	64,000	88,000	63,000	70,000	80,000
W de Wilcoxon	169,000	193,000	168,000	175,000	270,000
Z	-2,513	-1,639	-2,550	-2,295	-1,931
Sig. asintót. (bilateral)	,012	,101	,011	,022	,054
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,011	,106	,010	,021	,055

	VLFHR2LN	LFHR2LN	HFHR2LN	VHFHR2LN	LHHR2LN
U de Mann-Whitney	64,000	87,000	63,000	65,000	77,000
W de Wilcoxon	169,000	192,000	168,000	170,000	267,000
Z	-2,513	-1,676	-2,550	-2,477	-2,040
Sig. asintót. (bilateral)	,012	,094	,011	,013	,041
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,011	,098	,010	,012	,042

Tabla 8.- Prueba de la U de Mann-Whitney para el estudio estadístico de las diferencias en los resultados de la VFC en tiempo 2 (después del inicio del tratamiento quimioterápico) según las pacientes estén o no adscritas al protocolo de quimioterapia FEC.

SDNN2: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes después de quimioterapia.

RMSSD2: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos después de quimioterapia.

VLFT2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

VLFHR2: variabilidad de muy baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

LFHT2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

LFHR2: variabilidad de baja frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

HFHT2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

HFHR2: variabilidad de alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

VHFHT2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HT.

VHFHR2: variabilidad de muy alta frecuencia después de quimioterapia con señal HR.

LHHT2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HT.

LHHR2: variabilidad de cociente LF/HF después de quimioterapia con señal HR.

5.4.- Resultados de la VFC en el grupo de casos prospectivos, según uso de quimioterapia con FEC vs. no FEC.

Dados los hallazgos encontrados en el análisis individualizado según quimioterapia, decidimos realizar este subanálisis según FEC vs. no FEC, por sugerir que era el protocolo más “cardiolesivo” de todos los estudiados.

Así, al comparar la VFC entre el tiempo 1 y el tiempo 2, es en las pacientes adscritas a protocolo FEC donde observamos un cambio estadísticamente significativo de todos los parámetros de la VFC, excepto en el cociente LF/HF que rozó la significación (**figuras 30 y 31; tabla 9**).

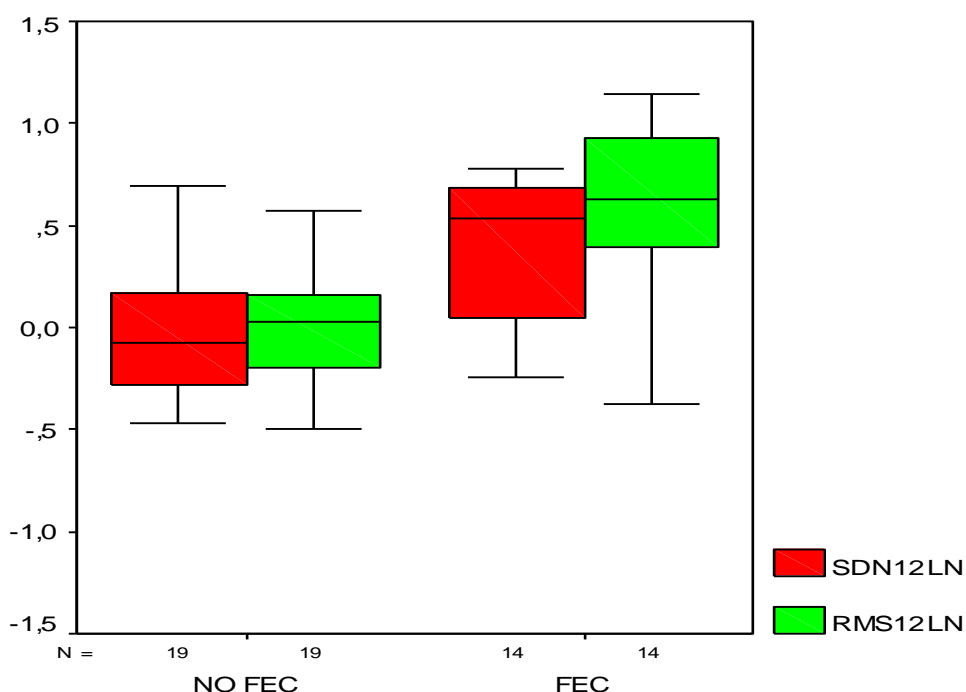


Figura 30.- Histograma con las diferencias existentes en la VFC en el dominio del tiempo antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico, según que éste sea protocolo FEC u otro protocolo (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).

SDNN12: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes antes y después de quimioterapia.

RMSSD12: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos antes y después de quimioterapia.

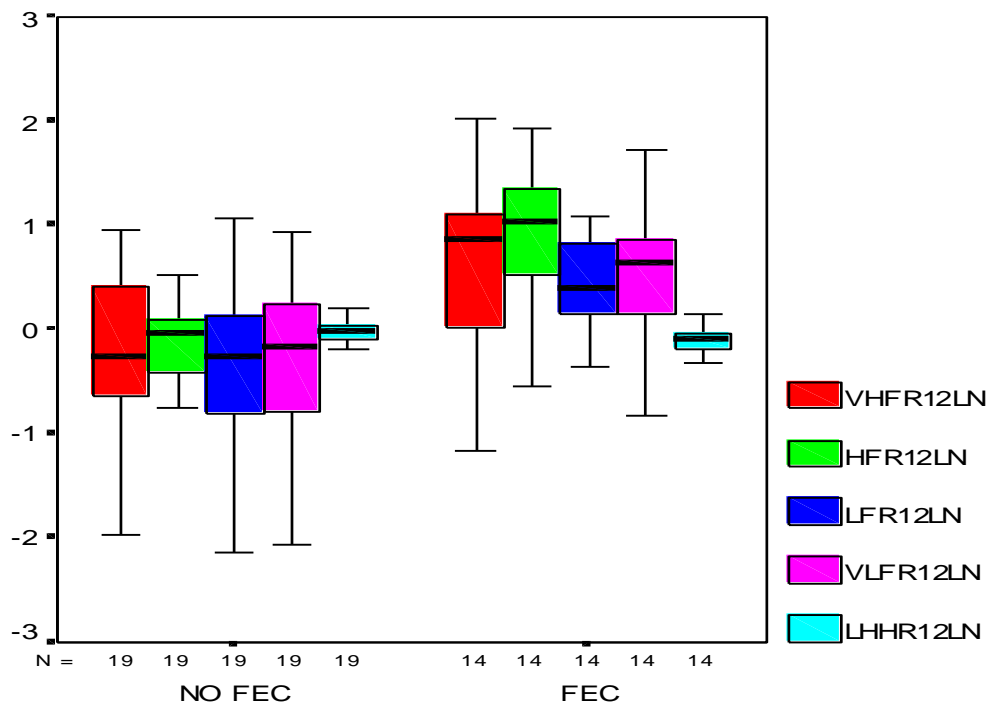


Figura 31.- Histograma con las diferencias existentes en la VFC en el dominio de la frecuencia con señal moduladora HR antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico, según que éste sea protocolo FEC u otro protocolo (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).
 VLFHR12: diferencia entre la VFC de muy baja frecuencia antes y después de QT con señal HR.
 LFHR12: diferencia entre la VFC de baja frecuencia antes y después de QT con señal HR.
 HFHR12: diferencia entre la VFC de alta frecuencia antes y después de QT con señal HR.
 VHFHR12: diferencia entre la VFC de muy alta frecuencia antes y después de QT con señal HR.
 LHHR12: diferencia entre la VFC en el cociente LF/HF antes y después de QT con señal HR.

	SDN12LN	RMS12LN
U de Mann-Whitney	48,000	56,000
W de Wilcoxon	238,000	246,000
Z	-3,096	-2,805
Sig. asintót. (bilateral)	,002	,005
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,001	,004

	VLFT12LN	LFT12LN	HFT12LN	VHFT12LN	LHHT12LN
U de Mann-Whitney	49,000	59,000	45,000	64,000	85,000
W de Wilcoxon	239,000	249,000	235,000	254,000	190,000
Z	-3,060	-2,696	-3,205	-2,513	-1,748
Sig. asintót. (bilateral)	,002	,007	,001	,012	,080
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,002	,006	,001	,011	,084

	VLFR12LN	LFR12LN	HFR12LN	VHFR12LN	LHHR12LN
U de Mann-Whitney	48,000	60,000	44,000	61,000	86,000
W de Wilcoxon	238,000	250,000	234,000	251,000	191,000
Z	-3,096	-2,659	-3,242	-2,623	-1,712
Sig. asintót. (bilateral)	,002	,008	,001	,009	,087
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,001	,007	,001	,008	,091

Tabla 9.- Prueba de la U de Mann-Whitney para el estudio estadístico de las diferencias en los resultados de la VFC entre el tiempo 1 (antes del inicio del tratamiento quimioterápico) y el tiempo 2 (después del tratamiento quimioterápico) según que las pacientes estén o no adscritas al protocolo de quimioterapia FEC (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).

SDNN12: diferencia entre la desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes antes y después de QT.

RMSSD12: diferencia entre la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos antes y después de QT.

VLFHR12: diferencia entre VFC de muy baja frecuencia antes y después de QT con señal HR.

VLFHT12: diferencia entre VFC de muy baja frecuencia antes y después de QT con señal HT.

LFHR12: diferencia entre VFC de baja frecuencia antes y después de QT con señal HR.

LFHT12: diferencia entre VFC de baja frecuencia antes y después de QT con señal HT.

HFHR12: diferencia entre VFC de alta frecuencia antes y después de QT con señal HR.

HFHT12: diferencia entre VFC de alta frecuencia antes y después de QT con señal HT.

VHFHR12: diferencia entre VFC de muy alta frecuencia antes y después de QT con señal HR.

VHFHT12: diferencia entre VFC de muy alta frecuencia antes y después de QT con señal HT.

LHHR12: diferencia entre VFC en el cociente LF/HF antes y después de QT con señal HR.

LHHT12: diferencia entre VFC en el cociente LF/HF antes y después de QT con señal HT.

5.5.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros de la VFC analizados.

Realizamos un análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de la VFC en el grupo de los casos prospectivos, apreciándose una correlación de prácticamente todos los parámetros de VFC entre sí (**tabla 10**).

		SDNN12	RMSS12	VFHT12	VFHR12	LFHT12	LFHR12	HFHT12	HFHR12	VHFHT12	VFHR12
SDNN12	C. de Pearson	1	,830**	,675**	,672**	,710**	,705**	,744**	,734**	,321	,347*
	Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,069	,048
RMSS12	C. de Pearson	,830**	1	,319	,317	,432*	,426*	,777**	,787**	,585**	,551**
	Sig. (bilateral)	,000	.	,070	,072	,012	,013	,000	,000	,000	,001
VFHT12	C. de Pearson	,675**	,319	1	1,000**	,785**	,791**	,432*	,429*	,276	,366*
	Sig. (bilateral)	,000	,070	.	,000	,000	,000	,012	,013	,121	,036
VFHR12	C. de Pearson	,672**	,317	1,000**	1	,783**	,789**	,430*	,428*	,278	,370*
	Sig. (bilateral)	,000	,072	,000	.	,000	,000	,013	,013	,117	,034
LFHT12	C. de Pearson	,710**	,432*	,785**	,783**	1	,999**	,574**	,571**	,263	,355*
	Sig. (bilateral)	,000	,012	,000	,000	.	,000	,000	,001	,139	,042
LFHR12	C. de Pearson	,705**	,426*	,791**	,789**	,999**	1	,565**	,565**	,269	,361*
	Sig. (bilateral)	,000	,013	,000	,000	,000	.	,001	,001	,130	,039
HFHT12	C. de Pearson	,744**	,777**	,432*	,430*	,574**	,565**	1	,993**	,472**	,449**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,012	,013	,000	,001	.	,000	,006	,009
HFHR12	C. de Pearson	,734**	,787**	,429*	,428*	,571**	,565**	,993**	1	,528**	,504**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,013	,013	,001	,001	,000	.	,002	,003
VHFHT12	C. de Pearson	,321	,585**	,276	,278	,263	,269	,472**	,528**	1	,965**
	Sig. (bilateral)	,069	,000	,121	,117	,139	,130	,006	,002	.	,000
VFHR12	C. de Pearson	,347*	,551**	,366*	,370*	,355*	,361*	,449**	,504**	,965**	1
	Sig. (bilateral)	,048	,001	,036	,034	,042	,039	,009	,003	,000	.

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 10.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de VFC en el grupo de casos prospectivos, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico (2) (resultados de VFC normalizados con el logaritmo neperiano).

SDNN12: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes antes y después de quimioterapia.

RMSSD12: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos antes y después de quimioterapia.

VFHR12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

VFHT12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

LFHR12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

LFHT12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

HFHR12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

HFHT12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

VFHR12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

VFHT12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

LHHR12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HR.

LHHT12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HT.

Al realizar el análisis únicamente en el grupo tratado con quimioterapia no FEC, también se halló esta correlación, excepto entre HF con VLF y VHF (**tabla 11**).

		SDNN12	RMSS12	VLFT12	VLFR12	LFHT12	LFHR12	HFHT12	HFHR12	VHFHT12	VFHR12
SDNN12	C. de Pearson	1	,848**	,716**	,713**	,704**	,704**	,629**	,634**	,362	,329
	Sig. (bilateral)	.	,000	,001	,001	,001	,001	,004	,004	,127	,168
RMSS12	C. de Pearson	,848**	1	,427	,426	,443	,445	,588**	,617**	,456*	,403
	Sig. (bilateral)	,000	.	,068	,069	,057	,056	,008	,005	,050	,087
VLFT12	C. de Pearson	,716**	,427	1	1,000**	,836**	,838**	,388	,397	,584**	,596**
	Sig. (bilateral)	,001	,068	.	,000	,000	,000	,101	,092	,009	,007
VLFR12	C. de Pearson	,713**	,426	1,000**	1	,839**	,840**	,385	,395	,586**	,602**
	Sig. (bilateral)	,001	,069	,000	.	,000	,000	,103	,094	,008	,006
LFHT12	C. de Pearson	,704**	,443	,836**	,839**	1	1,000**	,532*	,550*	,433	,524*
	Sig. (bilateral)	,001	,057	,000	,000	.	,000	,019	,015	,064	,021
LFHR12	C. de Pearson	,704**	,445	,838**	,840**	1,000**	1	,518*	,539*	,445	,535*
	Sig. (bilateral)	,001	,056	,000	,000	,000	.	,023	,017	,056	,018
HFHT12	C. de Pearson	,629**	,588**	,388	,385	,532*	,518*	1	,990**	,123	,117
	Sig. (bilateral)	,004	,008	,101	,103	,019	,023	.	,000	,616	,632
HFHR12	C. de Pearson	,634**	,617**	,397	,395	,550*	,539*	,990**	1	,203	,198
	Sig. (bilateral)	,004	,005	,092	,094	,015	,017	,000	.	,405	,416
VHFHT12	C. de Pearson	,362	,456*	,584**	,586**	,433	,445	,123	,203	1	,927**
	Sig. (bilateral)	,127	,050	,009	,008	,064	,056	,616	,405	.	,000
VFHR12	C. de Pearson	,329	,403	,596**	,602**	,524*	,535*	,117	,198	,927**	1
	Sig. (bilateral)	,168	,087	,007	,006	,021	,018	,632	,416	,000	.

