

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

# Efecto de la localización del infarto de miocardio sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: estudio en la fase aguda

Antonio González Sánchez\*, Arcadio García Alberola\*\*, Francisco J. Jiménez Pagán\*, Francisco J. Gil Sánchez\*, José L. Galán Ayuso\*, Eduardo Pinar Bermúdez\*\*, Guillermo Vignote Mingorance\* y Mariano Valdés Chavarrí\*\*

\*Unidad Coronaria. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

\*\*Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Murcia.

*análisis espectral/ frecuencia cardíaca/ infarto de miocardio/ sistema nervioso autónomo*

**Introducción y objetivos.** La influencia de la localización del infarto agudo de miocardio sobre el tono autonómico y sobre su evolución durante las primeras horas postinfarto no está completamente aclarada. El objetivo del estudio es analizar este proceso utilizando el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 49 pacientes consecutivos con infarto de miocardio (22 de localización anterior y 27 inferior) en ritmo sinusal y sin otras patologías o fármacos capaces de modificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se evaluó un registro Holter de 5 min correspondiente a cada hora desde la 10 a la 33 del comienzo de los síntomas, calculando la desviación estándar de los intervalos NN y la potencia espectral en las bandas de baja y alta frecuencia expresadas en unidades normalizadas.

**Resultados.** La desviación estándar fue significativamente mayor en los infartos inferiores ( $51,4 \pm 23,4$  frente a  $38,6 \pm 14,8$  ms en los anteriores;  $p < 0,05$ ), y descendió progresivamente con el tiempo en ambas localizaciones. Las bandas de alta y baja frecuencia no presentaron diferencias significativas según la localización. Existió una correlación inversa significativa entre el contenido de alta frecuencia y el tiempo en los infartos anteriores ( $r = -0,98$ ;  $p < 0,001$ ), presentando un descenso menos importante en los inferiores ( $r = -0,75$ ,  $p = 0,04$ ). Por el contrario, el componente de baja frecuencia aumentó progresivamente en los infartos anteriores ( $r = 0,98$ ,  $p < 0,001$ ), y no modificó su valor de forma significativa en la localización inferior ( $r = -0,08$ ; NS).

**Conclusiones.** Durante el período analizado los

pacientes con infarto agudo de miocardio experimentan una reducción progresiva de la variabilidad de la frecuencia cardíaca global. El análisis espectral de este proceso sugiere que los infartos anteriores cursan con activación progresiva del simpático y disminución recíproca de la actividad vagal, mientras en los inferiores ambos componentes disminuyen de forma paralela.

### EFFECTS OF THE LOCATION OF MYOCARDIAL INFARCTION ON HEART RATE VARIABILITY: A STUDY DURING THE ACUTE PHASE

**Objectives.** The influence of the location of acute myocardial infarction on the autonomic tone and its evolution during the first hours post-infarct has not been fully evaluated. The aim of this study was to analyze this effect using a spectral analysis of the heart rate variability.

**Patients and methods.** Forty-nine consecutive patients with acute myocardial infarction (22 anterior and 27 inferior) in sinus rhythm and free of diseases and drugs which could affect heart rate variability were studied. Five-minute Holter recordings within each hour between 10 and 33 hours after the onset of symptoms were analyzed, calculating the standard deviation of NN intervals and the spectral power of the high and low frequency bands using normalized units.

**Results.** The standard deviation was higher in inferior infarcts ( $51.4 \pm 23.4$  ms vs.  $38.6 \pm 14.8$  ms in anterior location;  $p < 0.05$ ) and gradually decreased over time in both locations. The relative distribution of high- and low-frequency bands did not show significant differences related to the infarct location. An inverse significant correlation between the high-frequency component and time was observed for anterior infarcts ( $r = -0.98$ ;  $p < 0.001$ ) as well as in the inferior group ( $r = -0.75$ ;  $p = 0.04$ ). Conversely, the low-frequency power gradually increased in anterior infarcts ( $r = 0.98$ ,  $p < 0.001$ ) while remaining stable in inferior locations ( $r = -0.08$ ; NS).

**Conclusions.** A gradual reduction of heart rate variability was observed in patients with acute

Correspondencia: Dr. A. García Alberola.  
Plaza del Roble, 36. 30150 La Alberca. Murcia.

