

Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica

Volumen 26
Volume

Número 2
Number

Septiembre 2005
September

Artículo:

Efectos cardiovasculares de la
contrapulsación aórtica sobre la
actividad del sistema nervioso
autónomo en un modelo experimental
de insuficiencia cardiaca

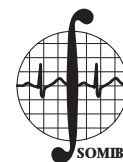
Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 📖 Índice de este número
- 📖 Más revistas
- 📖 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 📖 *Contents of this number*
- 📖 *More journals*
- 📖 *Search*



Efectos cardiovasculares de la contrapulsación aórtica sobre la actividad del sistema nervioso autónomo en un modelo experimental de insuficiencia cardiaca

Camus Juan Manuel,* Risk
Marcelo Raúl,**,**** de
Forteza Eduardo,* Ramírez
Agustín José*,**** Cabrera
Fischer Edmundo Igna-
cio*,****

- * Universidad Favaloro, Solís 453,
Buenos Aires, Argentina.
** Facultad Regional Buenos Aires,
Universidad Tecnológica Nacional,
Buenos Aires, Argentina.
*** Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts, EEUU.
**** CONICET, Rivadavia 1917, Buenos
Aires, Argentina.

Correspondencia:
Juan Manuel Camus
Laboratorio de Dinámica
Cardiovascular y Asistencia Circulatoria
Universidad Favaloro
Solís Núm. 453, 1078
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
TE: (54-11) 4381-7236
FAX: (54-11) 4378-1212
jmcamus@ffavaloro.org

Artículo recibido: 24/febrero/2005
Artículo aceptado: 24/mayo/2005

RESUMEN

La contrapulsación intra-aórtica es la técnica de asistencia circulatoria más usada en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento farmacológico. Este trabajo presenta el análisis de la actividad del sistema nervioso autónomo sobre el aparato cardiovascular durante la contrapulsación intra-aórtica convencional en un modelo animal de insuficiencia cardiaca aguda. Se registraron durante 6 minutos las señales de electrocardiografía, presión aórtica y flujo arterial pulmonar antes y durante la asistencia circulatoria mecánica, antes y después de la inducción de insuficiencia cardiaca por medio de una alta dosis de halotano. La variabilidad de la frecuencia cardiaca, presión aórtica media, flujo pulmonar medio y sensibilidad del control barorreflejo se analizaron en el dominio del tiempo y de la frecuencia una vez finalizada la sesión experimental. No se observaron diferencias significativas causadas por la asistencia mecánica con contrapulsación intra-aórtica, esta ausencia de cambios podría reflejar que esta técnica mejora la hemodinámica de las ovejas con insuficiencia cardiaca sin provocar modificaciones significativas en la variabilidad de la presión aórtica, frecuencia cardiaca y sensibilidad del control barorreflejo.

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca experimental, contrapulsación intra-aórtica, variabilidad de la frecuencia cardiaca, sensibilidad del control barorreflejo.

ABSTRACT

Intra-aortic counterpulsation is a widely used circulatory support technique in patients with heart failure refractory to pharmacological treatment. This paper presents the effects of the autonomic nervous system activity on cardiovascular function during conventional intra-aortic counterpulsation in an animal model of acute heart failure. Recordings of 6 minutes of electrocardiographic, aortic pressure and pulmonary arterial flow signals were stored before and during mechanical circulatory assistance, before and after heart failure induction by a high dose of halothane. Heart rate, mean aortic pressure, mean pulmonary flow variability and baroreflex sensitivity were analyzed off-line, in both time and frequency domain. Non significant di-

ferences were caused by mechanical assistance by the intra-aortic counterpulsation, this lack of changes suggest that this technique is able to improve the hemodynamic changes induced by heart failure in sheep, without significant changes in aortic pressure and heart rate variability and baroreflex control.

Key Words:

Experimental heart failure, intra-aortic counterpulsation, heart rate variability, baroreflex sensitivity.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome caracterizado por la incapacidad mecánica del corazón de mantener un flujo sanguíneo adecuado para suplir las necesidades metabólicas del organismo. En las últimas décadas su incidencia se ha incrementado considerablemente por lo cual la probabilidad que presenta una persona mayor de 40 años de edad de sufrir insuficiencia cardiaca durante el resto de su vida es del 20%¹.