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 11.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de VFC en el grupo de casos prospectivos sometidos a un protocolo de quimioterapia distinto del protocolo FEC, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico (2) (resultados de VFC normalizados con el logaritmo neperiano).

SDNN12: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes antes y después de quimioterapia.

RMSSD12: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos antes y después de quimioterapia.

VLFR12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

VLFT12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

LFHR12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

LFHT12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

HFHR12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

HFHT12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

VFHR12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.

VHFHT12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.

LHHR12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HR.

LHHT12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HT.

En el grupo tratado con quimioterapia FEC sólo se halló correlación entre sí de los dos parámetros de la VFC en el dominio del tiempo y de éstos con la HF, pero no se obtuvo correlación significativa entre sí de los parámetros de la VFC en el dominio de la frecuencia (**tabla 12**).

		SDNN12	RMSS12	VLFT12	VLFR12	LFHT12	LFHR12	HFHT12	HFHR12	VHFHT12	VHFR12
SDNN12	C. de Pearson	1	,714**	,297	,290	,535*	,499	,632*	,577*	-,061	-,029
	Sig. (bilateral)	.	,004	,302	,315	,049	,069	,015	,031	,836	,922
RMSS12	C. de Pearson	,714**	1	-,340	-,342	,057	,018	,813**	,779**	,466	,414
	Sig. (bilateral)	,004	.	,234	,232	,846	,953	,000	,001	,093	,142
VLFT12	C. de Pearson	,297	-,340	1	1,000**	,409	,423	-,166	-,181	-,431	-,305
	Sig. (bilateral)	,302	,234	.	,000	,146	,132	,570	,535	,124	,289
VLFR12	C. de Pearson	,290	-,342	1,000**	1	,396	,410	-,166	-,181	-,423	-,296
	Sig. (bilateral)	,315	,232	,000	.	,161	,145	,570	,536	,131	,304
LFHT12	C. de Pearson	,535*	,067	,409	,396	1	,998**	,220	,195	-,340	-,276
	Sig. (bilateral)	,049	,846	,146	,161	.	,000	,450	,504	,235	,340
LFHR12	C. de Pearson	,499	,018	,423	,410	,998**	1	,196	,173	-,351	-,285
	Sig. (bilateral)	,069	,953	,132	,145	,000	.	,502	,553	,219	,323
HFHT12	C. de Pearson	,632*	,813**	-,166	-,166	,220	,196	1	,996**	,477	,418
	Sig. (bilateral)	,015	,000	,570	,570	,450	,502	.	,000	,085	,137
HFHR12	C. de Pearson	,577*	,779**	-,181	-,181	,195	,173	,996**	1	,516	,451
	Sig. (bilateral)	,031	,001	,535	,536	,504	,553	,000	.	,059	,105
VHFHT12	C. de Pearson	-,061	,466	-,431	-,423	-,340	-,351	,477	,516	1	,976**
	Sig. (bilateral)	,836	,093	,124	,131	,235	,219	,085	,059	.	,000
VHFR12	C. de Pearson	-,029	,414	-,305	-,296	-,276	-,285	,418	,451	,976**	1
	Sig. (bilateral)	,922	,142	,289	,304	,340	,323	,137	,105	,000	.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 12.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de VFC en el grupo de casos prospectivos sometidos a protocolo de quimioterapia FEC, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico (2) (resultados de VFC normalizados con el logaritmo neperiano).
SDNN12: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales adyacentes antes y después de quimioterapia.
RMSSD12: raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos antes y después de quimioterapia.
VLFR12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.
VLFT12: variabilidad de muy baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.
LFHR12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.
LFHT12: variabilidad de baja frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.
HFHR12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.
HFHT12: variabilidad de alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.
VHFR12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HR.
VHFHT12: variabilidad de muy alta frecuencia antes y después de quimioterapia con señal HT.
LHHR12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HR.
LHHT12: variabilidad de cociente LF/HF antes y después de quimioterapia con señal HT.

6.- Análisis de los parámetros ecocardiográficos en el cáncer de mama.

6.1.- Diámetros y fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el grupo de casos prospectivos.

En el grupo de los casos, se apreciaron alteraciones significativas ($p < 0,05$) en los diámetros ventriculares tras la finalización del tratamiento quimioterápico, pero no resultó afectada la función sistólica ventricular izquierda (**figura 30, tabla 13**). No obstante, en ninguna de las pacientes se detectó un diámetro ventricular telediastólico mayor de 55 mm y/o telesistólico mayor de 40 mm que sugiriese una dilatación ventricular izquierda.

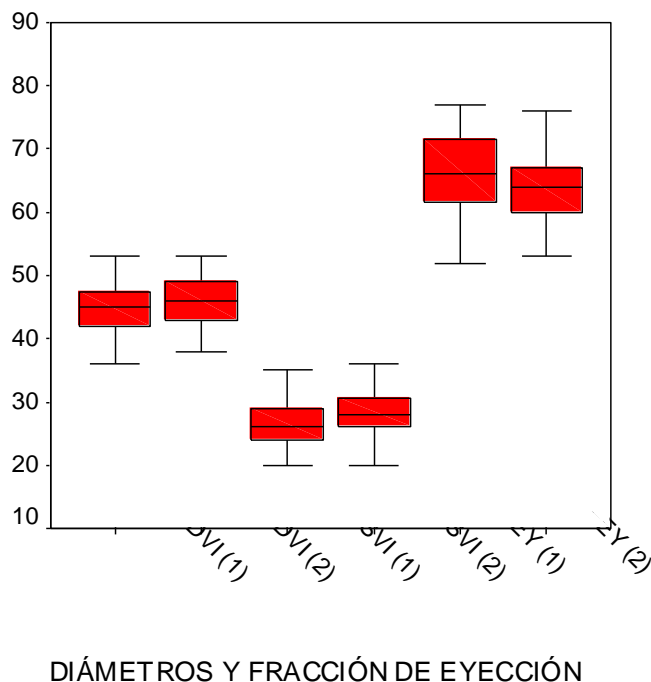


Figura 30.- Diagrama de cajas con los diámetros ventriculares antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico en el grupo de casos.

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (en mm).

DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (en mm).

FEY: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (en %).

	DTDVI (2) - DTDVI (1)	DTSVI (2) - DTSVI (1)	FEY (2) - FEY (1)
Z	-1,966	-2,916	-1,552
Sig. asintót. (bilateral)	,049	,004	,121

Tabla 13.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en la que se compara la evolución de los diámetros telediastólico (DTDVI) y telesistólico (DTSVI) del ventrículo izquierdo antes (1) y después (2) de la administración del tratamiento quimioterápico, en el grupo de casos.

Agrupando a las pacientes según se les haya aplicado o no protocolo FEC, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en los diámetros ventriculares telesistólico y telediastólico, así como en la función sistólica ventricular izquierda, tras la administración de los fármacos quimioterápicos (**tabla 14**).

	DTDVI (1-2)	DTSVI (1-2)	FEY VI (1-2)
U de Mann-Whitney	221,000	177,500	180,000
W de Wilcoxon	411,000	367,500	531,000
Z	-,392	-1,433	-1,291
Sig. asintót. (bilateral)	,695	,152	,197

Tabla 14.- Prueba de la U de Mann-Whitney en la que se compara en las pacientes sometidas a protocolo FEC vs. las pacientes sometidas a otro protocolo la evolución de los diámetros telediastólico (DTDVI) y telesistólico (DTSVI) del ventrículo izquierdo, así como la evolución de la fracción de eyección (FEY), antes y después de la administración del tratamiento quimioterápico, en el grupo de casos.

6.2.- Función diastólica en el grupo de casos prospectivos.

Considerando a todas las pacientes del grupo de casos prospectivos, no se han apreciado en este grupo de los casos alteraciones significativas en la relación E/A de las ondas de llenado diastólico (**figura 31, tabla 15**). Tampoco en el tiempo de deceleración de la onda E, pero sí en el tiempo de relajación isovolumétrica (**figura 32, tabla 15**).

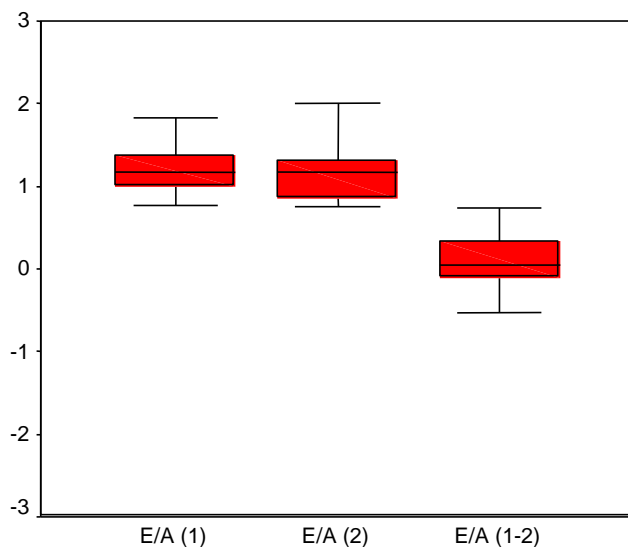


Figura 31.- Diagrama de cajas con la relación E/A antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico en el grupo de casos, así como la diferencia entre el cociente E/A antes y después de la quimioterapia.

E: onda de llenado diastólico precoz del ventrículo izquierdo (en m/seg).

A: onda de contracción auricular en el llenado diastólico del ventrículo izquierdo (en m/seg).

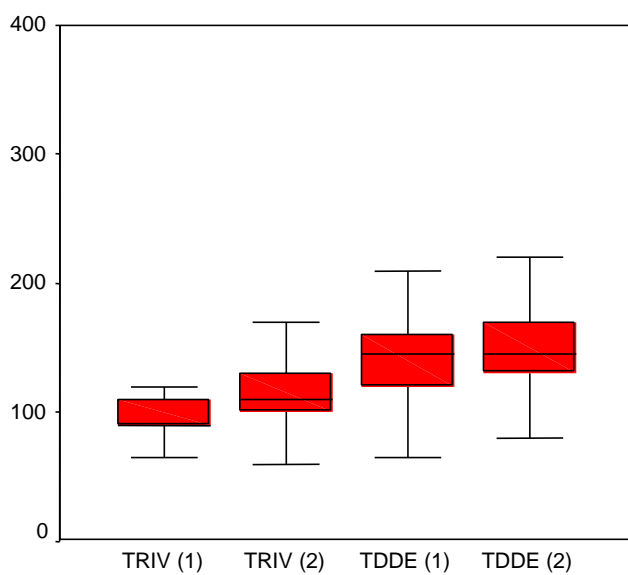


Figura 32.- Diagrama de cajas con los tiempos de relajación isovolumétrica (TRIV) y de deceleración de la onda E (TDDE) expresados en milisegundos, antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico, en el grupo de casos.

	EA (2) - EA (1)	TRIV (2) - TRIV (1)	TDDE (2) - TDDE (1)
Z	-1,741	-1,985	-,701
Sig. asintót. (bilateral)	,082	,047	,483

Tabla 15.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en la que se compara la evolución de la relación E/A y los tiempos de relajación isovolumétrica (TRIV) y de deceleración de la onda E (TDDE) antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico, en el grupo de los casos.

Agrupando a las pacientes según se les haya aplicado o no protocolo FEC, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la relación E/A y en los tiempos de relajación isovolumétrica y de deceleración de la onda E, tras la administración de los fármacos quimioterápicos (**tabla 16**).

	EA (1-2)	TRIV (1-2)	TDDE (1-2)
U de Mann-Whitney	175,500	66,500	75,000
W de Wilcoxon	365,500	144,500	228,000
Z	-1,284	-1,579	-1,200
Sig. asintót. (bilateral)	,199	,114	,230

Tabla 16.- Prueba de la U de Mann-Whitney en la que se comparan las diferencias de la relación E/A y los tiempos de relajación isovolumétrica (TRIV) y de deceleración de la onda E (TDDE) entre las pacientes sometidas a protocolo FEC vs. otro protocolo, antes (1) y después (2) de la administración del tratamiento quimioterápico, en el grupo de los casos.

6.3.- Otros parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos prospectivos.

No se evidenció ninguna paciente con derrame pericárdico después de la finalización de la quimioterapia.

Sólo una paciente mostró una insuficiencia aórtica de grado moderado en el estudio basal, que no se modificó tras el tratamiento quimioterápico.

Tampoco fueron objetivados dilatación ventricular derecha ni aumento de la presión sistólica arterial pulmonar en ninguna paciente.

6.4.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros ecocardiográficos.

Realizamos un análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros ecocardiográficos analizados, en la población de casos prospectivos, y observamos una correlación directa significativa entre el aumento del DTDVI y el aumento del DTSVI entre el tiempo 1 y el tiempo 2. A su vez, observamos una correlación inversa significativa entre el aumento del DTSVI y la disminución de la fracción de eyección con la evolución (**tabla 17**).

		DTDVI12	DTSVI12	FEY12	EA12	TRIV12	TDDE12
DTDVI12	Correlación de Pearson	1	,663**	-,018	-,007	-,078	,022
	Sig. (bilateral)	.	,000	,910	,962	,687	,910
DTSVI12	Correlación de Pearson	,663**	1	-,747**	,041	,073	-,183
	Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,794	,709	,342
FEY12	Correlación de Pearson	-,018	-,747**	1	,011	-,159	,266
	Sig. (bilateral)	,910	,000	.	,943	,409	,163
EA12	Correlación de Pearson	-,007	,041	,011	1	-,163	,089
	Sig. (bilateral)	,962	,794	,943	.	,398	,645
TRIV12	Correlación de Pearson	-,078	,073	-,159	-,163	1	,362
	Sig. (bilateral)	,687	,709	,409	,398	.	,053
TDDE12	Correlación de Pearson	,022	-,183	,266	,089	,362	1
	Sig. (bilateral)	,910	,342	,163	,645	,053	.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 17.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los cambios en los parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos prospectivos, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico.

DTDVI12: diámetro telediastólico del VI antes y después de la quimioterapia.

DTSVI12: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo antes y después de la quimioterapia.

FEY12: fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes y después de la quimioterapia.

EA12: cociente entre onda E y onda A antes y después de la quimioterapia.

TRIV12: tiempo de relajación isovolumétrica antes y después de la quimioterapia.

TDDE12: tiempo de deceleración de la onda E antes y después de la quimioterapia.

Al realizar el análisis únicamente en el grupo tratado con quimioterapia no FEC, también se halló esta correlación (**tabla 18**).

