

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO DE MORBI- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR  
PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA**

**ALBA JULIANA VERA CELY**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER UIS  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA  
2013**

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO DE MORBI- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR  
PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA**

**ALBA JULIANA VERA CELY**

**Tesis de Grado para optar el Título de  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

**Director**

**Dr. HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ**

**MD. Msc. Anestesiólogo – Intensivista – Epidemiólogo**

**Profesor Titular UIS**

**Co-Director**

**DR. OSCAR LEONEL RUEDA**

**MD. Msc. Internista – Epidemiólogo**

**Profesor Titular UIS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER UIS**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**BUCARAMANGA**

**2013**

## **DEDICATORIA**

A DIOS por tantas bendiciones durante todo el proceso de formación académica

A mi madre que siempre está presente en mi mente y corazón, y que nos llena cada día con su amor;

A mi padre que siempre estuvo orgulloso de lo que soy, por su apoyo incondicional y por el amor que siempre me expresó,

A mis amigos del alma los quiero mucho

Gracias por brindarme su apoyo sin condición

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS por las bendiciones que me da cada día

A mi familia por creer y apoyarme siempre,

A cada una de las personas que fueron compañeros(a) durante el proceso de formación no solo académica sino también personal.

A los doctores Héctor Julio Melendez, y Oscar Leonel Rueda, por guiarme y asesorarme en la elaboración de este proyecto,

A la Universidad Industrial por brindarme la oportunidad de avanzar en amplio e infinito camino del conocimiento.

A los grandes profesionales que con sus conocimientos aportaron valiosos elementos para la realización de este proyecto.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	20
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	21
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA	21
1.3 JUSTIFICACIÓN	21
2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	23
2.1 DEFINICIÓN VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA	23
2.2 MÉTODOS PARA MEDIR VARIABILIDAD DE FRECUENCIA CARDIACA	24
2.2.1 Métodos en el dominio del tiempo	26
2.2.2 Métodos en el dominio del tiempo	27
2.2.2.1 Medidas estadísticas	27
2.2.2.2 Medidas geométricas	28
2.2.3 Métodos en el dominio de la frecuencia	31
2.2.4 Métodos no lineales	36
2.3 FISIOPATOLOGIA	43
2.4 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	46
2.5 EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	50
2.6 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN ANESTESIA	60
2.6.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor de eventos cardiovasculares intraoperatorios (hipotensión y bradicardia)	63
2.6.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor de eventos cardiovasculares en el paciente quirúrgico	66
3. OBJETIVOS	77
4. METODOLOGÍA	78

4.1 TIPO DE ESTUDIO	78
4.2 POBLACIÓN	78
4.2.1 Población de referencia	78
4.2.2 Población blanco o diana	78
4.2.3 Población elegible	78
4.2.4 Criterios de inclusión	78
4.2.5 Criterios de exclusión	78
4.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA	79
4.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES	79
4.4.1 Variable resultado	79
4.4.2 Variable explicatoria	80
4.5 MANEJO DEL PACIENTE	81
5. FLUJOGRAMA	83
6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	84
7. ASPECTOS ÉTICOS	85
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	86
9. RESULTADOS	87
9.1 PROCESAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE DATOS	87
9.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	87
9.3 CARACTERÍSTICAS BASALES Y COOMORBILIDAD	88
9.4 CAPACIDAD FUNCIONAL Y PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	88
9.5 ÍNDICES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	90
9.6 VARIABLES ANESTÉSICO - QUIRÚRGICAS	91
9.7 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC)	93
9.8 EVENTOS ADVERSOS INTRA Y POST-OPERATORIOS	94
9.9 RELACIÓN ENTRE VFC Y EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS	94
9.10 RELACIÓN ENTRE TIPO DE ANESTESIA Y MORBIMORTALIDAD	96
10. DISCUSION	99

11. PRESUPUESTO	103
12. CONCLUSIONES	105
BIBLIOGRAFIA	123
ANEXOS	140

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Representación esquemática del mecanismo opuesto de retroalimentación	23
Figura 2. Relación de la frecuencia cardíaca y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la intensidad de la carga de trabajo	24
Figura 3. Medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. A partir del electrocardiograma, se calcula el intervalo entre picos R-R	25
Figura 4. La variación de tiempo de los intervalos R-R corresponde a la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca	25
Figura 5. Ejemplo de lectura del software con la medición de la VFC en el dominio del tiempo (histograma) de la frecuencia (poder espectral) y con métodos no lineales (plot de poincaré)	26
Figura 6. Representación gráfica del histograma de distribución de los intervalos RR	28
Figura 7. Histograma en un paciente con falla cardíaca	29
Figura 8. Cálculo del índice triangular	30
Figura 9. Cálculo del índice TINN	30
Figura 10. Representación gráfica de un tacograma	32
Figura 11. Representación gráfica de un tacograma	33
Figura 12. Análisis Espectral obtenido por la Transformada de Fourier	33
Figura 13. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en registros cortos (mínimo de 5 minutos)	35
Figura 14. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en registros largos (24 horas)	35
Figura 15. Ejemplo de la correlación fractal de la VFC analizada en un sujeto sano y en un paciente con infarto de miocardio	38
Figura.16. Variabilidad Frecuencia Cardíaca y poder espectral en paciente sano vs infartado	39

Figura 17. Entropía aproximada	40
Figura 18. Representación gráfica plot de poincaré	41
Figura 19. Análisis del plot de poincaré	42
Figura 20. Interpretación del plot de poincaré	42
Figura 21. Mecanismos de control cardiovascular responsables de las principales fluctuaciones periódicas en la frecuencia cardiaca	44
Figura 22. Publicaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	51
Figura 23. Ejemplos del poder espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	52
Figura 24. Ejemplos de medidas en el dominio del tiempo	53
Figura 25. Curva de supervivencia después de un infarto del miocardio según el valor de SDNN	54
Figura 26. log - log de poder espectral (power law) de la VFC	57
Figura 27. Falla Cardiaca y VFC	59
Figura 28. Curva ROC para VFC y Bradicardia pos anestesia regional	65
Figura 29. Curva Kaplan-Meier y VFC según ratio LH/HF	67
Figura 30. Relación entre poder total <math><400 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}</math> y Evento Coronario Agudo a un año posterior a cirugía	69
Figura 31. Curva ROC para poder total <math><400 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}</math> y predicción de isquemia cardiaca posoperatorio	70
Figura 32. Valores de entropia horaria pre y posquirúrgica y complicaciones posoperatorias	73
Figura 33. Área bajo curva ROC para muerte de origen cardiovascular	98

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Métodos en el dominio del tiempo de la VFC	27
Tabla 2. Métodos en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	34
Tabla 3. Valores normales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca del Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología	47
Tabla 4. Estratificación del riesgo de eventos arrítmicos pos-IAM	55
Tabla 5. Valor predictor de morbimortalidad de las medidas de la variabilidad en pacientes después de un infarto agudo de miocardio	57
Tabla 6. Causas de Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo	62
Tabla 7. Síntomas clínicos de neuropatía	63
Tabla 8. Predictores de Supervivencia 30 días posterior a cirugía mayor no cardíaca	67
Tabla 9. Predictores de eventos cardíacos mayores 30 días posterior a cirugía mayor no cardíaca	68
Tabla 10. Predictores de muerte cardíaca, infarto, arritmias, angina inestable o falla cardíaca posterior a cirugía vascular periférica	71
Tabla 11. La variabilidad de la frecuencia cardíaca como predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos	75
Tabla 12. Cronograma de actividades	86
Tabla 13. Características Basales de los pacientes	89
Tabla 14. Predictores menores, intermedios y mayores	90
Tabla 15. Índices de riesgo cardiovascular prequirúrgico	91
Tabla 16. Tipos de cirugía realizada	91
Tabla 17. Tipos de Anestesia Administrada	92
Tabla 18. Variables Intraoperatorias y Estancia	92
Tabla 19. Variabilidad de Frecuencia Cardíaca	93

Tabla 20. Eventos adversos Peri-operatorios	94
Tabla 21. Baja VFC e Inestabilidad Intraoperatoria	95
Tabla 22. Baja VFC y Morbilidad Cardiovascular perioperatoria	95
Tabla 23. Baja VFC y Mortalidad de origen cardiovascular	96
Tabla 24. Tipo de anestesia y eventos cardiovasculares POP	97
Tabla 25. Inestabilidad hemodinámica y eventos adversos POP	98
Tabla 26. Presupuesto de Recursos humanos	103
Tabla 27. Presupuesto de Rubros	104

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	141
ANEXO 2. INSTRUMENTO EPIDEMIOLOGICO DE INGRESO	143
ANEXO 3. INSTRUMENTO EPIDEMIOLOGICO PARA EL SEGUIMIENTO INTRAOPERATORIO	145
ANEXO 4. INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO POSOPERATORIO INTRAHOSPITALARIO	146
ANEXO 5. INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO POP TEMPRANO (1 MES)	147

## RESUMEN

**TÍTULO:** VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORBI- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA\*

**AUTORES:** ALBA JULIANA VERA CELY\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, Pronostico, Morbimortalidad, Cohorte, Anestesia

### DESCRIPCION

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbi-mortalidad en el paciente quirúrgico. Estudios realizados han demostrado que la disminución de la VFC es un predictor de muerte y de complicaciones cardíacas.

Determinar si la VFC es factor de riesgo para desarrollar desenlaces de morbimortalidad cardiovascular perioperatoria.

Estudio de cohorte en pacientes mayores de 50 años, ASA 1,2 y 3 a quienes se les realizo procedimientos quirúrgicos en el Hospital Universitario de Santander. Se realizó un análisis descriptivo, bivariado y de regresión logística para determinar si la VFC predice desenlaces de morbimortalidad cardiovascular.

Ninguno de los índices que presentaron baja VFC, fueron factores de riesgo para Inestabilidad Hemodinámica y contrariamente VLF, SDNN y RMSD se comportaron como protectores. Ningún índice fue factor de riesgo para morbilidad. El VLF se comportó como protector de arritmias, edema pulmonar e ICC. El SDNN y RMSD fueron protectores para IAM y arritmias. Para mortalidad ningún índice demostró ser factor de riesgo. El único índice que evidencio RR mayor, aunque no significativo respecto a muerte y demás eventos de origen CV, fue el LF/HF <2.

No encontramos que la baja VFC se comporte como factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Antes de dar una conclusión definitiva de la no asociación es necesario primero realizar estudios a gran escala para definir los valores normales de la VFC en sujetos sanos y una actualización del TaskForce en relación a rangos de referencia cubriendo todas las edades y patologías que producen disfunción del sistema nervioso autónomo.

---

\* proyecto de grado

\*\* Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director Dr. HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ MD. Msc. Anestesiólogo – Intensivista – Epidemiólogo Profesor Titular UIS. Co-Director DR. OSCAR LEONEL RUEDA MD. Msc. Internista – Epidemiólogo Profesor Titular UIS

## ABSTRACT

**TITLE:** HEART RATE VARIABILITY AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY PERIOPERATIVE PATIENTS UNDERGOING ANESTHESIA.\*

**AUTHOR:** JULIANA ALBA CELY VERA.\*\*

**KEYWORDS:** Heart Rate Variability, Prognosis, Morbidity, Cohort, Anesthesia.

### DESCRIPTION

Determine if heart rate variability (VFC) is a risk factor for developing cardiovascular morbidity outcomes.

Cardiovascular complications are the principal cause of morbimortality in surgical patients. Cardiovascular risk indices have not been sufficient to predict perioperative cardiovascular morbidity and mortality. Studies have shown that decreased HRV is an independent predictor of cardiac death and major cardiac complications after to noncardiac surgery.

A cohort study in patients older than 50 years, ASA 1.2 and 3 who underwent surgical procedures at the Hospital Universitario de Santander. We performed a descriptive analysis, bivariate and logistic regression to determine whether HRV predicts cardiovascular morbidity and mortality outcomes.

None of the indices showed low heart rate variability, were risk factors for hemodynamic instability and contrary VLF, SDNN and RMSD behaved as protectors. Any index was a risk factor for morbidity. The VLF behaved like protector of arrhythmias, pulmonary edema and CHF. The SDNN and RMSD were protective for MI and arrhythmias. For any index proved mortality risk factor. The only index that showed higher RR, although not significant with respect to death and other events of CV, was the LF / HF <2.

We don't found that low heart rate variability behave as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Before giving a final conclusion of the does not association is necessary first a large scale conduct studies to define the normal range heart rate variability in healthy subjects and an update of the Task Force in relation to reference ranges covering all ages and pathologies that produce dysfunction autonomic nervous system.

---

\* Graduation project

\*\* Industrial University of Santander. Faculty of Health. School of Medicine. Director Dr. Hector Julio MELÉNDEZ FLÓREZ MD. Msc. Anesthesiologist - Intensivist - Epidemiologist Professor UIS. Co-Director DR. LEONEL WHEEL OSCAR MD. Msc. Internist - UIS Professor Epidemiologist

## LISTA DE ABREVIATURAS

**EKG:** Electrocardiograma

**ApEN:** Entropía aproximada

**DFA:** (Detrended Fluctuation Analysis), Análisis de Fluctuaciones de Tendencias

**ECV:** Enfermedad Cardiovascular

**FrC:** Frecuencia Cardiaca

**HF:** (Power in the high frequency range). Potencia en alta frecuencia

**HUS:** Hospital Universitario de Santander

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**Intervalo NN:** intervalo normal a normal

**ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva

**IOP:** Intraoperatorio

**LF:** (Power in the low frequency range).Potencia en baja frecuencia

**mseg:** milisegundos

**NN50:** Las diferencias en el número de pares de intervalos de RR adyacentes mayores de 50 ms

**n.u:** unidades normalizadas

**pNN 50(%)**: El porcentaje derivado de dividir NN50 sobre el número total de intervalos NN

**POP:** Posoperatorio

**PREOP:** Preoperatorio

**RMSSD:** La raíz cuadrada del promedio de la suma de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos NN adyacentes

**RR:** Riesgo relativo

**SCV:** Sistema Cardio-Vascular

**SD1:** Desviación estándar de la variabilidad instantánea latido a latido en el diagrama de poincaré

**SD2:** Desviación estándar a largo plazo de los intervalos RR continuos en el diagrama de poincaré

**SDANN:** Desviación estándar del promedio de intervalos NN

**SDNN:** Desviación estándar de todos los intervalos NN

**SDSD:** Desviación estándar entre los intervalos NN adyacentes.

**TEP:** Tromboembolismo Pulmonar

**TINN:** Mínima diferencia de la interpolación del pico más alto del histograma de todos los intervalos NN.

**TP:** Potencia total

**TVP:** Trombosis venosa profunda

**ULF:** (Power in the ultra low frequency range): potencia en ultra baja frecuencia

**VFC:** Variabilidad de la frecuencia cardiaca

**VLF:** (Power in the very low frequency range): Potencia en muy baja frecuencia

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en el paciente quirúrgico<sup>1</sup>. De esta manera es deseable el poder predecir el riesgo de estas complicaciones con el fin de realizar intervenciones preventivas y objetivizar al máximo el alto riesgo<sup>2</sup>. Aproximadamente el 90 % de episodios posoperatorios de isquemia del miocardio son silentes<sup>3</sup>. Así, en pacientes de alto riesgo de enfermedad coronaria es recomendado obtener un electrocardiograma inmediatamente después de la cirugía, monitorizar el segmento ST en el posoperatorio<sup>4</sup> y el uso de marcadores de isquemia cardiaca como la troponina<sup>5</sup>. Sin estas medidas muchas veces resulta imposible diagnosticar la isquemia perioperatoria en pacientes sometidos a una cirugía no cardiaca.

Teniendo en cuenta que los índices de riesgo cardiovascular no han sido suficientes para predecir la morbimortalidad cardiovascular perioperatoria. La evaluación del sistema nervioso autónomo, por medio de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) ha mostrado ser predictor de morbimortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) como: hipertensión, infarto, arritmias, insuficiencia cardiaca y en el paciente quirúrgico. Estudios realizados han demostrado que la disminución de la VFC es un predictor independiente de muerte cardiaca y de complicaciones cardiacas mayores posterior a una cirugía no cardiaca.<sup>6-12</sup>. Esta prueba no ha sido validada en nuestro medio como factor predictor de morbimortalidad cardiovascular perioperatoria.

El poder seleccionar los pacientes con alto riesgo, estos podrán beneficiarse de intervenciones oportunas y efectivas que puedan tener impacto en la disminución de la morbimortalidad secundaria a estos eventos.

## **1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Determinar si la baja variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) medida preoperatoriamente en pacientes que van a ser sometidos en procedimientos quirúrgicos predice desenlaces de morbilidad cardiovascular temprana perioperatoria.

### **1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se comporta como un predictor de morbilidad cardiovascular perioperatoria temprana en pacientes sometidos a anestesia?

### **1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA**

La baja VFC medida preoperatoriamente en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia regional y general, predice desenlaces de morbilidad cardiovascular temprana perioperatoria

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

La VFC es una prueba no invasiva del sistema nervioso autónomo que podría ser útil como predictor de desenlaces adversos CV. Los estudios en pacientes quirúrgicos que evalúan la VFC como factor pronóstico de morbilidad muestran resultados contradictorios con respecto a dicha asociación, presentando limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, lo que disminuye el poder estadístico; no se han realizado análisis de subgrupos específicos de pacientes en cuanto a tipo de riesgo cardiovascular, de cirugía o técnica anestésica usada; no todos los índices de variabilidad se han analizado y no se han evaluado todos los desenlaces. A nivel perioperatorio es muy importante estudiar esta asociación con

un adecuado nivel de evidencia. Hasta el momento no existen metaanálisis de la asociación de la VFC con las complicaciones cardiovasculares perioperatorias.<sup>6,8</sup>

Así, se requiere la realización de este tipo de investigación, para dilucidar su utilidad como predictor perioperatorio de complicaciones cardiovasculares, con lo cual los pacientes podrán beneficiarse de intervenciones oportunas y efectivas (tanto diagnósticas como terapéuticas) que puedan disminuir dicha morbimortalidad. Los resultados de este estudio podrían contribuir a optimizar el enfoque multidisciplinario de los pacientes quirúrgicos en riesgo de presentar una posible complicación cardiovascular.

Si logramos dar una herramienta adicional para fortalecer la predicción del riesgo del paciente a quien se le va a realizar el procedimiento quirúrgico, nos permitirá identificar el paciente al que le debemos realizar un seguimiento en el posoperatorio con electrocardiograma, monitoreo continuo del segmento ST y biomarcadores para hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno de las complicaciones<sup>1,5</sup>.

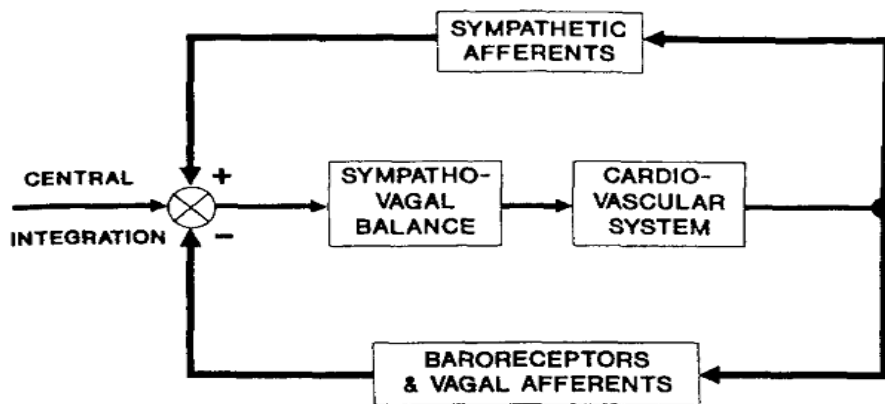
Este proyecto de investigación es prioritario por la alta incidencia complicaciones cardiovasculares a nivel local como mundial<sup>1,3</sup>, para nuestra institución de importancia ya que somos centro de remisión, y la falta de intervención oportuna aumenta las complicaciones y el costo institucional de recursos que podrían ser destinados a otras necesidades. La investigación propuesta, con los antecedentes mencionados contribuirá al manejo interdisciplinario e institucional perioperatorio del paciente, dando una herramienta adicional para identificar los pacientes de alto riesgo que requieren intervenciones tempranas.

## 2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

### 2.1 DEFINICIÓN VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), se define como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre dos latidos cardíacos consecutivos. Refleja la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) interactuando con el sistema cardiovascular. La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. La integración central realizada por un control neural del sistema cardiovascular. Los barorreceptores y aferencias vagales ejercen mecanismo de retroalimentación negativo, mientras las aferencias simpáticas ejercen mecanismo de retroalimentación positivo. En un estado de reposo predomina la estimulación vagal <sup>6,7,13-17</sup> (Figura 1)

Figura 1. Representación esquemática del mecanismo opuesto de retroalimentación.

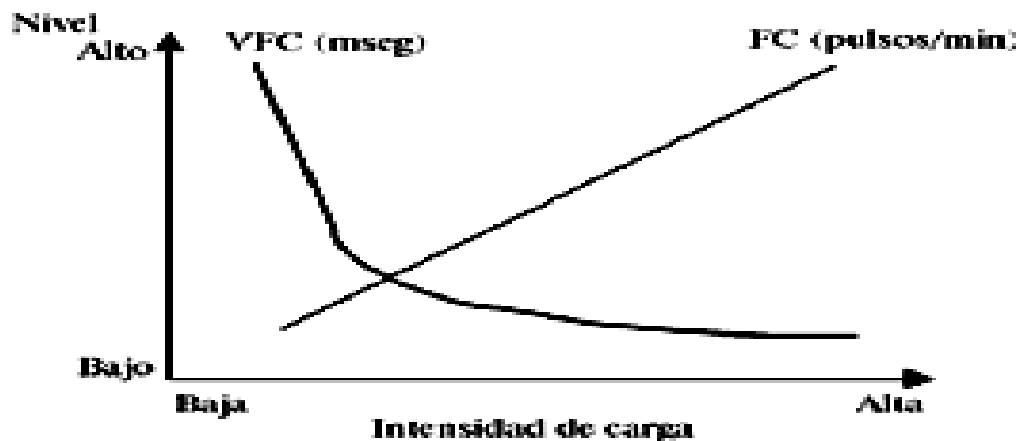


Fuente: Fleisher LA. Heart Rate Variability as an Assessment of Cardiovascular Status. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996.<sup>7</sup>

La alteración del SNA en el control del SCV está asociada a un aumento del tono simpático y reducción del tono parasimpático<sup>15-17</sup>. Una variabilidad normal representa un adecuado funcionamiento del control autónomo y una baja

variabilidad es indicador de adaptabilidad insuficiente<sup>18,19</sup>. La relación entre la frecuencia cardiaca y la variabilidad de la frecuencia cardiaca es inversamente proporcional; es decir, cuanto más aumenta la frecuencia cardiaca, más disminuye la variabilidad de la frecuencia cardiaca.<sup>14,20</sup> (Figura 2).

Figura 2. Relación de la frecuencia cardiaca y de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con la intensidad de la carga de trabajo.

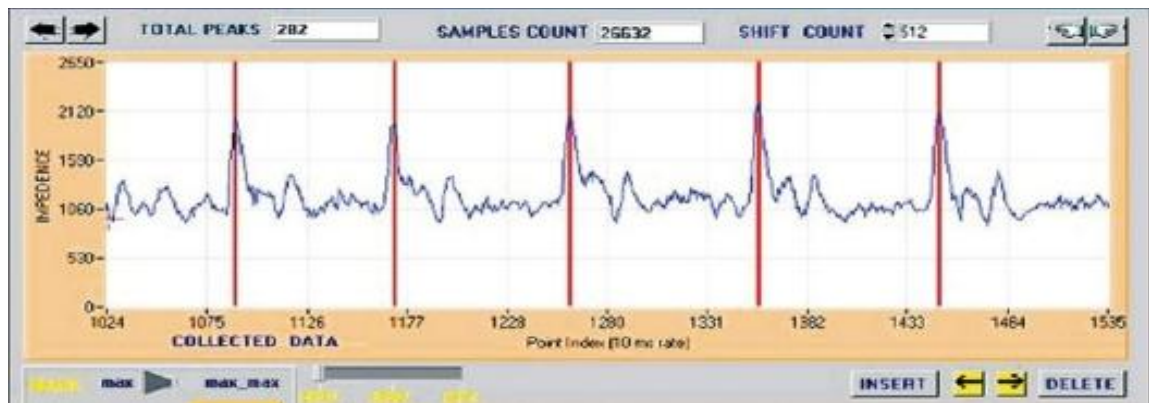


Fuente: Rodas G. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). Revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte 2008<sup>14</sup>

## 2.2 MÉTODOS PARA MEDIR VARIABILIDAD DE FRECUENCIA CARDIACA

La VFC se mide a partir del electrocardiograma, donde se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre las ondas R consecutivas (intervalo RR). La VFC es definida como la variación en el intervalo de tiempo entre los latidos cardiacos consecutivos más que de la frecuencia cardiaca en sí.<sup>6,13,14</sup> (Figura 3,4).