La influencia del sistema nervioso autónomo sobre la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular constituye un área de creciente interés, debido a la relación existente entre las alteraciones hemodinámicas consecuentes a la enfermedad y los cambios neurohormonales observados². El estudio de la modulación neurohormonal en insuficiencia cardiaca por medio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la sensibilidad del control barorreflejo es de particular importancia debido a su valor pronóstico³.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca involucra inicialmente a la terapia farmacológica recurriéndose a drogas diuréticas, vasodilatadoras, inotrópicas, antiarritmicas y/o antitrombóticas⁴. Si la insuficiencia cardiaca se hace refractaria al tratamiento farmacológico, por lo cual no se puede revertir el cuadro clínico, se debe recurrir indefectiblemente a la asistencia circulatoria mecánica o al trasplante cardiaco^{5,6}.

La contrapulsación aórtica es la técnica de asistencia circulatoria más usada en el tratamiento de pacientes⁵. La manera tradicional para efectuarla consiste en realizar ciclos sincronizados de inflado y desinflado de un catéter balón que se posiciona dentro de aorta descendente (Figura 1). El inflado del catéter, una vez que la válvula aórtica se ha cerrado, resulta en un desplazamiento volumétrico de sangre dentro de la arteria que origina un aumento de la presión arterial durante la diástole ventricular (Figura 2).

Las consecuencias benéficas de la contrapulsación en pacientes son ampliamente difundidas en la literatura. Entre ellas se pueden destacar: aumento de la perfusión miocárdica, disminución del consumo de oxígeno cardiaco, reducción de resistencias periféricas, y el consecuente incremento del volumen minuto cardiaco^{7,8}.

Se ha investigado la variabilidad de la frecuencia cardiaca en asistencia circulatoria, ya sea en pacientes con trasplante cardiaco^{9,10}, como también se han hecho estudios preliminares a nivel experimental¹¹.

El objetivo de este trabajo es analizar los efectos cardiovasculares del sistema nervioso autónomo sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca, presión aórtica media, flujo pulmonar medio y sensibili-

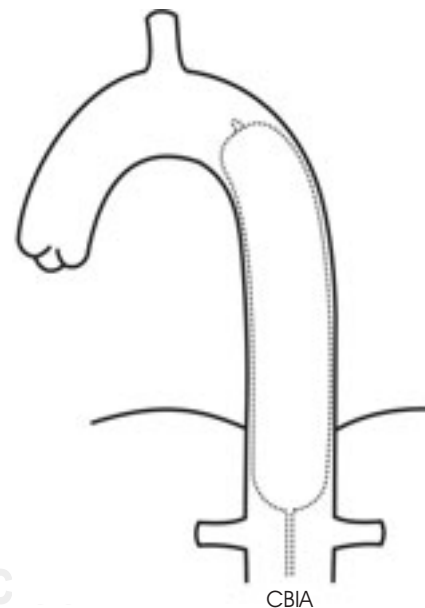


Figura 1. Catéter balón intra-aórtico (CBIA) posicionado en la luz de aorta descendente por encima del origen de las arterias renales y después de la emergencia del gran vaso del arco aórtico.

dad del control barorreflejo durante la contrapulsación intra-aórtica convencional en un modelo animal de insuficiencia cardiaca aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimiento quirúrgico

Se seleccionaron un total de 10 ovejas de raza Corriedale de 15-24 meses de edad con pesos entre 30 y 42 kg. Los animales fueron vacunados y tratados contra parásitos intestinales y de piel. Durante los 20 días previos a la cirugía los animales fueron mantenidos en un ambiente estable, con alimentación balanceada y controlados clínicamente por personal especializado.

La anestesia se indujo con tiopental sódico (20 mg.kg⁻¹, intravenoso) y se mantuvo con ketamina (2-5 mg.kg⁻¹.hr⁻¹, intravenoso). Durante la experimentación, se realizó asistencia ventilatoria mecánica (Neumovent 910, Tecme S.A., Córdoba, Argentina) controlando continuamente la saturación de oxígeno por oximetría de pulso (515A Novamatrix Medical System Inc, Wallingford, CT USA) en 98 ± 2 %.