		DTDVI12	DTSVI12	FEY12	EA12	TRIV12	TDDE12
DTDVI12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1 .	,568** ,003	,109 ,604	-,173 ,419	-,172 ,510	,191 ,463
DTSVI12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,568** ,003	1 .	-,753** ,000	-,136 ,527	-,024 ,926	-,249 ,335
FEY12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,109 ,604	-,753** ,000	1 .	,027 ,900	-,098 ,709	,424 ,090
EA12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,173 ,419	-,136 ,527	,027 ,900	1 .	-,122 ,641	,315 ,219
TRIV12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,172 ,510	-,024 ,926	-,098 ,709	-,122 ,641	1 .	-,031 ,906
TDDE12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,191 ,463	-,249 ,335	,424 ,090	,315 ,219	-,031 ,906	1 .

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 18.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los cambios en los parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos prospectivos no sometidos a protocolo FEC, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico.

DTDVI12: diámetro telediastólico del VI antes y después de la quimioterapia.

DTSVI12: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo antes y después de la quimioterapia.

FEY12: fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes y después de la quimioterapia.

EA12: cociente entre onda E y onda A antes y después de la quimioterapia.

TRIV12: tiempo de relajación isovolumétrica antes y después de la quimioterapia.

TDDE12: tiempo de deceleración de la onda E antes y después de la quimioterapia.

En el grupo tratado con quimioterapia FEC también se halló esta correlación y una correlación significativa entre el cambio en el TRIV y el cambio en el TDDE (**tabla 19**).

		DTDVI12	DTSVI12	FEY12	EA12	TRIV12	TDDE12
DTDVI12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1 .	,744** ,000	-,136 ,590	,239 ,324	-,024 ,941	-,108 ,739
DTSVI12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,744** ,000	1 .	-,736** ,001	,291 ,227	,125 ,699	-,102 ,753
FEY12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,136 ,590	-,736** ,001	1 .	-,021 ,934	-,230 ,473	,052 ,872
EA12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,239 ,324	,291 ,227	-,021 ,934	1 .	-,268 ,400	-,348 ,268
TRIV12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,024 ,941	,125 ,699	-,230 ,473	-,268 ,400	1 .	,610* ,035
TDDE12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,108 ,739	-,102 ,753	,052 ,872	-,348 ,268	,610* ,035	1 .

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 19.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los cambios en los parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos prospectivos sometidos a protocolo FEC, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico.

DTDVI12: diámetro telediastólico del VI antes y después de la quimioterapia.

DTSVI12: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo antes y después de la quimioterapia.

FEY12: fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes y después de la quimioterapia.

EA12: cociente entre onda E y onda A antes y después de la quimioterapia.

TRIV12: tiempo de relajación isovolumétrica antes y después de la quimioterapia.

TDDE12: tiempo de deceleración de la onda E antes y después de la quimioterapia.

7.- Análisis del ECG de señal promediada en el cáncer de mama.

7.1.- Análisis de los casos prospectivos y por subgrupos, según quimioterapia FEC vs. no FEC.

En las pacientes del grupo de los casos, consideradas en todo su conjunto, no se han detectado alteraciones significativas en el estudio del ECG de señal promediada, comparando antes y después de la administración del tratamiento quimioterápico (figura 33, tabla 20). En 4 pacientes (8,8%) se obtuvieron unos postpotenciales positivos tras la administración de quimioterapia y en una de ellas el estudio basal ya era positivo.

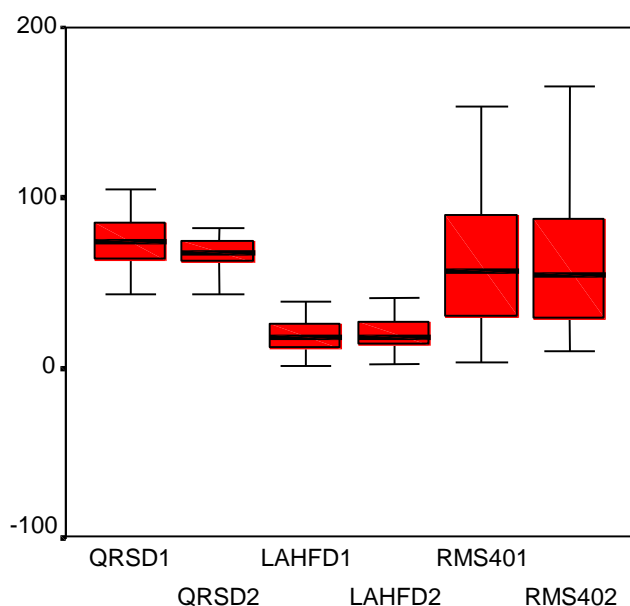


Figura 33.- Diagrama de cajas con los parámetros del ECG de señal promediada antes (QRSD 1, LAHFD 1, RMS40 1) y después (QRSD 2, LAHFD 2, RMS40 2) del tratamiento quimioterápico.

QRSD: duración de la señal media del complejo QRS (en milisegundos).

LAHFD: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios (en milisegundos).

RMS40: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS (en microvoltios).

	QRSD 2 - QRSD 1	LAHFD 2 - LAHFD 1	RMS40 2 - RMS40 1
Z	-1,546	-,918	-,864
Sig. asintót. (bilateral)	,122	,358	,388

Tabla 20.- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en la que no se observan diferencias significativas en los parámetros del ECG de señal promediada antes (1) vs. después (2) del tratamiento quimioterápico.

QRSD: duración de la señal media del complejo QRS (en milisegundos).

LAHFD: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios (en milisegundos).

RMS40: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS (en microvoltios).

Sin embargo, agrupando a las pacientes según se les haya aplicado o no protocolo FEC, hemos obtenido que, tras la administración de los fármacos antitumorales, se prolonga de manera significativa ($p < 0,05$) la duración del complejo QRS en el grupo de las pacientes sometidas a protocolo FEC (**tabla 21**).

	QRSD (1-2)	LAHFD (1-2)	RMS40 (1-2)
U de Mann-Whitney	70,000	196,000	213,500
W de Wilcoxon	421,000	547,000	384,500
Z	-3,917	-,908	-,490
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,364	,624

Tabla 21.- Prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de las diferencias entre los parámetros del ECG de señal promediada antes (1) y después (2) de iniciar el tratamiento quimioterápico en las pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico con protocolo FEC vs. las que no lo recibieron.

QRSD: duración de la señal media del complejo QRS (en milisegundos).

LAHFD: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios (en milisegundos).

RMS40: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS (en microvoltios).

7.2.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros del ECG de señal promediada.

En el grupo de casos prospectivos, al analizar las correlaciones bivariadas entre los parámetros del ECG de señal promediada, observamos una correlación directa significativa entre todos ellos (**tabla 22**).

		QRSD12	LAHFD12	RMS4012
QRSD12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1 .	,501** ,001	-,343* ,022
LAHFD12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,501** ,001	1 .	-,689** ,000
RMS4012	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,343* ,022	-,689** ,000	1 .

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 22.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los cambios de los parámetros del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico.

QRSD12: duración de la señal media del complejo QRS antes y después de la quimioterapia.

LAHFD12: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios antes y después de la quimioterapia.

RMS4012: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS antes y después de la quimioterapia.

Al realizar el análisis únicamente en el grupo tratado con quimioterapia no FEC, también se halló esta correlación (tabla 23).

		QRSD12	LAHFD12	RMS4012
QRSD12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1 .	,409* ,038	-,488* ,011
LAHFD12	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,409* ,038	1 .	-,532** ,005
RMS4012	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,488* ,011	-,532** ,005	1 .

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 23.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los cambios de los parámetros del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos sometidos a protocolo de quimioterapia no FEC, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico.

QRSD12: duración de la señal media del complejo QRS antes y después de la quimioterapia.

LAHFD12: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios antes y después de la quimioterapia.

RMS4012: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS antes y después de la quimioterapia.

En el grupo tratado con quimioterapia FEC sólo se halló correlación significativa de LAHFD con QRSD y RMS40 (**tabla 24**).

		QRSD12	LAHFD12	RMS4012
QRSD12	Correlación de Pearson	1	,516*	-,308
	Sig. (bilateral)	.	,028	,213
LAHFD12	Correlación de Pearson	,516*	1	-,805**
	Sig. (bilateral)	,028	.	,000
RMS4012	Correlación de Pearson	-,308	-,805**	1
	Sig. (bilateral)	,213	,000	.

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 24.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los cambios de los parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos prospectivos sometidos a protocolo FEC, antes (1) y después del tratamiento quimioterápico.

QRSD12: duración de la señal media del complejo QRS antes y después de la quimioterapia.

LAHFD12: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios antes y después de la quimioterapia.

RMS4012: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS antes y después de la quimioterapia.

8.- Correlaciones entre los cambios de los parámetros de la VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos.

En este grupo, se ha obtenido una correlación significativa del TDDE con VLF y LF, y del TRIV con la duración del QRS (**tabla 25**).

		DTDVI12	DTSVI12	FEY12	EA12	TRIV12	TDDE12	QRS12	LAHFD12	RMS4012
SDNN12	C. Pearson	-0,136	-0,134	0,086	0,067	-0,161	0,386	0,229	0,009	0,024
	Sig. (bilat)	0,459	0,466	0,633	0,721	0,452	0,063	0,208	0,962	0,895
RMSS12	C. Pearson	0,053	0,067	-0,015	0,130	-0,283	0,183	0,243	-0,088	0,025
	Sig. (bilat)	0,772	0,715	0,936	0,485	0,180	0,392	0,180	0,630	0,893
VLFT12	C. Pearson	-0,127	-0,130	0,061	0,033	0,337	0,476	0,245	0,259	-0,118
	Sig. (bilat)	0,490	0,479	0,735	0,861	0,108	0,019	0,177	0,153	0,522
VLFR12	C. Pearson	-0,120	-0,124	0,059	0,029	0,341	0,473	0,245	0,262	-0,121
	Sig. (bilat)	0,514	0,499	0,743	0,877	0,103	0,020	0,177	0,148	0,510
LFHT12	C. Pearson	-0,195	-0,190	0,109	0,071	0,207	0,410	0,072	0,062	-0,015
	Sig. (bilat)	0,284	0,297	0,547	0,704	0,333	0,047	0,696	0,738	0,935
LFHR12	C. Pearson	-0,193	-0,186	0,107	0,072	0,225	0,419	0,071	0,066	-0,008
	Sig. (bilat)	0,289	0,308	0,554	0,701	0,291	0,042	0,701	0,719	0,964
HFHT12	C. Pearson	-0,056	-0,093	0,090	-0,084	-0,202	0,251	0,283	0,010	-0,137
	Sig. (bilat)	0,761	0,613	0,618	0,655	0,343	0,237	0,117	0,956	0,455
HFHR12	C. Pearson	-0,023	-0,055	0,070	-0,094	-0,190	0,246	0,293	0,027	-0,125
	Sig. (bilat)	0,901	0,766	0,698	0,615	0,373	0,246	0,103	0,882	0,497
VHFHT12	C. Pearson	0,138	0,118	-0,051	0,164	-0,197	0,028	0,188	0,207	-0,042
	Sig. (bilat)	0,453	0,519	0,778	0,377	0,356	0,896	0,304	0,255	0,821
VHFR12	C. Pearson	0,129	0,113	-0,055	0,070	-0,108	0,069	0,201	0,239	-0,068
	Sig. (bilat)	0,483	0,537	0,760	0,707	0,614	0,747	0,270	0,187	0,713
DTDVI12	C. Pearson							0,135	-0,059	-0,003
	Sig. (bilat)							0,389	0,706	0,985
DTSVI12	C. Pearson							-0,060	-0,113	-0,075
	Sig. (bilat)							0,703	0,472	0,633
FEY12	C. Pearson							0,169	0,048	0,117
	Sig. (bilat)							0,279	0,762	0,455
EA12	C. Pearson							0,028	-0,030	-0,115
	Sig. (bilat)							0,858	0,851	0,468
TRIV12	C. Pearson							-0,461	-0,217	0,066
	Sig. (bilat)							0,013	0,268	0,738
TDDE12	C. Pearson							0,040	0,129	-0,025
	Sig. (bilat)							0,839	0,513	0,900

Tabla 25.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos, antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico (ver glosario de variables en páginas 10 y 11).

En el grupo de pacientes prospectivas que fueron sometidas a un protocolo distinto de FEC, se obtuvo una correlación significativa de LF y VHF con el TRIV y la QRSD, y del TRIV con la QRSD (**tabla 26**).

		DTDVI12	DTSVI12	FEY12	EA12	TRIV12	TDDE12	QRSD12	LAHFD12	RMS4012
SDNN12	C. Pearson	-0,112	-0,040	-0,028	0,082	0,179	0,272	-0,310	-0,017	0,172
	Sig. (bilat)	0,658	0,874	0,908	0,754	0,540	0,346	0,197	0,946	0,480
RMSS12	C. Pearson	-0,098	0,159	-0,265	-0,018	0,148	0,226	-0,278	-0,092	0,193
	Sig. (bilat)	0,699	0,528	0,274	0,946	0,612	0,437	0,250	0,709	0,429
VLFT12	C. Pearson	-0,113	-0,075	-0,015	0,183	0,487	0,265	-0,368	0,011	-0,004
	Sig. (bilat)	0,655	0,768	0,952	0,482	0,077	0,360	0,121	0,964	0,988
VLFHR12	C. Pearson	-0,107	-0,069	-0,017	0,176	0,493	0,261	-0,369	0,010	-0,004
	Sig. (bilat)	0,672	0,785	0,946	0,498	0,073	0,367	0,120	0,969	0,989
LFHT12	C. Pearson	0,054	0,062	0,001	0,066	0,556	0,311	-0,458	-0,022	-0,015
	Sig. (bilat)	0,832	0,805	0,998	0,801	0,039	0,280	0,048	0,930	0,951
LFHR12	C. Pearson	0,059	0,072	-0,004	0,069	0,555	0,313	-0,470	-0,023	0,001
	Sig. (bilat)	0,817	0,776	0,986	0,792	0,039	0,276	0,042	0,925	0,996
HFHT12	C. Pearson	-0,233	-0,168	0,000	-0,298	0,284	0,263	-0,261	-0,240	0,007
	Sig. (bilat)	0,353	0,506	0,999	0,245	0,326	0,364	0,280	0,323	0,977
HFHR12	C. Pearson	-0,187	-0,092	-0,048	-0,342	0,302	0,283	-0,325	-0,274	0,087
	Sig. (bilat)	0,456	0,718	0,844	0,179	0,293	0,326	0,175	0,256	0,723
VHFHT12	C. Pearson	-0,173	0,120	-0,324	0,090	0,421	0,425	-0,552	-0,069	0,320
	Sig. (bilat)	0,491	0,636	0,177	0,731	0,134	0,129	0,014	0,778	0,181
VHFHR12	C. Pearson	-0,048	0,263	-0,374	-0,066	0,543	0,248	-0,472	-0,086	0,235
	Sig. (bilat)	0,850	0,292	0,115	0,802	0,045	0,392	0,041	0,727	0,334
DTDVI12	C. Pearson							0,051	-0,105	0,086
	Sig. (bilat)							0,841	0,679	0,736
DTSVI12	C. Pearson							0,085	0,168	-0,031
	Sig. (bilat)							0,738	0,505	0,901
FEY12	C. Pearson							-0,168	-0,389	0,185
	Sig. (bilat)							0,493	0,100	0,448
EA12	C. Pearson							0,073	0,300	-0,441
	Sig. (bilat)							0,781	0,242	0,076
TRIV12	C. Pearson							-0,660	-0,484	0,194
	Sig. (bilat)							0,010	0,080	0,507
TDDE12	C. Pearson							-0,279	0,088	0,113
	Sig. (bilat)							0,335	0,764	0,701

Tabla 26.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos sometidos a protocolo de quimioterapia no FEC, antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico (ver glosario de variables en páginas 10 y 11).

