

**I CURSO VIRTUAL AVANZADO DE
ELECTROCARDIOGRAMA Y VECTOCARDIOGRAMA
NORMAL
Y PATOLÓGICO EN INTERNET
PROF. MAURICIO ROSENBAUM**

**CLASE 33: VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA
Y VALOR DE SU MEDICIÓN**

Prof. Dr. ANDRÉS RICARDO PÉREZ RIERA

**Jefe del Sector de Electrovectorcardiografía
Facultad de Medicina de la Fundación ABC
Santo André – San Pablo - Brasil**

Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (VFC) y valor de su medición

Otras denominaciones: en nuestra lengua **VFC**. En inglés **HRV** (Heart Rate Variability) o **HPV** (Heart Period Variability).

La frecuencia cardíaca depende de la propiedad automática, autodescarga, ritmicidad o despolarización diastólica de las células P o nodales, localizadas en el nodo sinusal.

Este automatismo determinante de la frecuencia cardíaca depende de factores intrínsecos del propio nodo, además del tono autonómico resultante del equilibrio autonómico parasimpático, vagal/simpático, a su vez dependiente de factores fisiológicos, farmacológicos y patológicos.

Modificaciones periódicas y no periódicas de la frecuencia cardíaca, definidas como **VFC**, son normales y esperadas en individuos sanos.

El estímulo vagal ocasiona bradicardia, modulación **rápida** y de corta duración, y controla las respuestas veloces, originando oscilaciones de frecuencia cardíaca de **ciclos cortos** y aumenta la **VFC**.

Un ejemplo típico lo constituye la arritmia sinusal fásica o respiratorio caracterizada por oscilaciones normales por hipertono vagal, más frecuentes en niños y jóvenes, de automatismo sinusal relacionadas con las fases respiratorias, siendo los períodos más lentos (mayor tono vagal), que coinciden con el fin de la expiración y los más rápidos con el fin de la inspiración. Para considerarla presente, es necesaria una variación de P-P o de R-R igual o mayor a 120 ms o más del 10% de variación. Algunos casos se deben a marcapasos mutable en el propio nodo sinusal y otros por descarga irregular de un único marcapasos dentro del nodo.

La disminución del tono vagal aumenta el riesgo de muerte súbita en forma independiente de otros factores de riesgo.¹

El tono simpático, cuando estimulado, ocasiona taquicardia y modula en forma **lenta** la actividad vasomotora y la frecuencia cardíaca, demorando algunos segundos para manifestarse, y originando oscilaciones de **ciclos prolongados**.

El hipertono simpático aumenta la frecuencia cardíaca y disminuye la **VFC**.

Aplicaciones clínicas de la VFC

La cuantificación de los parámetros de medición de la **VFC** puede ser de utilidad en las siguientes circunstancias clínicas:

1) Evaluación de riesgo post-infarto

La **VFC** se considera un parámetro importante en la estratificación de riesgo de muerte súbita luego de infarto de miocardio.²

El aumento del tono simpático, común en esta fase, disminuye la **VFC** aumentando el riesgo de muerte súbita por inestabilidad eléctrica.

En pacientes post-infarto agudo, se observa en la fase REM o fase paradójica del sueño (fase onírica), menor VFC en virtud de liberación adrenérgica por estímulo central a partir de núcleos localizados en la protuberancia anular del tronco cerebral (núcleos ventricularis pontis caudalis), que vía estímulo adrenérgico aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

En la fase aguda de infarto de miocardio, el sueño profundo con predominio parasimpático (slow wave sleep) es más corto y con menor **VFC** que en las personas normales.³

En un estudio multicéntrico con un universo de 808 pacientes post-infarto agudo, en quien se realizó Holter de 24 hs entre el octavo y decimocuarto día luego del evento, se determinó que aquellos pacientes con **VFC** menor a 50 ms, tenían riesgo relativo 5,3 veces mayor que aquellos con **VFC** sobre 100 ms en un seguimiento de 31 meses.⁴

En un estudio de pacientes post-infarto agudo, donde se tuvieron en cuenta otros cinco parámetros que predicen riesgo:

- edad;
- clase funcional;
- rales de las bases pulmonares en la fase aguda;
- fracción de eyección;
- y arritmias ventriculares en Holter de 24 hs,

se observó mayor mortalidad arrítmica en aquellos con menor VFC y vice-versa, lo que los autores adjudicaron a aumento del tono simpático y disminución del tono vagal.⁵

El fundamento del uso de β -bloqueantes como terapia a largo plazo en sobrevivientes de fase aguda de infarto de miocardio, es por la reducción del riesgo de reinfarcto como

consecuencia de la acción antifibrilatoria y antiisquémica, disminuyendo la muerte súbita disrrítmica, y por aumentar el umbral fibrilatorio ventricular en presencia de isquemia.⁶

En estudios de prevención secundaria se ha demostrado que si la droga se inicia en las primeras semanas de infarto agudo, se produce reducción de mortalidad.⁷

Se postulan siete posibles mecanismos para este efecto benéfico:

- a) disminución de demanda de O₂;
- b) redistribución de flujo en el subendocardio y áreas isquémicas;
- c) aumento del tiempo de perfusión coronaria por la bradicardia;
- d) reducción de concentración de ácidos grasos libres en el plasma;
- e) acción antifibrilatoria;
- f) freno de hipopotasemia adrenérgico dependiente: el aumento de adrenalina circulante existente en la fase aguda de infarto de miocardio puede generar hipopotasemia y el β -bloqueante bloquea el efecto hipopotasémico dependiente de la hormona.⁸ Este bloqueo es β_2 .
- g) aumento de la **VFC** por bloqueo simpático.

2) Evaluación de riesgo en pacientes con disfunción ventricular

Los pacientes con disfunción ventricular de cualquier etiología suelen presentar tono simpático aumentado crónico, incremento de catecolaminas y renina circulantes, menor actividad parasimpática e hiposensibilidad del reflejo barorreceptor.⁹ En consecuencia se observa entre ellos mayor tasa de mortalidad y menor **VFC**, un hecho demostrado por los dos métodos lineales de análisis de **VFC**: de dominio del tiempo y de dominio de la frecuencia.¹⁰

En los pacientes con caída de desempeño ventricular de origen no isquémico, parece que la disminución de la **VFC** es solamente otro factor entre diversos condicionantes de arritmias potencialmente fatales.

