

Aproximación al conocimiento del estado del sistema nervioso autónomo en la miocardiopatía hipertrófica mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Antonio Arribas Jiménez, Cándido Martín Luengo, Antonio Sáez Jiménez, Félix Nieto Ballester, Maximiliano Diego Domínguez, José Luis Morínigo Muñoz, Pedro Luis Sánchez Fernández, Pedro Pabón Osuna y Javier Rodríguez Collado

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario. Salamanca.

análisis espectral/ frecuencia cardíaca/ miocardiopatía hipertrófica/ sistema nervioso autónomo

Introducción. El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ha sido aceptado como método no invasivo para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón. Aunque la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha venido utilizando en la última década en diversas patologías, los estudios en la miocardiopatía hipertrófica son escasos.

Objetivos. Investigar mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca la actividad del sistema nervioso autónomo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

Pacientes y métodos. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha evaluado mediante el análisis del registro electrocardiográfico de 24 h (Holter) en 20 pacientes con miocardiopatía hipertrófica y en 15 controles normales. Se utilizó como medida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca el análisis espectral de las frecuencias que fueron calculadas mediante el análisis de la transformada de Fourier. Se analizan los componentes de alta frecuencia (0,15 a 0,40 Hz), los de baja frecuencia (0,04 y 0,15 Hz) y el componente global (0,01 y 1,0 Hz). También se valora la relación entre el componente de baja/alta frecuencia como índice del balance simpaticovagal del corazón. Los datos se presentan con valores medios $\pm$ DE. Se utiliza el test de la t de Student para datos no apareados. Se consideran significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados. No hubo diferencias en la frecuencia cardíaca media entre los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y los controles (media $\pm$ DE: 71 ± 9 frente a 74 ± 11 lat/min; $p = \text{NS}$), mientras que hubo un descenso significativo tanto en el componente global (media $\pm$ DE: $7,14 \pm 1,1$ frente a $7,57 \pm 0,6$ ln [ms²]; $p = 0,02$), como en los componentes de

altas (media $\pm$ DE: $5,22 \pm 0,8$ frente a $5,63 \pm 1,3$ ln [ms²]; $p = 0,04$) y bajas frecuencias (media $\pm$ DE: $6,14 \pm 1,2$ frente a $6,72 \pm 0,7$ ln [ms²]; $p = 0,03$). No hubo diferencias significativas entre el cociente de bajas/altas frecuencias (media $\pm$ DE: $1,1 \pm 0,1$ frente a $1,2 \pm 0,1$ ln [ms²]; $p = \text{NS}$).

Conclusiones. Estos datos sugieren que los pacientes con miocardiopatía hipertrófica tienen una alteración en el estado del sistema nervioso autónomo tanto en la actividad simpática (componente de baja frecuencia) como en la actividad vagal (componente de alta frecuencia), si bien no se traduce en un desequilibrio entre actividad simpática-parasimpática (relación bajas/altas frecuencias).

APPRAISAL OF THE STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY ANALYZING HEART RATE VARIABILITY

Introduction. The analysis of heart rate variability has been accepted as a non-invasive method to evaluate the influence of the autonomic nervous system over the heart. Although heart rate variability has been used during the last decade in several illnesses the studies in hypertrophic cardiomyopathy are scarce.

Objectives. We report the activity of the autonomic nervous system in patients with hypertrophic cardiomyopathy using the analysis of heart rate variability.

Patients and methods. Heart rate variability was evaluated by the analyzing 24-h ambulatory electrocardiograms (Holter) in 20 patients with hypertrophic cardiomyopathy and in 15 controls. This method has been used to measure heart rate variability. Spectral analysis of the frequencies were calculated using fast Fourier transformation. Spectral heart rate variability was computed as high (0.15 to 0.40 Hz) low (0.04 to 0.15 Hz) and total (0.01 to 1.0

Correspondencia: Dr. A. Arribas Jiménez.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario.
P.º de San Vicente, s/n. 37007 Salamanca.

Recibido el 15 de abril de 1997.

Aceptado para su publicación el 15 de diciembre de 1997.

Hz). We compared the relation between low/high frequency as an index of the sympathetic/parasympathic balance. All data are expressed as mean value $\pm$ SD. The unpaired Student t-test was used. A two tailed p valued < 0.05 was considered statistically significant.