Figura 3. Medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. A partir del electrocardiograma, se calcula el intervalo entre picos R-R



Fuente: Ananthkrishnan T. Clinical validation of software for a versatile variability analyzer: Assessment of autonomic function. J Med Phys. 2007.<sup>21</sup>

Figura 4. La variación de tiempo de los intervalos R-R corresponde a la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

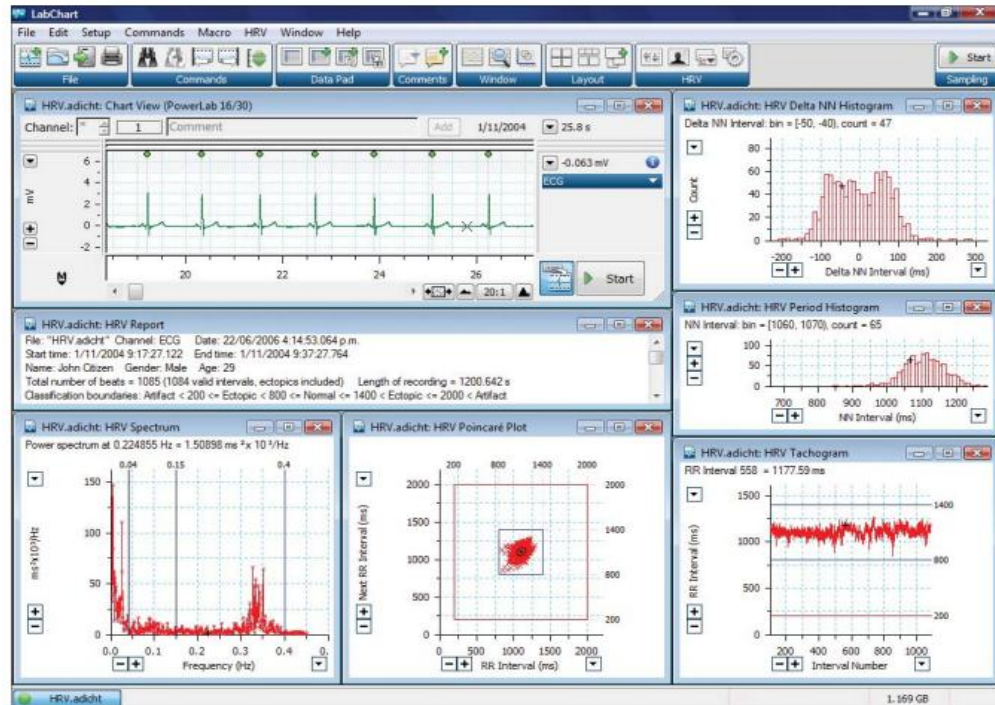


Fuente: Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. Front Physiol. 2011;2:86<sup>22</sup>

La señal del electrocardiograma es leída por un software que realiza una selección de los intervalos RR normales, con la posibilidad de detectar y corregir errores del registro.

A partir de estas mediciones se calculan los métodos de la VFC en el dominio, de la frecuencia y los no lineales<sup>12</sup>. (Figura 5).

Figura 5. Ejemplo de lectura del software con la medición de la VFC en el dominio del tiempo (histograma) de la frecuencia (poder espectral) y con métodos no lineales (plot de poincaré)



**2.2.1 Métodos en el dominio del tiempo.** Con estos métodos son medidos inicialmente los intervalos entre complejos sucesivos. En un registro electrocardiográfico continuo cada complejo QRS es detectado (intervalo RR) y posteriormente es llamado intervalo NN (normal a normal). Estos intervalos normales son analizados para obtener los distintos parámetros.<sup>6,13,23</sup>

Las medidas en el dominio del tiempo calculadas incluyen el promedio de los intervalos NN, el promedio de la FrC entre otros. Los métodos en el dominio del tiempo pueden ser medidos en minutos u horas y se dividen en medidas estadísticas y medidas geométricas.<sup>6,7,23</sup>. (Tabla 1)

Tabla 1. Métodos en el dominio del tiempo de la VFC.

Métodos en el dominio de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca		
Medidas Estadísticas		
SDNN	msg	Desviación estándar de todos los intervalos NN
SDANN	msg	Desviación estándar del promedio de intervalos NN, en 5 minutos.
RMSSD	msg	La raíz cuadrada del promedio de la suma de los cuadrados de las diferencias entre NN adyacentes.
SDNN index	msg	El promedio de la desviación estándar de intervalos NN
SDSD	msg	Desviación estándar entre los intervalos NN adyacentes.
NN50	count	Número de pares de diferencias en los intervalos de RR adyacentes mayores de 50 ms
pNN50(%)	count	NN50 count dividido sobre el número total de intervalos NN
Medidas Geométricas		
HRV triangular index		Número total de intervalos NN dividido por la densidad del histograma de todos los intervalos NN.
TINN	msg	Mínima diferencia de la interpolación del pico más alto del histograma de todos los intervalos NN.
Differentialindex	msg	Diferencia entre el histograma de las diferencias entre NN adyacentes medias de la densidad seleccionada.
Logarithmicindex		Coeficiente de la curva exponencial negativa la cual es la mayor aproximación del histograma de las diferencias absolutas entre los intervalos NN adyacentes.

Fuente: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996.<sup>6</sup>

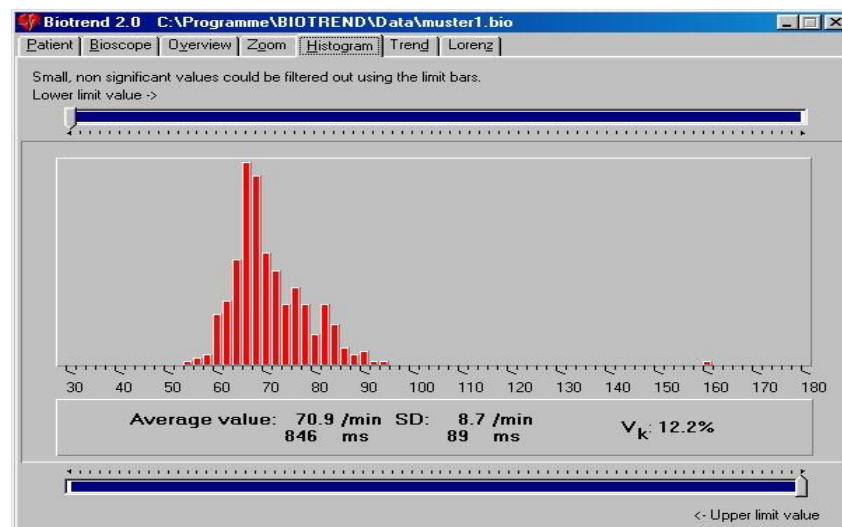
## 2.2.2 Métodos en el dominio del tiempo.

**2.2.2.1 Medidas estadísticas.** Las medidas estadísticas pueden ser calculadas de 2 maneras: por medición directa de los intervalos NN (frecuencias cardiacas instantáneas), y por diferencias entre los intervalos NN. Dentro de las medidas estadísticas tenemos: SDNN= la desviación estándar de todos los intervalos NN del periodo medido, el SDANN= la desviación estándar del promedio de los

intervalos NN calculados sobre cortos periodos, usualmente por 5 minutos y el SDNN index= el promedio de la desviación estándar en 5 minutos de los intervalos NN calculados sobre 24 horas, el RMSSD= la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos NN sucesivos adyacentes, el NN50= las diferencias en el número de intervalos sucesivos mayores a 50 ms, y el pNN50= al porcentaje derivado de dividir NN50 por el número total de intervalos NN. <sup>6-8,14,23,24</sup>

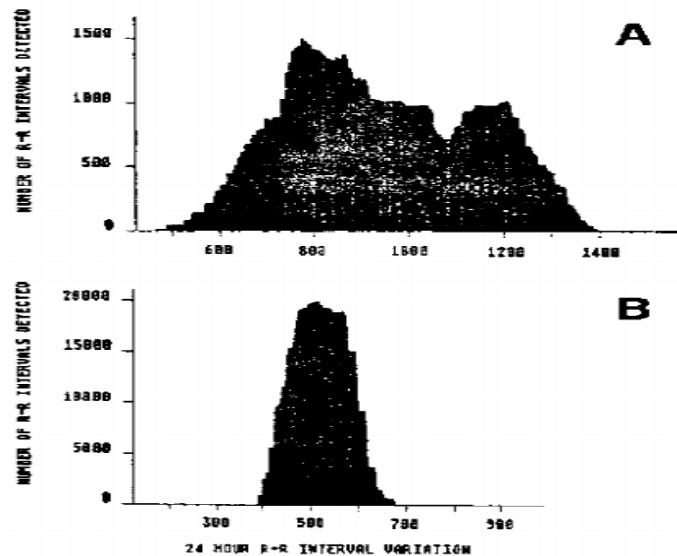
**2.2.2.2 Medidas geométricas.** Las series de intervalos NN pueden convertirse en una representación gráfica, usando una formula mediante la cual se calcula la variabilidad basada en las propiedades geométricas y/o graficas del patrón resultante. <sup>6,25</sup>. Las medidas geométricas que se pueden calcular está el histograma que es un gráfico de barras que muestra una distribución de frecuencias y se utiliza para representar datos continuos cuando vienen agrupados en intervalos; mostrando la frecuencia de intervalos de diferente duración. En el eje de la X la duración de los intervalos NN y en el eje Y la frecuencia con que ocurrieron los eventos.<sup>26</sup> (Figura 6).

Figura 6. Representación gráfica del histograma de distribución de los intervalos RR.



En la Fig. 7, podemos ver un histograma usando la secuencia RR de 24 horas en un sujeto normal (A) y en un paciente con falla cardiaca (B). La desviación estándar obtenida en la gráfica A es considerablemente mayor que en el gráfico B. Dando un índice numérico que significa la presencia de disfunción autonómica en el paciente con falla cardiaca.

Figura 7. Histograma en un paciente con falla cardiaca

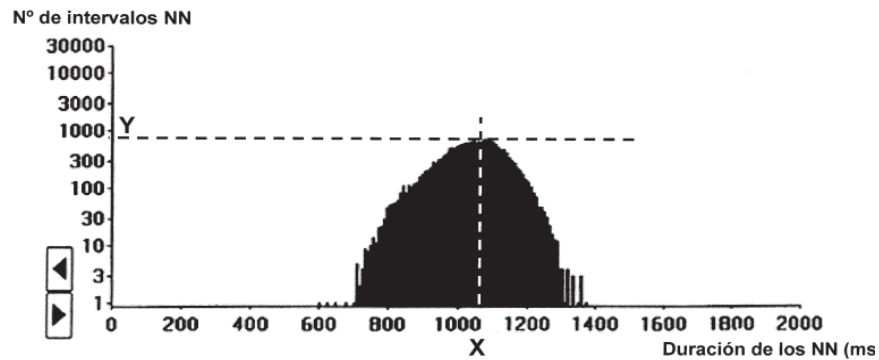


Fuente: Pumprlaa J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. Int J Cardiol. 2002.<sup>13</sup>

La unión de los puntos de las columnas del histograma forma una figura semejante a un triángulo, del cual son extraídos los siguientes índices: Índice triangular de la variabilidad de la frecuencia cardiaca: es el número total de todos los intervalos NN dividido por el alto del histograma de todos los intervalos NN. El índice triangular debe construirse la función de distribución de los intervalos RR, que asigna a cada valor de longitud de RR el número de intervalos observados que tienen dicha duración. La longitud del intervalo más frecuente (X) corresponde al valor máximo de la función de distribución (Y). El índice triangular se calcula

dividiendo el área integral de la función de distribución por el máximo  $Y$ .<sup>6,26,27</sup>. (Figura 8).

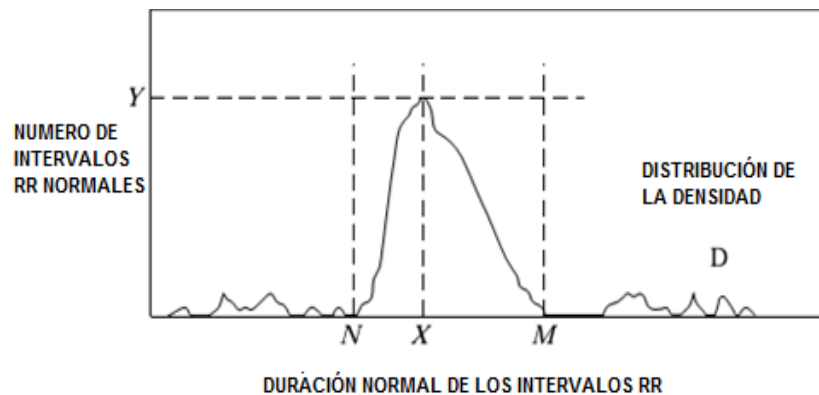
Figura 8. Cálculo del índice triangular



Fuente: Garcia A. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2000 28

**Índice TINN** (Triangular interpolation of NN interval histogram): corresponde a la anchura de la base del triángulo resultante de realizar la interpolación triangular del histograma de todos los intervalos NN; de manera que el vértice coincida con el valor máximo del histograma, según el método de la mínima diferencia de cuadrado.<sup>6,27</sup> Figura 9

Figura 9. Cálculo del índice TINN



Fuente: Modificado del Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996.<sup>6</sup>

Para realizar el cálculo se parte de la construcción del histograma de intervalos NN. El valor del índice es obtenido a través de la división entre el área de la integral de D (distribución de densidad) y el alto máximo del histograma  $Y=D(X)$ . El índice se calcula haciendo la diferencia entre M y N. Para establecer los parámetros N y M se implementa un método de optimización por cuadrados mínimos entre el histograma de intervalos NN y la función  $q(t)$ , donde  $q(t)=0$  para  $t=N$ ,  $t=M$  y  $q(X)=Y$ .

La mayor desventaja de las medidas geométricas es la necesidad de un número razonable de intervalos NN para construir los patrones geométricos. En la práctica deberían ser usados registros de al menos 20 minutos (idealmente de 24 horas) para asegurar la correcta medición de las medidas geométricas.<sup>6</sup>

**2.2.3 Métodos en el dominio de la frecuencia.** Cuando se analiza un fenómeno, se puede describir su comportamiento en el tiempo pero también se puede analizar en función de la frecuencia. Los métodos en el dominio de la frecuencia se obtienen teniendo en cuenta que si un fenómeno es periódico se asume como fenómeno oscilatorio y de esta manera se puede definir la amplitud como la frecuencia de sus componentes utilizando herramientas matemáticas con las que se estudian las ondas.<sup>6</sup>

- **Tacograma:** Los métodos en el dominio de la frecuencia se analizan inicialmente mediante el tacograma (curva de intervalos R-R). El tacograma es un gráfico que muestra el comportamiento de la frecuencia cardíaca en el tiempo. Nos muestra todos los intervalos R-R unidos asemejando una onda compleja con aspecto ruidoso. Ejemplo de como la variabilidad de la frecuencia cardíaca es obtenida por medidas en el tiempo entre los intervalos R-R de los complejos QRS del electrocardiograma.<sup>6,28-31</sup> (Figura 10,11).

Posteriormente se extraen los componentes del tacograma teniendo en cuenta que una onda compleja está compuesta por una suma de ondas más simples que pueden ser identificadas por medio de varias técnicas matemáticas, entre estas el *análisis espectral*; mediante el cual se obtiene un gráfico en el que se observan los componentes de esta onda en frecuencia y amplitud. Realizando la descomposición de la señal en sus componentes de frecuencia más relevantes, (2 picos que corresponden a los componentes de alta frecuencia (HF) y baja frecuencia (LF), midiendo su intensidad relativa o potencia en Hertz. El análisis Espectral es realizado utilizando algoritmos matemáticos, entre los cuales los más conocidos son métodos paramétricos y no paramétricos (Transformada de Fourier).<sup>6-8,24,29</sup> (Figura 12).

Figura 10. Representación gráfica de un tacograma.

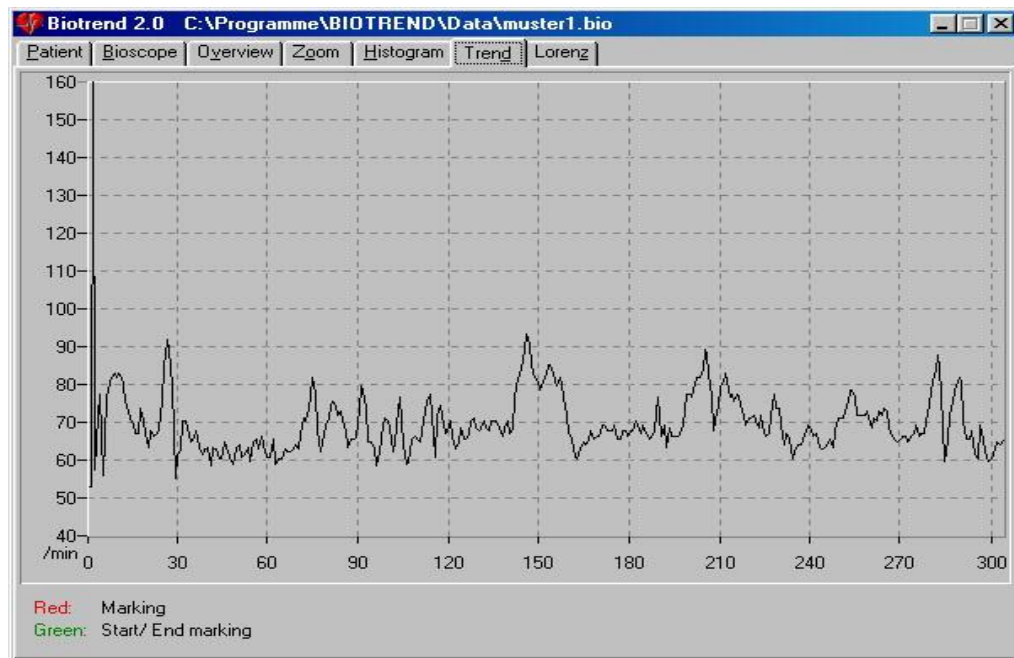
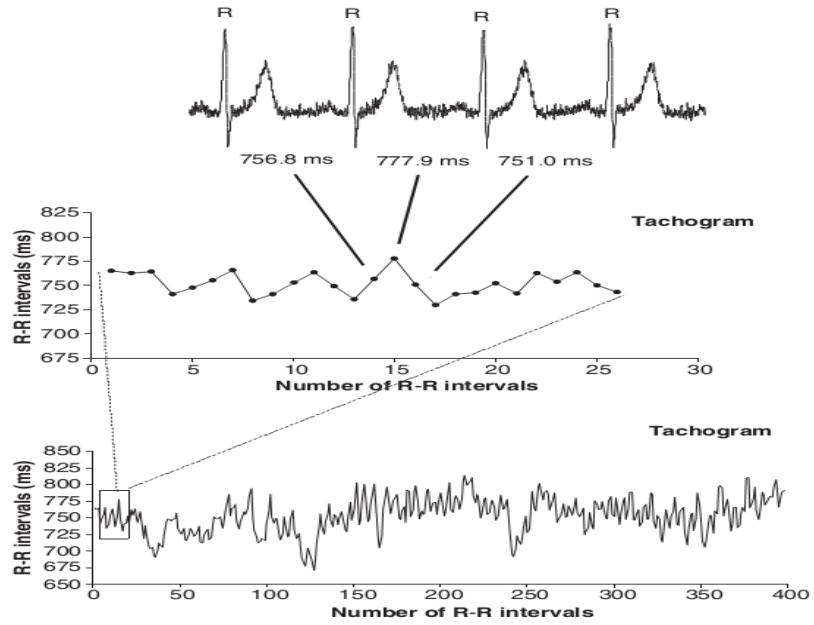
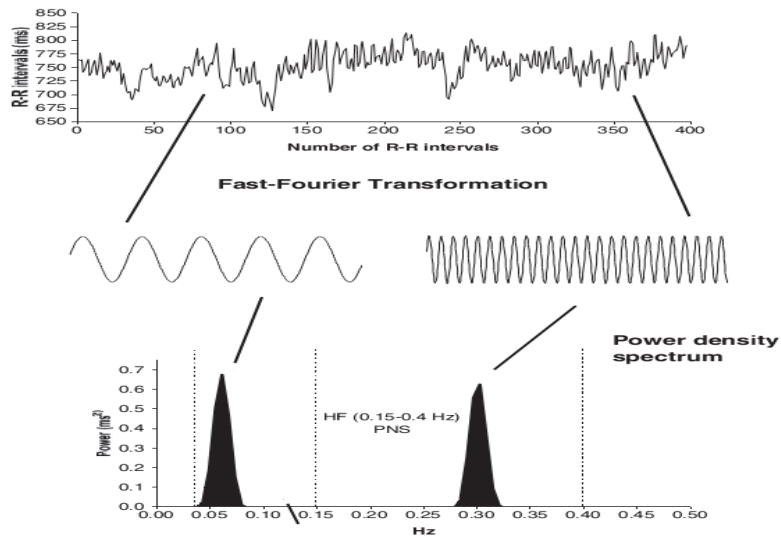


Figura 11. Representación gráfica de un tacograma



Fuente: Deschamps A. Autonomic nervous system and cardiovascular disease. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2009.<sup>24</sup>

Figura 12. Análisis Espectral obtenido por la Transformada de Fourier



Fuente: Deschamps A. Autonomic nervous system and cardiovascular disease. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2009.<sup>24</sup>

- **El análisis Espectral.** La mayor parte de la potencia de la señal se encuentra en un margen de 0 a 0,4 Hz. Cuando se analiza el espectro de la potencia se definen bandas de frecuencia de la siguiente manera: Potencia total.

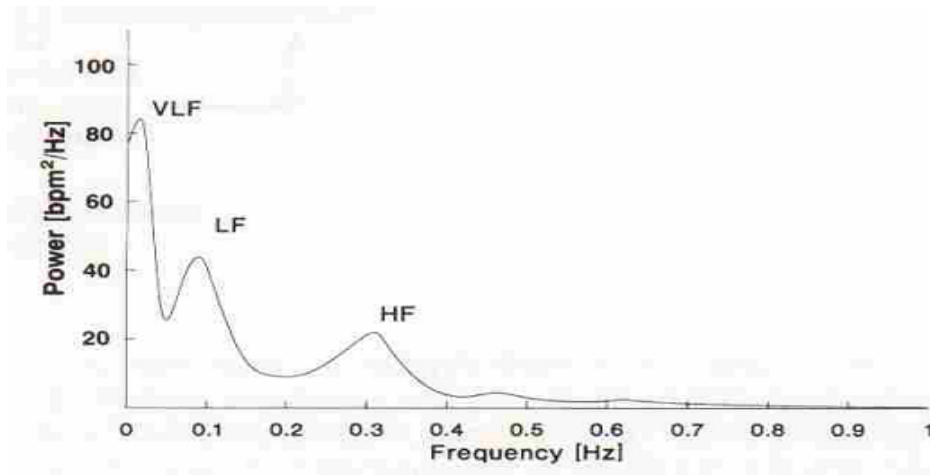
Este parámetro se considera el espectro general. Es la varianza de todas las componentes de los intervalos RR inferiores a 0,4 Hz. Los demás valores derivados, se pueden observar en la Tabla 2 y Figuras 13,14, que son los valores de referencia recomendados por las Sociedades Americana y Europea de Cardiología.

Tabla 2. Métodos en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

<b>Análisis de registros de tiempos cortos ( &lt; 5 minutos )</b>			
Poder total 5 minutos	ms <sup>2</sup>	La varianza de los intervalos NN sobre los segmentos de tiempo	< 0.04 Hz
VLF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de muy bajas frecuencias	< 0.04 Hz
LF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de bajas frecuencias	0.04 - 0.15 Hz
LF norm	n.u.	Poder LF en unidades normalizadas. LF/(poder total- VLF) x 100	
HF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de frecuencias altas	0.15 - 0.4 Hz
HF norm	n.u.	Poder HF en unidades normalizadas. HF/(poder total- VLF) x 100	
LF/HF		Radio LF/HF	
<b>Análisis para registros en 24 horas ( largos )</b>			
Poder total	ms <sup>2</sup>	La varianza de los intervalos NN	< 0.4 Hz
ULF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de ultra bajas frecuencias	< 0.003 Hz
VLF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de muy bajas frecuencias	0.003-0.04 Hz
LF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de bajas frecuencias	0.04 - 0.15 Hz
HF	ms <sup>2</sup>	Poder en el rango de frecuencias altas	0.15 - 0.4 Hz

Fuente: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996.<sup>6</sup>

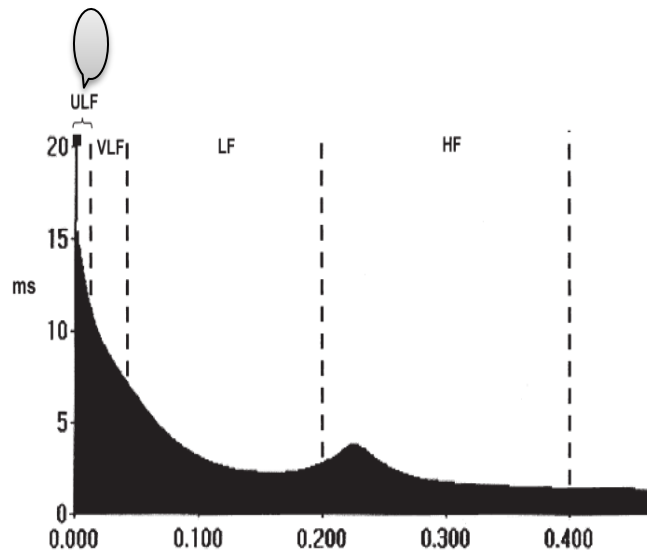
Figura 13. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en registros cortos (mínimo de 5 minutos)



Fuente: Van Ravenswaaij-Arts CM. Heart rate variability. Ann Intern Med. 1993.<sup>31</sup>

Los componentes del poder espectral observados (3 picos) corresponden a las bandas de muy baja frecuencia (VLF), baja frecuencia (LF), alta frecuencia (HF).

Figura 14. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en registros largos (24 horas)



Fuente: García A. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2000.<sup>28</sup>

Este análisis incluye la medición del ULF (ultra baja frecuencia) en adición a los otros 3 componentes.

La medición de los componentes VLF, LF y HF se hace en valores absolutos (milisegundos); pero los componentes LF y HF también pueden medirse en unidades normalizadas (n.u) las cuales representan el valor relativo de cada componente en proporción a la potencia total menos el componente VLF. <sup>6,24</sup> (Tabla 2)

**2.2.4 Métodos no lineales.** Los métodos en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia son denominados lineales. Los métodos no lineales describen las fluctuaciones complejas del ritmo cardiaco y consiguen separar estructuras de comportamiento no lineal en las series temporales de latidos cardíacos. <sup>32,36</sup>

El estudio de estos métodos viene ganando un interés creciente, pues existen evidencias de que los mecanismos que intervienen en la regulación cardiovascular interactúan entre sí de modo no lineal. <sup>37</sup>

Por esta razón la estimación de la complejidad de los diferentes mecanismos de regulación neural y no neural que actúan en el nodo sinusal determinando la variabilidad de la frecuencia cardiaca ha generado la búsqueda de nuevos índices capaces de reflejar la complejidad y la correlación de la señal más que la magnitud de la variabilidad <sup>6,38</sup>.