3) Detección precoz de neuropatía diabética: el análisis de la **VFC** permite la detección precoz de la neuropatía diabética en la fase preclínica. El diagnóstico precoz es de suma importancia puesto que una vez instalada, el índice de mortalidad en 5

años es del 50%. Cuando la neuropatía compromete el corazón, se denomina *disfunción autonómica cardíaca*.¹¹

La sensibilidad del método realizado mediante Holter/24 hs supera al de la prueba de caída de TA en respuesta a posición ortostática, respuesta de la frecuencia cardíaca a respiración profunda y maniobra de Valsalva.¹²

Relación de las principales pruebas clínicas de detección de la disfunción autonómica cardíaca diabetogénica

	Normal	<i>disfunción autonómica cardíaca diabetogénica</i>
Relación entre el intervalo RR más prolongado y el más corto durante maniobra de Valsalva:	>1,21	1,10 o menor.
Respuesta de la frecuencia cardíaca a posición ortostática (relación 30:15)	>1,04	<1,00
Respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda (FC máxima menos la mínima)	>15 lpm.	<10 lpm
Caída del valor de la presión arterial sistólica en respuesta a la posición ortostática dentro del primer minuto luego de haberse puesto en pie:	< 10 mmHg	>30 mmHg.

Otros elementos citados en la literatura indicadores de *disfunción autonómica cardíaca* son:

- 1) frecuencia cardíaca luego de 15 minutos de reposo sobre 100 lpm (similar a corazón trasplantado);
- 2) disminución de la **VFC**: frecuencia cardíaca fija.

El método más empleado utiliza el análisis de dominio de la frecuencia en la evaluación espectral corta.

3) Detección de signos de reinervación en el corazón trasplantado (trasplante cardíaco ortotópico):

El corazón trasplantado permanece denervado y pierde el control autonómico, en consecuencia la arritmia sinusal respiratoria y el reflejo carótido están ausentes.

Frecuencia cardíaca: el corazón trasplantado (del donante) en reposo presenta frecuencia cardíaca generalmente más elevada, como consecuencia de ausencia de tono vagal siendo sensible sólo a norepinefrina circulante¹³ que en general se encuentra significativamente más elevada¹⁴ y dependiente de la frecuencia intrínseca del propio nodo.

Esta mayor frecuencia cardíaca en reposo puede ser de hasta 26 lpm en comparación con controles pareados por edad, sexo, peso y altura.¹⁵

El 50% de los pacientes trasplantados muestran disfunción del nodo sinusal del donante en las tres primeras semanas que siguen al trasplante.¹⁶

La denervación del corazón trasplantado condiciona un aumento en la densidad de los receptores β -adrenérgicos¹⁷ lo que hace que exista incluso una mayor respuesta a la norepinefrina circulante.

La mayor densidad de los receptores β -adrenérgicos asociada con aumento del nivel de catecolaminas circulantes y con mayor efecto cronotrópico intrínseco del nodo sinusal por el retorno venoso, justifican la mayor frecuencia cardíaca ante esfuerzo en hasta el 50% del submáximo.

En el esfuerzo máximo, la frecuencia cardíaca en trasplantados es $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{5}$ menor por ausencia de inervación sinusal simpática, hecho que se prolonga de dos a seis años.¹⁸

Ritmo: fibrilación o aleteo auricular pueden encontrarse tanto en el corazón del receptor como en el donante.¹⁹

Onda P: cuando ambos corazones (el remanente del receptor y el del donante) están en ritmo sinusal se observan dos conjuntos de ondas P disociados:

- A) onda P remanente del receptor, conocida como P's, que en más del 85% de los casos no es identificable por su voltaje o porque existía fibrilación auricular antes del trasplante. En ella se conservó el nodo sinusal. Esta pequeña onda no es seguida por despolarización ventricular y se encuentra disociada de la:

B) Onda P del donante, de voltaje y duración mayor y configuración semejante a la normal, seguida por QRS.

Estudios indican que el nodo sinusal del donante a largo plazo puede recuperar su función, y en más del 20% de los casos se recupera el tiempo de conducción sinoauricular.²⁰

Estudios recientes indican que la presencia de VFC mayor debe considerarse un signo de reinervación del corazón trasplantado. En algunos, se verificó reinervación sólo simpática²¹ y en otros, parasimpática; la última en el área del nodo sinusal.²²

La reaparición del patrón circadiano de la frecuencia cardíaca se debe a reinervación parcial, así como a precordialgia que debe interpretarse, si es verdaderamente cardiogénica, como evidencia de reinervación sensorial.²³

Una respuesta cronotrópica adecuada a ejercicio luego de seis meses de trasplante, puede indicar reinervación simpática eferente.²⁴

Esta reinervación de corazón trasplantado determina mayor **VFC** durante la fase de ejercicio.²⁵

A partir de las modificaciones observadas en la **VFC** de corazones trasplantados, donde se descartó el componente respiratorio, se supone que el mecanismo de reinervación es la causa.²⁶

El parámetro **VFC**, asociado a otros, puede ser determinante de las características del paciente candidato a trasplante ortóptico: clase funcional IV refractaria; FEy < 20%; (0,20) determinada por ventriculografía isotópica; VS < 40 ml; consumo máximo de O₂ (pico) durante el ejercicio aeróbico < 13 ml/kg/min; Pd₂ de VI > 27 mmHg; diámetro diastólico del VI > 75 mm; porcentaje de acortamiento de fibra miocárdica <13%; índice cardíaco <2,5 l/min/m²; presión capilar pulmonar > 15 mmHg y **VFC** (**Variabilidad de Frecuencia Cardíaca**) medida por **SDNN** menor a 100 ms.

Condiciones clínicas que impiden la medición de la **VFC**

(Modificado de **Gruppi, C. J. Tese. Variabilidade da Frecuencia Cardíaca.**²⁷)

- 1) fibrilación auricular;
- 2) aleteo auricular;

- 3) disfunción del nodo sinusal;
- 4) trastornos de conducción AV;
- 5) marcapasos artificial.

En pacientes que presentan extrasístoles, parasistolia, etc., deberán ser excluidos los RR que se originen por eventos ectópicos. Sólo no se incluirán el período de acoplamiento y la pausa post-extrasistólica. Solamente los intervalos RR originados por ritmo sinusal deberán ser considerados (llamados también normales o NN). ¡Ningún ciclo sinusal deberá ser excluido!²⁸

Métodos de evaluación de la VFC

1) Métodos lineales:

Existen dos métodos lineales de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (**VFC**):

- a) análisis de dominio del tiempo o no espectral
- b) análisis de dominio de la frecuencia.

a) Análisis de dominio del tiempo o no espectral.

a1) Análisis de índices estadísticos:

Son índices basados en la medición de cada intervalo **RR** de latidos sinusales sucesivos, por intervalo de tiempo determinado excluyendo ectopias y artefactos, obteniendo la media y el desvío patrón, y por medio de cálculos matemáticos se desdoblan en índices estadísticos.

Éstos índices son el resultado del análisis de la **VFC** en el dominio del tiempo que a su vez puede ser:

I) Índices basados en la medida de los intervalos **RR individualmente**

Representan la variabilidad global y reflejan actividad vagal y simpática.