La contrapulsación intra-aórtica se realizó a la manera convencional utilizando un catéter balón de 9.5 French (Datascope Corp., Cardiac Assist Division, NJ, USA; 40 cc counterpulsation balloon) introducido a través de la arteria femoral izquierda, de acuerdo a la técnica de Seldinger. El catéter se posicionó en el lumen de la aorta descendente con su punta localizada debajo de la emergencia del tronco braquiocefálico (Figura 1). El inflado y desin-

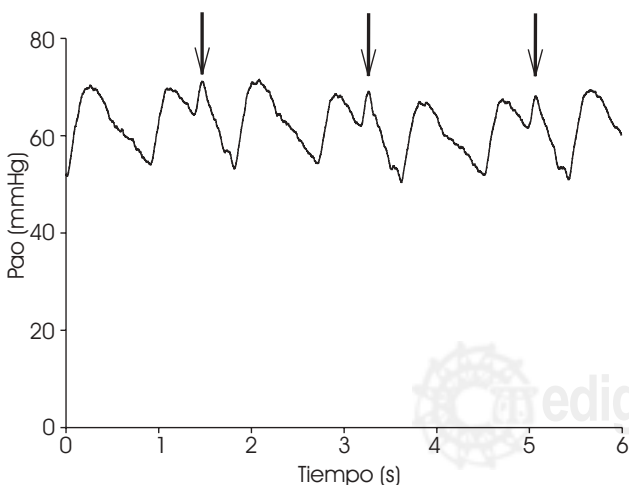


Figura 2. Señal de presión aórtica contrapulsada con una relación 1:2. Las flechas señalan el aumento diastólico.

flado del balón se reguló con la consola (Drive Unit System 90 Datascope Corp., Cardiac Assist Division, NJ, USA) en forma sincronizada con el ritmo cardiaco, tomando como referencia la onda R del electrocardiograma de superficie del animal.

Los animales fueron heparinizados con 300 unidades.kg⁻¹ de heparina sódica. Los catéteres también fueron heparinizados (250 unidades.ml⁻¹).

Finalizada la sesión experimental, los animales fueron sacrificados mediante una sobredosis de tiopental sódico. Los animales recibieron cuidado con personal especializado en el periodo pre-operatorio e intra-operatorio, en cumplimiento con normas internacionales ("Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", NIH Publication No. 85-23, revised 1985).

Instrumentación y adquisición de señales

Se registraron continuamente las señales de presión aórtica, flujo arterial pulmonar y electrocardiograma de superficie. La presión aórtica se obtuvo a través del catéter balón intra-aórtico utilizando sensores paracorpóreos (DTX Plus, Becton-Dickinson, Utah, USA) calibrados previamente a ser conectados con los catéteres de columna fluida. El flujo arterial pulmonar se midió con un flujímetro ultrasónico por tiempo de tránsito (T206, Transonic Systems Inc., Ithaca, New York, USA) empleando transductores perivasculares (16/20A, Transonic Systems Inc., Ithaca, New York, USA). El electrocardiograma de superficie se registró por medio de electrodos colocados en los miembros del animal.

Las señales biológicas se amplificaron usando módulos acondicionadores (Model 5900, Gould Instrument Systems, Inc., Ohio, USA) y se digitalizaron por medio de una placa de adquisición (PCI-1200, National Instruments, Austin, Texas, USA) con una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Para ello, se utilizó un software desarrollado bajo lenguaje de programación LabView (Version 5.1.1 for Windows, National Instruments, Austin, Texas, USA) en el Laboratorio de Dinámica Cardiovascular y Asistencia Circulatoria de la Universidad Favaloro. El programa también permitió visualizar continuamente en un monitor las señales adquiridas durante el ensayo.