Recibido el 15 de diciembre de 1997.

Aceptado para su publicación el 20 de abril de 1998.

**myocardial infarction during the time of monitoring. The spectral analysis suggests that anterior infarcts present a progressive increase of sympathetic activity and a reduction of vagal tone, whereas inferior infarcts show a parallel reduction in both components of the autonomous nervous system.**

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 642-647)

## INTRODUCCIÓN

Durante las primeras horas de evolución de un infarto agudo de miocardio (IAM) se producen a menudo síntomas y cambios en la frecuencia cardíaca y presión arterial indicativos de alteraciones autonómicas en el sentido de hiperactividad vagal o simpática<sup>1,2</sup>. Estudios experimentales sugieren que la isquemia miocárdica se acompaña de profundos cambios autonómicos<sup>3-5</sup> y que el balance autonómico en la fase aguda puede ser importante en cuanto a la extensión de la isquemia y la propensión a arritmias ventriculares malignas<sup>6</sup>. El estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) permite una estimación cuantitativa y no invasiva del balance simpático-parasimpático en humanos<sup>7</sup>. La mayor parte de la investigación sobre VFC en el IAM se ha realizado en la fase subaguda del mismo, existiendo pocos estudios durante la fase inicial, la mayoría con problemas metodológicos, como la inclusión de pacientes con otros factores potencialmente capaces de modificar la VFC, como diabetes<sup>8-10</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>9-11</sup> o utilización de betabloqueantes<sup>9-11</sup>. Varios estudios practicados en la fase subaguda del IAM no han comunicado diferencias significativas de la VFC según la localización de aquél<sup>12-14</sup>. Durante la fase aguda se ha sugerido que las variaciones en los intervalos RR son mayores en los infartos inferiores<sup>8,11,15</sup>, pero existen datos insuficientes y divergentes sobre el comportamiento de los distintos componentes de la VFC según la localización. Tampoco es bien conocida la evolución temporal de la VFC durante las primeras horas, y la posible influencia de la localización del IAM en este sentido. El objetivo del estudio es analizar el efecto de la localización del IAM sobre la VFC, sus componentes espectrales y su evolución temporal durante la fase aguda del infarto.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Población

Fueron evaluados de forma prospectiva 101 pacientes (83 varones y 18 mujeres; edad  $62,3 \pm 10,1$  años)

admitidos de forma consecutiva durante un año en la unidad coronaria del hospital con diagnóstico de IAM. Para ser incluidos en el estudio se exigieron los siguientes criterios: *a)* diagnóstico confirmado por criterios clínicos, ECG y enzimáticos de IAM con onda Q; *b)* evolución menor de 8 h desde el inicio de los síntomas; *c)* edad menor de 80 años, y *d)* consentimiento informado del paciente. Se consideraron criterios de exclusión los siguientes: *a)* insuficiencia cardíaca al ingreso y/o durante las primeras 24 h de estancia hospitalaria, evaluada por criterios clínicos y radiológicos; *b)* presencia de IAM previo; *c)* presencia de otras enfermedades que pueden modificar la VFC: diabetes mellitus, alcoholismo, EPOC, enfermedades cerebrovasculares e insuficiencia hepática o renal significativas; *d)* necesidad de administrar durante el estudio fármacos capaces de influir en la VFC: aminas vasoactivas, betabloqueantes, calcioantagonistas, betaestimulantes, vagolíticos, vasodilatadores o digital. Los nitritos, acetilsalicílico (AAS) y heparina fueron permitidos durante el estudio, y *e)* ausencia de ritmo sinusal estable. La localización del IAM se determinó por los criterios electrocardiográficos usuales<sup>16</sup>, englobando como anteriores los infartos antero-septales y antero-laterales, y como inferiores los postero-inferiores e infero-laterales.

### Monitorización

Tras el ingreso en la unidad coronaria se inició una monitorización Holter durante 48 h, utilizando un registrador de cinta de 3 canales (Del Mar Avionics) con los electrodos dispuestos en configuración estándar para obtener derivaciones modificadas V1, V5 y aVF. En ausencia de contraindicaciones se practicó trombólisis con rtPA o estreptocinasa y se continuó el tratamiento habitual del paciente con IAM, registrando cuidadosamente los fármacos administrados y las incidencias durante el período de monitorización.

### Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Se realizó con un analizador Del Mar Avionics (Spectra Plus AV PUB 92-10) utilizando el *software* integrado en el mismo. En la primera etapa el sistema digitaliza la señal de la cinta y clasifica los complejos analizados, mostrándolos en pantalla para permitir las correcciones del operador en caso de clasificación incorrecta. Se genera así un archivo depurado de intervalos RR normales, a partir del cual se analizó la VFC. Para ello se seleccionó un período de 5 min libre de extrasístoles y artefactos correspondiente a cada hora de registro desde la hora 10 del inicio de los síntomas hasta la hora 33 del mismo (en total 24 registros correspondientes a las 24 h analizadas). En cada registro se obtuvo la media y la desviación estándar de los intervalos RR (m-RR y SDNN, respectivamente) y se

**TABLA 1**  
**Características clínicas de los pacientes según la localización del infarto**

	Anterior (n = 22)	Inferior (n = 27)	P
Edad (años)	61,3 ± 12,2	60,6 ± 12,0	NS
Sexo masculino (%)	16 (73%)	25 (92%)	NS
Tiempo evolución (h)	3,0 ± 2,2	3,4 ± 1,8	NS
Hipertensión arterial (%)	14 (63,6%)	18 (66,7%)	NS
Trombólisis (%)	21 (95%)	26 (96%)	NS
CPK pico	2.326 ± 1.599	2.008 ± 1.108	NS
FEVI	49,2 ± 7,8	57,6 ± 6,3	< 0,01

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

practicó un análisis espectral utilizando la transformada de Fourier. Este procedimiento permite descomponer las oscilaciones de la frecuencia cardíaca en los distintos componentes periódicos que la forman, cuantificando la magnitud de cada una de las frecuencias constituyentes. Se calculó la potencia espectral en las bandas de baja frecuencia (BF: entre 0,05 y 0,15 Hz) y alta frecuencia (AF: desde 0,15 hasta 0,50 Hz). Los resultados del análisis espectral se expresaron en unidades absolutas usando una transformación logarítmica y normalizadas, utilizando las fórmulas:  $AF-n = AF/(AF + BF)$  y  $BF-n = BF/(AF + BF)$ . Todas las cintas fueron analizadas por un mismo observador, sin conocimiento del grupo al que pertenecía el paciente.

### Estadística

Los datos se presentan como media ± DE. La normalidad de las variables fue evaluada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los parámetros obtenidos para cada una de las 24 h de análisis se promediaron en cada paciente, obteniendo un valor global de 24 h. Estos valores fueron comparados para ambas localizaciones por medio de la prueba de la t de Student para muestras independientes. Además, para analizar la evolución temporal, se promediaron los parámetros horarios calculados en grupos de 3 h y se efectuó una correlación lineal entre los valores obtenidos y el tiempo. Las diferencias de medias se consideraron significativas cuando la p obtenida fue menor de 0,05. Para el análisis de correlación se exigió una  $p < 0,01$ .

## RESULTADOS

### Características de la población

Cuarenta y nueve de los 101 pacientes iniciales forman el grupo de estudio. El resto fueron excluidos por presentar insuficiencia cardíaca (n = 11), IAM previo (n = 6), diabetes u otras enfermedades que podrían alterar la VFC (n = 33) o necesidad de tratamiento con

betabloqueantes durante la fase aguda del IAM (n = 2). La localización del infarto fue anterior en 22 pacientes (45%) e inferior en 27 (55%). Las características clínicas de los pacientes se presentan en la **tabla 1**. Se puede observar que la fracción de eyección fue mayor en los infartos inferiores (57,6 ± 6,3 frente a 49,2 ± 7,8 en los anteriores;  $p < 0,01$ ) siendo las otras variables clínicas similares para ambos grupos. Todos los pacientes excepto 2 recibieron tratamiento trombolítico al ingreso.