Los parámetros empleados son: **SDNN**, **SDANN**, **SDNN index** y **RRMED**.²⁹

SDNN: desvío patrón de la media de todos los intervalos **RR** normales en grabación habitual de 24 hs. Se expresan en ms. En términos simples, desvío patrón es una manera de representar la dispersión de los valores alrededor de la media.

Valores normales de **SDNN**: 141 ms +/- 39 ms (riesgo de muerte súbita < 50).

Valores de **SDNN** menores a **100 ms** y máximo de consumo de O₂ menor a 14 ml/kg/min, revelan un pronóstico pobre en pacientes con disfunción ventricular, coronaria o por miocardiopatía dilatada, comportándose como predictor independiente de muerte: índice de mortalidad anual de 37%.³⁰

Los pacientes dentro de las 24 hs post-infarto con valor de **SDNN** inferior a 50 a 70 ms, presentan riesgo elevado de muerte súbita, especialmente en asociación con otros factores, puesto que la disminución de la **VFC** traduce la pérdida de protección autonómica contra arritmias ventriculares potencialmente letales.

SDANN: desvío patrón de las medias de los intervalos **RR** normales cada 5 minutos en grabación de 24 hs. Se expresa en ms. Por tratarse de desvío patrón de un valor medio obtenido a partir de otras medias, su valor siempre es menor a **SDNN** en períodos prolongados de monitoreo.

Valor normal: 127 ms +/- 35 (riesgo de muerte súbita <40).

SDNN index o **SDNNi:** media de los desvíos patrón de los intervalos **RR** normales cada 5 minutos. Se expresa en ms. Su valor generalmente es inferior a **SDNN** y **SDANN**.

Valor normal: 54 ms +/- 15 (riesgo de muerte súbita <20).

RRMED: media de todos los intervalos **RR**. Se expresa en ms.

II) Índices basados en la comparación entre dos intervalos **RR** adyacentes

Estos índices reflejan una respuesta rápida y corta, o sea tono vagal o parasimpático.

Ellos son: **pNN50** y **rMSSD**.

pNN50: definido como el porcentaje de intervalos **RR** adyacentes, con diferencia de duración superior a 50 ms, computados en grabación de 24 hs. Se expresa en %. Por ej. 10% indica que de diez intervalos **RR** medidos, sólo 1 presenta diferencia de duración superior a 50 ms.

Valor normal: 9% (riesgo de muerte súbita < 0.75).

rMSSD: raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias entre intervalos **RR** normales adyacentes en grabación de 24 hs (Root-mean-square successive difference). Se expresa en ms.

Valor normal: 27% +- 12 (riesgo de muerte súbita < 0.15).

III) Índice basado en la comparación entre los intervalos **RR** de noche y de día

Diferencia noche/día: se define como la diferencia entre la media de todos los intervalos **RR** normales a la noche, desde las 24:00 hs hasta 5 AM, y los intervalos **RR** durante el día entre las 7 AM y las 21:30 hs.

a2) Análisis de índices geométricos:

- Índice triangular.
- Plotaje de Lorenz.

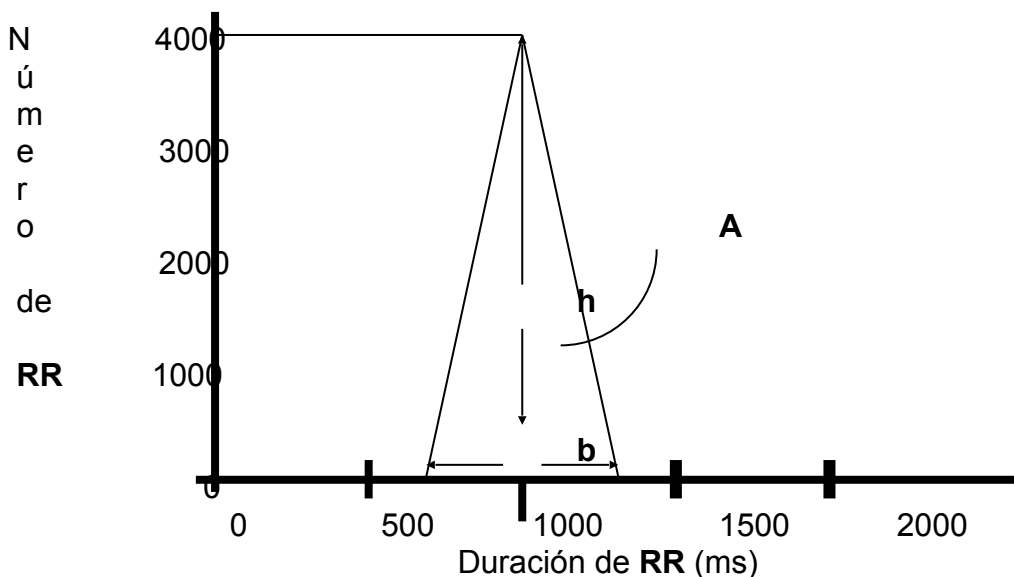
El índice triangular es el índice geométrico más utilizado, pero aun así, son pocos los sistemas Holter que poseen el software para su análisis. Se emplea el sistema de coordenadas cartesianas, donde se coloca en el eje horizontal la duración de **RR** (ms) en general, con una frecuencia de muestreo de 128 Hz, equivalente a una diferencia de aproximadamente 8 ms (1/128) y en el vertical el número de intervalos **RR**, indicando la frecuencia con que cada uno de ellos ocurre. La unión de los puntos de las columnas del histograma forma una figura triangular, siendo la anchura de la base del triángulo la expresión de las variabilidades de los intervalos **RR**.

El cálculo de la **VFC** se realiza teniendo en cuenta:

- 1) altura del triángulo (**h**): corresponde al número total de los intervalos **RR** con frecuencia modal, es decir, aquella que aparece mayor cantidad de veces. Corresponde a la altura del triángulo.
- 2) Área del mismo (**A**) que corresponde a la totalidad de los intervalos **RR** que fueron necesarios para construir el triángulo.
- 3) La anchura de la base del triángulo (**b**) expresa la variabilidad de los intervalos **RR**.

El índice triangular²⁹ (corresponde a la base del triángulo) para determinar la **VFC**, se obtiene dividiendo la cantidad total de intervalos **RR** (**área**) por el número de intervalos **RR** con frecuencia modal (**A/h**) que corresponde a la altura del triángulo.