Results. There were no differences in the mean heart rates among the patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal subjects (mean $\pm$ SD: 71 ± 9 versus 74 ± 11 beats/minute; $p = \text{NS}$) while there was a significant decline in total spectral (mean $\pm$ SD: 7.14 ± 1.1 versus 7.57 ± 0.6 ln [ms^2]; $p = 0.02$) and high (mean $\pm$ SD: 5.22 ± 0.8 versus 5.63 ± 1.3 ln [ms^2]; $p = 0.04$) as well as in low spectral frequency of heart rate variability (mean $\pm$ SD: 22 ± 0.8 versus 5.63 ± 1.3 ln [ms^2]; $p = 0.04$) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. There were no differences in the low/high frequency component ratio in these patients (mean $\pm$ SD: 1.1 ± 0.1 versus 1.2 ± 0.1 ln [ms^2]; $p = \text{NS}$).

Conclusions. These facts suggest that the patients with hypertrophic cardiomyopathy have an alteration in the autonomic nervous system: sympathetic (low spectral frequencies) and parasympathic activity (high spectral frequencies), although this does not reflect an imbalance between sympathetic and parasympathic activities (relation of low to high spectral frequencies).

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 286-291)

INTRODUCCIÓN

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) ha sido aceptado como método no invasivo para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón. Aunque la VFC se ha venido utilizando en la última década en diversas patologías y se ha establecido una relación entre el comportamiento neurovegetativo y el pronóstico en diversas patologías cardíacas, los estudios en la miocardiopatía hipertrófica (MH) son escasos a pesar de ser una entidad con fenómenos fácilmente atribuibles a disfunción autonómica. El sistema nervioso autónomo desempeña un papel importante en la génesis de la muerte súbita^{1,2}. En animales de experimentación se ha sugerido que la estabilidad eléctrica del miocardio es una función del balance de la actividad simpática y parasimpática y que la interacción de estas fuerzas, que se oponen, es esencial para el mantenimiento de la estabilidad eléctrica y hemodinámica del sistema circulatorio.

Se han encontrado respuestas vasculares anormales e hipotensión con el ejercicio en un tercio de los pacientes con MH, y estas respuestas se asociaron con la

edad joven y con la historia familiar adversa respecto a esta enfermedad^{3,4}. La valoración formal de la función autonómica demostró respuestas anormales de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en dos tercios de los casos y estas respuestas anormales se asociaron a marcadores de riesgo como el síncope y las arritmias ventriculares⁵.

La demostración de esta respuesta anormal, particularmente en pacientes jóvenes, sugiere que un desequilibrio autonómico puede ser importante en la génesis de la muerte súbita de la MH. Además, la importancia de la disfunción autonómica en las enfermedades cardiovasculares se ha venido considerando en la última década y se ha pensado que los pacientes con MH tienen un incremento de la actividad simpática, de tal manera que la actividad simpática exagerada o el modo de respuesta del miocardio a las catecolaminas se han sugerido como factores que pueden favorecer el desarrollo de la MH^{6,7}.

La medida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha usado como método no invasivo para la evaluación general de la influencia del sistema nervioso autónomo sobre la función cardiovascular^{8,9}. Una variabilidad de la frecuencia cardíaca reducida se asocia a un incremento en el riesgo de arritmias ventriculares y de muerte súbita en la cardiopatía isquémica¹⁰. Con la utilización del análisis espectral de frecuencias se pueden valorar adicionalmente las influencias específicas sobre la función cardíaca tanto parasimpáticas como simpáticas. El análisis espectral ha sido previamente utilizado únicamente en cortos períodos de tiempo y bajo condiciones controladas, pero la mejoría en las técnicas del procesamiento permite computar el análisis espectral durante grabaciones de registros ambulatorios^{11,12}.