### Influencia de la localización en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de las 24 h

La FC fue mayor en los infartos anteriores aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (ciclo RR medio 759,3 ± 154,9 frente a 831,6 ± 135,6 ms en inferiores;  $p = 0,08$ ). La SDNN fue significativamente mayor en los infartos inferiores (51,4 ± 23,4 frente a 38,6 ± 14,8 ms en los anteriores;  $p < 0,05$ ). Este efecto no parece ser secundario a la diferencia en la fracción de eyección entre ambas localizaciones, ya que no existió correlación significativa entre la SDNN y dicha variable. El comportamiento de las bandas espectrales fue distinto según la localización del infarto. Utilizando unidades absolutas el componente BF fue significativamente mayor en los infartos inferiores en el análisis global de 24 h (2,66 ± 0,48 frente a 2,35 ± 0,43 en anteriores;  $p < 0,05$ ), mientras que el componente AF presentó valores similares para ambas localizaciones (2,70 ± 0,40 en inferiores frente a 2,55 ± 0,39 en anteriores; NS). Utilizando unidades normalizadas, no hubo diferencias significativas entre ambas localizaciones para las dos bandas de frecuencias. Tampoco el índice BF/AF mostró diferencias significativas según la localización (1,40 ± 0,94 en infartos inferiores frente a 1,32 ± 1,19 en anteriores; NS).

### Evolución temporal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a lo largo del período de monitorización

En ambas localizaciones la frecuencia cardíaca aumentó progresivamente durante el período de monitorización (correlación RR – tiempo:  $r = -0,85$  para los anteriores y  $r = -0,83$  para inferiores;  $p < 0,01$  en ambos casos). En ambos grupos se produjo igualmente un descenso significativo de la SDNN con el tiempo (**fig. 1**). En el análisis espectral se observó una correlación inversa significativa entre el componente de alta frecuencia y el tiempo en los infartos anteriores (correlación tiempo-AFn:  $r = -0,98$ ;  $p < 0,001$ ), presentando un descenso menos importante y en el límite de la significación estadística para los inferiores ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,04$ ) (**fig. 2**). Por el contrario, el componente normalizado de baja frecuencia aumentó progresivamente en los infartos anteriores ( $r = 0,98$ ;  $p <$

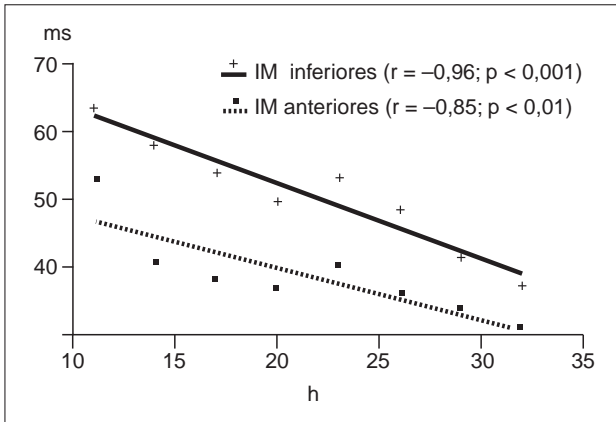


Fig. 1. Evolución temporal de la desviación estándar de los intervalos RR durante el período de estudio; h: hora; IM: infarto de miocardio; ms: milisegundos.

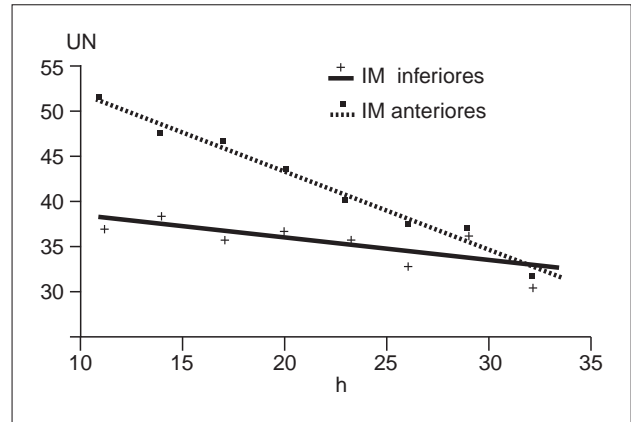


Fig. 2. Correlación con el tiempo del componente de alta frecuencia (AFn) de la VFC según la localización del infarto; MI: infarto de miocardio; UN: unidades normalizadas; h: hora.