Figura A



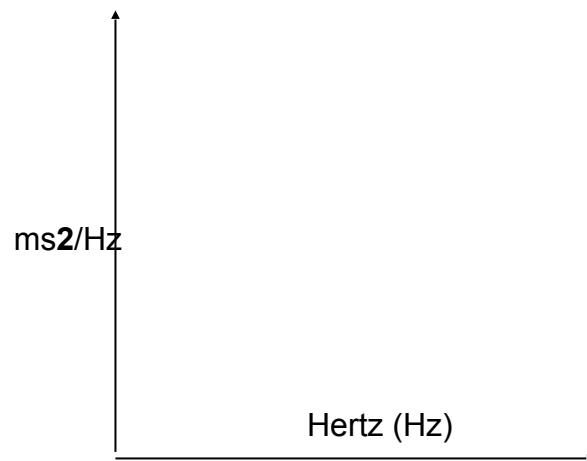
En estudios realizados con el índice triangular en la fase aguda de infarto, valores menores a 20-15 unidades (7,8 ms) son particularmente de alto riesgo.

b) Análisis de dominio de la frecuencia o espectrales:

Otra forma de evaluar la **VFC** es el análisis del dominio de la frecuencia. El análisis espectral permite la identificación y separación de grupos de ondas, construyendo un gráfico, donde las frecuencias de ondas semejantes se agrupan en un sistema de

ordenadas cartesianas: en el eje horizontal están representadas las diferentes bandas de frecuencia, expresadas en Hertz (Hz) y en el vertical la amplitud de la curva, como densidad de potencia espectral, en ms^2/Hz . Figura B.

Figura B

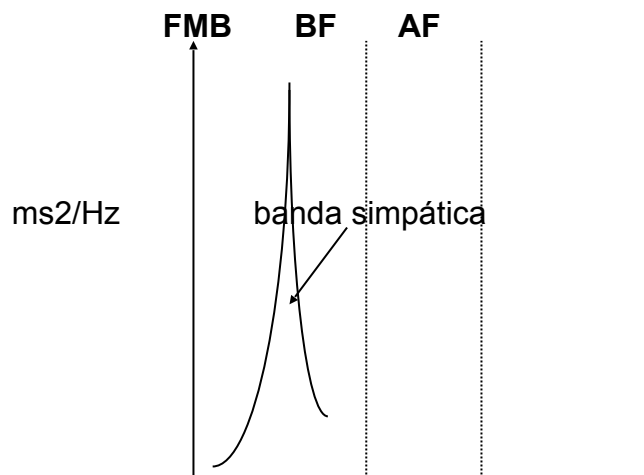


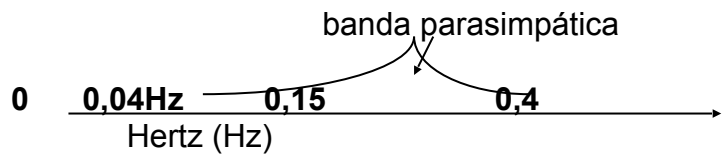
Diversos estudios mostraron asociación de bandas de frecuencia con informaciones fisiológicas específicas.

Así podemos tener:³¹

- 1) predominio simpático: **Frecuencias Muy Bajas (FMB del inglés VLF: very low frequency)** entre 0 y 0,04 Hz. Figura 1.
- 2) predominio parasimpático. **Alta Frecuencia (AF o HF)** entre 0,15 a 0,4 Hz. Relacionada con la frecuencia respiratoria y actividad vagal: Figura 2.
- 3) equilibrio. **Baja Frecuencia (BF o LF: low frequency)** entre 0,40-0,15 Hz. Equilibrio de ambos: simpático y vago. Figura 3.

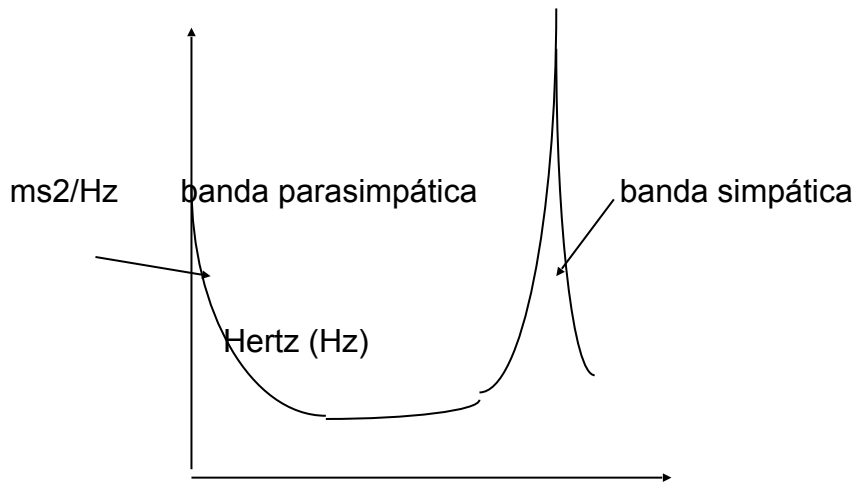
Figura 1





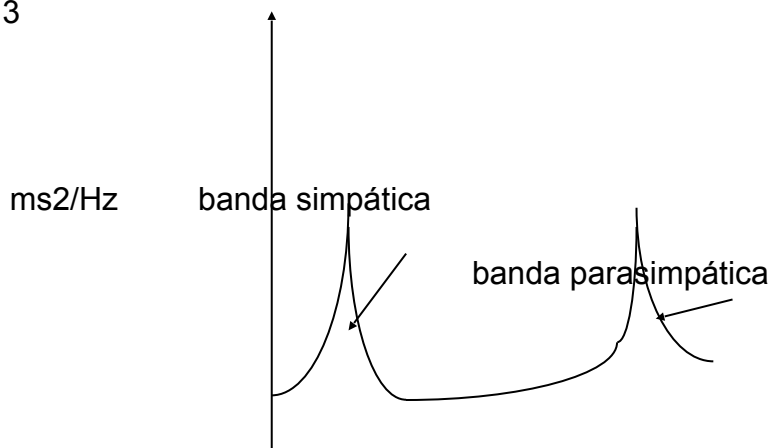
En la Figura 1 observamos predominio significativo de la banda simpática **FMB** con índice LF/HF muy elevado. Mayor a 1.

Figura 2



Observamos predominio de la banda parasimpática con índice LF/HF (baja frecuencia/ alta frecuencia) menor a 1.

Figura 3



Hertz (Hz)



Observamos equilibrio de las bandas simpática y parasimpática con índice LF/HF cerca de 1.

En la detección precoz de la neuropatía diabética usamos este método espectral, siendo la reducción global de la intensidad de todas las bandas la característica típica. Extremadamente disminuida en la neuropatía avanzada;³² fracaso de aumento de baja frecuencia (LF) al ponerse en pie, traduciendo depresión de la sensibilidad del barorreceptor y discreto desvío a la izquierda en bajas frecuencias (LF).