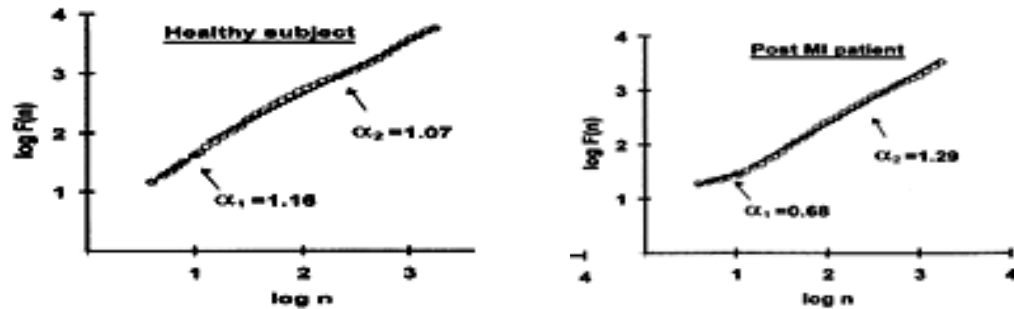
El ritmo cardiaco sinusal tiene características fractales: demasiado irregular para ser descrito en términos geométricos y una estructura similar al ser medida en diferentes escalas de tiempo. Correlacionando no solamente con los valores más cercanos sino con todos los valores previos. <sup>8,33,37,39</sup>.

El análisis de la VFC por métodos no lineales de la serie de intervalos RR incluye: los exponentes de correlación fractal, el power law, la entropía aproximada y el plot de Poincaré.<sup>32</sup>

- **Exponentes de correlación fractal.** Se obtienen mediante el análisis de fluctuaciones de tendencias, DFA (Detrended fluctuation analysis), el cual permite cuantificar las propiedades de correlación fractal del ritmo cardiaco (intervalos RR) en las series de tiempo; lo cual significa que cada punto es dependiente de todos los puntos previos. En cada segmento los exponentes de correlación fractal de corto plazo  $\alpha_1$  (<10-15 latidos) y los exponentes de correlación de largo plazo  $\alpha_2$  (> 15 latidos) son evaluados por el DFA. Permitiendo estudiar cómo se correlacionan los latidos entre sí en función de las diferentes escalas temporales que se utilizan para realizar la medición.<sup>8,41,42</sup>.

En el análisis de fluctuación de tendencias, las desviaciones de cada intervalo RR son integradas, divididas en pequeñas ventanas (escalas de tiempos) y en cada línea son aplicados los datos de cada ventana. Este proceso se repite usando diferentes escalas de tiempo. Típicamente hay una relación lineal entre el logaritmo de la fluctuación y el logaritmo del tamaño de la escala de tiempo. En el eje de la Y aparece el logaritmo de la fluctuación y en el eje de la X el logaritmo del tamaño de la ventana.<sup>13</sup> (Figura 15). Los valores cercanos a 1 son característicos de procesos fractales, asociados con el comportamiento dinámico de series de tiempo generados por sistemas complejos como es la regulación autónoma del ritmo sinusal en sujetos sanos. Los valores del exponente de correlación  $\alpha$  cercanos a 0,5 se asocian con que hay poca correlación entre latidos.<sup>8,33,38,44,47</sup>. En la Fig. 15, observamos un ejemplo de la correlación fractal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca analizada en un sujeto sano  $\alpha_1=1.16$  (izquierda) y en un paciente que presentó un infarto de miocardio  $\alpha_1=0.68$  (derecha). El exponente de corto tiempo  $\alpha_1$  es bajo en el paciente con antecedente de infarto comparado con el sujeto sano (Figura15).

Figura 15. Ejemplo de la correlación fractal de la VFC analizada en un sujeto sano y en un paciente con infarto de miocardio

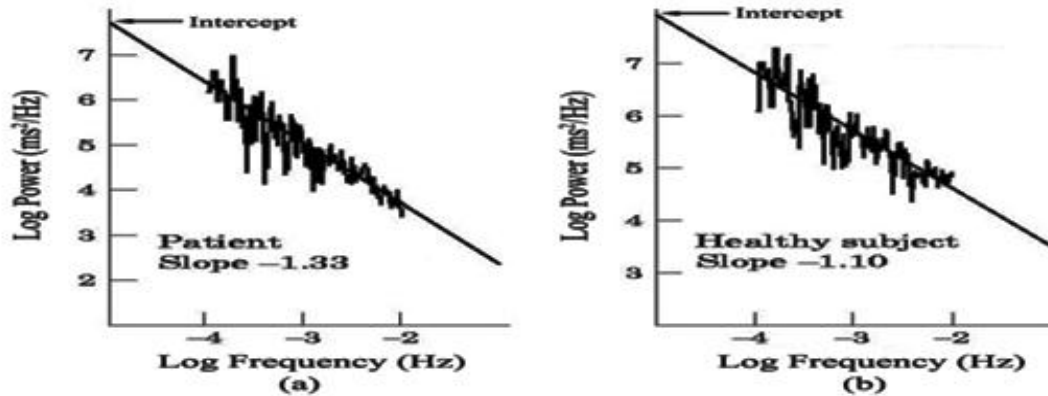


Fuente: Huikuri HV. Heart rate variability in ischemic heart disease. *AutonNeurosci.* 2001. <sup>43</sup>

- **Power law.** Otra de las técnicas para cuantificar las propiedades de correlación fractal del ritmo cardiaco es el índice “slope” que corresponde a la pendiente  $\beta$  del poder espectral. El power law es la relación de la variabilidad del intervalo RR calculada en rangos de frecuencia (Hz). <sup>42,48</sup>

Este índice no lineal, está basado en la relación del poder espectral contra la frecuencia<sup>49</sup>. Esta relación se puede representar como un diagrama logarítmico donde el eje vertical representa el logaritmo del poder espectral y el eje horizontal representa el logaritmo de la frecuencia. Esta relación está cuantificada por una pendiente expresada con un número negativo <sup>41,50</sup>. (Fig. 16). En sujetos normales la pendiente  $\beta$  del poder espectral es igual a -1, siendo más negativa posterior a un infarto agudo de miocardio. <sup>38,51</sup>. En la Figura 16, vemos ejemplos de poder espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en un paciente sano, con una pendiente  $\beta$  de -1.33 (Fig. 16b) y en un paciente con infarto agudo de miocardio con una pendiente  $\beta$  de -1.10 (Fig. 16a). Se observa la disminución la pendiente  $\beta$  en el paciente con infarto (a) comparado con el paciente sano (b).

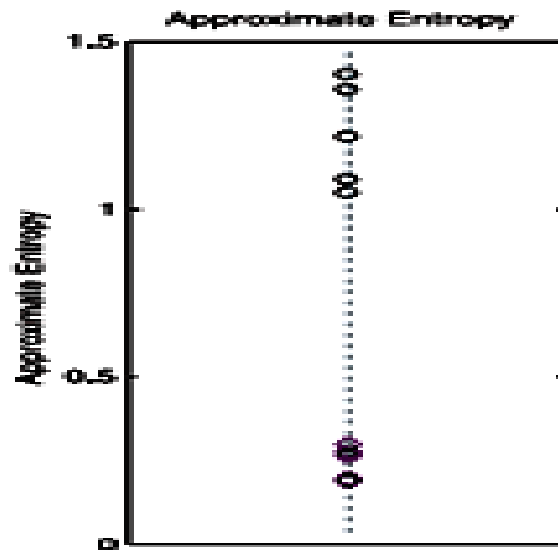
Figura.16. Variabilidad Frecuencia Cardiaca y poder espectral en paciente sano vs infartado



Fuente: Stein P. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. Indian Pacing Electrophysiol.J. 2005. <sup>56</sup>

- **Entropía aproximada (ApEN).** Es una medida no lineal que cuantifica la regularidad y la complejidad de la serie de tiempo, tomando el logaritmo de la probabilidad de que ciertos patrones de latidos se repetirán en las comparaciones subsiguientes. Describiendo la aleatoriedad o previsibilidad de los sistemas que cambian con el tiempo. Las secuencias regulares y predecibles resultarán en valores bajos de ApEN mientras que el comportamiento al azar se asocia con valores altos de ApEN (valor normal: 0.7-1). La entropía aproximada disminuye con la pérdida de la homeostasia, Los círculos representan sujetos normales (entropía 1.22), los diamantes los pacientes con enfermedad coronaria (entropía 0.24). Los pacientes con enfermedad coronaria presentan un menor valor de entropía.<sup>8,16,42,51-54</sup> (Figura 17).

Figura 17. Entropía aproximada



Fuente: Nikolopoulos S. Experimental analysis of heart rate variability of long-recording electrocardiograms in normal subjects and patients with coronary artery disease and normal left ventricular function. J Biomed Inform. 2003.<sup>54</sup>

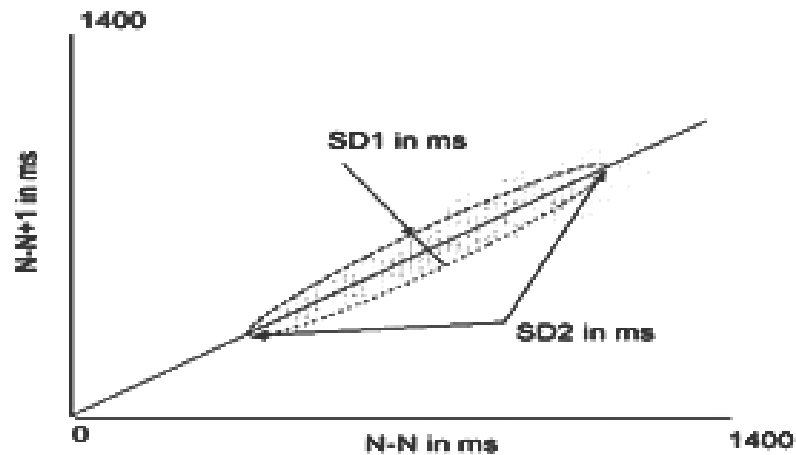
- **Diagrama de Poincaré (plot de Poincaré).** Llamado también diagrama de dispersión<sup>50</sup>. Se representa mediante un gráfico en que cada intervalo RR es correlacionado en función del intervalo RR previo, es decir, la duración de un intervalo ( $RR_n$ ) es representada en el eje "X" y la duración del intervalo siguiente ( $RR_{n+1}$ ) en el eje "Y".

Cada punto ( $RR_n, RR_{n+1}$ ) en el gráfico corresponde a dos latidos sucesivos y se define un punto en el plot. Los intervalos RR consecutivos se llevan a un diagrama de dispersión de 2 dimensiones. El diámetro longitudinal de la elipse describe la desviación a largo plazo de la frecuencia cardíaca y el diámetro transversal caracteriza los cambios en la frecuencia cardíaca.<sup>8,27,55</sup>

Con el cálculo de las desviaciones estándar de los diámetros longitudinal y transversal se cuantifican los cambios espontáneos y a largo plazo de la VFC. El

SD1 hace referencia al eje corto de la elipse y el SD2 al eje largo, siendo SD1/2 el radio entre estos dos ejes. Los puntos situados fuera de la nube de puntos principales indican arritmias o artefactos.<sup>27,42,50</sup> Un ejemplo de plot de Poincaré mostrando el cálculo del SD1 y del SD2 de una elipse del gráfico, se observa en la figura 18, donde el parámetro SD1 hace referencia al eje corto de la elipse y SD2 al eje largo.

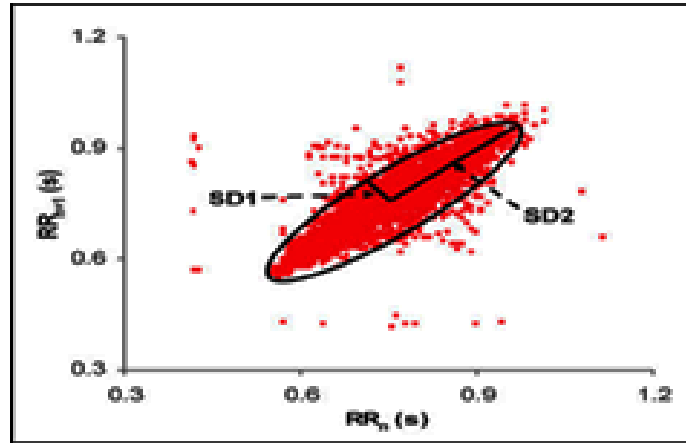
Figura 18. Representación gráfica plot de Poincaré



Fuente: Stein P. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease Indian Pacing Electrophysiol.J. 2005.<sup>56</sup>

El análisis del plot de Poincaré puede ser hecho de forma cualitativa: por medio de la evaluación de la figura formada, la cual muestra el grado de complejidad de los intervalos RR o en forma cuantitativa: donde se obtienen los índices: SD1 (desviación estándar de la variabilidad instantánea latido a latido), SD2 (desviación estándar a largo plazo de los intervalos RR continuos) y el radio SD1/SD2.<sup>42,50,57</sup> (Figura. 19)

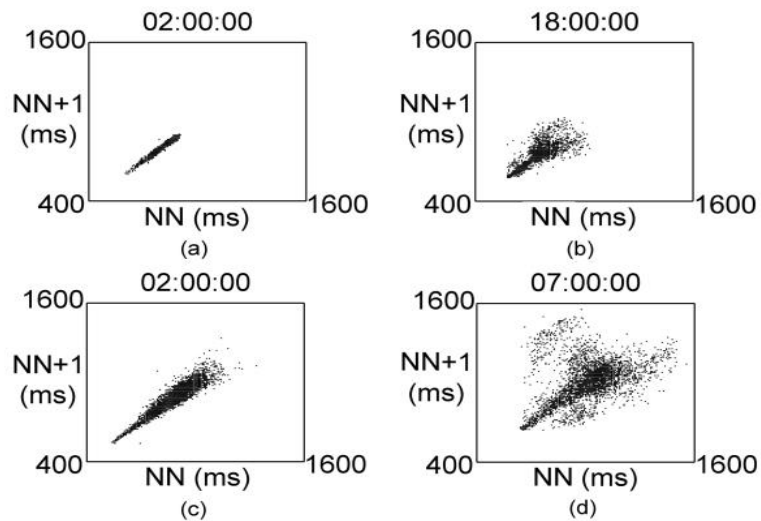
Figura 19. Análisis del plot de poincaré



Fuente: Tushar P. Loss of lag-response curvilinearity of indices of heart rate variability in congestive heart failure. BMC CardiovascDisord. 2006.<sup>58</sup>

El análisis del plot de poincaré figuras con aumento en la dispersión de los intervalos RR son consideradas características de un plot normal. Se consideran figuras anormales con pequeña dispersión global latido a latido y con pequeña dispersión global latido a latido de los intervalos RR <sup>42,55</sup> (Figura 20)

Figura 20. Interpretación del plot de poincaré



Fuente: Stein P. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease Indian Pacing Electrophysiol.J. 2005. 56

Gráficos de plot de Poincaré la figura a) y c) muestran patrones normales. Las figuras b) y d) muestran patrones anormales.

Por medio del plot de Poincaré se pueden identificar los puntos anormales correspondientes a latidos prematuros, pausas compensatorias o artefactos técnicos; realizando una fácil corrección de la serie RR para el análisis de la VFC. Esa visualización no es posible por el análisis espectral o por métodos en el dominio del tiempo. Se ha demostrado en los estudios realizados que los métodos no lineales pueden revelar alteraciones que pueden no ser detectadas por métodos convencionales.<sup>55,32,36</sup>

### **2.3 FISIOPATOLOGIA**

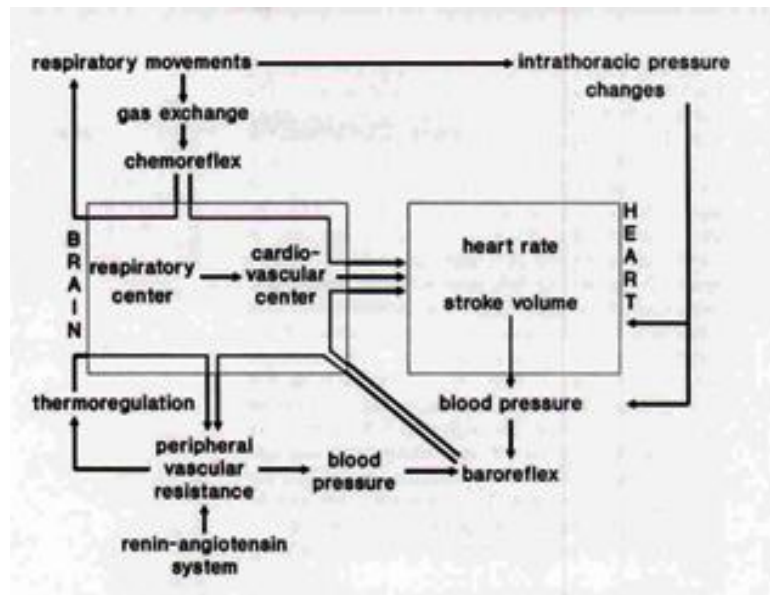
Las variaciones entre latidos cardiacos consecutivos están bajo el control alternante y la interacción continua del sistema nervioso simpático y parasimpático. El sistema nervioso autónomo es modulado por los baroreceptores, el centro vasomotor, el centro respiratorio, la presión arterial y los movimientos respiratorios; resultando en variaciones latido a latido vía el nodo sino auricular.<sup>8,59</sup> (Figura 21)

Por los cambios continuos en el balance entre el sistema simpático y parasimpático el ritmo sinusal presenta fluctuaciones en el promedio de la frecuencia cardiaca, con ajustes pequeños y frecuentes en la frecuencia cardiaca por los mecanismos de control cardiovascular.

Se producen fluctuaciones periódicas en la variabilidad de la frecuencia cardiaca relacionadas con la respuesta barorrefleja y la termorregulación. Los principales sistemas relacionados con el control de la variabilidad de la frecuencia cardiaca son los 2 componentes del sistema nervioso autónomo, el sistema renina

angiotensina y la termorregulación. Muchas de estas interacciones son a través de mecanismos reflejos. <sup>31</sup>. (Figura 21)

Figura 21. Mecanismos de control cardiovascular responsables de las principales fluctuaciones periódicas en la frecuencia cardiaca



Fuente: Van Ravenswaaij-Arts CM. Heart rate variability. Ann Intern Med. 1993 <sup>31</sup>

Debido a la inhibición inspiratoria del tono vagal la FrC muestra fluctuaciones con una frecuencia igual a la frecuencia respiratoria. La inhibición inspiratoria es provocada principalmente por los impulsos del centro respiratorio al centro cardiovascular. Adicionalmente, los reflejos periféricos que se presentan por cambios hemodinámicos y en los receptores torácicos contribuyen a la arritmia sinusal respiratoria. La resistencia vascular periférica presenta oscilaciones, que pueden presentarse por la estimulación de la piel, a través de ajustes periféricos del flujo sanguíneo y por el sistema renina-angiotensina. Estos cambios en la resistencia vascular periférica son acompañados por cambios en la presión arterial, la FrC y son producidos por el sistema nervioso simpático <sup>31</sup>.

En relación a la interpretación fisiológica de los métodos de la VFC existe más conocimiento en relación a la interpretación de los métodos en el dominio de la frecuencia. El componente HF generalmente es definido como un marcador del sistema parasimpático. Refleja la modulación vagal respiratoria que produce la arritmia sinusal respiratoria durante la cual aumenta la frecuencia durante la inspiración y disminuye durante la espiración, lo cual es acoplado centralmente en el tallo cerebral. Hay consenso general que la actividad vagal es el mayor modulador del HF lo cual ha sido demostrado mediante estudios donde se evidencia que el HF puede ser abolido por drogas anticolinérgicas como la atropina o por una vagotomía. El radio LF/HF ha sido propuesto como un marcador del balance simpático vagal. <sup>60-62</sup>.

El componente VLF refleja la actividad superpuesta del sistema nervioso simpático y parasimpático. Este índice no ha sido bien dilucidado, pero parece relacionado con los cambios en la actividad autonómica producidos por el sistema termorregulador, vasomotor periférico y del sistema renina angiotensina. <sup>29,63</sup>

La correlación fisiológica del componente LF todavía no es clara, algunos estudios muestran que el LF está modulado por la actividad simpática y otros demuestran que el LF es modulado tanto por la actividad simpática como parasimpática. <sup>8,64,67-69</sup>

Por el contrario los métodos no lineales no reflejan un componente específico del sistema nervioso autónomo, por lo tanto no pueden ser usados para evaluar la presencia de un tono simpático aumentado o una actividad vagal reducida. Ellos reflejan las características globales de la frecuencia cardíaca en conjunto, lo cual depende de la integración funcional de los mecanismos de control autonómico y las respuestas del nodo sinusal. <sup>6,38</sup>

- **Factores que alteran la variabilidad de la frecuencia cardiaca.** Diferentes factores fisiológicos, ambientales y patológicos pueden producir cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Entre estos se encuentran: la edad, el género, el ritmo circadiano, la posición del cuerpo, la temperatura, la ingesta de alcohol, la cafeína, la actividad física, el stress emocional, el uso de la ventilación mecánica, medicamentos, patologías y la duración del registro electrocardiográfico.<sup>14,31,70,71</sup>. Algunos de los medicamentos que alteran la VFC son los betabloqueadores, los bloqueadores de canales de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas y medicamentos anestésicos.<sup>6,7,31</sup>. Entre las patologías que alteran la VFC ya que causan disfunción en el sistema nervioso autónomo están: la diabetes, la insuficiencia renal, el accidente cerebrovascular, la sepsis, epoc y las alteraciones en el sistema nervioso central y periférico (trauma craneoencefálico, enfermedad de parkinson, guillan barre y agentes neurotóxicos). Todos estos factores deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los valores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.<sup>6,7,44</sup>.

## **2.4 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

En 1996 el Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología definió y estandarizo los métodos para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, su interpretación fisiopatológica y la aplicación clínica de la VFC.<sup>6</sup>. Se definieron los valores normales para algunos de los métodos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. (Tabla 3). Los valores definidos como normales fueron:

- En registros cortos de 5 minutos todos los métodos en el dominio de la frecuencia y para los registros largos (24 horas) los métodos en el dominio del tiempo correspondientes al SDNN, SDANN, RMSSD y el índice triangular.

- El Task Force no definió en su guía los valores normales de los registros de 24 horas de los métodos de frecuencia, tampoco los valores normales en registros cortos de los métodos de tiempo.

Tabla 3. Valores normales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca del Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología.

<b>Análisis en el Dominio del Tiempo en 24 Horas</b>		
<b>Variable</b>	<b>Unidades</b>	<b>Valores normales</b>
<b>SDNN</b>	milisegundos	141+39
<b>SDANN</b>	milisegundos	127+35
<b>RMSSD</b>	milisegundos	27+12
<b>Índice triangular</b>	milisegundos	37+15
<b>Análisis Espectral de Medidas de Tiempo Corto (5 minutos)</b>		
<b>Variable</b>	<b>Unidades</b>	<b>Valores normales</b>
<b>Poder total</b>	milisegundos <sup>2</sup>	3466+1018
<b>LF</b>	milisegundos <sup>2</sup>	1170+416
<b>HF</b>	milisegundos <sup>2</sup>	975+203
<b>LF</b>	unidades normalizadas	54+4
<b>HF</b>	unidades normalizadas	29+3
<b>Radio LF/HF</b>		1.5 - 2

Fuente: TaskForce of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.1996. <sup>6</sup>

En el Task Force los autores explican que no pueden dar los valores normales de todos métodos ya que no se han hecho estudios de todos los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Respecto a los valores reportados mencionan que deben ser considerados como aproximados y que estos no permiten dar conclusiones definitivas para aplicación clínica; ya que los valores que fueron estandarizados son obtenidos de estudios realizados en un pequeño número de sujetos. Los autores también tuvieron que

omitir los valores ajustados a la edad, al sexo y en pacientes con patologías por lo limitado de los datos hasta el momento de su publicación.<sup>6</sup>

En el año 2010 Nunan D y colaboradores publicó una revisión sistemática acerca de los valores normales (en adultos sanos) de los métodos realizados en registros de tiempo corto. Se revisaron los estudios publicados después de Task Force en 1996 (entre enero de 1997 y septiembre del 2008). Se analizaron 44 estudios que correspondía a 21.438 sujetos. En esta revisión sistemática se encontró que los valores de los métodos de registro corto eran más bajos con respecto a los reportados por el Task Force. En los estudios había un nivel de homogeneidad global para las medidas de la variabilidad, pero algunos estudios mostraron una gran variación interindividual (arriba del 260.000%) especialmente para las medidas espectrales. Con esta revisión sistemática los autores llegaron a las siguientes conclusiones: Son necesarios estudios a gran escala para definir los valores normales de la VFC. Debe realizarse una actualización del Task Forcé en relación a los rangos de referencia cubriendo el espectro de todas las edades, al igual se deben actualizar las recomendaciones de la forma medición de la VFC y la tecnología a usar<sup>72</sup>.

Sandercock GR y colaboradores estudiaron la confiabilidad de las mediciones de la VFC realizadas con registros cortos. Encontrando que las medidas realizadas en los estudios de investigación pueden llegar a ser altamente variables: en rangos que van desde <1% hasta >100%. Las mediciones de la VFC que fueron realizadas en poblaciones clínicas (comorbilidades) presentaban menos confiabilidad que las realizadas en los sujetos sanos. Los estudios realizados son heterogéneos y dependen de numerosos factores que afectan la medición de la VFC<sup>73</sup>. El autor enfatiza la importancia de realizar estudios particularmente en poblaciones clínicas, para poder estandarizar los valores normales de la VFC en estos pacientes. Cuando se realicen estudios en pacientes con comorbilidades se deberían tomar como referencia los valores de poblaciones parecidas en las que

se realizaron las medidas de la VFC bajo similares condiciones. En resumen la estandarización de los rangos de normalidad de los índices variabilidad de la frecuencia cardiaca es compleja. Debido a que deben ajustarse los valores de la VFC a los factores que afectan la medición de acuerdo a la edad, genero, medicamentos y enfermedades del paciente.<sup>6,73</sup>

Las siguientes son **recomendaciones** del Task Force para la realización de estudios clínicos:

- En relación los métodos en el dominio del tiempo recomienda el uso de las siguientes medidas: SDNN, HRV triangular index, SDANN y RMSSD. El RMSSD es preferido al pNN50 and NN50 porque tiene mejores propiedades estadísticas.
- Es inadecuado comparar métodos cuando las medidas obtenidas son de registros de diferentes duraciones.
- En relación a la duración de los registros electrocardiográficos recomienda que para los estudios de investigación de mediciones de tiempo corto, las mediciones deben hacerse por al menos 5 minutos y para estos registros los métodos en el dominio de la frecuencia deberían ser preferidos sobre los del dominio del tiempo.<sup>6</sup>

Otro factor importante en la medición de la VFC es la forma en que es obtenida y procesada la señal. El análisis de la VFC es solamente aplicable a pacientes en ritmo sinusal. En la mayoría de los casos las señales no son perfectas, contienen alteraciones que son de origen fisiológico o técnicas. Por ejemplo, los artefactos técnicos pueden resultar de la colocación inadecuada de los electrodos o por movimientos del sujeto que resultan en la perdida de latidos o que los latidos no sean claramente identificados. Otras alteraciones que pueden presentarse son los latidos prematuros (latidos ectópicos) que representan un problema significativo en

la interpretación de los resultados al alterar la fidelidad del poder espectral y al introducir falsos componentes de frecuencias dentro del poder espectral<sup>6,74</sup>.