0,001), y no modificó su valor de forma significativa en la localización inferior ( $r = -0,08$ ; NS) (fig. 3). Como consecuencia, el índice BF/AF presentó una estrecha correlación positiva con el tiempo para la localización anterior ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ) pero no en la inferior ( $r = -0,06$ ; NS).

## DISCUSIÓN

### Efecto de la localización del infarto sobre la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores al encontrar que la VFC es mayor en los infartos anteriores durante la fase aguda. Las diferencias son poco importantes, por lo que series con pocos pacientes no encuentran significación estadística<sup>9,17</sup>, mientras sí aparece en las series mayores<sup>8,10</sup>. En nuestra serie, la VFC analizada con parámetros estadísticos es mayor en los infartos inferiores que en los anteriores. Este resultado es bastante consistente en la bibliografía: tanto los parámetros que estiman la VFC global (SDNN o variancia) como los relacionados con oscilaciones de baja frecuencia (SDANN: desviación estándar de las medias de los intervalos NN cada 5 min) o de alta frecuencia (pNN50: porcentaje de latidos que difieren del anterior en más de 50 ms) presentan valores significativamente mayores en los infartos de localización inferior en la mayoría de las series<sup>2,8-11,15,17,18</sup>. Se ha sugerido que los índices de VFC global y sobre todo el pNN50 se relacionan principalmente con el tono parasimpático<sup>19-21</sup>, por lo que la mayor VFC encontrada en los infartos inferiores junto con la menor frecuencia cardíaca se ha interpretado como un signo de predominio parasimpático en estos infartos comparados con los de localización anterior. Esta hipótesis se ha intentado explicar por la distribución preferencial de recep-

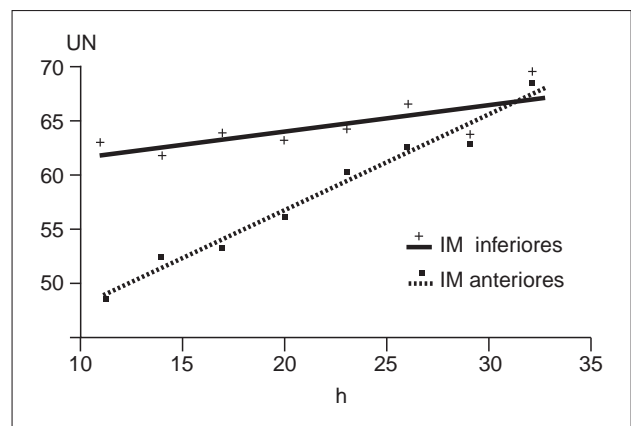


Fig. 3. Evolución temporal del componente de baja frecuencia (BFn) según la localización del infarto. Abreviaturas como en la figura 2.

tores aferentes vagales en la pared inferior del ventrículo izquierdo, que serían activados durante la isquemia<sup>22</sup> y concuerda con los datos clínicos de activación parasimpática (náuseas, vómitos, bradicardia o hipotensión) observados a menudo durante las primeras horas de evolución en el infarto inferior. El análisis espectral de la VFC permite estimar el equilibrio entre las dos ramas del sistema nervioso autónomo en humanos, por lo que debería constituir una herramienta útil para corroborar o descartar esta hipótesis. Sin embargo, los datos publicados en este sentido en la fase aguda del IAM son poco concluyentes. Utilizando unidades absolutas, la mayoría de las series encuentran que tanto la banda AF, indicativa del tono parasimpático, como la BF, mediada por el sistema simpático y el parasimpático a la vez, son mayores en el infarto inferior<sup>8-10</sup>. Este hecho se ha interpretado como resultado de la mayor VFC global en los infartos inferiores, que condiciona un aumento inespecífico de potencia es-