Medición y procesamiento de los datos

Los experimentos se realizaron en forma aguda, cada estudio se efectuó con el animal anestesiado y a tórax abierto. Los parámetros hemodinámicos se registraron en estado control y en estado de

insuficiencia cardiaca inducida farmacológicamente mediante la administración de una alta dosis de halotano (4%), tal como fuera previamente descrito¹². Este modelo aprovecha el efecto depresor del halotano que no es manifiesto durante la anestesia estándar (1%) y que produce una marcada falla cardiaca en forma gradual a los incrementos de porcentaje de gas anestésico inhalado. Las determinaciones se realizaron, a su vez, con y sin contrapulsación intra-aórtica 1:2 (un latido asistido de cada dos). Las adquisiciones fueron de 6 minutos de duración en todos los casos. El procesamiento y análisis de señales se realizó una vez finalizada la experimentación.

El electrocardiograma se utilizó para determinar los intervalos RR a partir de la identificación de los complejos QRS mediante un algoritmo de detección específico¹³. Los latidos prematuros y artefactos de la señal fueron corregidos y eliminados. De esta manera, se obtuvieron las series de latidos del intervalo RR o tacograma (señal que representa el valor de la frecuencia cardiaca latido a latido), de la presión aórtica y del flujo en arteria pulmonar; en estas últimas señales se tomó el valor medio de ambas para cada latido de la secuencia.

A partir de cada serie de latidos, se construyeron las series temporales de valores instantáneos. Se entienden por éstas, a las señales de frecuencias cardiacas, flujos en arteria pulmonar medios y presiones aórticas medias equiespaciadas en el tiempo, es decir las series de latidos muestreadas a una frecuencia fija de 4 Hz¹⁴. Los números muestreados se identificaron por interpolación de los valores intermedios, se utilizó un método simétrico para evitar introducir errores de fase en la serie temporal.

El análisis se realizó en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia. En el dominio del tiempo se determinó la media y el desvío estándar de las señales biológicas adquiridas. Estos cálculos elementales indican el valor promedio de base de cada variable y la dispersión de los valores medidos alrededor del promedio (variabilidad), respectivamente.

El análisis en el dominio de la frecuencia se realizó empleando el método de Blackman-Tukey para la estimación de la densidad de potencia espectral de las señales de presión aórtica y frecuencia cardiaca. Este método está basado en la Transformada de Fourier y se fundamenta en multiplicar la serie temporal por una función gaussiana¹⁵⁻¹⁷. Esta ventana minimiza las pérdidas por truncamiento originadas al usar una ventana rectangular. La gran

ventaja de este método es que permite que se cumpla la identidad de Parseval (conservación de la energía) a pesar de la multiplicación por una función ventana. Para el cálculo de este procedimiento se calcula el autoespectro $S_{xx}(f)$ a partir de la función de autocorrelación $R_{xx}(k)$, utilizando la siguiente fórmula:

$$S_{xx}(f) = \Delta t F[R_{xx}(k) \omega(k)]$$

donde F es el operador transformada discreta de Fourier, Δt es el intervalo de muestreo de la serie temporal, y la función o ventana gaussiana $\omega(k)$ se calcula como la mejor solución de compromiso entre la resolución de frecuencia y el estimador de la varianza.

El estudio en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión aórtica media se realizó con las siguientes mediciones espectrales: área de baja frecuencia (BF), entre 0.04 y 0.15 Hz, que representa predominantemente la actividad del sistema nervioso simpático, área de alta frecuencia (AF), entre 0.15 y 0.4 Hz, que representa la actividad del sistema nervioso parasimpático, relación BF/AF y relación de áreas en unidades arbitrarias (BF/BF + AF), que representan el balance entre las dos ramas del sistema nervioso autónomo¹⁴.

La sensibilidad del control barorreflejo se evaluó como la función de transferencia entre las series temporales de intervalos RR y presión aórtica media, tomados como salida y entrada respectivamente, para las bandas de baja y alta frecuencia. Se calculó una media pesada para una coherencia mayor a 0.5^{17,18}. Ello permite evaluar las componentes simpático y parasimpático del barorreflejo.

El análisis de los efectos de cada condición sobre las series temporales se realizó usando ANOVA para mediciones repetidas, luego se calculó un ajuste pos-hoc Bonferroni. Los datos calculados se presentan como media \pm desviación estándar. Se consideró significativo un valor de $P < 0.05$. El procesamiento y análisis de señales se ejecutó empleando lenguaje R¹⁹ y Systat 10.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

En el presente estudio se utilizaron un total de 10 ovejas, de las cuales se descartaron 3 animales debido a baja calidad de las señales adquiridas, siendo 7 el número final de animales analizados.