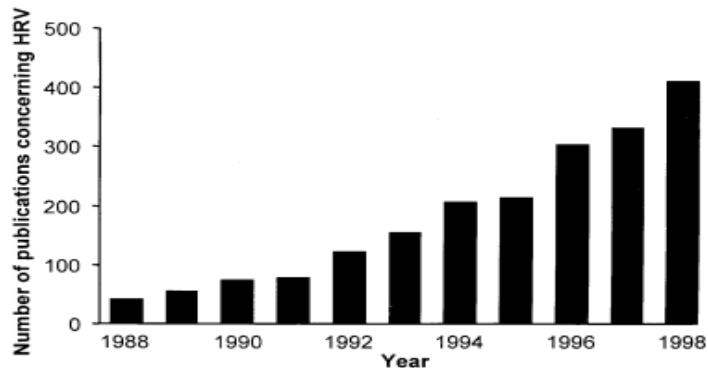
La señal del electrocardiograma es leída por un software que realiza una selección de los intervalos RR normales, con la posibilidad de detectar y corregir errores del registro manualmente. A partir de estas mediciones se calculan los métodos de la VFC en el dominio, de la frecuencia y con métodos no lineales<sup>6,14</sup>.

Aunque la mayor parte del proceso se realiza con el software del computador; la intervención humana es requerida para detectar los latidos erróneos, los artefactos y todo lo que pueda alterar la medición en los intervalos de tiempo<sup>75</sup>. La importancia de la corrección de artefactos ha sido enfatizada en el Task Force ya que los errores en esta corrección pueden afectar de forma importante los resultados de los índices medidos. La edición manual debe ser realizada con una alta estandarización para asegurar la correcta identificación y clasificación de cada complejo QRS<sup>6,76,77</sup>.

## **2.5 EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

La presencia de una VFC disminuida se correlaciona con la existencia de un balance alterado en el sistema nervioso autónomo. Diversos estudios han mostrado que la medición de la VFC es un predictor de eventos cardiovasculares adversos en hipertensión, infarto, arritmias e insuficiencia cardiaca.<sup>6,9,18,28</sup> (Figura 22)

Figura 22. Publicaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca



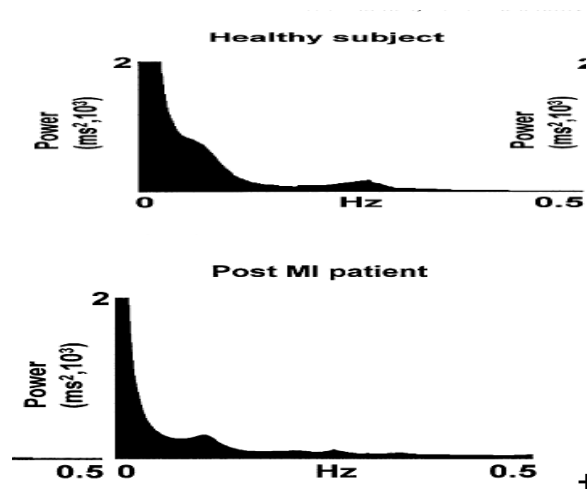
Fuente: Huikuri HV. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? J Am CollCardiol. 1999. <sup>18</sup>

El número de publicaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en la década pasada (2,000 publicaciones) con la búsqueda en MEDLINE usando la palabra “Heart rate variability”.

- **Hipertensión arterial y variabilidad de la frecuencia cardiaca.** La hipertensión arterial está asociada con un aumento en la actividad simpática y con alteraciones del ritmo autonómico. En los estudios realizados se ha evidenciado que el control de la HTA está asociada a un aumento en la VFC y a una reducción tanto en la morbilidad como en la mortalidad cardiovascular <sup>9</sup>. Mussalo H demostró que la severidad de la hipertensión arterial crónica está relacionada con la severidad de la alteración en el control autonómico. En su estudio los pacientes con hipertensión arterial severa tenían índices de variabilidad bajos (SDNN, poder total, LF y HF) comparados con pacientes sanos o con hipertensión arterial leve. <sup>78</sup>
- **Infarto del miocardio y variabilidad de la frecuencia cardiaca.** La disfunción autonómica juega un rol importante en la enfermedad coronaria isquémica. Los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio presentan alteraciones en la actividad autonómica, lo cual puede ser detectado y cuantificado con la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca <sup>43</sup>. (Figura 23-24).

La disminución de la VFC después del infarto refleja una disminución en la actividad vagal que lleva al predominio de la actividad simpática. El aumento de la actividad simpática favorece el inicio de taquiarritmias ventriculares letales, mientras la activación del sistema parasimpático ejerce un efecto protector y antiarrítmico. Los pacientes que sobreviven a un paro cardiaco tienen un aumento del riesgo de eventos arrítmicos si tienen VFC reducida, sugiriendo que la disfunción autonómica juega un rol importante clínicamente en la patogénesis de taquiarritmias ventriculares <sup>12</sup>. La Fig. 23, muestra el poder espectral en un sujeto sano (arriba) y en un paciente después de un infarto agudo de miocardio (abajo). Los componentes de bajas frecuencias (LF) y de muy bajas frecuencias (VLF) están típicamente reducidos en el paciente con infarto comparado con el sujeto sano.

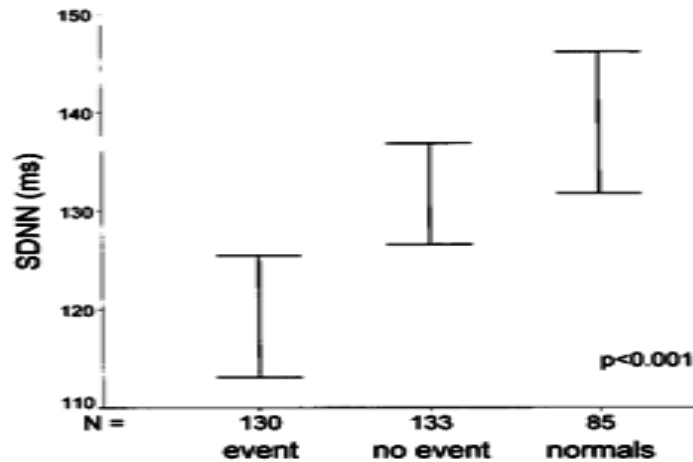
Figura 23. Ejemplos del poder espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca



Fuente: Huikuri HV. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci.* 2001<sup>43</sup>.

La Figura 24, muestra el valor del SDNN en pacientes sanos, en pacientes con enfermedad coronaria sin eventos y en pacientes con infarto. Nótese la baja VFC en pacientes con algún evento cardiaco y de los pacientes con enfermedad coronaria con respecto a los pacientes sanos

Figura 24. Ejemplos de medidas en el dominio del tiempo

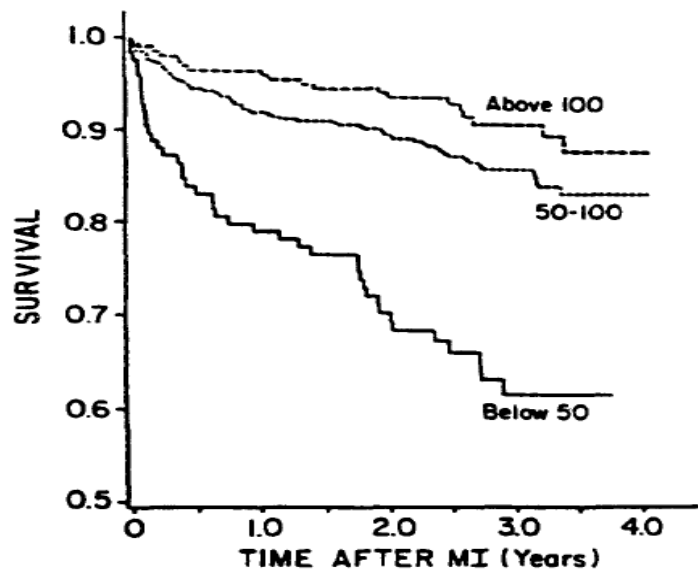


Fuente: van Boven AJ. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. Am Heart J. 1998 <sup>79</sup>

En los pacientes que presentan un IAM, el grado de disfunción autonómica, depende del sitio, del tamaño y puede ser modificada favorablemente por medicamentos como la estreptoquinasa <sup>80,81</sup>. Kelly P y colaboradores demostró que la reperfusión seguida a la trombolisis produce un aumento de la variabilidad en las primeras 24 horas después de la administración del medicamento <sup>81</sup>. Estos cambios del tono autonómico en los pacientes dan información acerca del pronóstico, con predominio del tono vagal en pacientes con trombolisis exitosa comparado con pacientes con reperfusión fallida<sup>82</sup>. Karp E y colaboradores encontró que la disminución del SDNN en pacientes con IAM con elevación del ST en la admisión, parece ser un predictor independiente de mortalidad al año y 2 años posteriores al evento; lo que permite una estratificación temprana del riesgo de muerte <sup>83</sup>. En el estudio multicéntrico del programa post-infarto (MPIP) se midió VFC en 808 pacientes que sobrevivieron a un infarto demostrando el valor predictivo a largo plazo del análisis de la VFC, en este estudio se encontró que el RR de mortalidad era 5 veces más alto en el grupo con un SDNN < a 50 ms (Figura 25). La VFC permaneció como un predictor independiente y significativo de

mortalidad después de ajustar factores demográficos y clínicos tales como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el sitio, la severidad del infarto y las ectopias ventriculares<sup>84</sup>.

Figura 25. Curva de supervivencia después de un infarto del miocardio según el valor de SDNN



Fuente: Kleiger RE. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987.<sup>84</sup>

En el metaanálisis publicado en el año 2009 por Buccelletti E, se evaluó si la medición de la VFC era un predictor de mortalidad. Fueron elegibles 21 estudios, entre estos 5 ensayos clínicos, que correspondió a 3489 pacientes con IAM; hallando una mortalidad global de 21.7%, además se evidenció que los pacientes con un SDNN menor de 70 msec durante 24 horas después del infarto tenían 4 veces mayor mortalidad en los siguientes 3 años.<sup>85</sup>

Diferentes medidas de la VFC en el dominio del tiempo y de la frecuencia han demostrado ser útiles como predictores de mortalidad, pero ninguna de ellas

parece proporcionar una información pronóstica mejor que la ofrecida por el SDNN.

Aunque los puntos de corte no han sido claramente establecidos, sobre la base de los estudios publicados puede considerarse que un SDNN < 70 mseg identifica al grupo de pacientes con una variabilidad de la frecuencia cardiaca severamente reducida.<sup>28,85</sup>

La baja VFC se asocia a un aumento de la mortalidad posterior al IAM y de complicaciones arrítmicas como la taquicardia ventricular sostenida.

En pacientes que han sufrido un IAM, la disminución de la VFC ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad superior a los otros predictores como una baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteración en pruebas de esfuerzo, puntuación en los score de pronóstico y la presencia de arritmias ventriculares en electrocardiogramas tomados ambulatoriamente<sup>28,43,86</sup> (Tabla 4).

Tabla 4. Estratificación del riesgo de eventos arrítmicos pos-IAM

Comparación de la variabilidad de la frecuencia posterior a un infarto agudo de miocardio	
Variable	Riesgo Relativo
VFC < 20 ms	6,67 (3,6 - 12,3)
Extrasístoles ventricular EV > 10 /h	2,99 (1,7 - 5,4)
Taquicardia Ventricular no sostenida	2,53 (1,4 - 4,6)
Intervalo RR medio > 750 ms	3,49 (2,0 - 6,2)
Potenciales Tardíos positivos	2,21 (1,2 - 4,0)
Clase Killip >2	5,64 (3,2 - 10,0)
Ergometría	2,66 (1,4 - 5,0)
Edad > 65 años	3,13 (1,75 - 5,6)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40%	3,67 (2,1 - 6,5)

Fuente: Modificado de Farrell TG. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am CollCardiol 1991<sup>86</sup>

Aunque la VFC ha demostrado ser un predictor independiente de eventos arrítmicos y muerte súbita posterior a un IAM, el valor predictivo de la VFC, por sí sola es modesto; pero puede mejorar significativamente cuando se combina con otros predictores. Se recomienda asociar la medición de la VFC a los otros marcadores de riesgo tales como: la función del ventrículo izquierdo y los latidos ectópicos ventriculares prematuros ( $> 10/h$ ) para la predicción de riesgo de muerte súbita cardíaca<sup>28,86,88</sup>. Lo recomendado actualmente es que la VFC sea medida una semana después del IAM. Aunque las medidas basadas en registros a corto plazo han demostrado ser útiles, el mayor poder predictor corresponde a las mediciones sobre registros de 24 horas<sup>28</sup>.

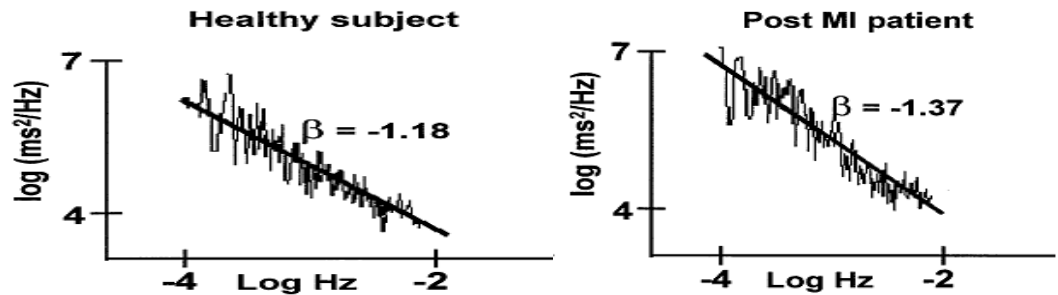
Dentro de los métodos no lineales: el exponente de correlación fractal de corto tiempo ha mostrado ser un predictor importante, incluso ha mostrado ser superior a las medidas convencionales para identificar pacientes con riesgo de muerte súbita cardíaca arrítmica y no arrítmica posterior a un IAM.

También han sido observadas que durante registros de holter las alteraciones en el exponente de correlación fractal de corto tiempo preceden el inicio de una fibrilación ventricular, en pacientes que presentan esta arritmia durante registros de Holter.

La pendiente  $\beta$  del poder espectral también ha mostrado ser un predictor independiente de la mortalidad cardíaca posterior a IAM, incluso, cuando se ajustan los factores de riesgo que previamente se han asociado con mortalidad.<sup>89-93</sup>

En la Fig. 26 se muestra un ejemplo del power law en un paciente sano y en un paciente posterior a un infarto.

Figura 26. log - log de poder espectral (power law) de la VFC



Fuente: Huikuri HV. Heart rate variability in ischemic heart disease. AutonNeurosci. 2001.<sup>43</sup> VFC en paciente sano (izq.) y en un paciente posterior a IAM.(der.).

En la tabla 5 se muestran algunos de los estudios de la VFC que han sido realizados en pacientes después de un infarto agudo de miocardio, que índices fueron predictores de morbimortalidad cardiovascular, el número de pacientes y los métodos usados en cada estudio.

Tabla 5. Valor predictor de morbimortalidad de las medidas de la variabilidad en pacientes después de un infarto agudo de miocardio.

Estudio	Puntos primarios	Medidas de variabilidad	Ptes	Principal resultado
Kleiger Año: 1987 Ref. 84	Mortalidad a 2,5 años	SDNN	808	SDNN <50 ms; RR 5.3
Bigger Año: 1992 Ref. 94	Todas las causas de mortalidad en 4 años	Dominio de frecuencia	715	El ULF todas las causas de mortalidad. El VLF asociado a la mortalidad por arritmias
Zuanetti Año: 1996 Ref. 95	Muerte cardiaca y todas las causas de mortalidad en 3 años	Dominio de tiempo	567	Predicen la muerte cardiaca y todas las causas de mortalidad. NN50 (RR: 3.5). SDNN (RR: 3). RMSSD (RR:2.8)
Bigger Año: 1996	Muerte cardiaca, por arritmias y todas la	Dominio de FrC y no lineales	715	La pendiente $\beta$ del poder espectral predice todas las

Estudio	Puntos primarios	Medidas de variabilidad	Ptes	Principal resultado
Ref. 93	causas de mortalidad			causas de mortalidad. RR 6.07
La Rovere Año: 1998 Ref. 96	Mortalidad cardiaca en 2 años.	SDNN	1284	La asociación de SDNN < 70 mseg y fracción de eyección < 25% predice la mortalidad cardiaca. RR 7.3
Huikuri Año: 2000 Ref. 92	Mortalidad cardiaca por arritmias y mortalidad cardiaca no arrítmica	Dominio de tiempo, de frecuencia y medidas no lineales	446	El exponente de correlación fractal de corto plazo $\alpha_1 < 0,75$ predice la mortalidad. (RR:3) Sensibilidad 62%, Especificidad: 73%
Tapanainen Año: 2002 Ref. 97	Todas las causas de mortalidad	Dominio de tiempo, de frecuencia y medidas no lineales	697	El exponente de correlación fractal de corto plazo $\alpha_1$ predice la mortalidad global. (RR:3) Sensibilidad 43%, Especificidad 89%,

Fuente: Modificado de Laitio T. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. Anesth Analg 2007. 8

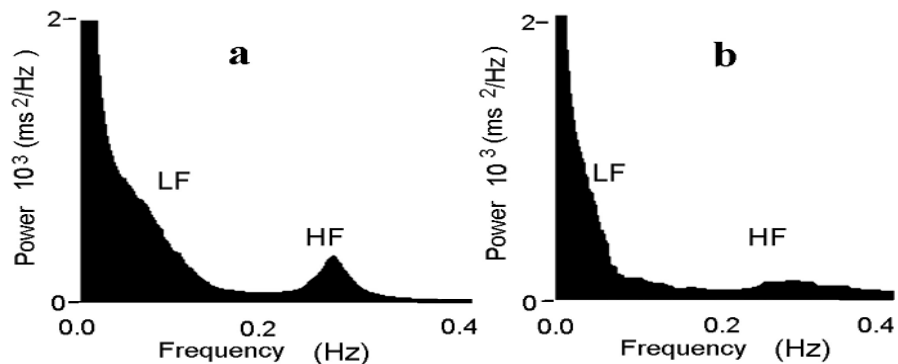
RR: riesgo relativo, SDNN: desviación estándar de todos los intervalos NN, NN50: número de pares de diferencias en los intervalos de RR adyacentes mayores de 50 ms, ULF: Potencia en ultra baja frecuencia, VLF: Potencia en muy baja frecuencia, LF: Potencia en baja frecuencia

- **Insuficiencia cardiaca y VFC.** Los pacientes con falla cardiaca también presentan disfunción autonómica lo cual puede evaluarse por los métodos en el dominio del tiempo como de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.<sup>16</sup>

En la Fig. 27, se observa, el poder espectral en 24 horas en un paciente sano (a) comparado con el de un paciente con falla cardiaca con una fracción de eyección

< 35% (b) mostrando una disminución del poder de alta frecuencia (HF) y de baja frecuencia (LF).

Figura 27. Falla Cardíaca y VFC



Fuente: Laitio T. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. *Anesth Analg* 2007 <sup>8</sup>

El grado de disminución de la VFC depende de la severidad de la ICC. Los pacientes con una clase funcional NYHA IV tienen una dramática reducción de la VFC. 98(98) La reducción de la VFC también ha mostrado ser predictor de la mortalidad en pacientes con ICC <sup>13</sup>.

Un SDNN menor a 70 msec y un SDANN menor a 55 msec predice la mortalidad a 6 meses con una sensibilidad del 100% y del 88% respectivamente y una especificidad del 87% <sup>7</sup>

En los resultados publicados en el estudio UK-HEART (United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial), un estudio prospectivo con 433 pacientes. Se confirmó que la reducción de la VFC es un predictor independiente de mortalidad. La reducción del SDNN identificó pacientes con alto riesgo de muerte y fue mejor predictor de muerte que otros parámetros como el índice cardiotorácico, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo, la presencia

de taquicardia ventricular no sostenida. La mortalidad anual de la población en estudio para los subgrupos era 5.5% para un SDNN >100 mseg, 12.7% si el valor era 50 a 100 mseg y 51.4% para un SDNN <50 mseg <sup>99</sup>.

## **2.6 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN ANESTESIA.**

Aunque la incidencia de disfunción del sistema nervioso autónomo en el paciente quirúrgico no es conocida en forma exacta es claro que afecta el resultado del paciente. Dado el rol del sistema nervioso autónomo el anestesiólogo debe tener como prioridad realizar la evaluación del mismo durante su práctica clínica, sin embargo, en la práctica diaria la presencia de disfunción autonómica raramente es evaluada y pocas veces considerada. La causa probable es la limitada disponibilidad de test, la falta de conocimiento de estos test y de dispositivos considerados del dominio del cardiólogo y del neurólogo <sup>100</sup>.

La literatura reporta que la medición de la VFC es un método prometedor, no invasivo, de bajo costo para evaluar la integridad del sistema nervioso autónomo y puede en forma independiente predecir la morbilidad y mortalidad de eventos cardiacos a corto y largo plazo, permitiendo la estratificación del riesgo quirúrgico.<sup>8,100-106</sup>

Existe una fuerte asociación entre la disfunción del sistema nervioso autónomo y las complicaciones perioperatorias que comprometen severamente la vida del paciente incluyendo la muerte cardiaca súbita. Esta disfunción del sistema nervioso autónomo representa un serio problema para el anestesiólogo, que afecta el resultado de los pacientes a los que se les realizan procedimientos quirúrgicos.<sup>107-109</sup>

El principal objetivo del sistema nervioso autónomo es el mantenimiento de la homeostasis de los sistemas cardiovascular, respiratorio, metabólico y térmico;

representando la defensa primaria en contra de cualquier factor interno o externo que altere la homeostasia<sup>110</sup>.

La disfunción autonómica altera la respuesta fisiológica cardiocirculatoria al estrés quirúrgico y predispone a eventos adversos cardiovasculares; siendo los más frecuentemente observados: la hipotensión que no responde a vasopresores, respuesta hipertensiva severa a la intubación endotraqueal, bradicardia, arritmias, isquemia del miocardio prolongada, aumento de la incidencia de IAM, muerte súbita cardíaca, paro cardíaco, respuestas alteradas a la atropina y efedrina.<sup>111-116</sup> La isquemia perioperatoria ha sido asociada con inestabilidad hemodinámica, anemia, hipotermia y dolor; todos ellos activan el tono simpático.<sup>117</sup> La hiperactividad simpática no compensada aumenta el consumo de oxígeno, la agregabilidad plaquetaria, la vasoconstricción coronaria, predisponiendo a episodios de isquemia y arritmias.<sup>118</sup> por lo cual se enfatiza el efecto protector del control parasimpático de la FrC.

Ha sido demostrado que los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica tienen un aumento del riesgo de inestabilidad hemodinámica y de colapso cardiovascular en el periodo perioperatorio<sup>119</sup>. La respuesta normal autonómica de vasoconstricción y taquicardia no compensa completamente los efectos de la vasodilatación de la anestesia<sup>120</sup>. Adicionalmente a la diabetes, la HTA y la edad avanzada son condiciones clínicas que afectan en forma frecuente la población quirúrgica, y son factores de riesgo de neuropatía autonómica. La VFC disminuye linealmente con la edad esto es primariamente asociado a la alteración en la recaptación de noradrenalina y la reducción de la respuesta baroreceptora.<sup>71</sup>

La función del sistema nervioso autónomo puede estar alterada en otras condiciones o enfermedades que pueden presentar los pacientes a quienes se les van a realizar intervenciones quirúrgicas. (Tabla 6)

Tabla 6. Causas de Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo

Patologías que afectan el Sistema Nervioso Autónomo
<b>Desordenes degenerativos</b>
<b>Enfermedad de Parkinson</b>
<b>Enfermedades agudas y subagudas:</b>
<b>Falla cardiaca, infarto de miocardio</b>
<b>Trauma craneoencefálico</b>
<b>Mielopatía</b>
<b>Síndrome de Guillan Barré,</b>
<b>Botulismo</b>
<b>Porfiria.</b>
<b>Enfermedades crónicas:</b>
<b>Diabetes</b>
<b>HTA</b>
<b>Neuropatías hereditarias</b>
<b>Falla Renal</b>
<b>Alcoholismo crónico</b>
<b>Hepatopatía</b>
<b>EPOC</b>
<b>Neuropatías infecciosas ( Lepra, VIH, Lepra, Difteria)</b>
<b>Enfermedad de Chagas</b>
<b>Polineuropatías desmielinizantes autoinmunes</b>
<b>Enfermedades Autoinmunes ( artritis reumatoidea, LES, síndrome de sjogren)</b>

Fuente: Deschamps A. Autonomic nervous system and cardiovascular disease. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2009. <sup>24</sup>

Varias manifestaciones clínicas de neuropatía autonómica han sido reportadas incluyendo taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio y el intervalo QT prolongado<sup>121</sup> (Tabla 7).