pectral en todas las bandas de frecuencia. La utilización de unidades normalizadas o del índice BF/AF permitiría una mejor apreciación del equilibrio simpático-parasimpático, ya que estiman la distribución relativa de la energía espectral y anulan los efectos del mayor o menor contenido espectral total sobre el contenido de cada banda. Los resultados publicados con estos índices son, sin embargo, contradictorios. Algunos autores no observan diferencias significativas del índice BF/AF según la localización del IAM durante las primeras 24 h<sup>9,10</sup>, resultado similar al obtenido en nuestra serie. Por el contrario, Lombardi et al<sup>17</sup> utilizando unidades normalizadas sobre un registro corto de 20 min en las primeras 2-4 h del IAM encuentran un aumento significativo del componente de alta frecuencia en los infartos inferiores, con predominio del contenido de baja frecuencia en los anteriores, siendo el índice BF/AF significativamente mayor en la localización anterior. Es posible que las diferencias sólo sean apreciables durante un corto período de pocas horas, y posteriormente tiendan a desaparecer, no siendo significativas en registros más prolongados y tardíos. Además, la distinta metodología utilizada para obtener los índices espectrales (algoritmo autorregresivo en el estudio de Lombardi y transformada de Fourier en los otros) puede contribuir a explicar la disparidad en los resultados.

### **Evolución temporal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de sus componentes**

Existen pocos datos publicados sobre la evolución temporal de la VFC en las primeras horas del IAM. En un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries) se practicó monitorización Holter durante las primeras 48 h del IAM. Tanto el SDANN como el pNN50 fueron significativamente menores durante el segundo día que durante las primeras 24 h<sup>10</sup>. En una serie más corta con 24 h de análisis<sup>8</sup>, el SDANN parece ir disminuyendo a lo largo del tiempo tanto para los infartos anteriores como inferiores (fig. 1B del artículo citado), aunque este hecho no se analiza específicamente en el estudio. Estos resultados parecen coincidir con los nuestros y sugieren que existe una disminución progresiva de la VFC globalmente considerada desde las primeras horas hasta el final del primer-segundo días después del episodio agudo. Las causas de este fenómeno se desconocen, aunque se ha sugerido que la isquemia aguda podría activar de forma intensa y transitoria los receptores autonómicos, con inactivación gradual de los mismos posteriormente<sup>9</sup>. El tratamiento trombolítico podría modificar este efecto, ya que la reperfusión parece inducir una disminución inmediata de la VFC, indicativa de una supresión transitoria del tono vagal, con recuperación progresiva en las horas siguientes<sup>9</sup>.

No hemos observado este efecto en nuestra serie, probablemente por solaparse en el tiempo los períodos de reperfusión en los pacientes con trombólisis efectiva. Los datos publicados sobre la evolución temporal de los componentes espectrales de la VFC son aún más escasos. En el estudio de Chakko et al<sup>9</sup> sobre 36 pacientes con IAM se observa que el contenido espectral total y el componente de alta frecuencia son mayores durante las primeras 8 h de monitorización para declinar luego progresivamente, pero no se analiza el efecto de la localización del infarto sobre estos parámetros. Singh et al<sup>10</sup> encuentran un aumento del índice BF/AF en los infartos inferiores durante el segundo día de monitorización comparado con las primeras 24 h, mientras en los anteriores dicho índice permanece estable. Sólo un estudio relaciona los cambios temporales de los índices espectrales con la localización del infarto en las primeras 24 h de evolución<sup>8</sup>. En esta serie las 24 h se dividen en 3 períodos de 8 h, observando un descenso paulatino del componente AF con el tiempo, más importante en el infarto anterior. Esto condicionaría un aumento progresivo del índice BF/AF en esa localización a lo largo de las 24 h, resultado similar al encontrado por nosotros. Sin embargo, la utilización de unidades normalizadas sugiere en nuestro estudio que en el infarto anterior se produce, además de la reducción del componente AF, un aumento del componente BF con el tiempo, y que ambos factores condicionan el progresivo incremento del índice BF/AF en esa localización, frente a la estabilidad observada en los infartos inferiores. El diferente comportamiento de la actividad autonómica en ambas localizaciones probablemente sea de origen multifactorial. La distribución preferencial de los receptores aferentes simpáticos y parasimpáticos en distintas zonas del ventrículo<sup>22</sup>, la mayor extensión de los infartos anteriores, con mayor activación del sistema adrenérgico<sup>1</sup> y el aumento de la actividad simpática y parasimpática inducido por la isquemia aguda en distintos territorios<sup>23,24</sup> podrían contribuir a explicar los resultados obtenidos.