Se observa en el estudio espectral **VFC** pobre, frecuencia cardíaca que no responde a barorreceptor, maniobra de Valsalva, compresión del seno carotídeo y tilting,³³ así como aumento del índice de muerte súbita.

a3) Otros:

- Índices de turbulencia.

Análisis de índices geométricos:

- Índice triangular

- Plotaje de Lorenz.

b) Otros:

- Índices de turbulencia.

2) Métodos no lineales: en base a la teoría del caos, muy irregulares; sin embargo no aleatorios. Son complejos y determinados por factores: hemodinámicos, electrofisiológicos, humorales, autonómicos y por el SNC.³⁴

Los más empleados son:

- Dimensión fractal: correlación de dimensión D_2 .
- Entropía de Kolmogorov.
- Exponentes de Lyapunov.

- "Plots" Poincaré: son mapas de pequeñas manchas de pares o secuencias sucesivas de intervalos **RR** en grabaciones de 24 hs, expresadas en gráficos de ordenadas cartesianas, que permiten una clasificación más fácil en categorías según el aspecto de las manchas: en torpedo, cigarro, mariposa, etc. Lamentablemente tales categorías son muy subjetivas y precisan pruebas prospectivas doble ciego.³⁵ En este método, los artefactos son muy visibles.
- **Turbulencia de la frecuencia cardíaca.**

Constituye un nuevo método que analiza la VFC luego de extrasístole ventricular, en base al fundamento de arritmia sinusal ventriculofásica, que es una forma no fásica de arritmia sinusal observada principalmente en casos de bloqueo AV completo (35%), en la que los ciclos auriculares **P-P**, que a veces incluyen un complejo QRS, son más cortos que aquellos que no lo incluyen (efecto cronotrópico positivo).

El mecanismo responsable parece ser mecánico-hemodinámico (36).

Incluso existiendo disociación AV total, la sístole ventricular distiende las aurículas y el nodo sinusal, ocasionando en forma mecánica despolarización diastólica anticipada. Bellet S., sugiere que la descarga precoz sería influenciada por el llenado ventricular (37). Finalmente se ha postulado que el aumento del flujo sanguíneo en el nodo sinusal mediado por la contracción ventricular sería responsable del fenómeno.

El levantamiento del revestimiento auricular por la contracción ventricular estimula el reflejo de Bainbridge, que a su vez produce mayor inhibición vagal y posterior aceleración de la descarga sinusal.

Circunstancias clínicas donde se puede observar el fenómeno

- 1) bloqueo AV completo.
- 2) bloqueo AV de segundo grado
- 3) extrasístoles ventriculares**
- 4) taquicardia auricular paroxística
- 5) aleteo auricular con respuesta AV variable
- 6) ritmo de la unión con disociación AV.

Turbulencia de la Frecuencia Cardíaca (TBC) Schmidt, Lancet 1999;353:1390-96.

Es una respuesta bifásica fisiológica del nodo sinusal luego de ocurrencia de extrasístole ventricular (EV) aislada. Esta respuesta se traduce normalmente por aceleración inicial de la FC (RR más cercanos) en los dos primeros latidos, seguida de desaceleración (RR más alejados) que alcanza su valor máximo alrededor del décimo latido post-extrasístole con retorno al estado basal luego de 15 a 20 latidos. Los pacientes que sufrieron IAM y que conservan esta respuesta bifásica presentan un buen pronóstico, y por el contrario aquellos que pierden la aceleración inicial y con desaceleración poco evidente, presentan una mayor oportunidad de muerte súbita por arritmia ventricular.

La cuantificación de la TBC puede realizarse mediante dos parámetros numéricos³⁸:

- 1) TO: inicio de la turbulencia (del inglés "turbulence onset" o TO)
- 2) TS: inclinación de la turbulencia (del inglés "turbulence slope" o TS)

Ambas requieren análisis computarizado que tenga en cuenta valores medios de varias determinaciones individuales, calculados por medio de análisis de regresión lineal.

1) **TO**: inicio de la turbulencia: es igual a la diferencia en valores porcentuales, entre la FC inmediatamente posterior (media de los dos primeros latidos, expresada en ms) y la FC inmediatamente antes de la EV (media de los dos últimos latidos).

$$\text{TO} = \frac{(\text{RR}_2 + \text{RR}_1) - (\text{RR}_2 + \text{RR}_1)}{(\text{RR}_2 + \text{RR}_1)} \times 100$$

RR2 y RR1 son los dos primeros intervalos RR normales luego de EV; y RR2 y RR1, los dos primeros intervalos RR normales que preceden a la misma.

Se denomina **valor negativo de TO**, cuando existe aceleración de la FC inicial, y **valor positivo de TO** cuando no existe esa aceleración inicial post EV.

Valores de TO inferiores a 0% son de mal pronóstico: **valor positivo de TO**.

2) **TS**: inclinación de la turbulencia (del inglés turbulence slope o TS): corresponde a la inclinación más abrupta de las líneas de regresión lineal para cada conjunto de cinco intervalos RR sucesivos dentro de los 20 primeros latidos sinusales luego de EV. Su valor se expresa en **ms por intervalo RR**. Valores inferiores a **2,5 ms/intervalo RR**

identifica pacientes con mayor riesgo de MS en pacientes post-AMI, inclusive con mayor valor predictivo en relación con otros marcadores tradicionales.

Factores que modifican la VFC

A) Aumentan la **VFC**.

- durante la noche, en las etapas profundas del sueño y siendo mayor durante las primeras horas de la mañana.
- individuos condicionados físicamente por predominio vagal.³⁹
- escopolamina transdérmica.
- bromuro de piridostigmina (**Mestinon Roche**): anticolinesterásico reversible, bloqueante de hidrólisis de colinesterasa, que posee un efecto proparasimpático por aumentar el contenido de acetilcolina en la sinapsis parasimpática.⁴⁰
- β -bloqueantes
- inhibidores de la enzima de conversión (IECA) en pacientes en ICC.⁴¹

B) Disminuyen la **VFC**.

- ancianos
- en la fase REM del sueño
- ansiedad
- emoción
- atención permanente⁴²
- trastorno de pánico
- luego de infarto agudo
- a veces en prolapso de la válvula mitral
- precozmente en polineuropatía diabética
- en el corazón trasplantado
- en la anorexia nerviosa
- flecainida
- propafenona
- morizicina
- antagonistas de calcio: disminuyen la arritmia sinusal fásica o respiratoria.

Conclusiones:

La medición de la **VFC** en el momento posee las siguientes aplicaciones clínicas:

- 1) estratificación de riesgo de muerte súbita luego de infarto de miocardio;
- 2) estratificación de riesgo en la insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier etiología;
- 3) en el diagnóstico precoz de neuropatía diabética;
- 4) posible valor en el monitoreo de reinervación, tanto simpático como parasimpático, en el corazón con trasplante ortóptico.
- 5) posible valor en la evaluación del éxito obtenido en la operación de Batista o ventriculectomía parcial reductora⁴³
- 6) propuesta como útil en la anorexia nerviosa, al correlacionar el grado de disminución de la **VFC** con la severidad de la enfermedad.