El diagnóstico de disfunción autonómica en forma clínica es inespecífico por lo cual debe usarse una batería de exámenes para el diagnóstico: los 3 test recomendados, de acuerdo al Consenso sobre Mediciones Estandarizadas en la Neuropatía Diabética para los estudios autonómicos de la Asociación Americana de Diabetes y Academia Americana de Neurología en 1992, son: VFC, la

maniobra de valsalva y el test de presión arterial durante los cambios posturales.<sup>122</sup>. Otros exámenes Dxs, son el estudio de la sensibilidad barorrefleja, la inervación simpática mediante SPECT (single photon emission computed tomography) and PET (positrón emission tomography)<sup>121,122</sup>.

Tabla 7. Síntomas clínicos de neuropatía.

Síntomas clínicos de neuropatía autonómica que deberían ser evaluados durante la valoración preoperatoria	
Cardiovascular	Taquicardia en reposo Intolerancia al ejercicio Hipotensión ortostática Hipertensión sostenida en supino Isquemia miocárdica silente.
Gastrointestinal	Dismotilidad esofágica Constipación Diarrea Incontinencia fecal Gastroparesia.
Genitourinario	Eyacuación retrograda Disfunción eréctil Vejiga neurogena.
Otros	Anhidrosis Intolerancia al ejercicio Piel seca.

Fuente: Deschamps A. Autonomic nervous system and cardiovascular disease. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2009.<sup>24</sup>

**2.6.1 Variabilidad de la frecuencia cardíaca como predictor de eventos cardiovasculares intraoperatorios (hipotensión y bradicardia).** La VFC permite identificar los pacientes con disfunción del sistema nervioso autónomo en riesgo de presentar hipotensión posterior a la anestesia.

- **Anestesia regional.** Hanss y colaboradores evaluarán si la VFC predice hipotensión en pacientes a las cuales se les realizó cesárea electiva bajo

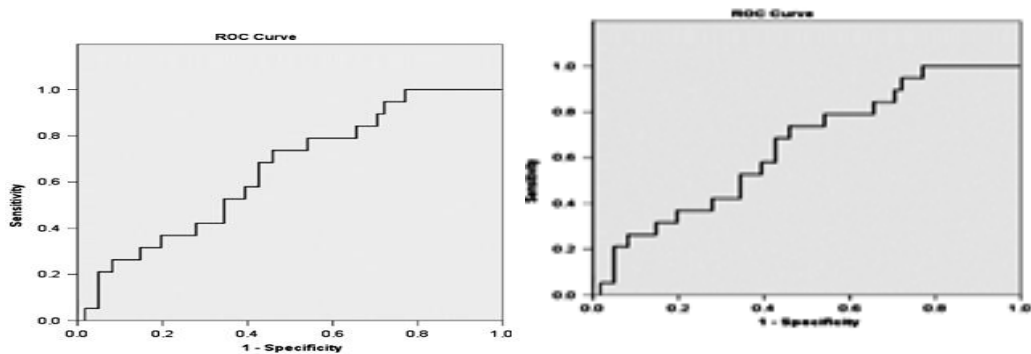
anestesia regional, demostrando que la alteración en el ratio LF/HF correlaciona con la disminución de la presión arterial sistólica, con una sensibilidad y especificidad del 85%.<sup>123</sup>. Se presentaron diferencias significativas en los valores de la VFC dependiendo de la severidad de la hipotensión <sup>124</sup>.

Meyhoff CS y colaboradores también demostraron que la VFC predecía hipotensión en pacientes mayores de 60 años a quienes se les realizó cirugía de miembro inferior bajo anestesia raquídea con técnica anestésica estandarizada (bupivacaina 10-17.5 mg). La VFC se midió 5 minutos antes del inicio de la anestesia demostrando que el LF predecía la hipotensión con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 78%.<sup>125</sup> Hallazgos similares se han demostrado con la medición de índices no lineales como la entropía. Fujiwara encontró que en pacientes adultos a quienes se realizó cirugía electiva transuretral una baja entropía predice la hipotensión posterior a la administración de anestesia raquídea.<sup>126</sup>

Recientemente, Chatzimichali y colaboradores demostraron que la medición del HF (25 minutos antes de la anestesia raquídea) permite identificar pacientes que presentan bradicardia severa con sensibilidad: 65% y especificidad del 74%, AROC 0,65; sugiriendo que la determinación preoperatoria es una herramienta útil para identificar pacientes en riesgo de desarrollar deterioro hemodinámico severo en el intraoperatorio.<sup>113</sup>. (Figura 28).

Se enfatiza la importancia del uso de la VFC como herramienta diagnóstica ya que no, aunque la incidencia de paro cardíaco durante anestesia espinal es aproximadamente 2.7 por 10.000 anestесias la mortalidad puede llegar a un 90% en los pacientes quienes presentan paro.<sup>127</sup>.

Figura 28. Curva ROC para VFC y Bradicardia pos anestesia regional.



Fuente: Chatzimichali A. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 <sup>113</sup>.

- **Anestesia general.** Knüttgen D y colaboradores demostraron que una reducción del RMSSD predice el desarrollo de hipotensión durante la inducción en pacientes diabéticos a quienes se les realizó cirugía oftalmológica bajo anestesia general con una técnica estandarizada (fentanil, tiopental, vecuronio, mantenimiento óxido nitroso/enflurane)<sup>128</sup>.

Huang CJ y colaboradores demostraron que cuando se controla la edad, antecedente de diabetes mellitus, el ASA y el uso de medicamentos que alteran la función autonómica (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina); la VFC predice en forma independiente la incidencia de hipotensión durante la anestesia general. El LF, HF y el poder total eran significativamente bajos en pacientes quienes presentaron hipotensión y que requieren vasopresores en el intraoperatorio, comparados con aquellos que no los necesitaron y según el valor de la VFC se podría predecir la magnitud de la reducción de la presión arterial sistólica<sup>111</sup>

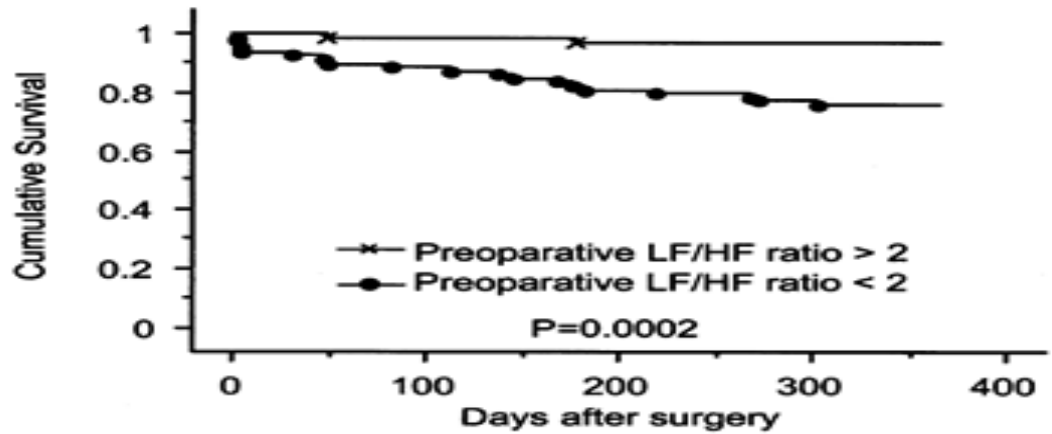
Hanss y colaboradores demostraron que la VFC predice hipotensión y bradicardia después de la inducción bajo anestesia general, en pacientes de alto riesgo cardiovascular (definidos como un índice de riesgo cardiaco >3).

Los pacientes con una baja variabilidad dada por un poder total bajo presentaban mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos<sup>129</sup>.

De esta manera la medición de la VFC antes de la cirugía es una herramienta diagnóstica de la disfunción del sistema nervioso autónomo que permite identificar los pacientes con alto riesgo permitiendo al anestesiólogo orientar el uso de monitoreo invasivo y el manejo profiláctico de la bradicardia y de la hipotensión (pre hidratación o el uso de soporte vasopresor) lo cual puede disminuir el riesgo de inestabilidad hemodinámica posterior a la anestesia<sup>123</sup>.

**2.6.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor de eventos cardiovasculares en el paciente quirúrgico.** Estudios previos han mostrado que la disminución preoperatoria de la VFC, es un predictor independiente de muerte cardiaca y de complicaciones cardiacas mayores posterior a una cirugía mayor no cardiaca. Filipovic y colaboradores realizo 2 estudios prospectivos donde evaluaron los predictores de resultado en pacientes con enfermedad coronaria conocida o que tienen alto riesgo de enfermedad coronaria quienes sobreviven a una cirugía mayor no cardiaca. Sus resultados muestran que un radio LF/HF < 2 es un predictor independiente de mortalidad y de eventos cardiacos mayores al año y dos años posterior a la cirugía. En su primer estudio prospectivo se identificaron 3 parámetros perioperatorios como predictores independientes de todas las causas de mortalidad dentro de un año después de la cirugía 101(101). Estos parámetros son: el índice de riesgo cardiaco (OR: 6.2), el radio LF/HF preoperatorio (OR: 16.2) y la elevación de la troponina I en el posoperatorio (OR: 9.8).<sup>101,102</sup>. En la figura 29 se muestra la curva de supervivencia de Kaplan Meier considerando todas las causas de muerte en pacientes con un radio LF/HF mayor o menor que 2 antes de la inducción de la anestesia.

Figura 29. Curva Kaplan-Meier y VFC según ratio LH/HF.



Fuente: Filipovic M. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. J Am CollCardiol 2003.<sup>101</sup>

En el segundo estudio Filipovic estudio la mortalidad y de eventos cardiacos mayores en los dos años posterior a la cirugía (94). . En el análisis multivariado se demostró que en pacientes con enfermedad coronaria a quienes se les realiza cirugía mayor no cardiaca los 3 siguientes factores eran predictores independientes de todas las causas de mortalidad a 2 años: radio LF/HF < 2, historia falla cardiaca, edad > 70 años.<sup>102</sup> (Tabla 8)

Tabla 8. Predictores de Supervivencia 30 días posterior a cirugía mayor no cardiaca.

VFC como predictor de eventos cardiovasculares intraoperatorios				
Predictores	Odds ratio	CI 95%	X2	p
<b>LF/HF &lt; 2 preoperatorio</b>	6.4	1.9-21	9.2	0.002
<b>Historia de ICC</b>	6.4	1.7-24	5.2	0.02
<b>Edad mayor a 70 años</b>	4.5	1.2-16	7.3	0.007

Fuente: Filipovic M. Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. Anaesthesia. 2005.<sup>102</sup>

En relación a los eventos cardiacos mayores Filipovic identifico 5 parámetros como predictores independientes: un LF/HF <2, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, edad >70 años y la enfermedad arterial oclusiva crónica.(Tabla 9) Evaluando los resultados permitió concluir que un radio LF/HF menor de 2 antes de la inducción de la anestesia es un fuerte e independiente predictor de ambas: todas la causas de mortalidad y de eventos cardiacos mayores. <sup>102</sup>

Tabla 9. Predictores de eventos cardiacos mayores 30 días posterior a cirugía mayor no cardiaca.

Análisis multivariado				
Predictores	Odds Radio	CI 95%	X2	p
<b>Insuficiencia renal</b>	17,7	2,9 - 107	10,9	0,001
<b>Historia de ICC</b>	11,7	2,7 -51	10,8	0,001
<b>Edad mayor a 70 años</b>	5,6	1,1 -28	4,4	0,04
<b>Enfermedad arterial oclusiva crónica</b>	5,1	1,1 -28	4,4	0,04
<b>LF/HF &lt; 2 pre quirúrgico</b>	4,9	1,1 - 22	4,3	0,04

Fuente: Filipovic M.Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery.Anaesthesia. 2005. <sup>102</sup>

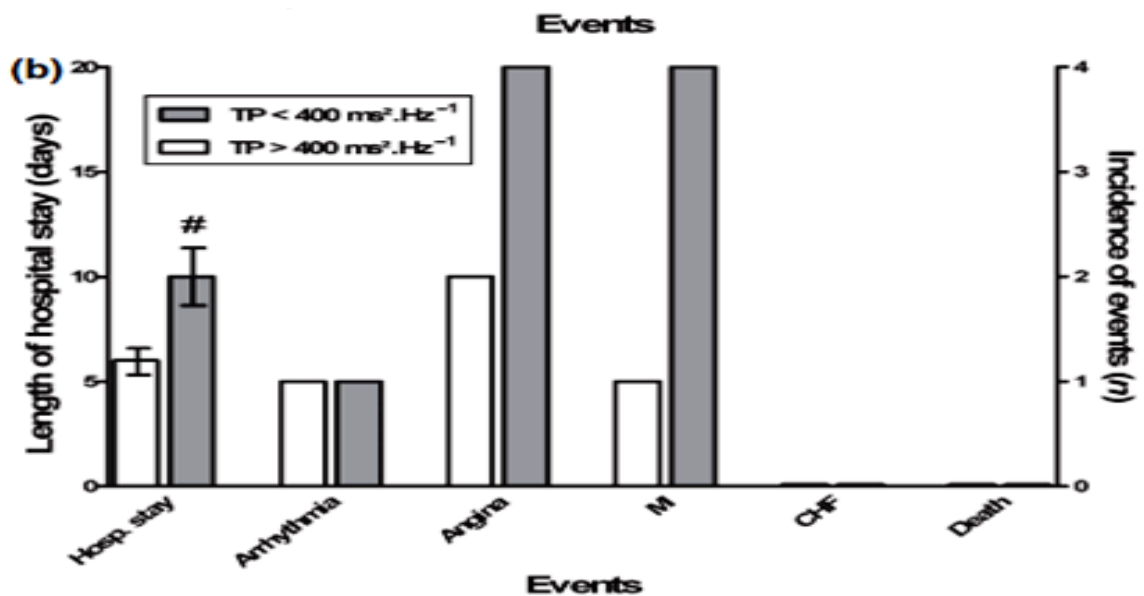
En su estudio Filipovic incluyó los score de riesgo de Detsky, el índice de riesgo cardiaco revisado y el ASA; todos fallaron como predictores de complicaciones. Los autores señalan que esto probablemente se presentó porque los score han sido establecidos y validados para predecir resultados a corto plazo y en el estudio fueron excluidos los pacientes que murieron en el primer mes de la cirugía. <sup>102</sup>

Adicionalmente al LF/HF otros métodos en el dominio de frecuencia como el poder total también han mostrado ser predictores de desenlaces cardiovasculares adversos en pacientes quirúrgicos.

En el estudio realizado por Hanns y colaboradores en pacientes de alto riesgo cardiaco (ASA III o IV con un índice de riesgo cardiaco de 3 o mayor) a quienes

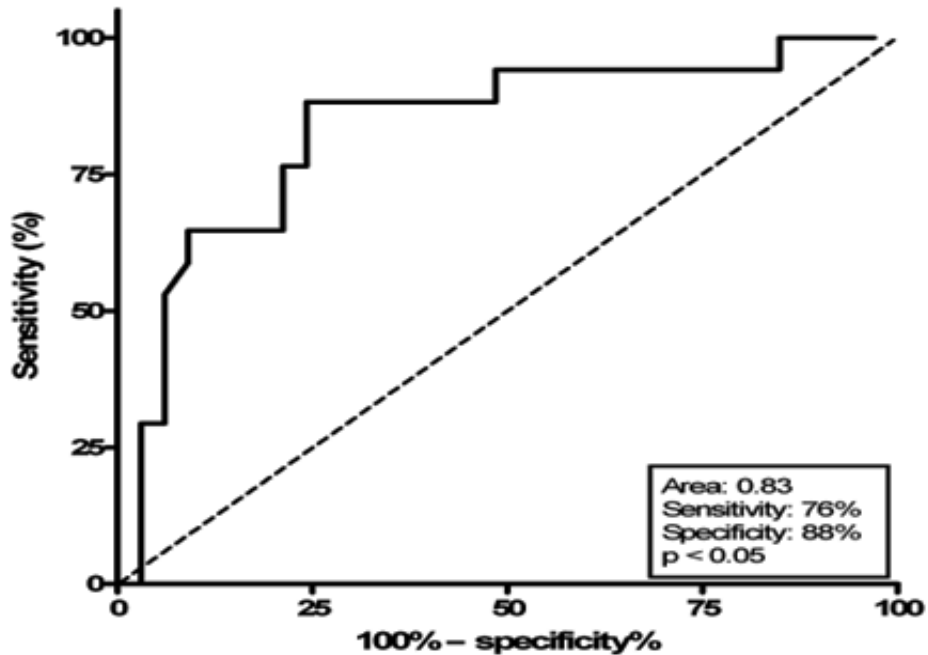
se les realizó cirugía vascular mayor (aorta abdominal, vascular periférica, carotídea) demostrando que un poder total  $< 400 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$  es un parámetro predictor independiente de angina e infarto 1 año posterior a la cirugía si es medido el día de la cirugía 5 minutos antes de la inducción de la anestesia. Un poder total  $< 400 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$  predice con sensibilidad 76%, especificidad de 88%, AROC 0.83 (Figura 30 - 31). Los otros índices medidos en este estudio (VLF, LF, HF y el SDNN) no mostraron ser predictores<sup>103</sup>.

Figura 30. Relación entre poder total  $< 400 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$  y Evento Coronario Agudo a un año posterior a cirugía.



Fuente: Hanss R. Use of heart rate variability analysis to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2008. <sup>103</sup>

Figura 31. Curva ROC para poder total <400 ms<sup>2</sup>. Hz-1 y predicción de isquemia cardiaca posoperatorio.



Fuente: Hanss R. Use of heart rate variability analysis to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia *Anaesthesia*. 2008. <sup>103</sup>

Otro método en el dominio de frecuencia que ha mostrado ser predictor es el VLF medido en el posoperatorio por 24 horas. Stein y Cols. demostraron que el VLF, la edad, la diabetes insulino dependiente eran predictores independientes de una larga estancia posoperatoria en uci, en pacientes a quienes se les realiza cirugía de aorta abdominal bajo anestesia general. Otros índices que fueron medidos en este estudio tanto en el dominio del tiempo, de frecuencia y no lineales no mostraron ser predictores (SDNN, SDNN index, RMSSD, poder total, VLF, LF, HF, LF/HF, ULF, pendiente B del poder espectral)<sup>130</sup>.

Los métodos en el dominio de tiempo también han mostrado ser predictores de complicaciones cardiovasculares en el paciente quirúrgico.

Mamode y colaboradores evaluó el rol de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la perfusión miocárdica y el dímero D; en la predicción de complicaciones cardiovasculares en el posoperatorio de cirugía vascular periférica. La variabilidad de la frecuencia cardiaca en este estudio fue medida por 24 horas previas a la cirugía, se midieron los métodos en el dominio del tiempo: SDNN, SDANN, pNN50 y el índice triangular. En este estudio la VFC medida con el índice triangular fue predictor de muerte cardiaca y de IAM en el posoperatorio; las otras variables independientes asociadas a estos desenlaces fueron la edad avanzada, cirugía aortica, evidencia de infarto previo en el EKG y una prueba de perfusión miocárdica con talio positiva, ningún otro índice de variabilidad fue predictor de muerte o infarto. En el modelo predictor final se demostró que al adicionar la medición preoperatoria de la VFC (índice triangular) y el scan con talio a los otros predictores aumenta la sensibilidad de 71 a 84%, y la especificidad de 72 a 80% para predecir complicaciones cardiovasculares en el posoperatorio (p: 0.0001). Ningún índice de VFC medido incluyendo el índice triangular fue predictor de arritmias, angina inestable o falla cardiaca. Los índices clínicos de riesgo incluidos (Detsky) no fueron predictores del riesgo en el perioperatorio<sup>106</sup>. (Tabla 10).

Tabla 10. Predictores de muerte cardiaca, infarto, arritmias, angina inestable o falla cardiaca posterior a cirugía vascular periférica.

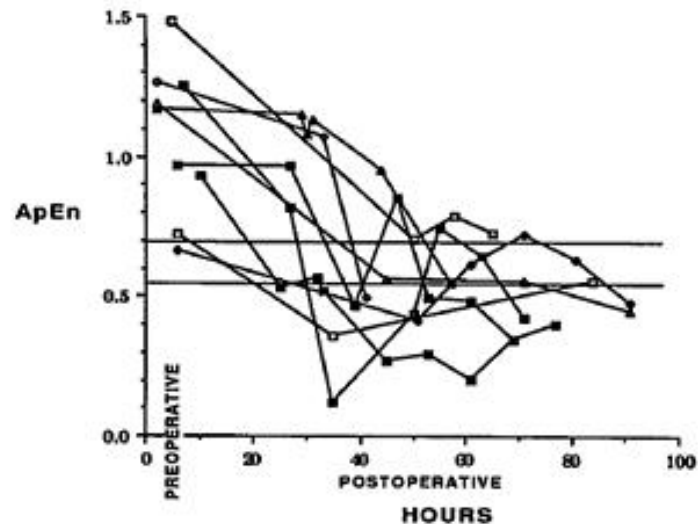
Odds radio para desenlaces después de cirugía vascular periférica				
Infarto y muerte cardiaca	Análisis univariado		Análisis multivariado	
Predictores	Odds Radio (IC 95%)	p	Odds Radio (IC 95%)	p
Edad del paciente	1,1 (1,02-1,15)	0,006	1,09 (1,02-1,17)	0,011
Infarto previo	3,2 (1,21-8,46)	0,019	4,84 (1,38-17)	0,014
Tipo de cirugía ( aortica)	3,00 (1,18-7,69)	0,035	6,12 (1,85-20)	0,009
Index triangular <25,8	2,98 (1,04-8,52)	0,042	6,0 (1,56-22)	0,009
Scan con talio positivo	5,5 (2,02-14,99)	0,001	13,62 (3,66- 50)	0,001
Arritmias, falla cardiaca	Análisis univariado		Análisis multivariado	
Fibrilación, Flutter	2,94 (1,06-8)	0,038	4,59 (1,40-15)	0,012
Infarto previo	2,87 (1,33-6,1)	0,007	3,94 (1,60-9,68)	0,003

Odds ratio para desenlaces después de cirugía vascular periférica				
Infarto y muerte cardiaca	Análisis univariado		Análisis multivariado	
Predictores	Odds Radio (IC 95%)	p	Odds Radio (IC 95%)	p
Tipo de cirugía (aortica)	4.85 (2.30-10)	0.001	6.51 (2.75-15)	0.001
Dímero D >311 ng/cc	3,17	0,002	3,23 (1,41-7,38)	0,006
Scan con talio positivo	3,15 (1,33-7,47)	0,009	5,47 (1,95-15)	0,001

Fuente: Mamode N. The role of myocardial perfusion scanning, heart rate variability and D-dimers in predicting the risk of perioperative cardiac complications after peripheral vascular surgery. Eur J VascEndovascSurg. 2001. <sup>106</sup>

De igual manera que en los pacientes clínicos los métodos no lineales permiten detectar alteraciones en el sistema nervioso autónomo que pueden no ser evidenciadas con los métodos convencionales en pacientes quirúrgicos. En 1993 Fleisher y colaboradores estudiaron 23 pacientes con EAC documentada o de alto riesgo de EAC, programados para cirugía vascular no cardiaca, y demostraron que la entropía aproximada es un predictor de complicaciones cardiovasculares. Dos grupos de pacientes fueron estudiados en base a la presencia o ausencia de disfunción ventricular en el posoperatorio (infarto, falla cardiaca, edema pulmonar, angina, soporte vasopresor prolongado). En este estudio la disminución de la entropía aproximada durante el periodo posoperatorio fue significativamente mayor en el grupo con disfunción ventricular comparado con el grupo no complicado.<sup>131</sup> (Figura 32)

Figura 32. Valores de entropía horaria pre y posquirúrgica y complicaciones posoperatorias.



Fuente: Fleisher LA. Heart Rate Variability as an Assessment of Cardiovascular Status. J CardiothoracVascAnesth. 1996. <sup>7</sup>

Cada punto representa el promedio del valor durante el periodo de una hora, cada línea representa un paciente Laitio y colaboradores demostró que el exponente de correlación fractal de corto plazo fue predictor independiente de isquemia prolongada (>10 minutos) en el posoperatorio de pacientes ancianos a quienes se les realizaba reparación quirúrgica de fractura de cadera. Por el contrario los métodos medidos en el dominio del tiempo (SDNN) y la frecuencia (VLF, LF, HF) no mostraron una asociación significativa. <sup>105</sup>.

El estudio de Wu y Cols. también reforzó estos hallazgos encontrando que un bajo exponente de correlación fractal de corto plazo  $\alpha_1$  predice la aparición de fibrilación auricular, una estancia en uci prolongada, soporte ventilatorio prolongado y uso de vasopresores en pacientes a quienes se les realiza RVM. La medición de la VFC se realizó 24 horas pre. y 24 horas posquirúrgico.

Los índices en el dominio del tiempo (SDNN) y de la frecuencia (LF, HF, VLF, ULF) no mostraron ser predictores.<sup>116</sup>

En el estudio de Laitio y colaboradores también se encontró como predictor el exponente de correlación fractal de corto plazo. En 40 pacientes a quienes se realizó RVM (excluyendo pacientes con diabetes), encontró que el exponente de correlación fractal de corto plazo  $\alpha_1$  y el Apache II eran los únicos predictores independientes de estancia prolongada en UCI en el posoperatorio (>48 horas). Siendo la disminución del exponente de correlación fractal de corto plazo alfa 1 el mejor predictor. Los métodos en el dominio del tiempo y de la frecuencia no fueron predictores (SDNN, LF, HF, VLF, ULF), otros índices no lineales como plot de Poincaré, el exponente de correlación fractal de largo plazo  $\alpha_2$ , la pendiente (B) del poder espectral y entropía aproximada tampoco demostraron ser predictores<sup>42</sup>.

En pacientes a quienes se les realiza RVM la VFC medida por métodos no lineales también ha demostrado ser predictor de isquemia. Laitio y cols. estudiaron los episodios de isquemia posoperatoria que presentaban los pacientes a quienes se les realizó RVM (excluyendo previamente pacientes con diabetes y con patologías que causaran neuropatía autonómica). 20 pacientes presentaron 195 episodios de isquemia en el posoperatorio. En el análisis multivariado el radio SD1/SD2 en el plot de Poincaré en el primer día posoperatorio fue predictor de isquemia en el posoperatorio y la alteración del radio SD1/SD2 se presentó horas antes del inicio de la isquemia.