En este estudio se ha utilizado el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con MH para estudiar si existe un incremento de la actividad simpática y/o un desequilibrio simpático/parasimpático en estos pacientes en relación con un grupo control de personas sin cardiopatía.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Estudiamos a 20 pacientes afectados de MH que fueron remitidos para la realización de monitorización electrocardiográfica ambulatoria de 24 h con Holter para la evaluación de los trastornos del ritmo cardíaco. El diagnóstico de MH se estableció basándose en datos clínicos y ecocardiográficos; en todos los casos se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico en modo M y bidimensional al mismo tiempo que la monitorización. Se midieron el grosor de las paredes y los diámetros ventriculares desde un plano paraesternal longitudinal a nivel subvalvular mitral. Los pacientes

TABLA 1
Características ecocardiográficas de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y controles

Ecocardiograma	Miocardiopatía hipertrófica	Controles	p
Tabique (cm)	2,3 ± 0,6	1,0 ± 0,1	0,01
Pared libre (cm)	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,02
Diámetro diastólico VI (cm)	4,2 ± 1,2	4,6 ± 1,6	0,02
Diámetro sistólico VI (cm)	2,06 ± 0,6	2,9 ± 0,5	0,03

VI: ventrículo izquierdo.

TABLA 2
Características de las arritmias ventriculares detectadas en el Holter

Arritmias	Miocardiopatía hipertrófica (%)	Controles (%)	p
No tienen EV en 24 h	5 (25)	6 (40)	< 0,02
Tienen < de 10 EV/h	8 (40)	6 (40)	NS
Tienen > de 10 EV/h	3 (15)	3 (20)	NS
Tienen algún episodio de TVNS	4 (20)	0 (0)	< 0,01

EV: extrasístoles ventriculares; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

fueron informados del procedimiento, dieron su consentimiento y fueron monitorizados mediante electrocardiografía ambulatoria (Holter) durante 24 h, comenzando la monitorización hacia las 9 h. Se excluyeron los pacientes con disfunción sinusal, con trastornos de la conducción auriculoventricular o fibrilación auricular y los pacientes con diabetes insulino dependiente o neuropatía. Se suspendió previamente toda medicación cardioactiva.

Grupo control

Para comparar los valores del estudio de la VFC, en el dominio de la frecuencia, entre los pacientes con MH y una población de individuos sin patología cardiovascular, se realizaron un Holter y un estudio ecocardiográfico en 15 sujetos sanos, sin cardiopatía, evaluados al mismo tiempo y de edad similar.

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

La VFC fue analizada en los registros de Holter de 24 h con un sistema de análisis *software* versión 5.8 proporcionada por Marquette Electronics para medidas de la VFC. Se monitorizaron dos derivaciones bipolares precordiales (Cm1 y Cm5). Después de una clasificación automatizada se reclasificó manualmen-

te la morfología de los complejos QRS, se suprimieron los artefactos y se definieron los intervalos mayor y menor entre los complejos QRS. La VFC fue calculada midiendo únicamente las variaciones de los intervalos entre los latidos normales. Se utilizó como medida de la VFC el análisis espectral de las frecuencias que fueron calculadas mediante el análisis de la función matemática transformada de Fourier de los intervalos RR. La medida de la VFC durante las 24 h ha sido el promedio de todos los valores. Se analizan los componentes de alta frecuencia (0,15 a 0,40 Hz), los de baja frecuencia (0,04 y 0,15 Hz) y el componente global (0,01 y 1,0 Hz). También se valora la relación entre el componente de baja/alta frecuencia como índice del balance simpaticovagal del corazón. Fueron analizadas las frecuencias cardíacas máxima, media y mínima y la incidencia de arritmias supra y ventriculares. En función del número y complejidad de las extrasístoles ventriculares (EV) se establecieron tres grupos: grupo A, cuando no se observó ningún EV en las 24 h de registro; grupo B, cuando había menos de 10 EV/h, y grupo C, cuando había más de 10 EV/h o algún episodio de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS).

Método estadístico

Los datos se presentan con valores medios ± DE. Las unidades se expresan como ln (ms²). Se utilizan el test de la t de Student para comparar datos no apareados entre dos grupos, el test de análisis de la variancia entre más de dos grupos, el test de correlación entre dos grupos y el test de la χ^2 para datos no paramétricos. Se consideran significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características clínicas, datos ecocardiográficos y arritmias en el Holter

La edad media de los pacientes con MH fue de 46 ± 16 años y en los controles de 47 ± 17 años, sin diferencias significativas. Once eran varones y nueve mujeres. Nueve pacientes (45%) estaban en clase funcional de la NYHA II o superior y un paciente había tenido síncope.