En una cantidad reducida de pacientes (41) separados en dos grupos:

Grupo I: 19 pacientes portadores de coronariopatías que presentaron fibrilación ventricular en Holter de 24 hs.

Grupo II (control): 19 pacientes portadores de coronariopatías que no presentaron fibrilación ventricular en Holter de 24 hs y sólo taquicardia ventricular no sostenida (TV-NS); ambos grupos tenían edades y fracción de eyección comparables. No se encontraron diferencias en la **VFC**.⁴⁴

Referencias

1. Algra A., Tijssen, JGP., Roelandt JR. et. al.: Heart rate variability from 24-hours electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*.1993, 88:180.
2. Casolo GC., Stroder P., Signorini C. et. al.: Heart rate variability during de acute fase of myocardial infarction. *Circulation*.1992, 85:2073-79.
3. Vanoli E., Adamson PV., Ba-Lin. et. al: Heart rate variability during specific sleep stages. A comparasion of healthy subjects with patients after myocardial infarction. 1995, *Circulation*, 91:1918-1922.
4. Kleiger RE., Miller JP., Bigger JT. et. al.: Decreaset heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*.1987, 59:256.

5. Bigger JT., Fleiss JL., Steinman RC. et al.: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*.1992, 85:164.
6. Anderson JL., Rodier HE., Green LS.: Comparative effects of beta adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Cardiol*.1983, 51:1196-1202.
7. Frishman WH., and Lazar EJ.: Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: a new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *Am. J. Cardiol*.1990, 66:66G-70G.
8. Brown MJ., Brown DC. and Murphy MB.: Hypokalemia from beta α_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. *N. Engl. J. Med*.1983, 309:1414-1419.
9. Eckberg DL., Drabinsky M., Braunwald E.: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med*.1971, 285:877-883.
10. Casolo GC., Stroder P., Sulla A. et. al.: Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Eur. Heart J*.1995, 16:360-367.
11. Roy TM., Peterson HR., Snider HL. et. al.: Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am. J. Med*.1989, 87:382.
12. Van den Akker TJ., Koelman ASM., Hogenhuis LAH., Rompelman G.: Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy. *Automedica*.1983, 4:201-208.
13. Alexopoulos D., Yusuf S., Bostock J. et. al.: The 24-hours heart rate behavior in long term survivors of cardiac transplantation. *Am J. Cardiol*. 1988; 61:880.
14. Braith RW., Wood CE., Limacher MC. et. al.: Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients. *Circulation*.1992, 86:1453-63.
15. Salles AF., Oliveira Filho JA., Barros Neto TL. et. al.: Respostas cardiorrespiratórias durante o exercício em transplante cardíaco. Análise ergoespirométrica comparativa com indivíduos normais. *Arq. Bras. Cardiol*.1998, 70:15-18.
16. Mackintosh AF., Carmichael DJ., Wren C. et. al.: Sinus node function in first three weeks after cardiac transplantation. *Br. Heart J*.1982, 48:584.
17. Naurie KG., Bristow MR., and Reitz BA.: Increased beta adrenergic receptor density in an experimental model of cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*.1983, 86:195.
18. Kao AC., Trigt PV., Shaeffer-McCall GS. et. al.: Allograft diastolic dysfunction and chronotropic incompetence limit cardiac output response to exercise two to six years after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*.1995, 14:11-22.
19. Stinson EB, Dong E, Bieber CP, et. al.: Observations on the behaviors of recipient atrial after cardiac transplantation in man. *Am. J. Cardiol*.1972, 30:615.
20. Bexton RS., Nathan AW., Hellestrand KJ. et. al.: Sino-atrial function after cardiac transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol*.1984, 3:712.
21. Halpert I., Glodberg AD., Levine AB. et. al.: Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol*.1996, 77:180-183.

22. Koskinen P., Virolainen J., Koskinen PK. et. al.: Evolution of heart rate variability in cardiac transplant recipients: A clinical study. Intern Med.1996; 239:443-449.
23. Stark RP, McGinn AL.: Chest pain in cardiac-transplant recipients: evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. N. Eng. J. Med.1991, 324:1791.
24. Scott CD, Dark JH, McComb JN, et. al.: Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. Am J Cardiol.1995; 76:1292-6.
25. Radaelli A, Valle F, Falcone C, et. al.: Determinant of heart rate variability in heart transplanted subjects during physical exercise. Eur Heart J 1996; J. 17: 462-471.
26. Bernardi L., Valle F., Leuzzi S. et. al.: Non-respiratory components of heart rate variability in heart transplant recipients: Evidence of autonomic reinnervation?. Clin. sci.1994; 86: 537-45.
27. Gruppi CJ.: Tese. Variabilidade da Frequencia Cardíaca. Diagnósticos em Cardiologia. Cardios. Internet. <http://www.com.br/jornal-01/tese.htm>. Jul/2000.
28. Task Force of the European Society of Cardiology and the North America Society of Pacing and Electrophysiology: heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93:1043-1065.
29. Rassi Jr A. Estudo de Caso. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca - parte 1. Diagnósticos em Cardiologia. Cardios. Mai/Jun 2000-nº8 Internet. <http://www.com.br/jornal-08/tese.htm>.
30. Rassi, Jr. A. Estudo de Caso. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca - parte 3. Diagnósticos em Cardiologia. Cardios. Nov/Dez 2000-nº11 Internet. <http://www.com.br/jornal-11/tese.htm>.
31. Ponikowski P., Anker SD., Chua TP. et. al.: Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol.1997, 79:1645-1650.
32. Pomeranz M., Macaulay, RJB., Caudill MA. et. al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am. J. Physiol.1985, 248: H151-H153.
33. Bianchi A., Bomtempo B., Cerutti S. et. al.: Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. Med. Biol. Eng. Comput.1990, 28:205-211.
34. Weise F., Heydenreich F., Gehrig W., and Runge U.: Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load – a spectral approach, Klin. Wochenschr.1990, 68:26.
35. Malik M.: Heart Rate Variability, p: 753-762 Chapter 89, in Zipes, D. P. & Jalife, J. Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside Third Edition. W. B. Saunders Company, 2000.
36. Hnatkova K., Copie X., Staunton A., Malik M.: Numeric processing of Lorenz plot of R-R intervals from long-term ECGs. Comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. J. Electrocardiol.1995, 28(Suppl):74-89.
37. Schamroth. L.: Trastornos del ritmo cardíaco. Editorial JIMS Barcelona. Primeira edición española, 1978
38. Bellet, S.: Essential of cardiac arrhythmias. Diagnosis and management. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1972