En este estudio el exponente de correlación fractal de corto plazo  $\alpha_1$  contrario a los estudios anteriormente mencionados no fue predictor de isquemia<sup>104</sup>.

En la Tabla 11 se muestran estudios realizados de la VFC como predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos, con sus resultados, índices de VFC medidos y tipo de cirugía

Tabla 11. La variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos.

Autor año	Puntos primarios	Medidas de VFC	Ptes	Resultado
<b>Aorta abdominal</b>				
<b>Stein 2001</b> <sup>130</sup>	Dias UCI > 7 días	Dominio de tiempo, de frecuencia, pendiente $\beta$ del poder espectral	106	VLF - RR 0.59
<b>Cirugía vascular mayor</b>				
<b>Hanns 2008</b> <sup>103</sup>	Muerte cardiaca, arritmias, ICC, IAM	Dominio tiempo, frecuencia	100	Poder total < 400 ms <sup>2</sup> . Hz. Sens. 76%, Esp: 88%
<b>Vascular periférico</b>				
<b>Mamode 2001</b> <sup>106</sup>	muerte y eventos cardiacos > 30 días	Dominio de tiempo	297	Índice triangular < 25.8
<b>Cirugía Vascular</b>				
<b>Fleisher 1993</b> <sup>131</sup>	Disfunción ventricular POP	Entropía aproximada	23	Entropía aprox. < 0.55. Sens 88%, Esp. 71%
<b>Revascularización miocárdica</b>				
<b>Laitio 2000</b> <sup>42</sup>	Dias UCI > 2 días	Dominio de tiempo, de frecuencia, no lineales	40	Bajo exp. de correlación fractal de corto plazo $\alpha 1$
<b>Laitio 2002</b> <sup>104</sup>	Episodios de isquemia POP	Dominio de tiempo, no lineales	40	Radio SD1/SD2 - OR 3
<b>Wu 2005</b> <sup>116</sup>	Dias UCI > 1. FA POP	Dominio de tiempo, de frecuencia, no lineales	86	Bajo exp. de correlación fractal de corto plazo $\alpha 1$
<b>Cirugía mayor no cardiaca</b>				
<b>Filipovic 2003</b> <b>101(101)</b>	Todas las causas de mortalidad 1 año	Dominio de tiempo, de frecuencia, índice de riesgo de Detsky, IRCR predictores AHA	173	LF/HF < 2 (OR 16.2) ROC LF/HF 0.76. Troponina I > 2.0 (OR 9.8) IRCR (OR

Autor año	Puntos primarios	Medidas de VFC	Ptes	Resultado
				6.2)
<b>Filipovic 2005<sup>104</sup></b>	Mortalidad y eventos cardiacos mayores 2 años	Dominio de frecuencia	173	LF/HF <2 predictor de mortalidad OR:6.4 y de eventos CV>r OR:4.9
<b>Laitio 2004 Cirugía de cadera<sup>105</sup></b>	Isquemia prolongada (> 10 minutos)	Dominio de tiempo de frecuencia y el exp. de corto tiempo $\alpha 1$	32	Exp. de correlación fractal $\alpha 1$ . Sens.92%, Esp.69%. ROC 0.85.

Fuente: Modificado :Laitio T. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. *Anesth Analg* 2007<sup>8</sup>

Con todo lo anterior, podemos concluir, que a pesar de existir numerosos estudios en pacientes quirúrgicos que evalúan la VFC como factor pronóstico de morbimortalidad, todos ellos muestran resultados contradictorios, por lo tanto se requiere la realización de este tipo de investigación, para dilucidar su posible utilidad como factor pronostico perioperatorio de complicaciones cardiovasculares posoperatorias.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la VFC es factor de riesgo para desarrollar desenlaces de morbimortalidad cardiovascular perioperatoria temprana en pacientes sometidos a anestesia general y regional.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar en el perioperatorio temprano de pacientes sometidos a anestesia general y regional, cuáles de los índices de la VFC en el dominio del tiempo y de la frecuencia se comportan como factor de riesgo con los desenlaces de:

- Muerte cardiaca
- Infarto agudo de miocardio
- Insuficiencia cardiaca y
- Arritmias cardiacas

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de Cohorte Prospectivo Concurrente.

### 4.2 POBLACIÓN

**4.2.1 Población de referencia.** Pacientes usuarios del Hospital Universitario de Santander.

**4.2.2 Población blanco o diana.** Pacientes usuarios del HUS. Que van a ser sometidos a procedimientos anestésico quirúrgicos.

**4.2.3 Población elegible.** Pacientes de la población diana mayores de 50 años, que van a ser sometidos a procedimientos anestésico quirúrgicos.

**4.2.4 Criterios de inclusión.** Pacientes elegibles ASA 1, 2 y 3 a quienes una vez informado el propósito del estudio acepten participar en el mediante la firma del consentimiento informado. (Ver Anexo No. 1).

#### 4.2.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con ritmo diferente al sinusal.
- Pacientes con bloqueo auriculo - ventricular de II o III grado.
- Pacientes con dispositivos implantables (marcapaso o desfibriladores).
- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

- Pacientes con miocardiopatías.

### 4.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico STATCALC de EPIINFO 6.04. Se consideró un error alfa del 0.05 %, un poder del 80%, unos intervalos de confianza del 95%, una relación entre expuestos y no expuestos de 1 a 1, un porcentaje del desenlace esperado en el grupo expuesto del 13% y un porcentaje del desenlace esperado en el grupo de no expuestos del 1.35 %<sup>11</sup>. Con lo anterior se obtuvo un tamaño de muestra de 184 pacientes.

### 4.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

#### 4.4.1 Variable resultado

**Morbimortalidad Cardiovascular:** Definida por eventos coronarios como:

- **Mortalidad temprana.** Mortalidad que se presenta en el primer mes posoperatorio.
- **Infarto de miocardio.** Dolor torácico, disnea, elevación del segmento ST mayor 1 mm en derivaciones del plano frontal, más de 2mm en las precordiales, ondas Q patológicas en dos o más derivaciones adyacentes y troponina positiva.
- **Insuficiencia cardiaca.** Presencia de disnea, taquipnea, cianosis, ingurgitación yugular, hepatomegalia, esplenomegalia, edema pulmonar, edema de miembros inferiores.
- **Arritmia cardiaca.** Perdida del ritmo sinusal en el posoperatorio documentada en el EKG.

**4.4.2 Variable explicatoria.** La Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca midiendo los:

- **Métodos en el dominio de tiempo**

**SDANN** (msg): desviación estándar del promedio de intervalos NN, en 5 minutos

**RMSSD** (msg): la raíz cuadrada del promedio de la suma de los cuadrados de las diferencias entre NN adyacentes.

**pNN50 (%)**: NN50 count dividido sobre el número total de intervalos NN

- **Métodos en el dominio de la frecuencia**

**Poder Total (mseg<sup>2</sup>)**: varianza de los intervalos NN (aproximadamente  $<0.4\text{Hz}$ ) descompone la señal de la frecuencia cardiaca en sus componentes de frecuencia y las cuantifica en términos de sus intensidades de poder.

**VLF**: poder frecuencias muy bajas ( $< 0.04\text{Hz}$ )

**LF**: poder de frecuencias bajas ( $0.04 - 0.15\text{ Hz}$ )

**HF**: poder de frecuencias altas ( $0.15 - 0.40\text{ Hz}$ )

**LF/HF**: Relación entre las frecuencias bajas y las frecuencias altas.

Estos índices se obtenían de un registro EKG directo del paciente usando el equipo BIOPAC MP35, el cual adquiere, almacena y analiza el EKG y los intervalos RR para obtener dichos índices. La medición de VFC se realizaba 24 horas previas a la cirugía, por 5 minutos con un EKG digital, utilizando el equipo

Biopac MP35 el cual toma la señal EKG directamente del paciente en forma digital, la almacena y la analiza. Se medirán los índices de la VFC en el dominio del tiempo (SDANN, RMSDD, PNN50) y de los métodos en el dominio de la frecuencia (VLF, LFHF, LF/HF, Total power).

#### **4.5 MANEJO DEL PACIENTE**

Los pacientes incluidos en el estudio que firmaron el consentimiento informado (ver anexo No. 1), se les diligencio un formato de ingreso que incluía datos socio-demográficos, patologías asociadas, examen físico, medicamentos de uso previo e índices de riesgo cardiovascular (ver anexo No. 2) con el fin de evaluar el riesgo cardiovascular prequirúrgico.

Para la medición de la VFC se tomó un ekg digital por 5 minutos 24 horas previo a la cirugía, con un equipo Biopac MP35. Se tomara la derivación V2 sobre la cual se hicieron los cálculos de la VFC.

Por el tipo de estudio, la técnica anestésica ya sea general o regional estuvo a criterio del anesthesiólogo a cargo y la investigación se limitó a recopilar los datos respecto al uso de drogas y eventos intraoperatorios según lo descrito en el instrumento intraoperatorio (ver anexo 3).

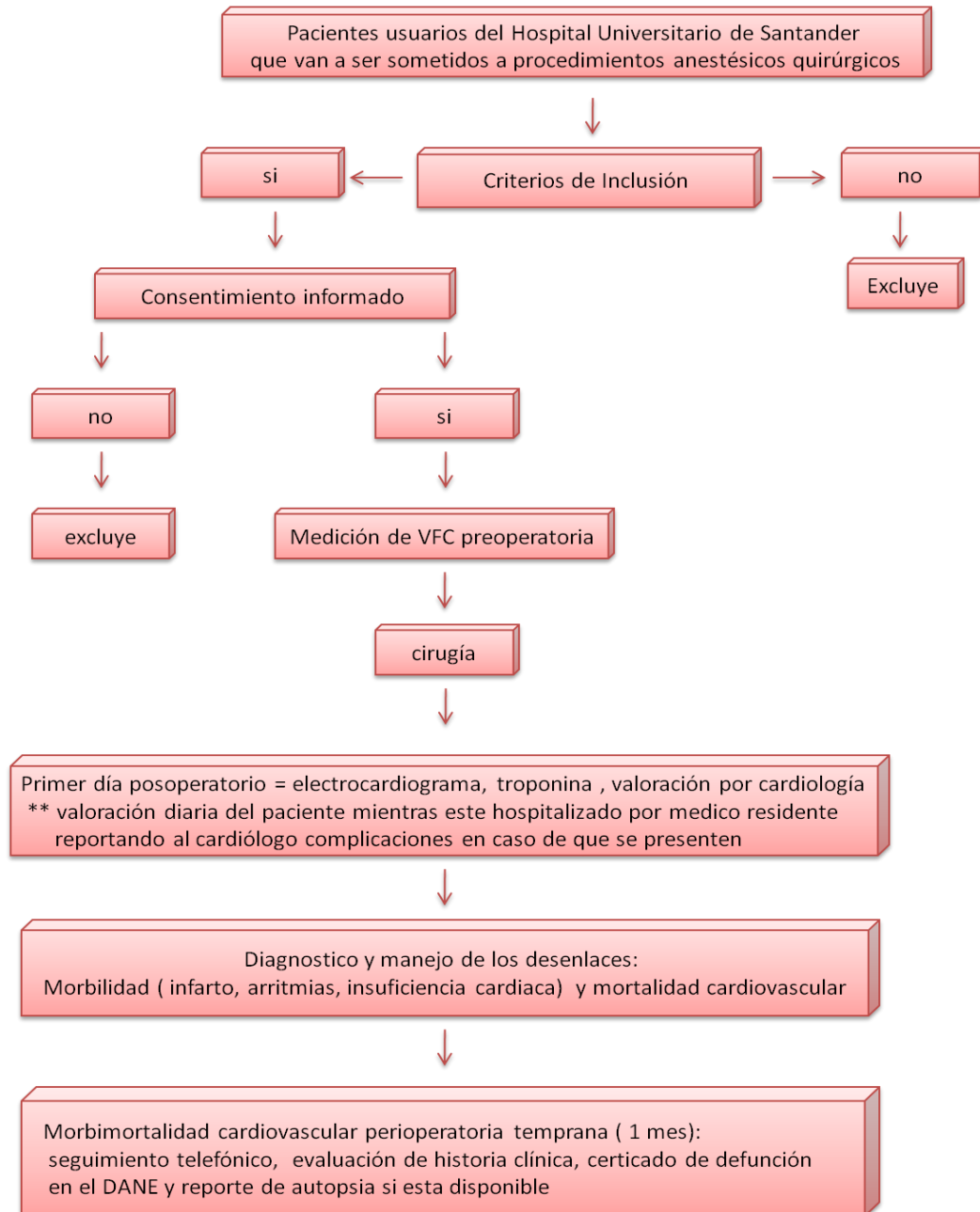
El paciente se seguía diariamente en el posoperatorio por los investigadores, quienes evaluamos la aparición de eventos adversos de tipo cardiovascular descritos previamente, las cuales debían estar documentadas tanto clínica, enzimáticamente, con ekg y ecocardiograma y fueron confirmadas por valoración por cardiólogo.

### **El seguimiento posoperatorio incluía**

- a) La realización de ekg en el pop para evidenciar isquemia o arritmias.
- b) Toma de muestra para medición de Troponina I en el primer día pop.
- c) En caso de evidencia clínica de ICC, arritmias, IAM, se tomó adicionalmente un ecocardiograma transtorácico.
- d) Si el paciente presentaba cualquier complicación de posible origen cardiovascular se le realizaron exámenes adicionales según valoración de cardiología.
- e) El seguimiento del paciente una vez egresado de la institución se realizó mediante seguimiento en la consulta externa o vía telefónica, hasta completar el mes de seguimiento.
- f) En el evento de reportar mortalidad extra institucional, esta era confirmada mediante la verificación del certificado de defunción (Ver Anexo N4)

## 5. FLUJOGRAMA

En el siguiente flujograma se muestra el manejo del paciente.



## **6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

- a) Instrumento de ingreso epidemiológico ( Anexo 2)
- b) Instrumento intraoperatorio ( Anexo 3)
- c) Instrumento de seguimiento posoperatorio intrahospitalario ( Anexo 4)
- d) Instrumento de seguimiento pop temprano (1 mes) ( Anexo 5)

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación siguió los lineamientos de Helsinki y del Ministerio de la Protección Social de Colombia para investigación en humanos y fue aprobado por el comité de ética de la UIS y la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Salud (DIEF) bajo el código No 1012007 la información obtenida fue totalmente confidencial.

Durante la investigación, el registro de los datos se realizó por medio de procedimientos como: el interrogatorio, el examen físico. Los exámenes que se realizaron con los pacientes fueron no invasivos como: medición de la VFC, el EKG, ecocardiograma toma de ekg) y mínimamente invasivos como toma de muestra sanguíneas para medición de enzimas cardiacas. Estas consideraciones clasificaron al estudio dentro de la categoría de investigación con riesgo mínimo.

A todo paciente se le solicito que firmara el consentimiento informado previo al ingreso en el estudio y se le informo que podía retirarse voluntariamente en cualquier momento y bajo cualquier circunstancia, sin que se modificara para nada la atención médica que este recibía.

### **Manejo de la información**

- Instrumento de recolección de datos
- Consentimiento informado

Ambos conllevan no identificación del paciente en ninguna publicación y el paciente fue libre de no participar del estudio en cualquier momento.

## 8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 12. Cronograma de actividades

Cronograma tiempo meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Realizar curso de EKG básica	X																	
Recopilar información sobre morbilidad CV perioperatoria en cirugía bajo anestesia	X	X																
Investigación de VFC y anestesia			X	X														
Elaboración marco teórico	X	X	X	X														
Diseño Protocolo de Investigación		X	X	X	X													
Estudio a profundidad del Biopac			X	X														
Estudio de lenguajes de programación a utilizar			X	X														
Estudio de modelos matemáticos			X	X														
Diseñar la base de datos			X	X														
Elaboración algoritmos para cálculo de VFC			X	X														
Construcción interfaces de usuario			X	X														
Diligenciamiento autorizaciones	X	X	X	X														
Toma de muestra piloto					X	X												
Toma completa de la muestra							X	X	X	X	X	X	X	X				
Control calidad datos							X				X				X			
Análisis de resultados															X	X		
Desarrollo Informe Final															X	X		
Publicación del artículo final																	X	X
Presentación en eventos científicos																	X	X

## **9. RESULTADOS**

### **9.1 PROCESAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE DATOS**

La información obtenida en los instrumentos de recolección (ver anexo No. 2, 3,4) se incluía en una base de datos diseñada en Excel y posteriormente exportadas a STATA 12.0 para el análisis estadístico. Se realizó un control de calidad de la información que ingreso en la base de datos, para ello se tomó de manera aleatoria un 10% de los instrumentos que se habían ingresado en las 2 primeras semanas y se confrontaron con la información registrada en la base de datos. Finalmente, se hizo depuración de la base y e realizo el análisis final.

### **9.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresan como proporciones y las cuantitativas como medias y desviaciones estándar. Seguidamente, se realizó análisis bivariado teniendo en cuenta los diferentes desenlaces y cada una de las variables de exposición de interés.

Además se realizó un análisis estratificado para evaluar posibles factores de confusión e interacción, seguidamente, se realizó análisis de regresión logística.

El riesgo relativo y su respectivo intervalo de confianza del 95% (RR IC 95%), fue la medida de impacto y se consideró significativo valores de  $p < 0.05$ . El software utilizado para el análisis estadístico fue STATA 12.0.

Durante el periodo de tiempo comprendido entre febrero de 2010 y septiembre del 2011, se recolectaron un total de 205 pacientes (12% más de lo calculado), se presentaron perdidas en 12 pacientes, para un total a analizar de 193, que

equivale a un 104.9% del cálculo inicial. Se realizó seguimiento a 30 días en el 100%. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El promedio de días estancia POP fue de 7 días. Solo 6 pacientes tuvieron estancia mayor a 30 días (37 a 71 días)

### **9.3 CARACTERÍSTICAS BASALES Y COOMORBILIDAD**

La edad promedio fue de 67.71 años, el género predominante fue el femenino con 55.96% (n=108), el 39.9% fueron ASA 2 y solo un 32.1% de los pacientes no presentaban ningún tipo de comorbilidad.

La HTA fue la patología preexistente más frecuente con un 55%. (Tabla 13)

### **9.4 CAPACIDAD FUNCIONAL Y PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

La capacidad funcional predominante fue moderada en el 45.1%(n=87), seguida de buena en el 38.3%(n=74), pobre en el 14.5% (n=8) y excelente 2.1% (n=4).

Respecto a los predictores de riesgo CV encontramos que un 23.3% (n=45) no presentó ningún tipo de predictores.

Los predictores menores fueron los más prevalentes con un 72.1%, de los cuales la edad avanzada predominó con un 44.6%.

Los predictores intermedios y mayores correspondieron a un 21.2% y 3.6% respectivamente. (Tabla 14.)

Tabla 13. Características Basales de los pacientes

<b>Variable</b>	<b>Promedio (DS) – Mínimo - Máximo</b>
<b>Edad</b>	67.7 (12.6) 50-101
<b>Peso</b>	61 (11.3) 40-98
<b>Talla</b>	1.6 (0.07) 1.4 – 1.8
<b>IMC</b>	23.9 (4.3) 15-40
<b>ASA</b>	<b>% (Fr)</b>
<b>1</b>	32.1 (62)
<b>2</b>	39.9 (77)
<b>3</b>	25.4 (49)
<b>4</b>	2.6 (5)
<b>Antecedentes</b>	<b>% (Fr)</b>
<b>IAM</b>	16,7 (32)
<b>Angioplastia</b>	1.6 (3)
<b>HTA</b>	55 (108)
<b>ICC</b>	4.7 (9)
<b>Cardiopatía</b>	10.9 (21)
<b>ECV</b>	7.3 (14)
<b>EAOC</b>	7.3 (14)
<b>Diabetes</b>	14.5 (28)
<b>HT Pulmonar</b>	7.8 (15)
<b>Valvulopatía</b>	16.6 (32)
<b>E. Aortica</b>	1.6 (3)
<b>E. Ao. Severa</b>	0
<b>Neumopatía</b>	17.1 (33)
<b>Hipotiroidismo</b>	4.7 (9)
<b>Dislipidemia</b>	8.8 (17)
<b>Uso de B-B</b>	11.9 (23)
<b>Digitalicos</b>	0.5 (1)

Tabla 14. Predictores menores, intermedios y mayores

Variable	% (Fr)
<b>Predictores Menores</b>	<b>72.1 (139)</b>
Edad avanzada	44.6 (86)
EKG anormal	27.5 (53)
Pobre capacidad funcional	15 (29)
Historia ACV	6.7 (13)
HTA no controlada	34.7 (67)
<b>Predictores Intermedios</b>	<b>21.2 (41)</b>
Angina estable	1 (2)
Historia de IAM ondas q	6.2 (13)
ICC compensada	4.7 (9)
Diabetes	14.5 (28)
<b>Predictores mayores</b>	<b>3.6 (7)</b>
Angina inestable	0
ICC Descompensada	0.5 (1)
IAM 6 meses previos	3.1(6)
Estenosis Aortica Severa	0
F. Eyección <30	0
<b>Cirugía estratificación del riesgo</b>	<b>91.2(176)</b>

## 9.5 ÍNDICES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

A todos los pacientes se les aplicaron diferentes escalas de riesgo prequirúrgico, evidenciando que para las escalas de Goldman, Detsky y Lee la mayoría de los pacientes se clasificaron en clase I, pero en los índices NYHA y Canadian, la mayoría estuvieron en escala II con valores de 40.4% y 45.1% respectivamente. (Tabla 15)

Tabla 15. Índices de riesgo cardiovascular prequirúrgico

Índice de Riesgo Cardio-Vascular %d(Fr)					
Clase	Goldman	IRCLEE	Detsky	NYHA	Canadiancs
	%d(Fr)	%d(Fr)	%d(Fr)	%d(Fr)	%d(Fr)
I	53.4 (103)	77.7 (150)	92.8 (179)	40.4 (78)	40.4 (78)
II	39.9 (77)	19.2 (37)	6.2 (12)	45.1 (87)	45.1 (87)
III	6.2 (12)	2.1 (4)	1 (2)	14.5 (28)	14.5 (28)
IV	0.5 (1)	1 (2)	NA*	NA*	NA*

NA: no aplica

## 9.6 VARIABLES ANESTÉSICO - QUIRÚRGICAS

El 53.4% de las cirugías correspondieron a la especialidad de ortopedia, seguidas y con un porcentaje muy inferior por cirugías de cavidad abdominal. El resto de cirugías estuvieron por debajo del 10%, y el 3.1% (n=6) de cirugías se realizaron en forma ambulatoria. (Tabla 16).

Tabla 16. Tipos de cirugía realizada

Tipo de Cirugía	% (Fr)
Ortopédica	53.4 (103)
Intra-abdominal	16.6 (32)
Neurocirugía	6.2 (12)
Próstatactomía	5.7 (11)
Ginecológica	4.2 (8)
Vascular Periférica	2.1 (4)
Intratorácica	1.6 (3)
Otras cirugías (menores)	10.4 (20)

La anestesia general balanceada y la regional subaracnoidea fueron las técnicas predominantes con un 50.3% y 44.04% respectivamente.

El nivel anestésico alcanzado estuvo entre T2 y T4 en el 15.6%, con un 80% logrado con la técnica subaracnoidea. (Tabla 17).

Tabla 17. Tipos de Anestesia Administrada

Tipo de Anestesia	% (Fr)	Nivel Alcanzado % (Fr)
<b>Gral. Balanceada</b>	50.3 (97)	NA*
<b>Subaracnoidea</b>	44.04 (85)	<=T4 = 14.1% (12) T5-T9 = 50.6% (43) >T9 = 35.3% (30)
<b>Mixta</b>	5.2 (10)	<=T4 = 30% (3) T5-T9 = 30% (3) >T9 = 40% (4)
<b>Epidural</b>	0.52 (1)	>T9 = 0.5% (1)

NA: no aplica

La transfusión IOP de GRE se dio en el 21%. En el 31% de las cirugías se utilizaron vasopresores tipo efedrina o etilefrina.

A pesar que el seguimiento programado fue a 30 días, se registró el total de días estancia de todos los pacientes; la estancia promedio total y POP fue de 16 y 7 días respectivamente. (Tabla 18),

Tabla 18. Variables Intraoperatorias y Estancia

Variables IOP	Promedio (DS*) – Mín-Max.*
Días Preqx	8.2 (10.2) 0 - 88
Días POP	7 (10.2) 0 - 71
Estancia HUS	15.6 (15.8) 0 - 115
LEV Cristaloides IOP (cc)	1907 (1141) 200-7000
LEV Coloides IOP (cc)	72 (297) 0 - 2500
Sangrado IOP (cc)	391(369) 0 - 2500
	<b>% (Fr)</b>
Transfusión IOP GRE	21.2 (41)
Transfusión IOP Plasma	3.1 (6)

<b>Variables IOP</b>	<b>Promedio (DS*) – Mín-Max.*</b>
Transfusión IOP Plaquetas	0.5 (1)
Uso de Vasopresores	30.6 (59)
Uso de Atropina	18.7 (36)
Uso de Antiarrítmico	1.6 (3)
Cardioversión	0.5 (1)

\*DS=Desviación Estándar. Min=Mínimo Max=Máximo

## 9.7 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC)

La VFC se obtuvo, según protocolo 24 horas antes de cirugía. Se obtuvieron registros de la VFC en el dominio de tiempo y de la frecuencia y el promedio de la Frecuencia Cardiaca.