Y en el grupo de pacientes prospectivas que fueron sometidas protocolo FEC, se obtuvo correlación significativa de LF con los diámetros TD y TS del ventrículo izquierdo, y de HF con el TRIV (**tabla 27**).

		DTDVI12	DTSVI12	FEY12	EA12	TRIV12	TDDE12	QRSD12	LAHFD12	RMS4012
SDNN12	C. Pearson	-0,239	-0,152	0,011	0,038	-0,523	0,151	-0,176	-0,429	0,077
	Sig. (bilat)	0,411	0,604	0,971	0,897	0,121	0,676	0,564	0,144	0,804
RMSS12	C. Pearson	0,156	0,127	-0,014	0,371	-0,620	-0,226	-0,199	-0,551	0,079
	Sig. (bilat)	0,595	0,666	0,962	0,192	0,056	0,531	0,514	0,051	0,797
VLFT12	C. Pearson	-0,240	-0,126	-0,076	-0,406	0,308	0,471	0,214	0,275	-0,155
	Sig. (bilat)	0,409	0,668	0,795	0,149	0,387	0,169	0,482	0,363	0,614
VLFR12	C. Pearson	-0,227	-0,117	-0,078	-0,405	0,312	0,467	0,217	0,284	-0,164
	Sig. (bilat)	0,435	0,690	0,790	0,151	0,380	0,174	0,477	0,346	0,592
LFHT12	C. Pearson	-0,809	-0,602	0,121	0,072	-0,167	0,328	-0,119	-0,213	0,160
	Sig. (bilat)	0,000	0,023	0,681	0,806	0,645	0,355	0,698	0,484	0,602
LFHR12	C. Pearson	-0,820	-0,609	0,119	0,065	-0,112	0,351	-0,122	-0,202	0,156
	Sig. (bilat)	0,000	0,021	0,684	0,825	0,758	0,320	0,692	0,509	0,610
HFHT12	C. Pearson	0,102	0,082	-0,019	0,300	-0,635	-0,195	-0,007	-0,232	-0,198
	Sig. (bilat)	0,728	0,780	0,947	0,298	0,048	0,589	0,981	0,446	0,516
HFHR12	C. Pearson	0,113	0,090	-0,023	0,286	-0,628	-0,223	0,024	-0,177	-0,232
	Sig. (bilat)	0,700	0,759	0,938	0,322	0,052	0,536	0,937	0,563	0,445
VHFHT12	C. Pearson	0,347	0,217	-0,011	0,325	-0,541	-0,478	0,016	0,134	-0,167
	Sig. (bilat)	0,225	0,455	0,971	0,256	0,107	0,163	0,959	0,664	0,584
VHFHR12	C. Pearson	0,273	0,120	0,054	0,270	-0,561	-0,390	0,018	0,219	-0,193
	Sig. (bilat)	0,344	0,683	0,854	0,350	0,092	0,265	0,953	0,472	0,527
DTDVI12	C. Pearson							0,263	0,169	-0,198
	Sig. (bilat)							0,384	0,580	0,517
DTSVI12	C. Pearson							-0,020	0,093	-0,381
	Sig. (bilat)							0,948	0,762	0,199
FEY12	C. Pearson							0,257	-0,019	0,397
	Sig. (bilat)							0,397	0,951	0,179
EA12	C. Pearson							-0,246	-0,520	0,259
	Sig. (bilat)							0,418	0,068	0,394
TRIV12	C. Pearson							-0,137	-0,343	0,250
	Sig. (bilat)							0,726	0,366	0,517
TDDE12	C. Pearson							-0,110	-0,068	-0,028
	Sig. (bilat)							0,778	0,861	0,943

Tabla 27.- Análisis de las correlaciones bivariadas entre los parámetros de VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada en el grupo de casos prospectivos sometidos a protocolo de quimioterapia FEC, antes (1) y después (2) del tratamiento quimioterápico (ver glosario de variables en páginas 10 y 11).

9.- Comparación de los parámetros de VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada entre los casos prospectivos adscritos a protocolo FEC y los controles retrospectivos.

En la comparación de los parámetros de la VFC, hemos obtenido diferencias significativas en SDNN y LF (tanto con señal HR como con señal HT) entre el grupo de casos antes de quimioterapia (tiempo 1) y el grupo control (**figura 34, tabla 28**).

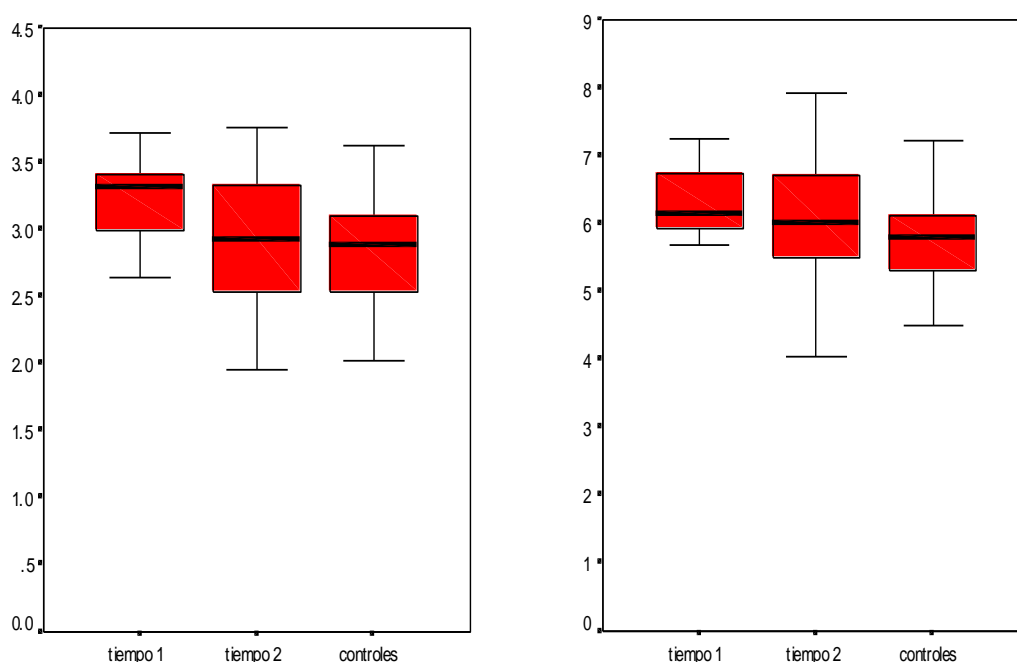


Figura 34 .- Diagrama de cajas con las diferencias en SDNN y LF entre el grupo de casos antes (tiempo 1) y después de quimioterapia (tiempo 2) y el grupo de controles (resultados normalizados con el logaritmo neperiano).

SDNN: desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR normales.

LFHR: variabilidad de baja frecuencia con señal moduladora HR.

En los resultados de la VFC en el grupo prospectivo después de la quimioterapia (tiempo 2) no hay diferencias significativas respecto a los obtenidos en el grupo retrospectivo (**tabla 28**).

	SDNN1LN	SDNN2LN	RMSSD1LN	RMSSD2LN
U de Mann-Whitney	91,000	195,000	111,000	186,000
W de Wilcoxon	344,000	448,000	364,000	357,000
Z	-2,289	-,082	-1,670	-,326
Sig. asintót. (bilateral)	,022	,935	,095	,744
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,022	,946	,098	,757

	VLFT1LN	VLFT2LN	VLFR1LN	VLFR2LN
U de Mann-Whitney	105,000	191,000	105,000	190,000
W de Wilcoxon	358,000	362,000	358,000	361,000
Z	-1,856	-,190	-1,856	-,217
Sig. asintót. (bilateral)	,063	,849	,063	,828
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,065	,861	,065	,840

	LFHT1LN	LFHT2LN	LFHR1LN	LFHR2LN
U de Mann-Whitney	97,000	161,000	97,000	160,000
W de Wilcoxon	350,000	414,000	350,000	413,000
Z	-2,104	-1,006	-2,104	-1,033
Sig. asintót. (bilateral)	,035	,314	,035	,302
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,036	,325	,036	,312

	HFHT1LN	HFHT2LN	HFHR1LN	HFHR2LN
U de Mann-Whitney	115,000	195,000	111,000	196,000
W de Wilcoxon	368,000	366,000	364,000	367,000
Z	-1,547	-,082	-1,670	-,054
Sig. asintót. (bilateral)	,122	,935	,095	,957
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,127	,946	,098	,968

	VHFT1LN	VHFT2LN	VHFR1LN	VHFR2LN
U de Mann-Whitney	127,000	169,000	130,000	176,000
W de Wilcoxon	380,000	340,000	383,000	347,000
Z	-1,176	-,788	-1,083	-,598
Sig. asintót. (bilateral)	,240	,430	,279	,550
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,249	,443	,290	,563

	LHHT1LN	LHHT2LN	LHHR1LN	LHHR2LN
U de Mann-Whitney	152,000	164,000	151,000	163,000
W de Wilcoxon	272,000	417,000	271,000	416,000
Z	-,402	-,924	-,433	-,952
Sig. asintót. (bilateral)	,688	,355	,665	,341
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,703	,366	,680	,352

Tabla 28.- Prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de las diferencias en la VFC entre el grupo prospectivo antes (1) y tras quimioterapia (2) y el grupo retrospectivo.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en el diámetro telesistólico (DTS) y la fracción de eyección del VI (FEY) entre el grupo de casos en tiempo 2 (tras quimioterapia) y el grupo de controles (**figura 35, tabla 29**).

En el resto de parámetros ecocardiográficos no hay diferencias significativas entre los dos grupos (**tabla 29**).

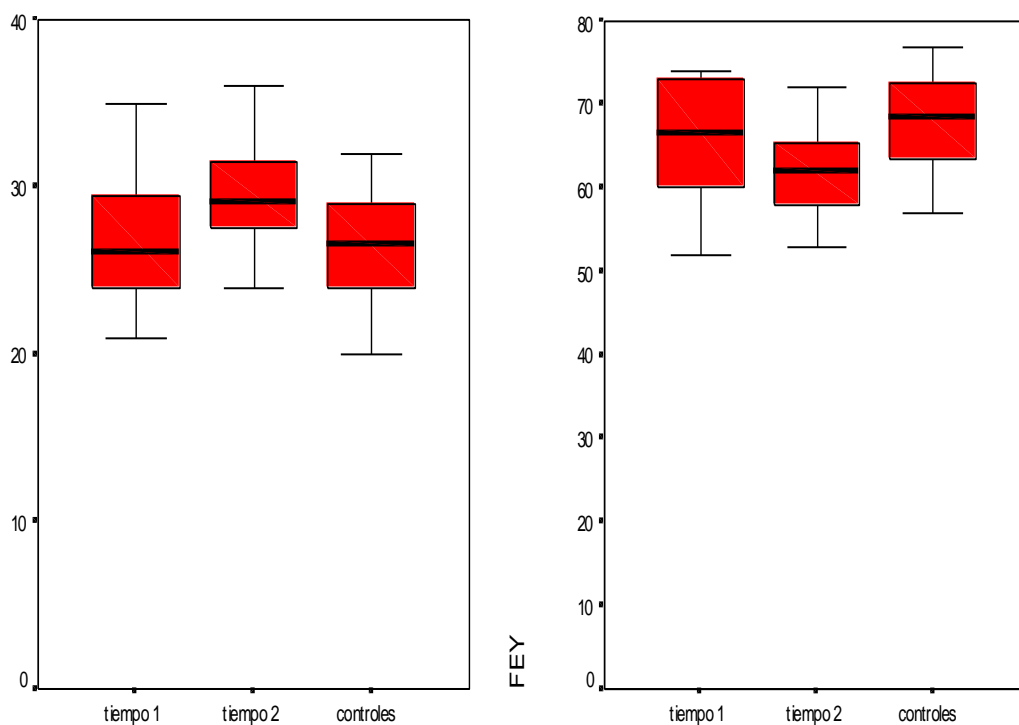


Figura 35 .- Diagrama de cajas con las diferencias en el DTSVI y la FEY entre el grupo de casos antes (tiempo 1) y después de quimioterapia (tiempo 2) y el grupo de controles.

DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (en mm).

FEY: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (en %).

	EC1DTDVI	EC2DTDVI	EC1DTSVI	EC2DTSVI	EC1FEY	EC2FEY
U de Mann-Whitney	199,000	205,000	220,500	115,500	177,500	99,500
W de Wilcoxon	389,000	505,000	410,500	415,500	348,500	289,500
Z	-,712	-,565	-,185	-2,768	-,980	-3,150
Sig. asintót. (bilateral)	,477	,572	,854	,006	,327	,002

	EC1EA	EC2EA	EC1TRIV	EC2TRIV	EC1TDDE	EC2TDDE
U de Mann-Whitney	163,500	178,500	148,000	99,000	142,500	186,000
W de Wilcoxon	463,500	478,500	239,000	399,000	442,500	486,000
Z	-1,578	-1,211	-,261	-2,809	-,432	-,480
Sig. asintót. (bilateral)	,114	,226	,794	,005	,666	,631
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]			,814		,672	

Tabla 29.- Prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de las diferencias en los parámetros ecocardiográficos entre el grupo prospectivo antes (1) y tras quimioterapia (2) y el grupo retrospectivo. DTDVI: diámetro telediastólico del VI. DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. FEY: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. EA: cociente entre onda E y onda. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. TDDE: tiempo de deceleración de la onda E.

Y en cuanto a los parámetros del ECG de señal promediada, se observan diferencias estadísticamente significativas en QRSD y LAHFD entre el grupo prospectivo tras la quimioterapia (tiempo 2) y el grupo retrospectivo (**figura 36, tabla 30**).