Los hallazgos ecocardiográficos se resumen en la **tabla 1**. Se observan diferencias significativas en el grosor de las paredes entre los pacientes con MH y los controles, grosores que son notablemente más altos en los pacientes con MH.

Se realizó una evaluación de las arritmias ventriculares y supraventriculares detectadas durante la monitorización de Holter. Los resultados se exponen en la **tabla 2**.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca: diferencias entre grupos

Con respecto a los resultados de la VFC en los grupos estudiados (tabla 3) se aprecia un descenso significativo tanto en el componente global ($7,14 \pm 1,1$ frente a $6,72 \pm 0,6$; $p = 0,02$) como en los componentes de altas ($5,22 \pm 0,8$ frente a $5,63 \pm 1,3$; $p = 0,04$) y bajas frecuencias ($6,14 \pm 1,2$ frente a $6,72 \pm 0,6$; $p = 0,02$) de la VFC en los pacientes con MH comparados con los sujetos controles. No encontramos diferencias ni en la frecuencia cardíaca media de las 24 h (71 ± 9 frente a 74 ± 11 lat/min; $p = \text{NS}$) ni en el índice de bajas/altas frecuencias del análisis de componente de frecuencias de la VFC ($1,19 \pm 0,1$ frente a $1,20 \pm 0,1$; $p = \text{NS}$).

Con la finalidad de observar si existía relación entre los valores de la VFC y los parámetros ecocardiográficos se realizó un test de correlación y no encontramos ninguna correlación entre el grosor de las paredes, los diámetros ventriculares y los valores de VFC.

En relación con la presencia de arritmias ventriculares en el Holter y los valores de la VFC, cuyos resultados se exponen en la tabla 4, se puede observar cómo existen diferencias significativas entre los pacientes con y sin arritmias en los valores de la VFC tanto del componente global ($8,1 \pm 0,7$ en el grupo A frente a $6,9 \pm 0,9$ en el B y $6,6 \pm 1,2$ en el C; $p < 0,05$) como del componente de bajas frecuencias ($7,2 \pm 0,7$ en el grupo A frente a $5,9 \pm 1,0$ en el B y $5,6 \pm 1,3$ en el C; $p < 0,05$ entre los grupos A y C). No encontramos diferencias en el análisis de los componentes de altas frecuencias ($6,09 \pm 1,3$ en el grupo A frente a $5,01 \pm 1,2$ en el B y $4,71 \pm 1,4$ en el C; $p = \text{NS}$).

DISCUSIÓN

El análisis de la VFC ha sido ampliamente aceptado como un método no invasivo para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón¹³. Aunque la VFC mide la influencia del sistema nervioso autónomo en el nodo sinusal, se asume que refleja el control global de las actividades cardiovasculares.

El análisis espectral de la VFC puede distinguir parcialmente la influencia simpática o parasimpática sobre el corazón. Los componentes del espectro de bajas frecuencias de la variabilidad ofrecen, en gran parte, la medida de la actividad simpática con alguna influencia del sistema nervioso parasimpático. Los componentes del espectro de las altas frecuencias están casi exclusivamente mediados por la actividad vagal. La relación entre los componentes de bajas y altas frecuencias ha sido usada como índice del balance simpático vagal sobre el corazón¹⁴⁻¹⁶. Un incremento en el índice o relación entre bajas/altas frecuencias sugiere un incremento en la actividad simpática o un descenso de la actividad parasimpática, o ambos, sobre el corazón.

TABLA 3
Valores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de la frecuencia y de la media de la frecuencia cardíaca en el Holter

Valores de VFC	Miocardiopatía hipertrofica	Controles	p
Altas frecuencias			
ln (ms ²)	5,22 ± 0,8	5,63 ± 1,3	0,04
Bajas frecuencias			
ln (ms ²)	6,14 ± 1,2	6,72 ± 0,7	0,03
Componente global	7,14 ± 1,1	7,57 ± 0,6	0,02
Bajas/altas frecuencias	1,19 ± 0,1	1,20 ± 0,1	NS
Frecuencia cardíaca media	71 ± 9	74 ± 11	NS

VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.