La cualificación de alta o baja VFC se determinó según lo protocolizado, obteniendo una baja VFC en la mayoría de los índices analizados, con excepción de la relación HF/LF, que fue de un 44.04%. No se presentaron diferencias significativas respecto al tipo de anestesia y la VFC. (Tabla 19)

Tabla 19. Variabilidad de Frecuencia Cardiaca

Variable VFC	Baja VFC			Valor p*
	Todos	Tipo Anestesia		
		General	Regional	
Dominio Frecuencia	% (Fr)	% (Fr)	% (Fr)	
VLF	97.9 (189)	96.9 (95)	98.9 (94)	0.317
LF	67.4 (130)	65 (63)	70 (67)	0.473
HF	84.5 (163)	82.5 (80)	86.5 (83)	0.445
LF/HF	44.04(85)	46.4 (45)	41.7 (40)	0.509
Dominio Tiempo				
SDNN	96.9 (187)	95.9 (93)	97.9 (94)	0.414
rMSSD	96.9 (187)	96.9 (94)	96.9 (93)	0.990
pNN50	93.8 (181)	92.8 (90)	94.8 (91)	0.563

## 9.8 EVENTOS ADVERSOS INTRA Y POST-OPERATORIOS

La inestabilidad IOP (hipotensión) que requirió intervención farmacológica fue el evento adverso más frecuente (31% n=58).

Se presentó una muerte IOP debida a choque hemorrágico.

La morbilidad POP se presentó en el 25.4%, de los cuales el 50% fueron fatales y el 63% de esta mortalidad fue de origen cardiovascular, incluido el TEP.

El 19.9% de los pacientes, presentó más de un evento. (Tabla 20)

Tabla 20. Eventos adversos Peri-operatorios

Evento Adverso	IOP % (Fr)	POP % (Fr)	Valor P
Ninguno	69.4 (134)	76.7 (144)	0.093
Inestabilidad HMD*	31 (58)	NR	NS
Arritmia Supraventricular	1.04 (2)	3.1 (6)	NS
Edema Agudo Pulmón	0.52 (1)	3.1 (6)	0.000
Infarto Miocardio	0.52 (1)	16.1 (31)	0.661
Arritmia Ventricular	NR	1.6 (3)	NS
Sepsis	NR	4.2 (8)	
TEP	NR	1.6 (3)	
ICC	NR	3.6 (7)	
Choque Hemorrágico	0.52 (1)	0.52 (1)	
Muerte	0.52 (1)	11.9 (23)	0.712

IOP=Intraoperatorio POP=Posoperatorio. HMD Hemodinámica NR no reportado. NS No significativo \*Requirió droga

## 9.9 RELACIÓN ENTRE VFC Y EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS

Con el fin de cumplir el objetivo principal y los específicos, se realizó un análisis bivariado seguido de regresión logística, evaluando no solo los eventos adversos

de origen cardiovascular, sino también el tipo de anestesia administrada y el nivel alcanzado cuando se relacionaron con la anestesia regional y mixta.

Ninguno de los índices que presentaron baja VFC, fueron factores de riesgo para presentar Inestabilidad Hemodinámica IOP y contrariamente VLF, SDNN y RMSD se comportaron significativamente como factores protectores.( Tabla 21)

Tabla 21. Baja VFC e Inestabilidad Intraoperatoria

Baja VFC	Inestabilidad IOP
	Risk Ratio (IC 95%)
VLF	0.40 (0.22 - 0.73)
LF	0.95 (0.6 - 1.48)
HF	0.90 (0.52 - 1.58)
LFHF	1.31 (0.86 - 2)
SDNN	0.35 (0.23 - 0.53)
RMSD	0.35 (0.23 - 0.53)
PNN50	0.72 (0.35 - 1.45)

Analizado cada evento de origen CV, ninguno de los parámetros evaluados y catalogados como baja VFC, se comportó como factor de riesgo para morbilidad IOP ni POP. El índice VLF, se comportó como factor protector para arritmia, edema pulmonar e ICC, y los índices SDNN y RMSD como protectores para IAM y arritmia. Hallazgos que serán motivo de discusión. (Tabla 22).

Tabla 22. Baja VFC y Morbilidad Cardiovascular perioperatoria

	Risk Ratio (IC95%)				
	IAM*	Arritmia		EAP*	ICC**
		Supra-V	Ventricular		
VLF	0.6(0.1-3.6)	0.1(0.02-0.7)	0.04 (0.005-0.4)	0.1(0.02-0.7)	0.1(0.02-0.8)
LF	0.9(0.5-1.7)	0.5(0.1-2.3)	0.9 (0.1-10)	0.5(0.1-2.3)	0.7(0.15-2.8)

	Risk Ratio (IC95%)				
	Arritmia				
<b>HF</b>	0.5(0.3-1.1)	0.9(0.1-7.6)	0.4 (0.04-3.9)	0.4(0.07-1.9)	0.5(0.09-2.3)
<b>LFHF</b>	1.1(0.6-2)	0.6(0.1-3.4)	9269643 (0- $\alpha$ )	1.3(0.3-6.1)	1.7(0.4-7.4)
<b>SDNN</b>	0.3(0.1-0.7)	0.2(0.02-1.2)	0.06 (0.007-0.61)	0.2(0.02-1.2)	0.2(0.03-1.4)
<b>RMSD</b>	0.3(0.1-0.7)	0.2(0.02-1.2)	0.06 (0.007-0.61)	0.2(0.02-1.2)	0.2(0.03-1.4)
<b>PNN51</b>	0.5(0.2-1.1)	0.3 (0.04-2.6)	0.1 (0.01-1.4)	0.3(0.04-2.6)	0.4(0.05-3)

IAM =Infarto Agudo Miocardio, EAP=Edema Pulmonar ICC Insuficiencia Cardiaca Congestiva

Para mortalidad de origen cardiovascular, al igual que en la morbilidad, ningún índices demostró ser factor de riesgo y el SDNN y RMSD evidenciaron significancia estadística como factores protectores (RR de 0.33 IC 95% 0.14-0.80.) La relación LH/HF fue factor de riesgo, pero no significativo (RR 1.5 IC95% 0.6-4.7). Hallazgos que serán motivo de discusión. (Tabla 23)

Tabla 23. Baja VFC y Mortalidad de origen cardiovascular

Baja VFC	Mortalidad CV Risk Ratio (IC 95%)
<b>VLF</b>	0.3 (0.05-1.6)
<b>LF</b>	0.8 (0.3-2.5)
<b>HF</b>	0.3 (0.1-0.9)
<b>LF/HF</b>	1.7 (0.6 - 4.7)
<b>SDNN</b>	0.2 (0.05-0.7)
<b>RMSD</b>	0.2 (0.05-0.7)
<b>PNN50</b>	0.4 (0.1-1.64)

## 9.10 RELACIÓN ENTRE TIPO DE ANESTESIA Y MORBIMORTALIDAD

Evaluados todos los eventos de origen cardiovascular, incluido la muerte, solo se presentaron diferencias significativas respecto a la inestabilidad HMD IOP ( $p=0.032$ ). Dado que la anestesia mixta tuvo un volumen de pacientes muy bajo

(5.6%) y el porcentaje de eventos también fue muy bajo, se reanalizó y se hizo análisis comparativo entre anestesia Gral. y subaracnoidea, donde la inestabilidad HMD, es la única variable que persiste mostrando significancia estadística. ( $p=0.015$ ). (Tabla 24)

Lo anterior nos llevó a realizar un modelaje, evaluado si la Inestabilidad HMD IOP, tenía relación con los eventos adversos cardiovascular que se presentaron en el POP, evidenciando que esta variable se comportó como factor de riesgo para todos los eventos de origen CV que se presentan en el POP, y a pesar de no tener significancia estadística respecto a la morbilidad, el evento mortalidad si fue significativo, con un RR de 3.02 (1.09-8.34  $p=0.032$ ).

El Área bajo la curva ROC fue de 0.6433 (IC 95% 0.57-0.71) (Tabla 25 y Grafica 33)

Tabla 24. Tipo de anestesia y eventos cardiovasculares POP

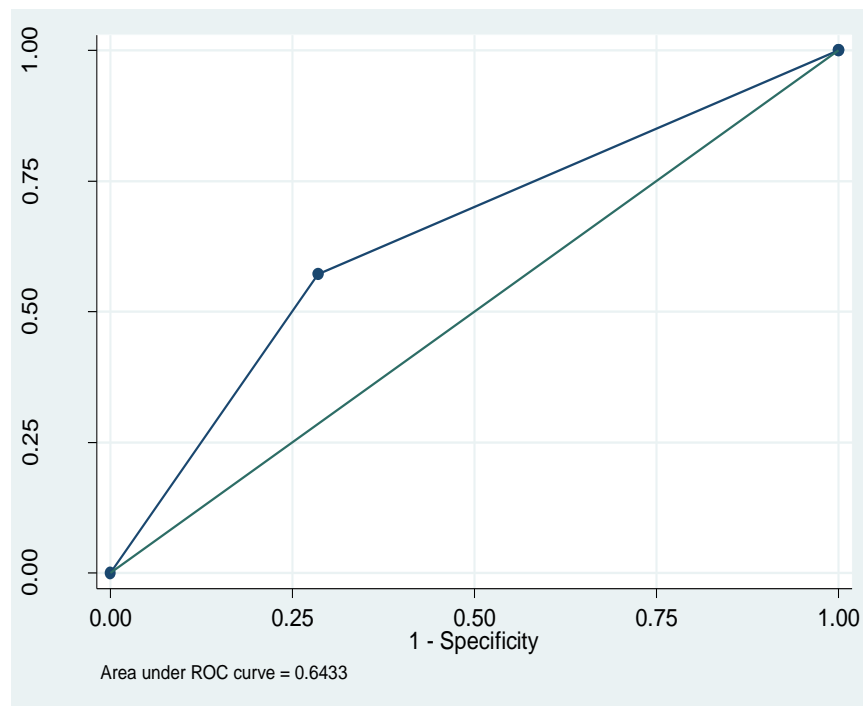
Evento Adverso	Raquídea	General	Mixta	Valor p	Valor p**
	% (Fr)	% (Fr)	% (Fr)		
Inestabilidad HMD*	32.2 (19)	64.4 (38)	3.4 (2)	0.032	0.015
Arritmia SPV	33.3 (2)	66.7 (4)	0	0.655	0.102
Edema A. Pulmón	33.3 (2)	66.7 (4)	0	0.655	0.129
Infarto Miocardio	58.1 (18)	38.7 (12)	3.2 (1)	0.220	0.110
Arritmia Ventricular	0	100 (3)	0	0.221	0.102
TEP	66.7 (2)	33.3 (1)	0	0.051	0.129
ICC	42.9 (3)	57.1 (4)	0	0.785	0.835
Muerte	42.7 (6)	50 (7)	7.1 (1)	0.97	0.967

\*HMD = Hemodinámica. \*\*Entre general y raquídea

Tabla 25. Inestabilidad hemodinámica y eventos adversos POP

Evento Adverso	Risk Ratio (IC 95%)
Arritmia SPV	2.3 (0.5-10.9)
Edema A. Pulmón	1.1 (0.3-3.4)
Infarto Miocardio	1.6 (0.9-3.1)
Arritmia Ventricular	1.7X10 <sup>7</sup> (0-α)
TEP	1.14 (0.2-6)
ICC	1.7 (0.4-7.4)
<b>Muerte</b>	<b>3.02 (1.09-8.34) p=0.032</b>

Figura 33. Área bajo curva ROC para muerte de origen cardiovascular



## 10. DISCUSION

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la VFC medida preoperatoriamente se relacionaba con los desenlaces de morbimortalidad cardiovascular (muerte cardiaca, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas) perioperatoria tempranas en pacientes a quienes se les realiza cirugía no cardiaca bajo anestesia general o regional. El tipo, diseño y seguimiento nos dan validez a nuestros resultados y a pesar de no encontrar que la VFC fuese factor de riesgo para morbimortalidad de origen cardiovascular, lo que nos permite el estudio es confirmar que los resultados que pretenden demostrar causalidad, riesgo, asociación, entre VFC y eventos adversos de origen CV, es igualmente muy dispersa.

Nuestros hallazgos difieren de estudios realizados previamente, en los cuales, la presencia de una VFC disminuida en pacientes quirúrgicos ha mostrado ser un predictor independiente de mortalidad en pacientes que presentan un IAM en pacientes con insuficiencia cardiaca, predictor de muerte súbita con un aumento de riesgo de eventos arrítmicos tales como el inicio de taquiarritmias ventriculares letales<sup>6-12,13-17,100-109</sup>.

Nuestro estudio solo encontró un RR aumentado, aunque no significativo respecto a muerte y demás eventos de origen CV para un LF/HF <2 (RR 1.7 IC 95% 0.6-4.7), que se pudiera identificar con los hallazgos de Filipovic y Cols.<sup>101,102</sup>. Quienes demostraron que un radio LF/HF < 2 medido antes de la inducción de la anestesia, es un predictor independiente de mortalidad y de eventos cardiacos mayores en pacientes con enfermedad coronaria conocida o que tienen alto riesgo de enfermedad coronaria y que se les realiza una cirugía mayor no cardiaca, pero haciendo la salvedad que la población utilizada por este autor (supra-seleccionada), no es comparable a la de nuestro estudio.

En general, ninguno de los índices ya fuesen de dominio en el tiempo o en la frecuencia y que fueron catalogados como de baja VFC según recomendaciones del Task-Force<sup>6</sup>, fueron factores de riesgo para presentar Inestabilidad Hemodinámica IOP y eventos adversos de origen CV postquirúrgico. Contrariamente, los índices VLF (RR 0.40 IC95% 0.22-0.73), SDNN y RMSD (RR 0.35 IC95% 0.23-0.53) se comportaron significativamente como factores protectores, hallazgo no reportado por otros estudios y explicación que pudiera deberse a la gran variabilidad cuando hablamos de valores normales y sin tener un punto de corte para patologías diferentes al IAM que ha sido la más estudiada.  
32-36,103-106,116,131

Pueden existir múltiples explicaciones para dar a nuestros hallazgos; Esto puede deberse a que el tamaño de la muestra es relativamente pequeño para cada grupo con patología muy específica, el número de pacientes con factores de riesgo cardiovascular fue bajo, la mayoría de procedimientos realizados fueron catalogados como de riesgo intermedio, lo cual nos podría predecir un bajo porcentaje de complicaciones CV posoperatorias. Otros factores que pudiesen explicar la falta de asociación encontrada es la heterogeneidad de la población en estudio, diferentes tipos de cirugía (principalmente ortopédica), y diferencias en el tipo de anestesia, cuando nos comparamos con los estudios reportados, los cuales en su mayoría utilizan poblaciones de alto riesgo CV, cirugías mayores y población senil<sup>42,101-106,116,130,131</sup>.

Otra causa de no asociación puede ser el tiempo de medición de la VFC. La cual fue realizada en nuestro estudio mediante registros de corta duración (20 minutos), esto no permite medir todos los índices de variabilidad, que han mostrado ser predictores en los estudios realizados<sup>13,101-106,116,130,142</sup>. De otra manera en los estudios en los que se ha encontrado asociación con morbilidad cardiovascular la VFC ha sido medida en el pre y también en el posoperatorio (hasta por 24 horas)<sup>42,104,105</sup>.

Sin embargo, nuestro estudio fue diseñado de acuerdo a las recomendaciones del Task Force para estudios de investigación de mediciones de tiempo corto, en el cual se estandarizó que las mediciones deben hacerse por al menos 5 minutos<sup>6</sup>. El software que usamos para la medición está validado internacionalmente y la lectura de la señal electrocardiográfica fue realizada por un ingeniero con maestría en ingeniería electrónica. Aunque las medidas basadas en registros a corto plazo han demostrado ser útiles, el mayor poder predictor corresponde a las mediciones sobre registros de 24 horas<sup>28</sup>.

Otro factor que puede contribuir a la falta de asociación es que en nuestro estudio fueron medidos los métodos en el dominio del tiempo y de la frecuencia, pero no se realizaron los métodos no lineales que han mostrado identificar complicaciones perioperatorias que pueden no ser detectados por los métodos convencionales<sup>42,104,105,131</sup>.

Adicionalmente y como gran aporte debemos ser enfáticos en aclarar, que se presentaron problemas metodológicos en relación al análisis del punto de corte normal de las medidas de la VFC, ya que para nuestro tipo de paciente no se dispone en la literatura de los valores normales de referencia de acuerdo a la edad, al género, a las patologías que causan disfunción autonómica (diabetes, hipertensión) y el uso previo de medicamentos (IECA, betabloqueadores)<sup>72,73</sup>. Al respecto el Task Force definió en 1996 los valores normales de referencia para algunas de las medidas pero no se han establecido hasta la actualidad los valores de todos los índices que se pueden medir. En relación a los del dominio del tiempo en registros cortos, que son los medidos en nuestro estudio, no hay ningún valor de referencia. En nuestro estudio se encontró que los valores de la VFC de registros cortos son más bajos respecto a los reportados por el Task Force lo cual dificultó el análisis, hallazgo similar al encontrado en la revisión sistemática reciente realizada por Nuna D y colaboradores, en la que se encontró que los

valores de la VFC de registros cortos en la mayoría de estudios que se realizan son más bajos respecto a los reportados por el Task Force<sup>72</sup>.

De igual manera son requeridos estudios en poblaciones clínicas, para poder definir en este tipo de pacientes los valores de la VFC. Para que al realizar estudios como el nuestro se puedan tomar como referencia los valores de poblaciones parecidas en las que se realizaron las medidas de la VFC bajo similares condiciones<sup>73</sup>. Al estandarizar los métodos de la VFC es posible diseñar un estudio en el cual se incluya una población de pacientes homogénea en cuanto a características clínicas, el tipo de cirugía, tipo de anestesia, medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca en registros largos y con un tamaño adecuado que permita evaluar si la VFC es un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular. De igual forma es necesario evaluar el valor predictor de los métodos no lineales en pacientes a los cuales se les realiza cirugía no cardíaca.

## 11. PRESUPUESTO

Tabla 26. Presupuesto de Recursos humanos

Recursos Humanos			\$17.308.000	
Nombre del investigador / experto/ auxiliar	Formación académica	Función dentro del proyecto	Dedicación (hora/mes)	Costo personal/hora
<b>Dr. Héctor Julio Meléndez</b>	Anestesiólogo Epidemiólogo Intensivista	Investigador principal. Encargado del diseño metodológico. Coordinador general del proyecto, encargado del análisis global de resultados	8	201.800 Total: 3.654.000
<b>Dr. Oscar Leonel Rueda</b>	Md internista Epidemiólogo	Coinvestigador, diseño metodológico encargado del análisis global de los resultados.	8	201.800 Total: 3.654.000
<b>Dra. Juliana Vera</b>	Residente Anestesia UIS	Recopilar Información Recolectar pacientes Seguimiento Pacientes	8	
<b>Ingeniero Carlos Niño</b>	Ingeniero eléctrica y electrónica ( maestría)	Análisis de la señal	8	Total: 1.500.000
<b>Jeimi Hernández</b>	Auxiliar de enfermería	Toma de muestras, toma de señal ekg, toma de ekg	12	Total: 8.500.000

Tabla 27. Presupuesto de Rubros

RUBROS	JUSTIFICACION	COSTO UNITARIO	CANTIDAD	COSTO TOTAL
<b>Papel para la toma de EKG POP</b>	Diagnóstico de complicaciones pop	7.000	7	49.000
<b>Electrodos para toma de EKG</b>	Toma de señal preoperatoria	2.500	205	512.500
<b>Electrocardiógrafo</b>	Equipo para toma de electrocardiograma	1.500.000	1	1.500.000
<b>Troponina POP</b>	Diagnóstico de IAM	30.000	205	6.150.000
<b>Papelería</b>	Fotocopias, impresiones.	100	1000	100.000
<b>Telefonía</b>	Seguimiento POP	150	750	112.500
<b>Divulgación y socialización de resultados</b>	En congresos ( inscripción, pasajes, alojamiento, poster)			1.500.000
<b>Publicaciones</b>	Divulgación en revistas	600.000	1	600.000
<b>Tubos tapa lila</b>	Toma muestras de laboratorio	600	205	123.000
<b>Tubos secos</b>	Toma de muestras de laboratorio	800	205	164.000
<b>Bolsa de torundas</b>	Toma muestras Lab.	3.200	10	32.000
<b>Alcohol</b>	Limpieza área de punción	4.500	10	45.000
<b>Agujas para toma de laboratorios</b>	Toma de laboratorios	500	205	102.500
<b>Esparadrapo</b>	Toma de laboratorios	4.500	2	9.000
<b>Guantes</b>	Toma de laboratorios	400	205	82.000

## 12. CONCLUSIONES

No encontramos que la baja VFC se comporte como factor de riesgo para desarrollar desenlaces de morbimortalidad cardiovascular perioperatoria temprana en pacientes sometidos a anestesia general y regional.

No se presento asociación significativa entre tipo de anestesia y baja VFC.

Para eventos específicos de origen cardiovascular tipo; Muerte cardiaca, Infarto agudo de miocardio, Insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas, los indices de dominio en el tiempo y frecuencia con baja VFC no mostraron ser factores de riesgo significativos.

El único índice que evidencio RR mayor, aunque no significativo respecto a muerte y demás eventos de origen CV, fue LF/HF <2 (RR 1.7 IC 95%0.6-4.7).

Como dato adicional, la INESTABILIDAD INTRAOPERATORIA que se presento en el 31% de los pacientes, fue la variable que mostro ser factor de riesgo para todos los eventos CV que ocurren en el POP incluida la muerte.

Creemos que antes de dar una conclusión definitiva de la no asociación es necesario primero realizar estudios a gran escala para definir los valores normales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos y una actualización del Task Force en relación a los rangos de referencia cubriendo el espectro de todas las edades y diferentes patologías que producen disfunción del sistema nervioso autónomo.

## BIBLIOGRAFIA

Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670–4.

Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al: Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: t-75

American Diabetes Association and American Academic of Neurology. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1080-1107.

Ananthakrishnan T, Jindal G, Sinha V. Clinical validation of software for a versatile variability analyzer: Assessment of autonomic function. *J Med Phys.* 2007; 32(3): 97–102.

Baumert JH, Frey AW. Analysis of heart rate variability. Background, method, and possible use in anesthesia. *Anaesthesist* 1995; 44: 677–86

Berntson G, Bigger J, Eckberg D, et al. Heart rate variability: origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34, 623–648

Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(1):164-71.

Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 93: 2142–51

Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol.* 2011;2:86

Bonnemeier H, Wiegand U, Brandes A, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous system modulation in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophys* 2003;14:791–9.

Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(4):299-307.

Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics, with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591–7.

Casolo G, Balli E, Taddei T, et al. Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162–7.

Charuluxananan S, Thienthong S, Rungreungvanich M, et al. Cardiac arrest after spinal anesthesia in Thailand: a prospective multicenter registry of 40,271 anesthetics. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1735-41.

Chatzimichali A, Zoumprouli A, Metaxari M, et al. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;55(2):234-41

Colak O. H. Preprocessing effects in time-frequency distributions and spectral analysis of heart rate variability. *Digit. Signal Process*. 2009;19, 731–739

Corrêa P, Catai A, Takakura I. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca e Infecciones Pulmonares Post Revascularización Miocárdica. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 448-456

Deschamps A, Denault A. Autonomic nervous system and cardiovascular disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 ;13(2):99-105.

Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. . Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *MAJ* 2005;173:627–34. Review.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 2002;105:1257–70.

Fan SZ, Cheng YJ, Liu CC. Heart rate variability—a useful non-invasive tool in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1994;32: 51–6

Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, 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: 687-697.

Filipovic M, Jeger R, Probst C, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1767–76.

Filipovic M, Jeger RV, Girard T, et al. Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2005 ;60(1):5-11.

Fishman M, Jacono FJ, Park S, et al. A method for analyzing temporal patterns of variability of a time series from Poincare plots. *J Appl Physiol.* 2012;113(2):297-306

Fleischmann KE, Goldman L, Young B, et al. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003;115:515-20

Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. *Anesthesiology.* Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. 1993;78(4):683-92.

Fleisher LA. Heart Rate Variability as an Assessment of Cardiovascular Status. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Aug;10(5):659-71.

Fujiwara Y, Sato Y, Shibata Y, et al. A greater decrease in blood pressure after spinal anaesthesia in patients with low entropy of the RR interval. *Acta Anaest Scand* 2007; 51: 1161–5.

Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 641-8

Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000;101: 886–92

Gallo J, Farbiarz J, Alvarez D. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. 1999. *Iatreia*; 12 (2) 61-71

García A, Serrano J, Castillo S. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:440-62.

García J, Sanriento S, Rodríguez R. Aplicación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el deporte. 2009, Disponible en URL: <http://www.cve.gva.es/esp/formdep/pdf/garciamansocongresoalencia.pdf>. Consultado Marzo 4,2010

Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:2466–72

Goldberger AL, West BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann New York Acad Sci* 1987;504: 155–212

Gomis P, Caminal P, Vallverdú M, et al. Assessment of autonomic control of the heart during transient myocardial ischemia. *J Electrocardiol.* 2012;45(1):82-9.

Guzik P, Piskorski J, Krauze T, et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci.* 2007,57(1):63-71

Haney MF, Wiklund U. Can heart rate variability become a screening tool for anesthesia-related hypotension? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1289–91

Hanss R, Bein B, Ledowski T, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2005;102:1086–93.

Hanss R, Bein B, Weseloh H, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2006 Mar;104(3):537-45.

Hanss R, Block D, Bauer M, et al. Use of heart rate variability analysis to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2008 ;63(11):1167-73.

Hanss R, Renner J, Ilies C, et al. Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients?. *Anaesthesia*. 2008 ;63(2):129-35.

Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, et al. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(10 ):2594-601.

Huang CJ, Kuok CH, Kuo TB, et al. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(5):542-8.

Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol*. 1999 ;34(7):1878-83. Review.

Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47–53

Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003; 36 9: 95-9.

Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:95-9.

Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci*. 2001;90(1-2):95-101.

Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, et al. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1996 ;93:1836-44

Jouven X, Empana J-P, Schwartz P, et al. Heart Rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *NEJM* 2005;352: 1951-8.

Karp E, Shiyovich A, Zahger D, et al. Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2009;114(4):275-83.

Kelly P, Nolan J, Wilson JI, et al . Preservation of autonomic function following successful reperfusion with streptokinase within 12 hours of the onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;79(2):203-5.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.

Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, et al' Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Chn* . 1992;10:487-498.

Knüttgen D, Trojan S, Weber M, et al. Pre-operative measurement of heart rate variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction. *Anaesthesist*. 2005;54(5):442-9.

Kobayashi M, Musha T: 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29:456 – 457

Kumaravel N., Santhi C. Nonlinear filters for preprocessing heart rate variability signals. *Int. J. Comp. Sci. Network Secur.* 2010; 10: 250–254.