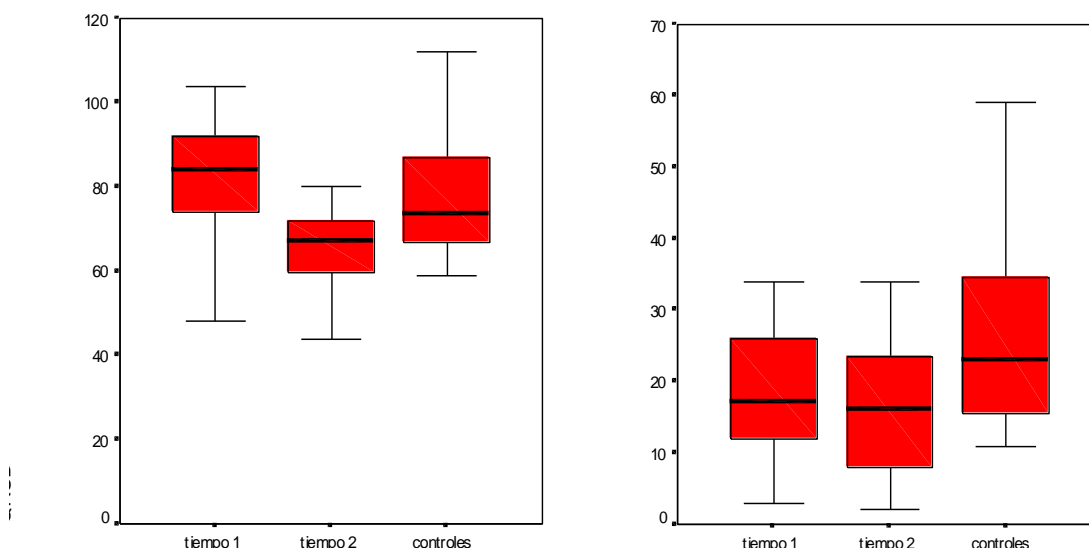


Figura 36 .- Diagrama de cajas con las diferencias en QRSD y LAHFD entre el grupo de casos antes (tiempo 1) y después de quimioterapia (tiempo 2) y el grupo de controles. QRSD: duración de la señal media del complejo QRS. LAHFD: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 uV.

En el resto de parámetros del ECG de señal promediada no hay diferencias significativas entre los dos grupos (**tabla 30**).

	QRSD1	QRSD2	LAHFD1	LAHFD2	RMS401	RMS402
U de Mann-Whitney	161,500	117,000	136,000	125,000	161,000	165,500
W de Wilcoxon	461,500	307,000	307,000	315,000	461,000	465,500
Z	-1,387	-2,718	-2,036	-2,522	-1,398	-1,529
Sig. asintót. (bilateral)	,165	,007	,052	,012	,162	,126

Tabla 30.- Prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de las diferencias en los parámetros del ECG de señal promediada entre el grupo prospectivo antes (1) y tras quimioterapia (2) y el grupo retrospectivo.

QRSD: duración de la señal media del complejo QRS.

LAHFD: duración de la parte terminal del QRS filtrado que permanece por debajo de los 40 microvoltios.

RMS40: raíz cuadrada media del voltaje de los 40 milisegundos finales del complejo medio del QRS.

DISCUSIÓN

1.- Discusión a cerca de los pacientes.

1.1.- Sobre la elección del tipo de pacientes: Por qué pacientes con cáncer de mama.

El cáncer de mama es una patología altamente incidente en nuestra población, estimándose que hasta un 6% de todas las mujeres van a padecerlo en algún momento de su existencia. Con la mejora del diagnóstico y tratamiento de estos tumores, el número de mujeres con tratamiento con intención curativa en edades todavía medias de la vida es cada vez mayor, y por este motivo resulta interesante evaluar, a igualdad de eficacia terapéutica, cuáles de los tratamientos quimioterápicos resultan menos cardiotóxicos, dado el elevado número potencial de años de vida que restan a estas mujeres.

Al ser el cáncer femenino con mayor incidencia, tuvimos facilidad para reclutar la muestra en un tiempo razonable, y de este modo, los resultados de nuestras investigaciones tendrán una mayor utilidad en la práctica clínica habitual.

Por otro lado, al seleccionar mujeres con un solo tipo de cáncer, las estrategias terapéuticas a evaluar no son excesivamente amplias a fin de compararlas entre sí.

1.2.- Sobre el diseño del estudio: Por qué hemos elegido estos dos grupos de pacientes.

A fin de evitar realizar un largo seguimiento de las pacientes recién diagnosticadas de cáncer de mama, hemos elegido como grupo control una serie de pacientes consecutivas seleccionadas de una lista de pacientes que hacía unos 6 años habían sido diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama, y que procedían también de la consulta de oncología médica.

Se ha intentado que este grupo tenga características similares al de casos, en cuanto a edad, peso, talla, índice de masa corporal y tratamiento quimioterápico al que fueron sometidas. Así mismo, los controles fueron elegidos de entre las pacientes libres de enfermedad neoplásica tras haber finalizado su correspondiente quimioterapia y radioterapia.

A fin de evitar sesgos de selección, el primer grupo (grupo de casos prospectivos) fue seleccionado de acuerdo con el orden de llegada a nuestra sección de ecocardiografías de la petición por parte del servicio de oncología médica de estudio ecocardiográfico en pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer de mama y antes de comenzar la quimioterapia. Así mismo, el grupo de controles retrospectivos también fue seleccionado de forma sistemática.

Elegimos el criterio de incluir solamente pacientes con cáncer de mama unilateral, porque el tratamiento del cáncer de mama bilateral suele ser distinto y más agresivo, además de tener una menor expectativa de vida con la que realizar un seguimiento.

Por otro lado, se excluyeron a priori por protocolo las mujeres con fracción de eyección menor del 30%, ya que en estas mujeres está contraindicado el tratamiento quimioterápico.

Así mismo, las mujeres con expectativa de vida inferior a 5 años fueron excluidas, dado que en esta población, la cardiotoxicidad tiene menor relevancia clínica por la rápida evolución fatal de las pacientes.

1.3.- Sobre el diseño del estudio: Por qué se realizaron todas las pruebas cardiológicas una a continuación de otra y siempre en horario de tarde.

La realización a cada paciente del estudio de la VFC, el estudio del ECG de señal promediada y la ecocardiografía han sido realizados sin interferir con la protocolización habitual de los pacientes que acuden a hacerse la prueba de esfuerzo o la ecocardiografía en la práctica asistencial diaria (nos referimos a la prueba de esfuerzo porque es en su gabinete donde estaba instalados los dispositivos para la realización del ECG de señal promediada y de la VFC, respectivamente).

Por otro lado, como es bien sabido, algunos parámetros de la VFC pueden sufrir alteraciones debidas al ritmo circadiano (49, 50, 51), quedando obviadas de esta forma.

Además, al realizar el ECG de señal promediada en horario vespertino conseguimos aminorar el ruido eléctrico y acústico en el entorno de la realización de la prueba.

1.4.- Sobre el diseño del estudio: Por qué se realizó la segunda evaluación cardiológica a las dos semanas de finalizar la quimioterapia.

Con el objeto de que el tratamiento radioterápico ulterior a la quimioterapia no interfiriese en el resultado de las exploraciones cardiológicas realizadas, enmascarando los resultados por la introducción de nuevas variables influyentes derivadas del tipo de tratamiento radioterápico utilizado, fue necesaria una estrecha colaboración por parte de las pacientes del grupo de casos para realizar el segundo estudio aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento quimioterápico y justo antes de comenzar con el tratamiento radioterápico.

2.- Discusión a cerca de los métodos.

2.1.- Sobre la elección de las pruebas diagnósticas cardiológicas: Por qué hemos realizado esta evaluación cardiológica y no otra.

Hemos pretendido en este estudio valorar las alteraciones cardiológicas producidas por la utilización de fármacos cardiotóxicos en el tratamiento del cáncer de mama a través de varios métodos, intentando averiguar cual entre varios métodos podría ser más precoz para detectar cardiotoxicidad, y para observar las correlaciones entre los cambios observados con distintas técnicas respecto a la cardiotoxicidad.

Existen estudios clásicos que han puesto de manifiesto el deterioro de la función sistólica ventricular izquierda por la utilización de las antraciclinas como medicamentos anticancerosos (1, 207).

Estudios recientes apuntan al deterioro de la disfunción diastólica cardiaca como marcador incluso más precoz (209, 210) de cardiotoxicidad, e incluso hay algún estudio que ha observado deterioro de la VFC que podría ser un marcador todavía más precoz de cardiotoxicidad (5, 219, 220).

Por otro lado, se desconoce el efecto de la quimioterapia sobre la aparición de potenciales tardíos en el ECG de señal promediada, como marcador potencial de arritmias cardiacas malignas en estas mujeres.

2.2.- Sobre el modo de medir la VFC.

La mayor parte de los estudios que se encuentran en la literatura médica y que han servido para establecer lo que hasta ahora conocemos de la VFC, así como para apoyar los hallazgos encontrados en nuestro estudio, están realizados sobre medidas en estudio

Holter de 24 horas, aunque también existen algunas publicaciones sobre registros ECG de 5 minutos de duración. A estos registros algunos autores los encuentran algo escasos para poder apreciar adecuadamente la VFC, especialmente para valorar el análisis espectral y parámetros como el pNN50.

Nosotros hemos elegido el registro realizado a lo largo de 10 minutos, a fin de tratar de mejorar la precisión diagnóstica de la información ECG. Por otro lado, algunas de las medidas de la VFC dependen de la duración del período analizado y, por tanto, sólo son comparables con las medidas realizadas en períodos de similar duración. Sin embargo, en nuestro estudio no consideramos fundamental conocer con máxima exactitud los que pudiesen considerarse como “valores absolutos normales” para 10 minutos de registro, ya que lo que comparamos es la VFC en el mismo paciente en dos momentos diferentes, que son los correspondientes a antes y después de la quimioterapia.

Por otra parte, el registro debe durar al menos 10 veces la longitud de onda de la banda de baja frecuencia y, por eso, 2 minutos es el tiempo mínimo necesario para asegurar el registro del componente de baja frecuencia (LF).

Como comentamos en el apartado de “pacientes y métodos”, aunque la magnitud en reposo de la banda VHF es escasa, hemos incluido su análisis porque se ha ligado el descenso de VHF al diagnóstico de isquemia coronaria en la prueba de esfuerzo; y en este sentido, se sabe que algunos quimioterápicos están relacionados con la aparición de eventos coronarios agudos.

Para mejorar la calidad de nuestro trabajo, hemos comparado los valores de los parámetros de la VFC obtenidos con el modelo matemático IPFM por medio de dos señales moduladoras diferentes (“HR” y “HT” (213)).

2.3.- Sobre el modo de realizar la ecocardiografía.

Para mejorar la precisión intraobservador en la medición de los grosores del septo interventricular, pared posterior y diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, todo ello se realizó coincidiendo con el inicio de la onda R del ECG de superficie.

Por otro lado, si bien se ha descrito que el flujo de las venas pulmonares puede ser un interesante marcador indirecto de disfunción diastólica (209), no lo hemos considerado en nuestra población, puesto que esta medida precisa una ventana ecocardiográfica especialmente apta para su medición, lo cual se aleja de la realidad de nuestras pacientes, con elevado IMC, que no permitió su medición sistemática.

2.4.- Sobre el modo de realizar el ECG de señal promediada.

En cada paciente se comenzó con la realización del ECG de señal promediada, obteniéndose los resultados tras haber obtenido la computadora 200 latidos válidos. Este es el método estándar de realizar el ECG de señal promediada. El aparato tiene opción de realizar el ECG de señal promediada sobre 100, 150, 200, 250 y 300 latidos, respectivamente, pero pensamos que sería más robusto y operativo el realizar dos adquisiciones de 200 latidos, y desechar la más ruidosa de ellas.

3.- Discusión a cerca de los resultados.

3.1.- Sobre el número final de casos y controles.

El número inicialmente incluido en el grupo de los casos prospectivos fue el de 51 pacientes. Las pacientes fueron reclutadas en el estudio conforme a la llegada de la petición del estudio ecocardiográfico que suele solicitar el oncólogo antes de iniciar el tratamiento quimioterápico, según protocolo establecido. De estas 51 pacientes, fueron desechadas para el estudio 6, una por fallecimiento y otras 5 por documentarse posteriormente al analizar la historia clínica que se trataban de pacientes con recidiva tumoral y, por lo tanto, sometidas ya a tratamiento quimioterápico previamente.

Se necesitó aproximadamente un total de unos 10 meses para la recogida de las pacientes. Teniendo en cuenta que el número de peticiones de ecocardiograma para pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer de mama es de 1 ó 2 por semana, y que todas ellas fueron enviadas desde una de las dos consultas de oncología médica de nuestro hospital, esto significa que hemos incluido en el estudio aproximadamente un tercio del total de pacientes con cáncer de mama que se diagnostican en el periodo de casi en un año en la población de referencia del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Quizás el reclutamiento pudiera haber sido más acelerado, mediante el envío de los pacientes por parte de todas las consultas de oncología médica del Hospital Clínico y del Hospital “Miguel Servet” que atienden esta patología (en lugar de únicamente una de ellas, como ocurrió). No obstante, al requerir estas pacientes un seguimiento muy protocolizado respecto a las fechas de realización de exploraciones complementarias, nos pareció un ritmo razonable para no sobrecargar a los operadores.

En el grupo de controles retrospectivos, incluimos con el consentimiento previo un total de 25 pacientes de una muestra de mujeres con cáncer de mama presente en una

base de datos del año 1996 que tenían recogida en el servicio de oncología radioterápica del Hospital “Miguel Servet” de Zaragoza. Estas pacientes fueron sometidas en su momento a tratamiento quimio y radioterápico y en las revisiones posteriores no se evidenció recurrencia de la enfermedad. Durante el seguimiento, debido a problemas técnicos se perdieron los datos de VFC de tres de estas pacientes.

3.2.- Sobre los datos clínicos basales de casos y controles.

Al analizar los datos clínicos basales, hemos obtenido características similares en ambos grupos. Así, hemos reclutado dos grupos de mujeres en edad media de la vida, con índices de masa corporal al menos en el rango del sobrepeso y con casi una quinta parte en ambos grupos de pacientes obesas.

Al tratarse de grupos de mujeres con una casi nula incidencia de factores de riesgo cardiovascular, era de esperar la casi también nula incidencia de enfermedades cardiovasculares como antecedente.

La mayoría de las pacientes tuvieron hijos y en ambos grupos la edad del primer embarazo era relativamente joven (entre 24 y 26 años en la mayoría de los casos) si lo comparamos con la tendencia actual. También resultó más frecuente la lactancia materna que la artificial. La menopausia estaba ya presente en casi la mitad de las pacientes de ambos grupos, siendo la edad media de estas pacientes de 50 años aproximadamente.

Llama la atención no haber encontrado ninguna paciente en el grupo de controles retrospectivos con tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico frente a un 10% en el grupo de casos retrospectivos; tal vez pueda explicarse por la tendencia que había hasta fechas recientes de considerar posibles efectos cardiovasculares beneficiosos de

este tratamiento y que han sido puestos en evidencia por datos provenientes de ensayos clínicos randomizados (217).