39. Rassi Jr A: Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca – parte 5 Turbulência de Frequência Cardíaca: novo parâmetro da variabilidade da frequência cardíaca Internet. <http://www.cardios.com.br/jornal-01/estudo.htm>. Nov/dez-2001.
40. Molgaard H., Sorensen KE., Bjerregaard P.: Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991, 68:777.
41. Rodrigues Teixeira de Castro R., Serra SM., Lucas da Nóbrega AC.: Redução da Dispersão do Intervalo QTc. Potencial mecanismo de Proteção Cardíaca do Brometo de Piridostigmina. *Arq Bras Cardiol.* 2000, 75: (nº 3), 205-209.
42. Zhang YH., Song YC., Zhu J. et. al.: Effect of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am J. Cardiol.* 1995, 76:1045-1048.
43. Porges SW. Spontaneous oscillations in heart rate; potential index of stress. In Moberg, G. P. ed. *Animal Stress*. Bethesda, Maryland: American Physiological Society. 1985, 97-111.
44. Salvatori R.: Diagnósticos em Cardiologia. *Cardios. Estudo de caso. Variabilidade da FC na Ventriculectomia Parcial Redutora*. Internet. <http://www.cardios.com.br/jornal-01/estudo.htm>. 07/09/2000.
45. Vybiral T., Glaeser DH., Goldberger AL. et. al.: Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recording fails to predict imminent ventricular fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22:557.

2000

Lanza GA, Bendini MG, Intini A, De Martino G, Galeazzi M, Guido V, Sestito A. Prognostic role of heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2000 Jan;1(1):56-63.

Erratum in: *Ital Heart J* 2000 Mar;1(3):237

Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy.

BACKGROUND: The aim of this study was to investigate whether heart rate variability may predict the outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **METHODS:** Time-domain and frequency-domain heart rate variability was analyzed on 24-hour Holter recordings of 56 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (70% males, mean age 49 +/- 16 years; left ventricular ejection fraction 28 +/- 6%). **RESULTS:** There were 8 cardiac deaths (14.3%) and 11 arrhythmic events (19.6%, either sudden death or sustained ventricular tachycardia) at a follow-up of 18.5 months (range 3-50 months). Furthermore, 6 patients were included in the list for cardiac transplantation, leading to a

prevalence of total cardiac events of 37.5 % (21 patients). All time-domain and most frequency-domain heart rate variability parameters did not show any significant relationship with the end points. However, **a low frequency to high frequency (LF/HF) ratio < 1.2 was associated with cardiac death (relative risk-RR 6.8, p < 0.03)**, arrhythmic events (RR 11.0, p < 0.004), and total cardiac events (RR 4.8, p < 0.002). On the multivariate Cox analysis, no variable showed an independent association with cardiac death, but **an LF/HF ratio < 1.2 was the only variable independently predictive of arrhythmic events (RR 8.2, p < 0.02), and the most powerful predictor of total cardiac events (RR 3.8, p < 0.009)**. CONCLUSIONS: Our data show that, in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, a low LF/HF ratio, as assessed on 24-hour Holter recordings, is a powerful predictor of cardiac events.

PMID: 10868925 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabuau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur Heart J 2000 Mar;21(6):475-482

Comment in: [Eur Heart J. 2000 Dec;21\(24\):2081-2.](#)
[Eur Heart J. 2000 Mar;21\(6\):435-7.](#)

Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France.

AIMS: Identification of patients with chronic heart failure at risk for sudden death remains difficult. We sought to assess the prognostic value for all-cause and sudden death of time and frequency domain measures of heart rate variability in chronic heart failure. METHODS AND RESULTS: We prospectively enrolled 190 patients with chronic heart failure in sinus rhythm, mean age 61+/-12 years, 109 (57.4%) in NYHA class II and 81 (42.6%) in classes III or IV, mean cardiothoracic ratio 57.6+/-6.4% and mean left ventricular ejection fraction 28.2+/-8.8%, 85 (45%) with ischaemic and 105 (55%) with idiopathic dilated cardiomyopathy. Time and frequency domain measures of heart rate variability were obtained from 24 h Holter ECG recordings, spectral measures were averaged for calculation of daytime (1000h-1900h) and night-time (2300h-0600h) values. During follow-up (22+/-18 months), 55 patients died, 21 of them suddenly and two presented with a syncopal spontaneous sustained ventricular tachycardia. In multivariate analysis, independent predictors for all-cause mortality were: **ischaemic heart disease, cardiothoracic ratio > or =60% and standard deviation of all normal RR intervals <67 ms (RR = 2.5, 95% CI 1.5-4.2)**. Independent predictors of sudden

death were: ischaemic heart disease and daytime low frequency power <3.3 In (ms²) (RR = 2.8, 95% CI 1.2-8.6). CONCLUSION: Depressed heart rate variability has independent prognostic value in patients with chronic heart failure; spectral analysis identifies an increased risk for sudden death in these patients. Copyright 2000 The European Society of Cardiology.

PMID: 10681488 [PubMed - indexed for MEDLINE]
2001

Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ, Moller M; DIAMOND Study Group (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide). Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. Am J Cardiol 2001 Jan 15;87(2):178-182.

Division of Cardiology, Oulu University Hospital, Finland. Tmakikia@med.miami.edu

Time-domain measures of heart rate (HR) variability provide prognostic information among patients with congestive heart failure (CHF). The prognostic power of spectral and fractal analytic methods of HR variability has not been studied in the patients with chronic CHF. The aim of this study was to assess whether traditional and fractal analytic methods of HR variability predict mortality among a population of patients with CHF. The standard deviation of RR intervals, HR variability index, frequency-domain indexes, and the short-term fractal scaling exponent of RR intervals were studied from 24-hour Holter recordings in 499 patients with CHF and left ventricular ejection fraction $<$ or $=35\%$. During a mean follow-up of 665 \pm 374 days, 210 deaths (42%) occurred in this population. Conventional and fractal HR variability indexes predicted mortality by univariate analysis. For example, a short-term fractal scaling exponent <0.90 had a risk ratio (RR) of 1.9 (95% confidence interval [CI] 1.4 to 2.5) and the SD of all RR intervals <80 ms had an RR of 1.7 (95% CI 1.2 to 2.1). After adjusting for age, functional class, medication, and left ventricular ejection fraction in the multivariate proportional-hazards analysis, the reduced short-term fractal exponent remained the independent predictor of mortality, RR 1.4 (95% CI 1.0 to 1.9; $p < 0.05$). All HR variability indexes were more significant univariate predictors of mortality in functional class II than in class III or IV. Among patients with moderate heart failure, HR variability measurements provide prognostic information, but all HR variability indexes fail to provide independent prognostic information in patients with the most severe functional impairment.