La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.

Laitio T, Huikuri H, Mäkikallio T, et al. The Breakdown of fractal heart rate dynamics predicts prolonged postoperative myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2004;98:1239–44.

Laitio T, Jalonen J, Tom Kuusela T, et al. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. *Anesth Analg* 2007;105:1548 –60.

Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ES, et al. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology.* 2000;93(1):69-80.

Laitio TT, Mäkikallio TH, Huikuri HV, et al. Relation of heart rate dynamics to the occurrence of myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2002;89(10):1176-81.

Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, et al. Perioperative myocardial ischemia and infarction Identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology* 2002; 96: 262–70.

Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, et al. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994;80: 326.

Lombardi F, Malliani A, Pagani M, et al. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996;32:208– 16.

Lombardi F, Porta A, Marzegalli M et al. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;86:959-63.

Lombardi F, Stein P. Origin of Heart Rate Variability and Turbulence An Appraisal of Autonomic Modulation of Cardiovascular Function. *Front Physiol.* 2011;2:95.

Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):245-9.

Mäkikallio T, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J.* 2005;26, 762–769.

Mäkikallio T, Koistinen J, Jordaens L. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. 1999; *Am. J. Cardiol.* 83, 880–884.

Makikallio TH, Huikuri HV. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 :1395–402.

Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821–2

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84. 482-492

Malliani A, Pagani M, Lombardi F: Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* 1994; 73:3–9

Malliani A. Heart rate variability: from bench to bedside *Eur J Intern Med.* 2005;16(1):12-20.

Mamode N, Docherty G, Lowe GD, et al. The role of myocardial perfusion scanning, heart rate variability and D-dimers in predicting the risk of perioperative cardiac complications after peripheral vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(6):499-508

Manzano B, Vanderlei L, Ramos E et al. Acute effects of smoking on autonomic modulation: analysis by poicare plot. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011;96(2):154-160.

Marques LC, CM Pastre, IF Freitas et al. Índices Geométricos de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Niños Obesos y Eutróficos. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1): 35-40

Matkabi MA. Basic and pharmacology of the autonomic nervous system. In: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE, eds. *Principle and practice of anesthesiology*. St Louis: Mosby Year Book, 1993:1471–6.

Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, et all. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(7):797-811. Review

Meyhoff CS, Haarmark C, Kanters JK, et al. Is it possible to predict hypotension during onset of spinal anesthesia in elderly patients?. *J Clin Anesth.* 2009;21(1):23-9.

Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826–31

Mussalo H, Vanninen E, Ikkäheimo R, et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol.* 2001;21(5):594-604.

Naccarella F, Lepera G, Rolli A. Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(1):1-6.

Nikolopoulos S, Alexandridi A, Nikolakeas S, et al. Experimental analysis of heart rate variability of long-recording electrocardiograms in normal subjects and patients with coronary artery disease and normal left ventricular function. *J Biomed Inform.* 2003;36(3):202-17.

Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Circulation* 1998;98(15):1510–6.

Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(11):1407-17.

O'Flaherty D. Heart rate variability and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 106: 419–32

Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J.* 2011;79(6):473-9.

O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* 1986;55(4):348-54.

Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-9.

Ori Z, Monir G, Weiss J, et al. Heart rate variability, frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992;10: 499–53

Ortiz J, Mendoza D. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, una herramienta útil. 2008. Disponible en: URL: <http://www.efdeportes.com/efd121/variabilidad-de-la-frecuencia-cardiaca-una-herramienta-util.htm>. Consultado Marzo 4,2010

Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997;95:1441–8

Peng CK, Havlin S, Stanley HE, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;1:82–7

Penttilä J, Kuusela T, Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:559–65

Pincus SM, Goldberger AL: Physiologic time-series analysis: What does regularity quantify? *Am J Physiol* 226:1643, 1994

Pincus SM, Huang WM. Approximate entropy: statistical properties and applications. *Commun Stat Theory Meth* 1992;21:3061–77

Pincus SM: Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:2297-301

Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;17:151–153

Pumprlaa J, Howorkaa K, Grovesb D. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology* 2002;84: 1–14

Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, et al. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:H967–76

Rodas G, Pedret C, Ramos J et al. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Archivos de medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte* 2008; 123: 41-47

Rodas G, Pedret C, Ramos J, et al. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, Medidas y relación con aspectos clínicos (parte II). *Archivos de*

medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte 2008;124: 119-127

Sandercock GR, Brodie D .The Role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure Pacing Clin Electrophysiol.2006;29(8)892-894.

Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA.The reliability of short-term measurements of heart rate variability. Int J Cardiol. 2005;103(3):238-47.

Saul JP, Albrecht P, Bergcr RD, et al. Analysis of long-term heart rate variability: Methods, l/f scaling and implications. Computers in Cardiology 1987; 14:419-22

Saul JP, Rea RF, Eckberg DL,et al Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. Am J Physiol 1990;258:713–21

Skidmore KL, London MJ. Miocardial ischemia. Monitoring to diagnose Ischemia: How do I Monitor Therapy Anesthesiol Clin North Am 2001;19(4):651-72.

Stauss HM. Heart rate variability. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2003;285:927–31

Stein P, Domitrovich P, Huikuri H et al. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2005; 16, 13–20.

Stein P, Reddy A. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular DiseaseIndian Pacing Electrophysiol. J. 2005;5(3):210-220

Stein PK, Schmieg RE, El-Fouly A, et al. Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med.* 2001;29(9):1738-43.

Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:514-22.

Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:347–52

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.

Tushar P Thakre, et al. Loss of lag-response curvilinearity of indices of heart rate variability in congestive heartfailure *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:27-27.

Van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, et al. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *Am Heart J.* 1998;135(4):571-6.

Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med.* 1993 Mar 15;118(6):436-47. Review.

Vigo D, Castro M, Dörpinghaus A. Actividad autonómica cardíaca en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria: aspectos lineales y no lineales. *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría.* 2006; 12 (2):33-39.

Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97

Weibel ER. Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol* 1991;261:L361–9. Review

Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *EurJCardiothoracSurg*. 2005 ;28(1):109-13.

Yitalo A, Airaksinen J, Sellin L et al. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83:885-9.

Yum MK, Kim HS. Prediction of severity of mean arterial pressure elevation after tracheal intubation in hypertensive patients by preanesthetic recurrence quantification analysis of heart rate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 475–81.

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(3):211-8.

Zabel M, Klingenheben T, Hohnloser SH. Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: assessment by analysis of heart rate variability. *Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(3):211-8.

Ziegler D, Pilot R, Strassburger K, et al. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res*. 1999;31(12):672-9.

Zuanetti G, Neilson JMM, Latini R, et al. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996;94:432–6

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA

1. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. . Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *MAJ* 2005;173:627–34. Review.
2. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 2002;105:1257–70.
3. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, et al. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003;115:515-20
4. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, et al. Perioperative myocardial ischemia and infarction Identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology* 2002; 96: 262–70.
5. Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670–4.
6. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.
7. Fleisher LA. Heart Rate Variability as an Assessment of Cardiovascular Status. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Aug;10(5):659-71.

8. Laitio T, Jalonen J, Tom Kuusela T, et al. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. *Anesth Analg* 2007;105:1548 –60.
9. Yitalo A, Airaksinen J, Sellin L et al. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83:885-9.
10. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-9.
11. Casolo G, Balli E, Taddei T, et al. Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162–7.
12. Lombardi F, Porta A, Marzegalli M et al. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;86:959-63.
13. Pumprlaa J, Howorkaa K, Grovesb D. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology* 2002;84: 1–14
14. Rodas G, Pedret C, Ramos J et al. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Archivos de medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte* 2008; 123: 41-47

15. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84. 482-492
16. Malliani A. Heart rate variability: from bench to bedside *Eur J Intern Med.* 2005;16(1):12-20.
17. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, et al. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996;32:208– 16.
18. Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol.* 1999 ;34(7):1878-83. Review.
19. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):245-9.
20. Ziegler D, Piolot R, Strassburger K, et al. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res.* 1999;31(12):672-9.
21. Ananthkrishnan T, Jindal G, Sinha V. Clinical validation of software for a versatile variability analyzer: Assessment of autonomic function. *J Med Phys.* 2007; 32(3): 97–102.
22. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol.* 2011;2:86
23. Klelger RE, Stein PK, Bosner MS, et al' Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Chn .* 1992;10:487-498.

24. Deschamps A, Denault A. Autonomic nervous system and cardiovascular disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 ;13(2):99-105.
25. Ortiz J, Mendoza D. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, una herramienta útil. 2008. Disponible en: URL: <http://www.efdeportes.com/efd121/variabilidad-de-la-frecuencia-cardiaca-una-herramienta-util.htm>. Consultado Marzo 4,2010
26. Garcia J, Sanriento S, Rodriguez R. Aplicación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el deporte. 2009, Disponible en URL: <http://www.cve.gva.es/esp/formdep/pdf/garciamansocongresoalencia.pdf>. Consultado Marzo 4,2010
27. Marques LC, CM Pastre, IF Freitas et al. Índices Geométricos de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Niños Obesos y Eutróficos. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1): 35-40
28. García A, Serrano J, Castillo S. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:440-62.
29. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al: Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: t-75
30. Gallo J, Farbiarz J, Alvarez D. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. 1999. *latreia*; 12 (2) 61-71
31. Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med.* 1993 Mar 15;118(6):436-47. Review.

32. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003; 36 9: 95-9.
33. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:2466–72
34. Makikallio TH, Huikuri HV. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 :1395–402.
35. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci.* 2007,57(1):63-71
36. Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, et al. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1996 ;93:1836–44
37. Goldberger AL, West BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann New York Acad Sci* 1987;504: 155–212
38. Lombardi F, Stein P. Origin of Heart Rate Variability and Turbulence An Appraisal of Autonomic Modulation of Cardiovascular Function. *Front Physiol.* 2011;2:95.
39. Weibel ER. Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol* 1991;261:L361–9. Review

40. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;1:82-7
41. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36 Suppl:95-9.
42. Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ES, et al. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology.* 2000;93(1):69-80.
43. Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci.* 2001;90(1-2):95-101.
44. Corrêa P, Catai A, Takakura I. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca e Infecciones Pulmonares Post Revascularización Miocárdica. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 448-456
45. Gomis P, Caminal P, Vallverdú M, et al. Assessment of autonomic control of the heart during transient myocardial ischemia. *J Electrocardiol.* 2012;45(1):82-9.
46. Vigo D, Castro M, Dörpinghaus A. Actividad autonómica cardíaca en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria: aspectos lineales y no lineales. *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría.* 2006; 12 (2):33-39.
47. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 641-8

48. Saul JP, Albrecht P, Bergcr RD, et al. Analysis of long-term heart rate variability: Methods, 1/f scaling and implications. *Computers in Cardiology* 1987; 14:419-22
49. Kobayashi M, Musha T: 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29:456 – 457
50. Rodas G, Pedret C, Ramos J, et al. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, Medidas y relación con aspectos clínicos (parte II). *Archivos de medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte* 2008;124: 119-127
51. Pincus SM: Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:2297-301
52. Pincus SM, Goldberger AL: Physiologic time-series analysis: What does regularity quantify? *Am J Physiol* 226:1643, 1994
53. Pincus SM, Huang WM. Approximate entropy: statistical properties and applications. *Commun Stat Theory Meth* 1992;21:3061–77
54. Nikolopoulos S, Alexandridi A, Nikolakeas S, et al. Experimental analysis of heart rate variability of long-recording electrocardiograms in normal subjects and patients with coronary artery disease and normal left ventricular function. *J Biomed Inform.* 2003;36(3):202-17.
55. Manzano B, Vanderlei L, Ramos E et al. Acute effects of smoking on autonomic modulation: analysis by poincare plot. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011;96(2):154-160.

56. Stein P, Reddy A. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2005;5(3):210-220
57. Fishman M, Jacono FJ, Park S, et al. A method for analyzing temporal patterns of variability of a time series from Poincare plots. *J Appl Physiol.* 2012;113(2):297-306
58. Tushar P Thakre, et al. Loss of lag-response curvilinearity of indices of heart rate variability in congestive heartfailure *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:27-27.
59. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821–2
60. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;17:151–153
61. Penttilä J, Kuusela T, Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:559–65
62. Malliani A, Pagani M, Lombardi F: Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* 1994; 73:3–9
63. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2003;285:927–31
64. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, et al. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:H967–76

65. Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826–31
66. Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000;101: 886–92
67. Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997;95:1441–8
68. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, et al. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990;258:713–21
69. Ori Z, Monir G, Weiss J, et al. Heart rate variability, frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992;10: 499–53
70. Bonnemeier H, Wiegand U, Brandes A, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous system modulation in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophys* 2003;14:791–9.
71. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*. 1986;55(4):348-54.
72. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407-17.

73. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2005;103(3):238-47.
74. Berntson G, Bigger J, Eckberg D, et al. Heart rate variability: origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34, 623–648
75. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:514-22.
76. Kumaravel N., Santhi C. Nonlinear filters for preprocessing heart rate variability signals. *Int. J. Comp. Sci. Network Secur.* 2010; 10: 250–254.
77. Colak O. H. Preprocessing effects in time-frequency distributions and spectral analysis of heart rate variability. *Digit. Signal Process.* 2009;19, 731–739
78. Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol.* 2001;21(5):594-604.
79. Van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, et al. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *Am Heart J.* 1998;135(4):571-6.
80. 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(3):211-8.

81. Kelly P, Nolan J, Wilson JI, et al . Preservation of autonomic function following successful reperfusion with streptokinase within 12 hours of the onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79(2):203-5.
82. Zabel M, Klingenheben T, Hohnloser SH. Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: assessment by analysis of heart rate variability. *Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(3):211-8.
83. Karp E, Shiyovich A, Zahger D, et al. Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology.* 2009;114(4):275-83.
84. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
85. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(4):299-307.
86. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, 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: 687-697.
87. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, et al. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(10 ):2594-601.

88. Naccarella F, Lepera G, Rolli A. Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(1):1-6.
89. Mäkikallio T, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J.* 2005;26, 762–769.
90. Mäkikallio T, Koistinen J, Jordaens L. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. 1999;*Am. J. Cardiol.* 83, 880–884.
91. Stein P, Domitrovich P, Huikuri H et al. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16, 13–20.
92. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47–53
93. Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 93: 2142–51
94. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(1):164-71.
95. Zuanetti G, Neilson JMM, Latini R, et al. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996;94:432–6

96. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
97. Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:347–52
98. Sandercock GR, Brodie D .The Role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure *Pacing Clin Electrophysiol*.2006;29(8)892-894.
99. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Circulation* 1998;98(15):1510–6.
100. Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, et all. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(7):797-811. Review
101. Filipovic M, Jeger R, Probst C, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1767–76.
102. Filipovic M, Jeger RV, Girard T, et al. Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2005 ;60(1):5-11.

103. Hanss R, Block D, Bauer M, et al. Use of heart rate variability analysis to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2008 ;63(11):1167-73.
104. Laitio TT, Mäkikallio TH, Huikuri HV, et al. Relation of heart rate dynamics to the occurrence of myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2002;89(10):1176-81.
105. Laitio T, Huikuri H, Mäkikallio T, et al. The Breakdown of fractal heart rate dynamics predicts prolonged postoperative myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2004;98:1239–44.
106. Mamode N, Docherty G, Lowe GD, et al. The role of myocardial perfusion scanning, heart rate variability and D-dimers in predicting the risk of perioperative cardiac complications after peripheral vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22(6):499-508
107. Fan SZ, Cheng YJ, Liu CC. Heart rate variability—a useful non-invasive tool in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1994;32: 51–6
108. Baumert JH, Frey AW. Analysis of heart rate variability. Background, method, and possible use in anesthesia. *Anaesthesist* 1995; 44: 677–86
109. O’Flaherty D. Heart rate variability and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 106: 419–32
110. Matkabi MA. Basic and pharmacology of the autonomic nervous system. In: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE, eds. *Principle and practice of anesthesiology*. St Louis: Mosby Year Book, 1993:1471–6.

111. Huang CJ, Kuok CH, Kuo TB, et al. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(5):542-8.
112. Haney MF, Wiklund U. Can heart rate variability become a screening tool for anesthesia-related hypotension? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1289–91
113. Chatzimichali A, Zoumprouli A, Metaxari M, et al. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;55(2):234-41
114. Yum MK, Kim HS. Prediction of severity of mean arterial pressure elevation after tracheal intubation in hypertensive patients by preanesthetic recurrence quantification analysis of heart rate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 475–81.
115. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, et al. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994;80: 326.
116. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *EurJCardiothoracSurg*. 2005 ;28(1):109-13.
117. Skidmore KL, London MJ. Myocardial ischemia. Monitoring to diagnose Ischemia: How do I Monitor Therapy *Anesthesiol Clin North Am* 2001;19(4):651-72.
118. Jouven X, Empana J-P, Schwartz P, et al. Heart Rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *NEJM* 2005;352: 1951-8.
119. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics, with autonomic neuro-pathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591–7.

120. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97
121. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J.* 2011;79(6):473-9.
122. American Diabetes Association and American Academic of Neurology. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1080-1107.
123. Hanss R, Bein B, Weseloh H, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2006 Mar;104(3):537-45.
124. Hanss R, Bein B, Ledowski T, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2005;102:1086–93.
125. Meyhoff CS, Haarmark C, Kanters JK, et al. Is it possible to predict hypotension during onset of spinal anesthesia in elderly patients?. *J Clin Anesth.* 2009;21(1):23-9.
126. Fujiwara Y, Sato Y, Shibata Y, et al. A greater decrease in blood pressure after spinal anaesthesia in patients with low entropy of the RR interval. *Acta Anaest Scand* 2007; 51: 1161–5.
127. Charuluxananan S, Thienthong S, Rungreungvanich M, et al. Cardiac arrest after spinal anesthesia in Thailand: a prospective multicenter registry of 40,271 anesthetics. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1735-41.

128. Knüttgen D, Trojan S, Weber M, et al. Pre-operative measurement of heart rate variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction. *Anaesthesist*. 2005;54(5):442-9.
129. Hanss R, Renner J, Ilies C, et al. Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients?. *Anaesthesia*. 2008 ;63(2):129-35.
130. Stein PK, Schmiege RE, El-Fouly A, et al. Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med*. 2001;29(9):1738-43.
131. Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. *Anesthesiology*. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. 1993;78(4):683-92.

# **ANEXOS**

## ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### “VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA”

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca es la variación entre dos latidos cardíacos consecutivos. Refleja la actividad del sistema nervioso interactuando con el sistema cardiovascular.

Nosotros deseamos mediante el presente estudio determinar si la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un predictor de mortalidad cardiovascular y morbilidad (infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca) en el posoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos. Si usted decide participar en este estudio le será realizado un cuestionario acerca de su situación sociodemográfica y antecedentes patológicos. Posteriormente le será realizado un registro digital electrocardiográfico, que medirá la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Este registro se hará el día previo a la cirugía durante 5 minutos. Se le realizará un seguimiento diario en el posoperatorio por el especialista de cardiología, y se la tomara una muestra de laboratorio denominada troponina, la cual determina la isquemia del corazón diagnosticando infarto. Se le realizara un ecocardiograma cuando se sospeche el desenlace de insuficiencia cardíaca e infarto. **Descripción de los beneficios:** Mediante el diagnóstico temprano de las complicaciones cardiovasculares posoperatorias que usted presentar, se podrá realizar un tratamiento oportuno de estas. **Descripción de los riesgos:** La participación en el estudio no generará ningún efecto adverso en usted como paciente y no requerirá de métodos invasivos. Su participación es totalmente voluntaria, tendrá garantía de tener: privacidad y confidencialidad de la información, la cual se realizará mediante la codificación que solo será conocida por el investigador. Igualmente tendrá oportunidad de recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración de dudas

acerca del procedimiento, de los riesgos y beneficios relacionados con la presente investigación. De la misma manera tiene la libertad de retirarse en cualquier momento, sin que por ello se cree perjuicios para contribuir su cuidado y tratamiento. Este proyecto de Investigación es realizado por el grupo de Epidemiología Clínica, el grupo de Electrocardiografía de la Universidad Industrial de Santander y el posgrado de Anestesiología y Reanimación para estudios relacionados con enfermedad cardiaca y sus determinantes. Siendo la información estrictamente CONFIDENCIAL, no pudiendo esta ser usada para generar beneficios económicos. Si tiene alguna pregunta puede contactar al Dr. HECTOR JULIO MELENDEZ (Tel: 3115912393 o en su reemplazo al Dra. JULIANA VERA (Tel: 3183059390).

Yo \_\_\_\_\_ identificado con CC. No \_\_\_\_\_ he recibido y comprendido con claridad la naturaleza del estudio, por lo cual autorizo mi participación en este proyecto.

Firma: \_\_\_\_\_

Testigo:

Nombre \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigado

## ANEXO 2. INSTRUMENTO EPIDEMIOLOGICO DE INGRESO

“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA”							
<b>DATOS PERSONALES</b>							
nombre del paciente				cedula			
Edad				masculino		femenino	
Dirección				teléfono fijo			
teléfono Celular							
<b>CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES DENTRO DEL ESTUDIO</b>							
IAM previo			3 meses		6 meses		1 año
angioplastia			tiempo ( años)		bypass		tiempo ( años)
HTA			ICC				fracción de eyección
enfermedad valvular			válvula				severidad
reemplazo valvular			enfermedad carotidea				accidente cerebrovascular
enfermedad arterial oclusiva			diabetes insulino dependiente				diabetes no insulino dependiente
clasifique neumopatía			tabaquismo				paquetes año
hipercolesterolemia			hipertrigliceridemia				obesidad
alcoholismo							
<b>CAPACIDAD FUNCIONAL</b>							
Excelente			Buena		Moderada		Pobre
							no valorable
<b>PREDICTORES CLINICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>							
Intermedios ( numero)					Menores ( numero)		
angina moderados- grandes esfuerzos					edad avanzada		

<b>“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA”</b>				
historia de infarto u ondas Q			<b>ekg anormal</b>	
ICC compensada			<b>capacidad funcional pobre</b>	
diabetes insulino dependiente			<b>historia de ECV</b>	
No factores de riesgo			<b>HTA no controlada</b>	
<b>ESTRATIFICACION DE RIESGO CARDIACO POR TIPO DE CIRUGIA</b>				
alto riesgo			<b>riesgo intermedio</b>	
<b>MEDICAMENTOS</b>				
betabloqueadores		<b>IECA</b>		<b>calcioantagonistas</b>
diuréticos		<b>nitratos</b>		<b>lovastatina</b>
digoxina		<b>antiarrítmicos</b>		<b>vasopresores</b>
inotrópicos				
<b>INDICE DE RIESGO</b>				
Goldman		<b>IRC Lee</b>		<b>Detsky</b>
NYHA class		<b>Canadian CS</b>		
Cualquier duda contactar al Dr. HECTOR JULIO MELENDEZ. Teléfono : 3115912393				

## ANEXO 3. INSTRUMENTO EPIDEMIOLOGICO PARA EL SEGUIMIENTO INTRAOPERATORIO

"VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA"												
nombre del paciente									cedula			
peso		talla		IMC		ASA	I		II		III	
VARIABLES ANESTESICAS Y EVENTOS INTRAOPERATORIOS												
diagnostico												
procedimiento									especialidad			
a. general inhalatoria			isofluorane			sevofluorane			desfluorane			
a. general balanceada			isofluorane			sevofluorane			desfluorane			
			remifentanil			propofol			Fentanil			
anestesia subaracnoidea			a. peridural			nivel de bloqueo			bupivacaina mg/kg			
fentanil ug			duración cx									
al ingreso												
TAS		TAD		TAM		FC						
eventos intraoperatorios												
hipotensión		duración			bradicardia			duración				
paro cardiaco		duración			muerte intraoperatoria							
taquicardia		duración			desaturación			Duración				
isquemia		ST elevación			ST depresión			insuficiencia cardiaca				
edema pulmonar		arritmias			tipo de arritmia							
otros eventos												
uso de drogas intraoperatorio												
cristaloides cc									coloides cc			
sangrado		GRE preoperatorio			GRE posoperatorio							
etilefrina		atropina			adrenalina							
dopamina		noradrenalina			antiarritmicos							
cardioversión		fentanil			remifentanil							
midazolam		propofol			dexmedetomidina							
		otros										
Analgesia postoperatoria												
peridural		PCA			intravenosa							
Cualquier duda contactar al Dr. HECTOR JULIO MELENDEZ. Teléfono : 3115912393												

**ANEXO 4. INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO POSOPERATORIO  
INTRAHOSPITALARIO**

<b>“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORBI- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA”</b>									
<b>INFORMACION DEL PACIENTE</b>									
Nombre			cedula						
<b>EVENTOS POSOPERATORIOS</b>									
VIVO		MUERTO		DIA DE MUERTE			MUERTE CARDIACA		
Otra causa de muerte		Definir otra causa de muerte							
Paro cardiaco no fatal		Insuficiencia cardiaca							
Edema pulmonar									
Arritmia cardiaca		Tipo de arritmia cardiaca							
Infarto		Tipo De IAM					No Q		Q
Infarto con supradesnivel st		Infarto con infradesnivel ST							
Elevación de onda T		Cara del infarto							
Troponina positiva		Valor troponina							
Clase funcional Killip		I	II		III		IV		
Ecocardiograma		Fracción de eyección %							
Traslado a UCI		Días de estancia en UCI							
Total días de estancia hospitalaria		Pos cirugía días de estancia hospitalaria							
Cualquier duda contactar al Dr. HECTOR JULIO MELENDEZ. Teléfono : 3115912393									

## ANEXO 5. INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO POP TEMPRANO (1 MES)

“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA”				
INFORMACION DEL PACIENTE				
NOMBRE		CEDULA		
EVENTOS POSOPERATORIOS				
MUERTE		FECHA		
CAUSAS DE MUERTE				
CAUSAS	SI		NO	
MUERTE DE ETIOLOGIA CARDIOVASCULAS				
INFARTO				
ARRITMIA CARDIACA				
INSUFICIENCIA CARDIACA				
OTRA				
OBSERVACIONES				
Cualquier duda contactar al Dr. HECTOR JULIO MELENDEZ. Teléfono : 3115912393				