Por último y de acuerdo con los conocimientos actuales, también resultó coincidente en ambos grupos el hecho de que en una paciente con cáncer de mama, si hay un antecedente de neoplasia en la familia, lo más probable es que sea de mama y que, a su vez, el familiar afecto sea la madre.

3.3.- Sobre la clínica de presentación, el diagnóstico, el tratamiento quirúrgico y el estadiaje anatomopatológico de casos y controles.

En más de la mitad de las pacientes de ambos grupos, el modo más frecuente de presentación clínica del cáncer de mama fue el nódulo palpable. Llama la atención el hecho de que en el grupo de los controles prospectivos, en un 31% de pacientes el diagnóstico se hizo estando la paciente asintomática, frente a un porcentaje menor (2%) en el grupo de controles retrospectivos. Esto puede ser explicado por la campaña de detección precoz del cáncer de mama desarrollada desde el año 1998 en Aragón.

Coincidiendo con lo que sucede en la práctica clínica habitual, hemos obtenido en los dos grupos una serie de hallazgos en común. Así:

- El hallazgo más frecuente en la mamografía: nódulo mamario.
- La mama más frecuentemente afectada: la izquierda.
- La localización más frecuente: el cuadrante superoexterno.
- El diagnóstico histológico de la citología por PAAF o por biopsia abierta: el de positividad para carcinoma.
- La técnica quirúrgica más frecuentemente empleada: la cuadractomía con vaciamiento ganglionar axilar.

- El diagnóstico anatomopatológico más frecuente de la pieza quirúrgica: carcinoma ductal infiltrante y la frecuente positividad para receptores estrogénicos y de progesterona en el estudio inmunohistoquímico.
- Distribución de estadios según la UICC patológico en ambos grupos.

3.4.- Sobre el tratamiento quimioterápico de casos y controles.

En función del momento en el que se administre, tradicionalmente se considera que la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama puede ser de tres tipos:

- Neoadyuvante (si se administra antes del tratamiento quirúrgico, con objeto de mejorar las condiciones en las que éste último se va a realizar).
- Adyuvante (la que se administra después del tratamiento quirúrgico, y que es lo más frecuente).
- De intensificación (la que se administra después del tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante, a fin de mejorar los resultados).

En el grupo de las pacientes prospectivas, 4 de las 45 recibieron tratamiento neoadyuvante. En estos casos, el estudio de VFC, el ecocardiograma y el ECG de señal promediada se realizaron antes de empezar dicho tratamiento neoadyuvante. La inclusión de una paciente en un determinado protocolo de quimioterapia neoadyuvante no implica que ese mismo protocolo se tenga que administrar en la quimioterapia adyuvante. Esto nos ha sucedido en una de las 4 pacientes, pero las cuatro pacientes fueron tratadas con antraciclinas, y en tres de los cuatro casos, se trató con el mismo protocolo de antraciclinas antes y tras la cirugía. En cualquier caso, todas las mujeres estudiadas fueron valoradas cardiológicamente antes de la primera dosis de

quimioterapia y después de la última dosis de quimioterapia administrada, sea cual fuere.

Inicialmente pensamos que hubiera sido interesante estudiar pacientes adscritas a un mismo protocolo quimioterápico, pero:

- Dada la diversidad de protocolos de quimioterapia adyuvante que encontramos (hasta un total de 11 diferentes en las pacientes de la muestra prospectiva).
- Dado que seleccionando uno o dos de ellos, el número de pacientes que se podían incluir en la muestra podría quedar bastante limitado.
- Dadas las dificultades para extrapolar nuestros resultados a un número lo más extenso posible de pacientes.

decidimos incluir a todas las pacientes enviadas, independientemente del protocolo quimioterápico al que fuesen adscritas. De esta forma hemos podido realizar comparaciones entre los distintos protocolos o grupos de protocolos empleados.

Así, todas las pacientes menos una del grupo de casos prospectivos recibieron en su tratamiento una antraciclina; sólo una paciente recibió un protocolo sin antraciclina (taxotere + capecitabina).

En el grupo de controles retrospectivos, los tratamientos neo y adyuvante fueron más uniformes (protocolo FEC o FAC en neoadyuvante y protocolo FEC en adyuvante, salvo una paciente que recibió protocolo AC) y en todos los casos estaba incluida una antraciclina. Además, un total de 19 pacientes (76%) recibieron tratamiento continuo con tamoxifeno durante un determinado periodo de tiempo y todas habían recibido tratamiento radioterápico después de la quimioterapia. En las revisiones sucesivas a las que fueron sometidas estas pacientes, no se objetivó recurrencia de la enfermedad neoplásica.

Estos datos reflejan la tendencia actual a utilizar diversos protocolos antineoplásicos en la práctica clínica habitual, en busca de mayor eficacia y menores efectos secundarios, lo que ocurría en mucho menor grado hace unos 5 ó 6 años en nuestro medio.

3.5.- Sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el grupo de casos.

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral ha sido estudiar la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por fármacos quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes con función sistólica ventricular izquierda normal. En la detección precoz de la cardiotoxicidad parece estar jugando un papel importante el estudio de la función del sistema nervioso autónomo sobre el corazón (5, 218, 219).

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca constituye un útil método no invasivo para el estudio de la función autonómica.

En el estudio de las pacientes del grupo de casos, todos los análisis de VFC han sido realizados encontrándose las pacientes en ritmo sinusal tanto antes como después del tratamiento quimioterápico, ya que la VFC no es valorable si existe fibrilación auricular o flutter auricular.

Considerando las pacientes prospectivas, hemos obtenido que:

1.- En el estudio de la VFC en el dominio del tiempo, considerando globalmente el grupo de pacientes prospectivas, se produjo una disminución estadísticamente significativa en el parámetro RMSSD entre el tiempo 1 (antes del inicio de la quimioterapia) y el tiempo 2 (tras terminar la quimioterapia), que no alcanzó la significación en el parámetro SDNN (ya que el RMSSD es algo más sensible) aunque también hubo una disminución importante.

Sin embargo, en las pacientes tratadas con un protocolo FEC, se ha producido un deterioro de estos dos parámetros de la VFC en el dominio del tiempo, y no en el resto de las pacientes tratadas con quimioterapia, lo que sugiere que la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia podría ser más acentuada en las pacientes tratadas con protocolo FEC.

Esta disminución de la VFC en el dominio del tiempo concuerda con nuestra hipótesis de que las alteraciones de la VFC podrían preceder a las alteraciones ecocardiográficas en las pacientes tratadas con quimioterapia por neoplasia de mama.

2.- En el estudio de la VFC en el dominio de la frecuencia, considerando globalmente el grupo de pacientes prospectivas, sólo se produjo una disminución estadísticamente significativa en el cociente LF/HF, tanto con señal moduladora HR como con señal moduladora HT. Este parámetro quizás ha podido salir estadísticamente significativo, por reflejar mejor el control del estado neurovegetativo.

Por otro lado, hemos observado que únicamente se detecta una disminución estadísticamente significativa de todos los parámetros estudiados de la VFC en el dominio de la frecuencia en aquellos pacientes tratados con FEC, y no en el resto de protocolos utilizados. La excepción fue la diferencia entre el cociente LF/HF, que no alcanzó la significación, probablemente por un problema de tamaño de la muestra y magnitud del valor (muy inferior a la de los componentes espectrales de la VFC).

Estos datos concuerdan con los obtenidos en el estudio de la VFC en el dominio del tiempo, lo cual era de esperar, dada la elevada concordancia que suele haber entre estas variables, apoyando la robustez y fiabilidad de nuestras observaciones.

3.- En el estudio que compara la VFC en el dominio de la frecuencia según se utilice la señal moduladora HR o HT, los valores que hemos obtenido de la VFC son significativamente diferentes según un método u otro, excepto para VLF, pero las diferencias entre los resultados obtenidos antes y después de la quimioterapia coinciden en ambos métodos, por lo que según nuestro estudio, ambos métodos tendrían igual utilidad para clasificar a los pacientes y detectar cardiotoxicidad valorada como descenso de la VFC en el dominio de la frecuencia.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren en cierto modo con los reflejados en otros trabajos. Así, hay un estudio prospectivo de Meinardi y cols. (218) en el que se hace un seguimiento de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que va desde el comienzo de la quimioterapia hasta un año después de haberla empezado. A las pacientes estudiadas se las divide en dos grupos según se les administre protocolo FEC seguido o no de altas dosis de otros quimioterápicos no antraciclínicos. Se realiza un estudio de VFC de 24 horas de duración antes de comenzar la quimioterapia (tiempo 0), al mes de finalizar la quimioterapia (tiempo 1), al mes de terminar la radioterapia (tiempo 2) y al año del comienzo de la quimioterapia (tiempo 3). En el tiempo 1 se aprecia respecto al tiempo 0 una disminución estadísticamente significativa de todos los parámetros de VFC en el grupo de pacientes sometidas a protocolo FEC seguido de altas dosis de otros quimioterápicos no antraciclínicos que en el grupo tratado sólo con protocolo FEC, retornándose a valores basales en los tiempos 2 y 3 en ambos grupos.

Hay otros estudios de corte transversal (5, 219) en los que se compara la VFC entre dos grupos de pacientes, uno de casos constituido por mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y que en su momento fueron sometidas a su correspondiente tratamiento quimio y radioterápico y otro de controles constituido por mujeres sanas. El estudio de la VFC

se hace meses e incluso años después de haberse administrado el tratamiento quimioterápico y se observan alteraciones en la VFC con respecto al grupo control.

Nuestro estudio sugiere, por lo tanto, que la asignación de una paciente a protocolo FEC implica una disminución en la VFC, lo que no se obtiene al utilizar otro protocolo de quimioterapia.

Quizás una de las principales aportaciones de este trabajo reside en la posibilidad de poder detectar fiablemente alteraciones de la VFC secundarias a la quimioterapia en tan sólo 10 minutos de registro ambulatorio, lo que abarata el coste y amplía su aplicabilidad en la práctica clínica, respecto a los estudios Holter ECG de 24 horas.

3.6.- Sobre los parámetros ecocardiográficos en el grupo de casos.

En nuestro estudio hemos apreciado un aumento significativo en los diámetros telediastólico y telesistólico ventricular izquierdos, aunque la fracción de eyección no varió. La contractilidad regional tampoco ha mostrado alteraciones significativas.

Al realizar un análisis según tratamiento con FEC vs. no FEC, se observó un comportamiento similar en el cambio de DTDVI y DTSVI en ambos grupos, lo que podría deberse a que los efectos de la quimioterapia sobre la función sistólica son más tardíos de lo que lo hemos valorado en nuestro protocolo, o acaso a un problema de tamaño de la muestra. Por otro lado, es conocido que en algunas cardiopatías se da inicialmente un aumento de los diámetros ventriculares izquierdos, y que sólo al final de su evolución se traduce en una disminución de la fracción de eyección.

En la exploración física de las pacientes tras finalizar el tratamiento quimioterápico no hemos apreciado signos de insuficiencia cardiaca. Tampoco las dosis de quimioterápicos

antraciclínicos que se han utilizado en el grupo de los casos prospectivos han sido dosis superiores a las estándar.

Han surgido varios estudios (5, 209, 210) que demuestran que bajo tratamiento con antraciclinas aparecen alteraciones en los parámetros de llenado diastólico antes que en la contractilidad del ventrículo izquierdo, postulándose que la valoración de la función diastólica puede ser uno de los métodos para la detección precoz de cardiotoxicidad. En nuestro estudio, sólo se han producido un aumento significativo del tiempo de relajación isovolumétrica. Quizás sea este un parámetro más sensible y precoz para detectar la cardiopatía inducida por el protocolo FEC en nuestras pacientes, que no hayamos podido demostrar por un problema de tamaño de la muestra, pero en cualquier caso, sería un parámetro menos sensible que el empeoramiento de la VFC.

Ninguna de las pacientes de la muestra de casos presentó otras alteraciones ecocardiográficas significativas. Así, no hemos objetivado insuficiencias o estenosis valvulares significativas (sólo una paciente tenía una insuficiencia aórtica moderada que no progresó), los flujos pulmonares no se alteraron tras la quimioterapia y tampoco se apreció derrame pericárdico significativo en ningún caso. Esto era esperable, ya que las alteraciones pericárdicas son más propias de los tratamientos radioterápicos que de la quimioterapia.

En el análisis de las correlaciones entre los cambios de los parámetros ecocardiográficos hemos encontrado que, tras finalizar la quimioterapia e independientemente del protocolo de quimioterapia utilizado, hay una correlación directa significativa entre el aumento del diámetro telediastólico y el aumento del diámetro telesistólico, e inversa significativa entre el aumento del diámetro telesistólico y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Es razonable pensar que el aumento de diámetros conlleve una disminución de la fracción de eyección.

3.7.- Sobre los parámetros del ECG de señal promediada en el grupo de casos.

No hemos encontrado en la literatura médica artículos que analicen el ECG de señal promediada cuando se utilizan fármacos antineoplásicos. En el estudio de Meinardi y cols. (218) se apreció un aumento persistente del QT corregido tras la finalización de la quimioterapia.

En nuestro estudio hemos obtenido que en los pacientes sometidos a protocolo FEC se produce una prolongación significativa del complejo QRS tras la finalización del tratamiento quimioterápico, sin que nosotros podamos establecer qué importancia puede tener este hallazgo en la evolución cardiológica posterior de estas pacientes. No obstante, la positividad de postpotenciales que ha aparecido en tres pacientes (6,6%) detecta una proporción quizás no despreciable de pacientes con un mayor riesgo potencial de padecer arritmias malignas, y que quizás sería eventualmente susceptible de un seguimiento clínico más estrecho. El significado pronóstico de este hallazgo queda pendiente de futuras investigaciones.

3.8.- Sobre las diferencias en los parámetros de VFC, ecocardiográficos y del ECG de señal promediada entre los casos adscritos a protocolo FEC y los controles.

Respecto a la VFC, sólo se han encontrado diferencias significativas en los parámetros SDNN y LH (tanto con señal moduladora HT como con señal HR) entre el grupo de casos con protocolo FEC en tiempo 1 (antes del tratamiento quimioterápico) y el grupo control. En cambio, no se encuentran diferencias significativas en los resultados de los parámetros de la VFC entre los casos con FEC tras dicho tratamiento y los controles. ¿Podría esto sugerir que las alteraciones en la VFC producidas por la quimioterapia FEC pueden perdurar en el tiempo?

Respecto a los parámetros ecocardiográficos, las diferencias significativas se han observado en el DTSVI y la fracción de eyección entre los casos con FEC tras dicho tratamiento y los controles. Sin embargo, estas alteraciones no se han traducido en un deterioro de la fracción de eyección con el paso del tiempo, ni tampoco en la aparición del signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Tampoco hemos apreciado diferencias significativas en los dos grupos respecto a los parámetros de función diastólica.