PMID: 11152835 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2002

Folino AF, Buja G, Bauce B, Thiene G, dalla Volta S, Nava A. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. Pacing Clin Electrophysiol 2002 Sep;25(9):1285-92

Department of Cardiology, University of Padova, Italy. franco.folino@ux1.unipd.it

The identification of subjects with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) at higher risk for sudden death is an unresolved issue. An influence of the autonomic activity on the genesis of ventricular arrhythmias was postulated. Heart rate variability (HRV) analysis provides a useful method to measure autonomic activity, and is a predictor of increased risk of death after myocardial infarction. For these reasons, the aim of the study was to evaluate HRV and its correlations with ventricular arrhythmias, heart function, and prognostic outcome in patients with ARVC. The study included 46 patients with ARVC who were not taking antiarrhythmic medications. The diagnosis was made by ECG, echocardiography, angiography, and endomyocardial biopsy. Exercise stress test and Holter monitoring were obtained in all patients. Time-domain analysis of HRV was expressed as the standard deviation of all normal to normal NN intervals (SDNN) detected during 24-hour Holter monitoring. Thirty healthy subjects represented a control group for HRV analysis. The mean follow-up was 10.8 +/- 1.86 years. **SDNN was reduced in patients with ARVC in comparison with the control group** (151 +/- 36 vs 176 +/- 34, P = 0.00042). Moreover, there was a significant correlation of this index with the age of the patients (r = - 0.59, P < 0.001), with the left (r = 0.44, P = 0.002) and right (r = 0.47, P = 0.001) ventricle ejection fraction, with the right ventricular end diastolic volume (r = - 0.62, P < 0.001), and with the ventricular arrhythmias, detected during the same Holter record used for HRV analysis (patients with isolated ventricular ectopic beats < 1,000/24 hours, 184 +/- 34; patients with isolated ventricular ectopic beats > 1,000/24 hours and/or couplets, 156 +/- 25; patients with repetitive ventricular ectopic beats (> or = 3) and/or ventricular tachycardia, 129 +/- 25; P < 0.001). **During follow-up two patients showed a transient but significant reduction of SDNN and a concomitant increase of the arrhythmic events.** In eight patients an episode of sustained ventricular tachycardia occurred, but the mean SDNN of this subgroup did not differ from the mean value of the remaining patients (152 +/- 15 vs 150 +/- 39; P = NS). Only one subject died after heart transplantation during follow-up (case censored). Time-domain analysis of HRV seems to be a useful method to assess the autonomic influences in ARVC. **A reduction of vagal influences correlates with the extent of the disease. The significant correlation between SDNN and ventricular arrhythmias confirmed the influences of autonomic activity in the modulation of the electrical instability in ARVC patients. However, SDNN was not predictive of spontaneous episodes of sustained ventricular tachycardia.**

PMID: 12380762 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lind L, Andren B. Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance syndrome and heart rate variability in elderly men. Am Heart J 2002 Oct;144(4):666-72

Comment in: [Am Heart J. 2002 Oct;144\(4\):580-2.](#)

Department of Medicine, University Hospital, Uppsala, Sweden. lars.lind@medsci.uu.se

OBJECTIVE: We investigated the associations between heart rate recovery after exercise (as a suggested measure of vagal activity), heart rate variability, and measurements of the insulin resistance syndrome. **MATERIAL AND METHODS:** Seventy men aged 70 years were examined with a symptom-limited bicycle exercise test, a 24-hour heart rate variability test, and different measurements of different components of the insulin resistance syndrome. **RESULTS:** Heart rate recovery after exercise (mean +/- SD 20 +/- 9 beats during the first minute) was related to both the SD of the R-R interval and the low frequency power at the heart rate variability analyses ($r = 0.39$, $P < .002$ for both). Furthermore, heart rate recovery after exercise was related to insulin sensitivity at the hyperinsulinemic euglycemic clamp ($r = 0.28$, $P < .03$), and to high-density lipoprotein cholesterol and exercise capacity, and inversely to obesity and insulin and glucose levels 2 hours after an oral glucose load ($P < .05$ for all). Heart rate recovery after exercise was not related to left ventricular mass measured by means of echocardiography or to the number of ventricular premature complexes at a 24-hour Holter recording. **CONCLUSION:** Heart rate recovery 1 minute after exercise was related to measurements of 24-hour heart rate variability. Furthermore, heart rate recovery after exercise was related to several of the major components of the insulin resistance syndrome, thereby establishing a link between this syndrome and cardiac autonomic nervous activity.

2003

La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. Circulation 2003 Feb 4;107(4):565-570.

Divisione di Cardiologia e Bioingegneria (M.T.L.R., G.D.P., R.M., S.C., O.F., M.F., M.G.,

P.G.R., E.T., F.C.), Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Istituto Scientifico di Montescano, Pavia, Italy.

BACKGROUND: The predictive value of heart rate variability (HRV) in chronic heart failure (CHF) has never been tested in a comprehensive multivariate model using short-term laboratory recordings designed to avoid the confounding effects of respiration and behavioral factors. **Methods and Results-** A multivariate survival model for the identification of sudden (presumably arrhythmic) death was developed with data from 202 consecutive patients referred between 1991 and 1995 with moderate to severe CHF (age 52+/-9 years, left ventricular ejection fraction 24+/-7%, New York Heart Association class 2.3+/-0.7; the derivation sample). Time- and frequency-domain HRV parameters obtained from an 8' recording of ECG at baseline and during controlled breathing (12 to 15 breaths/min) were challenged against clinical and functional parameters. This model was then validated in 242 consecutive patients referred between 1996 and 2001 (validation sample). In the derivation sample, sudden death was independently predicted by a model that included low-frequency power (LFP) of HRV during controlled breathing $\leq 13 \text{ ms}^2$ and left ventricular end-diastolic diameter $\geq 77 \text{ mm}$ (relative risk [RR] 3.7, 95% CI 1.5 to 9.3, and RR 2.6, 95% CI 1.0 to 6.3, respectively). The derivation model was also a significant predictor in the validation sample ($P=0.04$). In the validation sample, LFP $\leq 11 \text{ ms}^2$ during controlled breathing and ≥ 83 ventricular premature contractions per hour on Holter monitoring were both independent predictors of sudden death (RR 3.0, 95% CI 1.2 to 7.6, and RR 3.7, 95% CI 1.5 to 9.0, respectively). **CONCLUSIONS:** Reduced short-term LFP during controlled breathing is a powerful predictor of sudden death in patients with CHF that is independent of many other variables. These results refine the identification of patients who may benefit from prophylactic implantation of a cardiac defibrillator.

PMID: 12566367 [PubMed - in process]