Los resultados comparan las condiciones asistidas y no asistidas para cada estado (control e insuficiencia cardiaca). Además se contrastó la condición basal (no asistida) de ambos estados para evaluar la inducción de insuficiencia cardiaca.

El Cuadro 1 muestra los resultados del análisis temporal para los estados control basal (CB), control asistido (CA), insuficiencia cardiaca basal (ICB) e insuficiencia cardiaca asistida (ICA). En ella, se puede observar el aumento significativo del intervalo RR (535.45 ± 16.4 a 616.35 ± 30.53 ms, $P = 0.03$) y la disminución significativa de la presión aórtica media (83.11 ± 6.41 a 38.75 ± 5.16 mmHg, $P = 0.002$) y del flujo pulmonar medio (4.12 ± 0.6 a 2.59 ± 0.39 L.min⁻¹, $P = 0.006$) entre CB y ICB debido a la inducción de insuficiencia cardiaca. No hubo diferencias significativas entre las condiciones asistidas y no asistidas.

En el Cuadro 2 se presentan los valores calculados en el dominio de la frecuencia; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos analizados.

La Figura 3 resume los cálculos de la función de transferencia de la sensibilidad del control barorre-

flejo para BF y AF en todas las condiciones. No se encontraron diferencias significativas entre los estados examinados.

DISCUSIÓN

La contrapulsación intra-aórtica es el método mecánico de asistencia circulatoria más usado; se emplean por año más de 100,000 catéteres balones en todo el mundo⁵. La eficacia hemodinámica de esta técnica ya ha sido ampliamente difundida en la literatura, tanto en estudios realizados en pacientes^{7,8}, como a nivel experimental²⁰. Los buenos resultados de este método han dado lugar al desarrollo de un dispositivo implantable permanente⁵.

El análisis de la variabilidad de las señales cardiacas permite estudiar los mecanismos de regulación del sistema cardiovascular no sólo en condición de normalidad, sino también cuando éstos se ven alterados como sucede en la insuficiencia cardiaca²¹. Se ha demostrado que el análisis de la variabilidad es útil para evaluar el pronóstico y evolución de la insuficiencia cardiaca. Asimismo,

Cuadro 1. Resultados en el dominio del tiempo. Datos presentados como media \pm desvío estándar (DS).

	CB	CA	ICB	ICA
Media RR (ms)	535.45 ± 16.4 ¹	549.25 ± 22.09	616.35 ± 30.53	641.51 ± 32.26
DS RR (ms)	5.59 ± 0.77	5.53 ± 0.99	3.61 ± 1.31	5.52 ± 4.61
Media PAo (mmHg)	83.11 ± 6.41 ²	73.76 ± 6.44	38.75 ± 5.16	36.93 ± 3.05
DS PAo (mmHg)	0.07 ± 0.01	0.12 ± 0.04	0.1 ± 0.04	0.15 ± 0.1
Media FAp (L/min)	4.12 ± 0.6 ³	3.8 ± 0.51	2.59 ± 0.39	2.47 ± 0.41
DS FAp (L/min)	0.05 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.03	0.09 ± 0.05

CB: control basal, CA: control asistido, ICB: insuficiencia cardiaca basal, ICA: insuficiencia cardiaca asistida, RR: intervalo temporal entre ondas R, PAo: presión aórtica, FAp: flujo arterial pulmonar.

¹ CB vs ICB: $P = 0.03$; ² CB vs ICB: $P = 0.002$; ³ CB vs ICB: $P = 0.006$.

Cuadro 2. Resultados en el dominio de la frecuencia. Datos presentados como media \pm desvío estándar (DS).