Finalmente, las diferencias significativas en los parámetros del ECG de señal promediada QRSD y LAHFD entre el grupo de casos con FEC y el grupo control, podría traducirse en alteraciones transitorias en el ECG que se recuperan con el paso del tiempo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1.- En nuestro medio, las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas con fármacos quimioterápicos pueden presentar un deterioro de la VFC tras el tratamiento.

2.- Este deterioro sólo lo hemos detectado en mujeres tratadas con el protocolo quimioterápico FEC (fluoruracilo+epirrubicina+ciclofosfamida), pero no con otros protocolos.

3.- La disminución de la VFC podría considerarse como un marcador de cardiotoxicidad más precoz y sensible que la ecocardiografía.

4.- Los valores de VFC en el dominio de la frecuencia fueron diferentes según se utilizase para su obtención las señales moduladoras HR (frecuencia cardiaca) vs. HT (temporización cardiaca), si bien las diferencias en la evolución de los valores fueron similares, así como el comportamiento de todas las variables.

5.- Las alteraciones en los diámetros ventriculares obtenidos por ecocardiografía tras el tratamiento quimioterápico no implican alteraciones en la función sistólica ventricular izquierda. Estos datos, unidos a los obtenidos en el grupo control, sugieren que los tratamientos quimioterápicos actuales serían razonablemente seguros desde el punto de vista de la toxicidad cardiaca.

6.- El estudio del ECG de señal promediada se deteriora en algunas pacientes tratadas con el protocolo FEC.

7.- Dentro del grupo de casos prospectivos, no hemos podido detectar correlaciones consistentes entre el deterioro de la VFC, el deterioro de la función cardiaca valorada por ecocardiografía y el ensanchamiento de QRS en el ECG de señal promediada, quizás por un problema de tamaño muestral.

8.- El hecho de no haber detectado diferencias significativas en los parámetros de la VFC entre el grupo de casos prospectivos adscritos a protocolo FEC tras dicho tratamiento y el grupo de controles retrospectivos, podría llevarnos a pensar que las alteraciones en la VFC pueden permanecer en el tiempo. No obstante, para poder constatar este aspecto , sería conveniente repetir en el grupo de casos el estudio de la VFC varios años después de la finalización del tratamiento quimioterápico.

9.- En cambio, el deterioro en los parámetros del ECG de señal promediada podría ser transitorio. Pero también este aspecto necesitaría ser comprobado con la repetición del estudio del ECG de señal promediada varios años después de la finalización de la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan C, Tasaka H, Kou-Ping Y. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease: clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967, 20: 333-353.
2. Calzas J, Lianes P, Cortés-Funes H: Corazón y neoplasias. *Revista Española de Cardiología*. 1998. 51: 314-331.
3. Rhoden W, Hasleton P, Brooks N. Anthracyclines and the heart. *British Heart Journal*. 1993; 70: 499-502.
4. Valdes-Olmos RA, Ten Bokel-Huinink WW, Greve JC. I-123 MIBG and serial radionuclide angiocardigraphy in doxorubicin-related cardiotoxicity. *Clin Nucl Med*. 1992; 17: 163-167.
5. Tjeerdsma G, Meinardi M, van der Graaf W, van der Berg M, Mulder N, Crijs H, de Vries E, van Veldhuisen D. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999; 81: 419-423.
6. Hales S: *Statistical Essays, vol II. Haemostatics* London, Innigins&Manby&Woodward, 1933
7. Ludwig C. *Arch Anat Physiol Wissenschofl Med* 1874: 242-8

8. Marey J: Acta Physiol Scand Sup. 1961,184. (cita 28, según BA houssay. Regulación nerviosa de la actividad cardiaca. Fisiología humana. Editorial Ateneo. España 1974; 205-219)
9. Hering E: Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus Vagus. Sitzungsab. Akad Wissensch, Wien, 1868, 57. 672-5.
10. Breuer J: Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus Vagus. Sitzungsab. Akad Wissensch, Wien, 1868, 58. 909-11.
11. Mayer S. Studien Zur physiologie des herzens and der Blutgefasse: 5. Abhandlung: Uber spontane blutdruckschwankungen. Sber Akad Wiss Wien 1876; 74: 281-90.
12. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death:further observations. A, J Obstet Gynecol 1965: 87: 814-826.
13. Mccrady JD, Vallbona C, Hoffe HE. The effect of preantesthetic an anesthetic agents on the respiration-heart respose of dogs. Am J Vet Res 1965, 26: 710-18.
14. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal Hj. In: Dirschel H, Tiedt N, eds. Spectral Analysis of some spontaneus rhytms in the circulation. Leipzig, Germany: Biokybernetik Karl Marx University: 1968: 233-24.
15. Luczak H, Lauring WJ. An analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 85-97.

16. Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature* 1971, 233: 339-51.
17. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973, 16: 17-24.
18. Kitney RI, Rompelman O. *The study of heart rate variability*. Oxford, Clarendon Press, 1980; 22-31.
19. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985; 8: 491-498
20. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53.
21. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 210- 222.
22. Jalife J, Michaels DC. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. In Levy MN, Schwarz PJ, eds. *Vagal control of the Heart. Experimental basis and clinical implications*. Armonk. Futura, 1994: 173-205.

23. Watanabe AM. Cellular mechanisms of muscarinic regulation of cardiac function, En Randall WC eds. Nervous control of cardiovascular function. New York, Oxford University press, 1984: 130-145.
24. Difrancesco D. Current If and the neural modulation of the heart rate. En Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology (from cell to bedside) WB Saunders, Filadelfia, 1990: 26-35.
25. Levy MN. Sympathetic-para sympathetic interactions in the heart. Cir Res 1971;29: 437-45.
26. Chess GF Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac-neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. Am J Physiol 1975; 228: 775-80.
27. Muscholl E. Peripheral muscarinic control of norepinephrine release in the cardiovascular system. Am J Physiol 1980; 239:H713-720.
28. Potter EK. Cardiac vagal action and plasma levels of neuropeptide Y following intravenous injection in the dog. Neurosci lett 1987; 72: 243-247
29. Cinca J. Génesis del ritmo del corazón. La frecuencia cardiaca. Fisiología, Epidemiología, Impacto clínico. En Mosby/Doyma editos. España 1995; 2-10.

30. Davidson NS, Goldner S, McCloskey DI. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *J Physiol (London)* 1976; 259: 523-530.
31. Akselrod S, Gordon D, Madawed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249:H867-875.
32. Pénez J. Mayer waves: history and methodology. *Automedica* 1978; 2: 135-141.
33. McCabe PM, Yongue BG, Ackles PK, Porgues SW. Changes in the heart period variability, and spectral analysis estimate of respiratory sinus arrhythmia in response to pharmacological manipulations of baroreceptor reflex in cats. *Psychophysiology* 1985; 22:195-203.
34. Madawed JB, Albrecht P, Mark RG, Cohen RJ. Low frequency oscillations in arterial pressure and heart rate. A simple computer model. *Am J Physiol* 1989;256: H1573-1579.
35. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimodi O, Malfatto G, Cerutti S, Malliani A. Power Spectral density of heart rate variability as an index of sympathetic-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1984; 2(Supp 3): S383-385.
36. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson M. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151-153.

37. Kitney RI. An analysis of non linear behaviour of the human thermal vasomotor control system. *J Theor Biol* 1975; 52: 231-248.
38. Lindquist A, Parviainen P, Kolari P, Tuominen J, Välimäki I, Antila K, Laitinen LA. A non-invasive method for testing neural circulatory control in man. *Cardiovascular Rev* 1989; 23: 262-272.
39. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens MA. Impact of arrhythmias on heart rate variability. Strategies to deal with imperfect clinical data. *Comput Cardiol* 1990:251-254
40. O'Brien IA, O'Hare O, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: Effect of age and the derivation of normal ranges for test of autonomic function. *Br Heart J* 1988; 21: S46-55
41. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Multicenter postinfarction Research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 265-62
42. Singer DH, Martin GJ, Magid N, Weiss JS, Schaad JW, Kehoe R, Zheutlin T, Fintel DJ, Hsieh DJ. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 1988; 21: S46-55

43. Korkushko OV, Shatilo VB, Planchinda Yul, Shaitilo TV. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *A Auton Nerv Syst* 1991; 32:191-8
44. Finley JP, Nugent ST, Hellebrand W. Heart rate variability in children. Spectral analysis of developmental changes between 4 and 24 years. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:2048-52
45. Shannon JB, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 22: H874-77
46. Hellman JB, Stacy RW. Variations of respiratory sinus arrhythmia with age. *J Appl Physiol* 1976; 41: 734-3
47. Reardon M, Malik M. Changes in heart rate variability with age. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1863-66
48. Liao D, Barnes RW, Chambless E, Simpson RJ Jr, Sorlie P, Heiss G. Age, race and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability- The ARIC study. *Atherosclerosis Risk in communities. Am J Cardiol* 1995; 76:906-12.
49. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990, 65: 391-3

50. Fleiss JL, Bigger JTJr, Rolnitzky LM. The correlation between heart period variability and mean period length. *Stat Med* 1992; 11: 125-9
51. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: 620-9
52. Melhsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestof L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol* 1987; 7: 115-24
53. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relation to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803-10
54. Weise F, Heydenreich F. Effects of modified respiratory rhythm on heart rate variability during active orthostatic load. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48: 549-56
55. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A. Variabilidad de la frecuencia cardiaca y frecuencia cardiaca en voluntarios sanos ¿es protector el sistema nervioso autónomo de las mujeres?. *Eu Heart J* 1998; 19: 1334-1341.
56. Sineirich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapozinkov D, Luria MH. Registros de 5 minutos de la variabilidad de la frecuencia en los estudios poblacionales. Reproducibilidad y características edad-sexo. *Heart* 1998; 80: 156-162

57. Arai Y, Saul JP, Albercht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256: H132-41
58. Schuit AJ, Van Amelsvoort LG, Verheij TC, Rijncke RD, Maan AC, Swenne CA, Schouten EG. Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Med* 1999; 31(6):816-21
59. Serrador MJ, Finlayson HC, Hughson RL. Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability. *Heart* 1999;82(6):e9
60. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, Solda PL, Calciati A, Perlini S, Falcone C, Ricciardi L. Evidence of an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovascular Res* 1990; 24: 969-81
61. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1886-95
62. Klein E, Cnaan E, Harel T, Braun S, Ben Haim SA: Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 18-24
63. Kreipe RE, Goldstein B, De King DE, Tripton R, Kempinski MH: Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1994; 16: 159-65.

64. Malpas SC, Whiteside EA, Maling TJ. Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence. *Br Heart J* 1991; 65: 84-88
65. González González J, Méndez Llorens A, Cordero Valeriano JJ. Effect of alcohol ingestion on short term heart rate fluctuations. *J Stud alcohol* 1992; 53: 86-90
66. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Short and long term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 65: 84-8
67. Yotosukura M, Koide Y, Fujii K. Variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el primer mes después de abandonar el tabaco. *Am Heart J* 1998; 135(6): 1009
68. Sandrone G, Mortrara A, Torzillo D, la Rovere MT, Malliani A, Lombardi F. Effects of betablockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J cardiol* 1994;74: 340-5
69. Rhode LP, Polanczyk CA, Moraes RS, Ferlin E, Ribeiro JP. Efecto de la supresión parcial de la arritmia con amiodarona sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. *Am Heart J* 1998; 136: 31-36
70. Bosner MS, Kaufman D, Stein PK. The effect of enalapril and digoxin on heart rate variability in normal subjects. *Circulation* 1991;84(suppl): II-616

71. Bekheit S, Tangella M, El-Sakr A, Rasheed Q, Craelius W, .Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 79-85
72. Pinar E, Garcia Alberola A, Llamas C. Efectos del verapamilo en los índices de variabilidad de la frecuencia cardiaca después de un infarto agudo de miocardio. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1085-89
73. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, Capiello E. Autonomic effects of antiarrhythmic drugs and their importance. *Eur heart J* 1992; 13(suppl F): 38-43
74. Olsson G, Wikstrand J, Warnold i, Manger Cats V, Mcboyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonnenblick EH. Metoprolol induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five doble-flind randomized trials. *Eur Heart J* 1992; 13: 28-32
75. Lurje L. Wennerblom B, Tygesen H, Karlson T, Hjalmarson A. Heart rate variability aftes acute myocardial infarction in patients treated with atenolol and metoprolol. *Int J Cardiol* 1997 Jul 25; 60(2):157-64
76. Burger AJ, Kamalesh M. Effect of betaadrenergic blocker therapy on circadian rhytm of heart rate variability in patients whith chronic stable angina pectoris. *Am j Cardiol* 1999; 83: 596-98-A8
77. Toivonen L. Influence of acute alpha 1-adrenergic antagonism on heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 932-35

78. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Eng J Med* 1988; 319:385-92
79. Vybiral T, Glaeser DH, Morris G, Hess KR, Yang K, Francis M, Pratt CM. Effects of low dose scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1320-6
80. Kaufman ES, Bosner MS, Bigger JT, Jr, Stein PK, Kleiger RE, Rolnizky LM, Steinman RC, Fleiss JL. Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993;72:95-9
81. Campbell BD, Sturani A, Reid JL. Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril in normotensive man. *Clin Sci* 1985; 68:49-56.
82. Flapan AD, Nolan J, Neilson JM, Ewing DJ. Effect of captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:532-35
83. Ooie T, Saikkawa T, Hara M, Takakura T, Sato T, Sato Y, Sakata T. Beneficial effects of long term treatment with enalapril on cardiac function and heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J Card Fail* 1999;5(4):292-9

84. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Effect of quinapril or metoprolol on circadian sympathetic and parasympathetic modulation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84(10): 1164-69
85. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic drug evaluation Group (ADEG). *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 604-12.
86. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Eng J Med* 1989;321: 406-12
87. Takase B, Uehata A, Nishioka T, Arakawa K, Satomura K, Ohsozu F, Kurita A. Effect of aprindine on heart rate variability indices in patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 1999, 22(2): 107-12
88. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5): 1263-75
89. Zabel M, Klingenhöfen T, Hohnloser SH. Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: assessment by analysis of heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:211-18

90. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065
91. Halsegrave JR, Ogilvie JC, Furedy JJ. Measuring baseline-treatment differences in heart rate variability: Variance vs successive difference mean square and beats per minute versus interbeat intervals. *Psychophysiology* 1979; 16: 151-7
92. Saul JP, Albrecht P, Berguer RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods. 1/f scaling and implications. *Computers in Cardiology* 1987. IEEE computer Society press. Washington. 1988;419-22.
93. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, de Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1991;10:2516-9.
94. Fei L, Malik M. Heart rate variability. Methodology and physiological basis. En: Aubert AE, Ector H, Stroobandt L, eds. *Cardiac Pacing and electrophysiology*. La Haya: Kluwer Publishers. 1994. 49-62.
95. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzki LM, Klieger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69:891-8.