### **Limitaciones del estudio**

El número de pacientes en nuestra serie es relativamente reducido. Esto se debe, fundamentalmente, a la necesidad de excluir a todos aquellos que puedan sufrir alteraciones de la VFC secundarias a otros procesos distintos del IAM, como diabetes, insuficiencia cardíaca, utilización de fármacos con efecto sobre la VFC, etc. Los únicos dos estudios<sup>2,17</sup> publicados con criterios de exclusión estrictos similares a los utilizados por nosotros incluyen 21 y 33 pacientes, respectivamente. Una segunda limitación se debe a que el análisis de la VFC se ha hecho utilizando períodos cortos de 5 min distribuidos uniformemente a lo largo de las 24 h de monitorización, dado que el programa utiliza-

do no permite el análisis espectral durante períodos largos de tiempo. Es probable que el análisis de intervalos más prolongados pudiera ofrecer resultados más precisos al reducir la variabilidad dentro del mismo paciente. Por último, no se ha podido evaluar el comportamiento de la VFC durante las primeras 8 h de evolución del IAM, debido al retraso de los pacientes en llegar a la unidad coronaria y a la necesidad de no interferir con las primeras medidas terapéuticas a aplicar en pacientes con infarto agudo.

### Conclusión e implicaciones clínicas

Nuestro estudio confirma que desde la hora 8 a la 32 de evolución, los pacientes con IAM experimentan una reducción progresiva de los índices de VFC. El análisis espectral de este proceso indica que en los infartos anteriores se produce una progresiva activación del componente de baja frecuencia y una disminución del contenido de alta frecuencia durante este período, sugiriendo un predominio progresivo del tono simpático. Por el contrario, en los infartos inferiores ambos componentes disminuyen de forma paralela, manteniéndose estable el índice BF/AF.

### BIBLIOGRAFÍA

- Webb SW, Adgey AAJ, Pantridge JF. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1972; 3: 89-92.
- McArdavey D, Neilson JM, Ewing DJ, Russell DC. Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989; 62: 165-170.
- Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969; 217: 703-709.
- Karlsberg RP, Penkoske PA, Cryer PE, Corr PB, Roberts R. Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion: relationship to infarct size, site and haemodynamic impact. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 523-531.
- Weaver LC, Danos LM, Oehl RS, Meckler RL. Contrasting reflex influences of cardiac afferent nerves during coronary occlusion. *J Appl Physiol* 1981; 240: H620-H629.
- Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1.165-1.170.
- 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. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
- Luria MH, Sapoznikov D, Gilon D, Zahger D, Weinstein JM, Weiss T et al. Early heart rate variability alterations after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125: 676-681.
- Chakko S, Fernández A, Sequeira R, Kessler KM, Myerburg RJ. Heart rate variability during the first 24 hours of successfully reperfused acute myocardial infarction: paradoxical decrease after reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132: 586-592.
- Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment after acute myocardial infarction: pathophysiological and prognostic correlates. *Circulation* 1996; 93: 1.388-1.395.
- Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1.137-1.139.
- Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S et al. Heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1.239-1.245.
- Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2.073-2.079.
- Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 867-897.
- Zabel M, Klingenheben 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: 211-218.
- Fisch C. Electrocardiography. En: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Filadelfia: W.B. Saunders, 1997; 134
- Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, Torzillo D, Lavezzaro GC, Brusca A et al. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1.037-1.044.
- Flapan AD, Wright RA, Nolan J, Neilson JM, Ewing DJ. Differing patterns of cardiac parasympathetic activity and their evolution in selected patients with a first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 926-931.
- Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger 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: 891-898.
- Pedretti R, Colombo E, Braga SS, Carú B. Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 384-392.
- Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA, Goldberger JJ. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.082-1.090.
- Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, Mark AL, Walker JL. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1978; 43: 512-519.
- Thoren PN. Activation of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferent fibers during occlusion of a coronary artery in the cat. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1.046-1.051.
- Uchida I, Muaro S. Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers during coronary occlusion. *Am J Physiol* 1973; 226: 603-607.