	CB	CA	ICB	ICA
BF RR (ms ²)	2.33 ± 0.9	6 ± 3.51	6.12 ± 3.21	6.83 ± 2.04
AF RR (ms ²)	4.66 ± 2.11	6.88 ± 3.43	5.5 ± 1.94	10.41 ± 3.37
BF/AF RR	1.06 ± 0.47	1 ± 0.33	0.98 ± 0.28	0.72 ± 0.19
BF/(BF + AF) RR	0.39 ± 0.11	0.44 ± 0.08	0.45 ± 0.06	0.38 ± 0.06
BF PAo (mmHg ²)	1.32 ± 0.82	1.22 ± 0.87	0.1 ± 0.04	0.52 ± 0.27
AF PAo (mmHg ²)	0.29 ± 0.14	0.71 ± 0.54	0.11 ± 0.04	0.19 ± 0.08
BF/AF PAo	2.69 ± 1.02	2.22 ± 0.76	0.77 ± 0.11	3.79 ± 1.35
BF/(BF + AF) PAo	0.59 ± 0.1	0.6 ± 0.08	0.42 ± 0.04	0.66 ± 0.11

CB: control basal, CA: control asistido, ICB: insuficiencia cardiaca basal, ICA: insuficiencia cardiaca asistida, RR: intervalo temporal entre ondas R, PAo: presión aórtica, BF: área espectral de baja frecuencia, AF: área espectral de alta frecuencia.

se ha observado en pacientes con insuficiencia cardíaca leve que la influencia del sistema barorreceptor sobre la frecuencia cardíaca está afectada²². Finalmente, se sabe que la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un predictor independiente de mortalidad y muerte súbita en insuficiencia cardíaca crónica²³.

Los métodos espectrales de evaluación, a diferencia de los temporales, permiten separar los efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático; la banda de baja frecuencia expresa principalmente la rama simpática del sistema nervioso autónomo, mientras que la banda de alta frecuencia expresa solamente la rama parasimpática¹⁵.

En esta serie experimental se evaluó el efecto de la contrapulsación intra-aórtica sobre la variabilidad de la presión aórtica, frecuencia cardíaca, flujo pulmonar y sensibilidad del control barorreflejo en un modelo animal agudo. Si bien se encontró significación estadística en algunos de los parámetros estudiados entre los estados control e insuficiencia cardíaca, no se observaron cambios entre las condiciones asistido y no asistido. Esta ausencia de cambios significativos durante la contrapulsación intra-aórtica podría reflejar que esta técnica de asistencia circulatoria mecánica mejora la hemodinámica sin provocar modificaciones en la variabilidad de estas señales cardiovasculares. Para confirmar esta hipótesis se debería analizar una población mayor ya que la falta de significación estadística se podría atribuir a una gran dispersión de resultados de origen biológico. Asi-

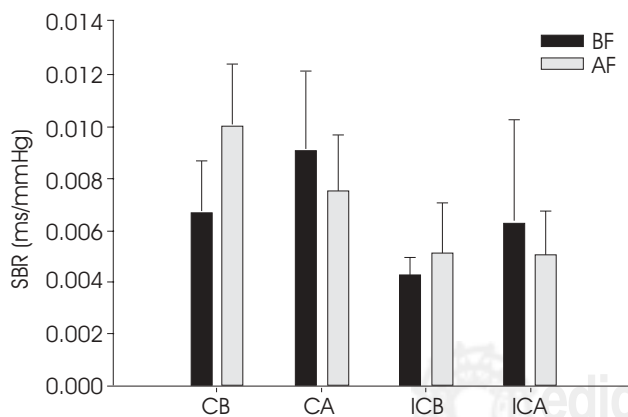


Figura 3. Sensibilidad del control barorreflejo (SBR) para bajas y altas frecuencias (BF y AF respectivamente) en control basal (CB), control asistido (CA), insuficiencia cardíaca basal (ICB) e insuficiencia cardíaca asistida (ICA).

mismo, es importante tener en cuenta que los registros de las señales fueron de corto tiempo debido al modelo animal agudo de estudio. Por lo tanto también se debería considerar el enfoque con estudios de mayor duración para evaluar los efectos crónicos de la contrapulsación sobre el control del sistema nervioso autónomo. En relación a este último punto, los estudios se realizaron a tórax abierto y con los animales anestesiados, situaciones que no se asemejan en su totalidad a la práctica clínica de este método. Si bien el paciente puede estar o no consciente durante la asistencia, no es posible realizar esta experimentación en animales no anestesiados ya que normas éticas estrictas no lo permiten. Actualmente, en el Laboratorio de Asistencia Circulatoria y Dinámica Cardiovascular de la Universidad Favaloro se está evaluando un protocolo de experimentación para llevar a cabo una evaluación crónica de la contrapulsación, que permita el estudio durante mayor tiempo y con el tórax del animal cerrado.