TABLA 4
Valores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de la frecuencia: componente global, componentes de bajas y altas frecuencias en los pacientes con miocardiopatía hipertrofica. Relación con la presencia de extrasístoles ventriculares en el Holter

Frecuencias	Sin EV en Holter Grupo A (n = 5)	< 10 EV/h Grupo B (n = 8)	> 10 EV/h Grupo C (n = 7)
Componente global de la frecuencia (Hz), ln (ms ²)	8,1 ± 0,7*	6,9 ± 0,9*	6,6 ± 1,2*
Componente de bajas frecuencias (Hz), ln (ms ²)	7,2 ± 0,7*	5,9 ± 1,0	5,6 ± 1,3*
Componente de altas frecuencias (Hz), ln (ms ²)	6,09 ± 1,3	5,01 ± 1,3	4,71 ± 1,4

*Diferencias significativas ($p < 0,05$) en el componente global de frecuencias entre los grupos A, B y C, mientras que en el componente de bajas frecuencias la diferencia sólo se encuentra entre los grupos A y C; EV: extrasístoles ventriculares.

Aunque la VFC ha sido ampliamente valorada en la última década, y concretamente en la cardiopatía isquémica donde su utilización ha permitido la valoración y estratificación pronóstica después del infarto agudo^{17,18}, los datos sobre la VFC en la MH son escasos y no concluyentes. En nuestro estudio, en conjunto, existe una disminución significativa de la VFC en los pacientes con MH, tanto en los componentes de altas como de bajas frecuencias, si bien posteriormente no se detectaron diferencias del índice de bajas/altas frecuencias con respecto a los controles. Fei et al¹⁹ obtienen resultados similares, aunque en su estudio los

valores absolutos y en unidades normalizadas de los componentes de bajas frecuencias y la relación entre las bajas/altas frecuencias estaba reducida, no así los componentes de alta frecuencia. Sus hallazgos sugieren que se produce un descenso en el tono simpático durante las actividades diarias, una visión similar a la de los hallazgos previos^{20,21} en los que se observa un significativo descenso en la VFC en pacientes con MH.

Nuestros resultados no coinciden con los publicados por Gilligan²². Este autor señala que la alteración del tono autonómico está relacionado con la severidad de la hipertrofia ventricular, pero nosotros no encontramos una correlación entre los valores de la VFC y el grado de hipertrofia ventricular izquierda determinada por ecocardiografía. Aunque el reflejo baroceptor contribuye a las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca, la VFC alterada podría ser en parte debida a una función sistólica supernormal²³, a una presión aumentada de la aurícula izquierda (reflejo de Bainbridge) y a una activación de los mecanorreceptores en los ventrículos (reflejo de Bezold-Jarisch). La isquemia miocárdica en la MH²⁴ y el fallo de los reflejos neurovegetativos en el corazón como consecuencia de la hipertrofia²⁵ pueden contribuir a los cambios autonómicos en estos pacientes.

Las diferencias en los valores del componente de bajas frecuencias y componente global entre los pacientes con MH y arritmias ventriculares frente a los pacientes sin arritmias significativas observadas en nuestro estudio podrían reflejar un incremento del tono simpático de los pacientes con arritmias ventriculares, que a su vez podría desempeñar un papel importante en la génesis de la muerte súbita.

Implicaciones clínicas

Consideramos que un análisis de la VFC en pacientes con MH puede ser una herramienta útil para conocer el estado del sistema nervioso autónomo y determinar el grupo con mayor tono simpático, que parece asociarse a mayor frecuencia de arritmias ventriculares y, por consiguiente, se constituyen como un subgrupo de mayor riesgo.

Limitaciones del estudio

Nuestros datos resultan del análisis espectral de la VFC y no existe acuerdo en el significado de los valores del análisis espectral de frecuencias, ya que los métodos de obtención de estos valores son dispares. Además, los componentes de baja frecuencia de la variabilidad no son una medida «pura» de la actividad simpática sino con una ligera actividad parasimpática del sistema nervioso autónomo, por lo que la interpretación de los resultados puede ser parcialmente errónea. La variabilidad cardíaca global (incluyendo el to-

tal y los componentes de altas y bajas frecuencias) puede estar disminuida de forma importante en algunas condiciones fisiológicas y patológicas asociadas a un predominio del tono simpático, como el ejercicio intenso²⁶ y la insuficiencia cardíaca^{27,28}, en la que la modulación autonómica normal del nodo sinusal puede estar alterada.