96. Bendat JS, Piersol AG. Measurement and analysis of random data. New York, NY, Wiley & Sons; 1996: 222-36
97. Malik M, Xia R, Odemuywa O, Staunton A, Polonieki J, Caqmm AJ. Influence of recognition artefact in the automatic analysis of long term electrocardiograms on time domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1993; 31: 539-44
98. Keiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, fleiss JL. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68: 626-30.
99. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Decrease magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiograph severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-1224
100. Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJLinnaluoto MK, Niemelä M, Takkunen JT. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J* 1987; 58: 592-7
101. Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 480-4
102. Silke B, Ridell JG. Heart rate variability effects of an agonist or antagonist of beta-adrenoceptors assessed with scatterplot and sequence analysis. *Cin auton Res* 1998; 8: 145-53

103. Ewing D. Heart rate variability: An important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1991; 14: 683-5
104. Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnet PS, Schaad JW, Weiss JS, Lesch M, Singer DH. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986, 33: 1149-56
105. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: a modern perspective. *Proc IEEE* 1981; 69: 1380-1419
106. Akselrod S, Gordon D, Madawed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249:H867-875.
107. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson M. Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151-153
108. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frecuencia domain. *Circulation* 1991;84: 482-492
109. Mackhoul J. Linear prediction: A tutorial review. *Proc IEEE* 1975; 63: 561-80.

110. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barguer AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 210- 222
111. Hayano j, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fijinami T, Yokohama K, Watanabe Y, Takata K. aCcuracy of assesment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 97; 199-204
112. Selman A. McDonald A, Kitney R, Linkens D. The interaction between heart and respiration: Part I. Experimental studies in man. *Automedica* 1982;4; 131-139
113. Rosenblueth A, Simeone FA. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am J Physiol* 1934; 110: 42-55
114. Levy M. Simpathetic-parasimpathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971; 29: 437-445
115. Porgues SW. Respiratory sinus arrhythmia: physiological basis, quantitative methods and clinical implications. New York, Plenum Press 1987; 101-107
116. Smith JJ, Kampine JP. *Circulatory Phisiology. The essentials.* 3^a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990; 243-256

117. Kitney R, Linkens D, Selman A, McDonald A: The interaction between heart rate and respiration: Part II. Nonlinear analysis based on computer modelling. *Automedica* 1982; 4: 141-153
118. Pagani F, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelle P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 55: 178-93
119. Grossman P, Kareamker J, Weiling W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia. The need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991; 28: 201-216
120. Montano M, Ruscone TG, Porta A, lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-1843
121. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973,16: 17-24
122. Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer's Waves. *Am J Physiol* 1974; 226: 724-30
123. Gebber GL. Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol* 1980; 239: 143-55

124. Chess GF, Tam RMK, Calaseru FR. Influences of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart rate period in the cat. *Am J Physiol* 1975; 228: 775-80
125. Paggani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 143-53
126. Yoshida N, Nozawa T, Igawa A et al. Modulation of ventricular repolarization and r-r interval is altered in patients with 123-bing uptake. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; jan 6(1):55-63
127. Kurata C, Shouda S, Mikami T et al. Comparison of (123)metaiodobenzylguanifine kinetics with heart rate variability and plasma norepinefrina level. *J Nucl Cardiol* 1997 Nov-Dec: 4(6): 515-23
128. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagan M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47
129. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990;258:h713-21

130. Perini R, Orizio C, Baselli G, Cerutti S, Veicsteinas A. The influence of exercise intensity on power spectrum of heart rate variability. *Eur Heart Appl Physiol* 1990; 61: 143-8
131. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45
132. Hyndman BW, Gregory JR. Spectral analysis of sinus arrhythmia during mental loading. *Ergonomics* 1975; 18: 255-70
133. Langerwitz W, Rüdell H. Spectral analysis of heart rate variability under mental stress. *J Hypertens* 1989;7 (suppl6): S32-3
134. Pagani M, Furlan R, Pizzinelli P, Crivellaro W, Cerutti S, Malliani A: Spectral analysis of RR and arterial pressure variabilities to assess sympathovagal interaction during mental stress in humans. *J Hypertens* 1989; 7(suppl 6): S14-5
135. Kitney RI. An analysis of non linear behaviour of the human thermal vasomotor control system. *J Theor Biol* 1975; 52: 231-248
136. Lindquist A, Parviainen P, Kolari P, Tuominen J, Välimäki I, Antila K, Iitinen LA. A non-invasive method for testing neural circulatory control in man. *Cardiovascular Rev* 1989; 23: 262-272

137. Rosenbaum M Race D. Frequency-response characteristics of vascular resistance vessels. *Am J Physiol* 1968; 215:1397-402
138. Kitney RI, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency rr-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998;98:6:547-55
139. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE. Trans Biomed, Eng* 1986; 33: 900-4
140. Rottman JN, Steinman RC, Albrech P, Bigger JTJr, Rolnitzky LM, Feiss LJ. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1522-24.
141. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72:821-2
142. Kamath MV, Fallen EL. Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats. In: Malik, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability* Armonk, NY: Futura 1995: 75-88
143. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1117-20

144. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984; 52: 396-402
145. Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: A critical review of methods and results. *Am J Physiol* 1980; 239:5, H581-93.
146. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnizky Lm, Steinman RC, Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-15.
147. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Bhasin SS, Cronin S, Boden WE, Lehmann MH. Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65: 604-8
148. Kitney RI, Rompelman O. *The study of heart rate variability*. Oxford Clarendon Press, 1980; 22-31
149. Shin SJ, Tapp WN, Reisman SS, Natelson BH. Assessment of autonomic regulation of heart rate variability by the method of complex demodulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 274-83
150. Hayano J, Taylor JA, Yamada A, Mukai S, Hori R, Asakawa T, Yokohama k, Watanabe Y, Takata K, Fujinami T. Continuous assesment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. *Am J Physiol* 1993; 264.1229-38

151. Bruguera M, García Civera R, Chorro FJ, Gandía R, Ruiz R, Lopez Merino V. Twenty four heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy, analysed by complex demodulation. *J Amb Monitor* 1994;7:89
152. Bruguera M, Gandia R Chorro FJ, García Civera R, Ruiz R, Lopez Merino V. Continuous heart Rate variability monitoring through complex demodulation implemented with the fast fourier transform and its inverse. *PACE* 1995; 18: 1401-10
153. Kobayashy M, Musha T. L/f fluctuation of heart beat period *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29: 456-7
154. Babloyantz A, Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern* 1988; 58: 203-11
155. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 1990; 262:42-49
156. Pincus SM, Gladstone MI, Ehrenkaranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit* 1991; 7: 335-45.
157. Schmidt G, Monfill GE, non-linear methods for heart rate variability assesment. In Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk NY: Futura 1995: 87-98
158. Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. Aproximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 1993; 78: 683-92

159. Bailey JJ, Berson AS, Garson A, Horan LG, MacFarlane PW, Mortara DW, Zywiets C. Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography: bandwidth and digital signal processing. A report for health professionals by an ad hoc working group for the Committee of Electrocardiography and Cardiac Electrophysiology of the Council of Clinical Cardiology. American Heart Association. *Circulation* 1990; 81: 730-39

160. Merri m, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL. Sampling frequency of the electrocardiogram for the spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37: 99-106.

161. Bianchi AM, Mainardi L, Petrucci E, Signorini MG, Mainardi M, Cerutti S. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40: 136-44

162. Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm AJ. Long term spectral analysis of the heart rate variability- an algorithm based on segmental frequency distributions of beat –to –beat intervals. *Ind Biol Eng Comput* 1989; 24: 89-110.

163. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in regulating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995;25: 1276-86

164. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension; A study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6: 711-7
165. Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertensión* 1988;12:600-10.
166. Guzzetti S, Dassi S, Pecis m et al. Altered pattern of circadian neural control of heart rate period in mild hypertension. *J Hypertension* 1991;9:831-8
167. Radaelli A, Bernardi l, Valle F et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertensión* 1994; 24:556-63
168. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Dessler KM, materson BJ. Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J.* 1993; 126. 1364-72
169. Petretta M, bonaduce D, Marciano F et al. Effect of 1 year lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;27. 330-8
170. Coumel P, Maison-Blanche P, Catuli D. Heart rate and heart rate variability. In Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk NY: Futura publishing company: 1995: 207-22

171. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldá P, Calciati A, Ferrari MR, Vandeá I, Finardi G, Fratino P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992;86: 1443-52
172. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swdine S, Halter JB, Porte D Jr. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982; 31: 339-45
173. Latson TW. Principles and applications of heart rate variability analysis. En: Lynch III C, editor. *Clinical cardiac electrophysiology: perioperative considerations*. Philadelphia: JB Lipincott Co, 1994; 307-349
174. Pagani M. Heart Rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 2000 Dec; 13(6): 341-6
175. Kitney RI, Byrne S, Edmonds ME. Heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Automedica* 1982; 4: 155
176. Coumel PH, Hermida JS, Wennerblöm B, Leenhardt A., Maison -Blanche P, Cauchemez B. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart rate, and the effects of betablockade: A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur Heart J* 1991; 12: 412-22

177. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. A sympathetic dominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1100-7
178. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and heart rate variability. *Circulation* 1997; 96: 246-52
179. Lin LY, Lin DJ, Du CC et al. Reversal of deteriorated fractal behavior of heart rate variability by betablocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 Jan; 12(1): 26-32
180. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998; 80:1-2
181. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AR, Multicenter Post-Infarction Research group: decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
182. Kitney RI, Byrne S, Edmonds ME. Heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Automedica* 1982; 4: 155
183. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzki LM, Steinman RC, Miller JP and the multicenter Postinfarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-15

184. Malik M. Analysis of clinical follow-up databases. Risk stratification studies and prospective trial design. *PACE* 1997;20:1533-44
185. Bengel GM, Barthel P, Matsunari I et al. kinetics of 123-MIBG after acute myocardial infarction and reperfusion therapy. *J Nucl med* 1999Jun; 40(6): 904-10.
186. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A et al. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996;77: 283-8.
187. Lombardi F. The uncertain significance of reduced heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1997;18:1204-6
188. La Rovere MT, Bigger JT, Marcur FJ, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensibility and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-84
189. Lombardi F. Acute myocardial ischemia, neural reflexes and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1986;7:91-7
190. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A. Circadian variation of spectral index of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;123:1521-9
191. Spinnler MT, Lombardi F, Moretti C et al Evidence of functional alterations in sympathetic activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993 Oct; 14(10): 1334-43

192. Ambrose JA, Coronary angiographic findings in the acute coronary syndroms. In: Bleifeld W, Hamm CW, Braunwald E, eds. Unstable angina. Berlin: Springer Verlag 1990; 112-8
193. Mulcahy R, al Awadhi AH, De Buitleur M, Tobin G, Johnson H, Contoy R. Natural history and prognosis of unestable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753-8
194. Huang J, Leatham E, Redwood S, Yi G, Chen L, Kaski JC, Malik M. Heart rate variability is depressed in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:196A
195. Huang J, sopher M, Leatham E, Redwood S, Camm AJ, kaski JC. Heart rate variability depression in patientes with unstable angina. *An Heart J* 1995; 130:772-79
196. Tsuchiya T, Okomura K, Yasue H, Kugiyama K, Ogawa H. Heart period variability in patients with varian angina. *Am J Cardiol* 1996; 77: 932-6
197. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, maseri A. Autonomic changes associated with espontaneus coronary spasm in patients with variant angina. *JACC* 1996;28: 1249-56
198. Takugsagawa M, Komory S, Unetani k, Ishihara T, sawanobori T, kohno I, Sano S, yin D, Ijiri H, Tamura K. Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 1999,Jul;82(1):75-81

199. Burger AJ, Kamalesh M. Effect of beta adrenergic blocker therapy on the circadian rhythm of heart rate variability in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999 Feb; 83(4):596-8
200. Petretta M, Spinelli L, Marciano F, Vicario ML, Testa G, Signorini A, Bonaduce D. Wavelet transform analysis of heart rate variability during dipyridamol-induced myocardial ischemia: relation to angiographic severity and echocardiographic disynery. *Clin Cardiol* 1999 Mar;22(3). 201-6
201. Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE et al. Autonomic nervous system activity before and during episodes of myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease during daily life. *PACE* 2000; 23: 2030-2039
202. Gonzalez Camarena R, Carrasco Sosa S, Román Ramos R et al. Effect of dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Oct; 32 (10): 1719-28
203. Pardo Y, Merz CN, Velasquez I et al. Exercise conditioning and heart rate variability. Evidence of a threshold effect. *Clin Cardiol* 200 Aug; 23(8): 615-20
204. Agelink MW, Majeski T, Wurthmann C et al. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Disord* 2001 Feb, 62(3): 187-198

205. Raguenu I, Sao AB, Demolis JR et al. Comparison of sympathetic modulation induced by single oral doses of mibefradil, amlodipine and nifedipine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2001 Mar;69(3): 122-129
206. Rich S, Sheikh A, Gallastegui J, Kondos GT, Mason T, Lam W. Determination of left ventricular ejection fraction by usual estimation during real-time two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal* 1982. 104: 603-606.
207. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710-17.
208. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, et al. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fraction in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983; 106: 1048-56.
209. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989; 118: 92-8.
210. Stoddard MF, Seeger J, Liddell Ne, et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 62-9.
211. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002.

212. Tesis Doctoral de la Dra. Ana Isabel Ferreira Aguar: “Cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca inducidos por la prueba de esfuerzo electrocardiográfica”. Universidad de Zaragoza. 2.001.

213. Tesis Doctoral del Dr. Javier Mateo Gascón (Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, Centro Politécnico Superior de Zaragoza): “Análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco: representación temporal e índices clínicos”. Universidad de Zaragoza. Diciembre de 1.999.

214. Mateo J, Laguna P. Improved heart rate variability time-domain signal construction from de beat occurrence times according to the IPFM model. IIEE Trans on Biomedical Engineering 2000; vol 47: 985-986.

215. Mateo J, Laguna P. Extension to the heart timing signal to the HRV analisis in the presence of ectopic beats. Computers in Cardiology. IIEE Computer Society Press, 2000: 295-298.

216. García J, Serrano P, Bailón E, Gutiérrez E, del Río A, Casanovas JA, Ferreira IJ, Laguna P. Comparison of ECG-based clinical indexes during exercise test. *Computers in Cardiology*. IEEE Computer Society Press, 2000: 295-298.
217. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998; 280: 605-613.
218. Meinardi M, van Veldhuisen D, Gietema J, Dolsma W, Boomsma F, van der Berg M, Volkers C, Haaksma J, de Vries E, Sleijfer D, van der Graaf W. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 2746-2753.
219. Meinardi M, van der Graaf W, Gietema J, van der Berg M, Sleijfer D, de Vries E, Haaksma J, Boomsma F, van Veldhuisen D. Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques. *Heart*. 2002; 88: 81-82.