Por otra parte, se trata de una muestra reducida, por lo que es difícil obtener datos con valor estadístico y es una muestra en parte seleccionada, al tratarse de pacientes remitidos a monitorización durante 24 h. La confirmación de estos hallazgos debe obtenerse de estudios con series más amplias.

CONCLUSIONES

1. En el análisis espectral de la VFC en pacientes con MH se detecta una disminución tanto del componente global como de los componentes de bajas y altas frecuencias.
2. Los valores de la VFC son menores en el grupo de pacientes con arritmias ventriculares.
3. No encontramos correlación entre los valores de la VFC y el grosor de las paredes, ni con los diámetros del ventrículo izquierdo.
4. Estos datos sugieren que los pacientes con MH tienen una alteración del estado del sistema nervioso autónomo, si bien no se traduce en un desequilibrio entre actividad simpática y vagal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verrier RL, Lown B. Sympathetic-parasympathetic interactions and ventricular electrical stability. En: Schwartz PJ, Brown A, Malliani A, Zanchetti A, editores. Neural mechanisms in cardiac arrhythmias. Nueva York: Raven Press; 1978; 75-85.
2. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. Neural mechanisms in life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1980; 100: 705-715.
3. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio ALP, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1.995-2.002.
4. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses during supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 686-696.
5. Counihan PJ, Haywood GA, McKenna WJ. Cardiovascular reflexes in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical features [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 183.
6. Perloff JK. Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: hypotheses and speculations. *Am Heart J* 1981; 101: 219-226.
7. Laks MM, Morady F, Swan HJ. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusions of subhypertensive doses of norepinephrine in dog. *Chest* 1973; 64: 75-78.
8. Pomeranz B, Macaulay JB, Caudill M, Kuntz I, Adam D, Gordon D et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
9. Kitney IR. Beat-by-beat interrelationships between heart rate blood pressure, and respiration. En: Kitney IR, Rompleman O, editores. The beat-by-beat investigation of cardiovascular function. Oxford: Clarendon Press, 1987; 147-178.

10. Kleiger RE, Miller P, Bigger Jr, Moss AJ, and The Multicenter Postinfarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
11. Bigger JT, Albrecht P, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Cohen RJ. Comparison of time-and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 536-538.
12. Bigger JT, La Rovere MT, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM et al. Comparison of baroreflex sensitivity and heart rate period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1.511-1.518.
13. Lü Fei, Malik M. Heart rate variability. Methodology and physiological basis. En: Aubert AE, Ector H, Stroobandt R, editores. *Cardiac pacing an electrophysiology: a bridge to the 21st century*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; 49-62.
14. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986; 59: 178-193.
15. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, Finocchiano ML, Bernasconi R et al. Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1.028-1.034.
16. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71: 1-2.
17. Arribas Jiménez A, Martín Luengo C, Pérez Méndez A, Castaño Bazo L, Nieto Ballesteros F, Pabón Osuna P et al. Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el infarto agudo de miocardio y su relación con la función ventricular y otras variables clínicas. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 29-34.
18. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-697.
19. Fei L, Slade AK, Prasad K, Malik M, McKenna WJ, Camm AJ. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 472-480.
20. Guzzetti S, Choudhury L, Mezzetti S, Malliani A, Camici PG. Enhanced sympathetic activity identified by heart rate variability analysis in hypertrophic cardiomyopathy [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (Supl A): 47A.
21. Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa A, Usui M, Yamashita T, Oikawa N et al. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1.316-1.320.
22. Gilligan DM, Chan WL, Sharouni E, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1993; 69: 525-529.
23. Louise EK, Edwards LC III. Hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 35: 275-308.
24. Zipes DF. Influences of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82: 1.095-1.099.
25. Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Cattaneo BM, Clérout J, Mancia G. Cardiogenic reflex and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl G): 95-99.
26. Fei L, Anderson MH, Statters DJ, Malik M, Camm AJ. Effects of passive tilt and submaximal exercise on spectral heart rate variability in ventricular fibrillation patients without significant structural heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 285-290.
27. Fei L, Keeling PJ, Gill JS, Bashir Y, Statters DJ, Poloniecki J et al. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 322-328.
28. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 72A-84A.