El modelo experimental de insuficiencia cardíaca ha sido previamente validado¹² y tiene como característica principal una gran estabilidad hemodinámica aun cuando el deterioro de los índices de función circulatoria son notorios. En la práctica, se inicia la anestesia inhalatoria de rutina utilizando halotano al 1%; cuando corresponde analizar una falla circulatoria se colocan los registros gráficos de parámetros hemodinámicos a mínima velocidad y se aumenta el porcentaje de gas anestésico, que en este caso fue del 4%. Con ello se obtiene una falla severa del sistema circulatorio que tiene la característica de ser graduable, regulándosela con el porcentaje de halotano inhalado.

Desde el punto de vista hemodinámico, la inducción de insuficiencia cardíaca determinó en la serie experimental estudiada que hubiera una disminución significativa ($P = 0.002$) del valor de la presión aórtica media, tal como se puede observar en el Cuadro 1. Asimismo, el flujo pulmonar medio mostró una caída significativa ($P = 0.006$) de su valor basal con la inducción de la falla cardíaca.

En conclusión, los resultados cardiovasculares obtenidos en este modelo animal de insuficiencia cardíaca aguda han demostrado que la contrapulsación intra-aórtica produce una recuperación de la falla hemodinámica sin provocar modificaciones significativas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, presión aórtica y sensibilidad del control barorreflejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure. The Framingham heart study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072.
2. Khan MF, Risk MR. Cardiac variability and heart failure. In: Fischer EIC, editor. *Cardiovascular failure. Pathophysiological bases and management*. Fundación Universitaria Dr. René G. Favalaro, Buenos Aires, Argentina, 2001: 167-185.
3. Saul JP, Aray Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-1299.
4. Christen AI. Medical treatment of chronic heart failure. In: Fischer EIC, editor. *Cardiovascular failure. Pathophysiological bases and management*, Fundación Universitaria Dr. René G. Favalaro, Buenos Aires, Argentina, 2001: 207-245.
5. Jeevanandam V, Jayakar D, Anderson AS, Martin S, Piccione W, Heroux AL et al. Circulatory assistance with a permanent implantable IABP: initial human experience. *Circulation* 2002; 106: 1183-1188.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
7. Takeuchi M, Nohtomi Y, Yoshitani H, Miyasaka Ch, Sakamoto K, Yoshikawa J. Enhanced coronary flow velocity during intra-aortic balloon pumping assessed by transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 368-376.
8. Kim SY, Euler DE, Jacobs WR, Montoya A, Sullivan HJ, Lonchyna VA et al. Arterial impedance in patients during intraaortic balloon counterpulsation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 888-894.
9. Sands KEF, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Cohen RJ. Power spectral analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 76-82.
10. Radaelli A, Valle F, Falcone C, Calciati A, Leuzzi S, Martinielli L et al. Determinants of heart rate variability in heart transplanted subjects during physical exercise. *Eur Heart J* 1996; 17: 462-471.
11. Risk MR, Ramirez A, Fischer EIC. Hemodynamic improvement and heart rate variability during aortic counterpulsation. *Computers in Cardiology* 2004; 31: 453-455.
12. Cabrera FEI, Chachques JC, Garcia A, Pichel RH, Morales MC, Carpentier A. Temporary mechanical circulatory support for severe cardiac failure: experimental study. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 466-472.
13. Risk MR, Sobh JF, Barbieri R, Saul JP. A Simple Algorithm for QRS Peak Location: Use On Long Term Recordings from the HMS-MIT-FFMS Database, IEEE Engineering in Medicine & Biology 17th Annual Conference; 1995.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
15. Berger RD, Saul JP, Cohen R. Transfer function analysis of autonomic regulation. I Canine atrial rate response. *Am J Physiol* 1989; 256: H142-H152.
16. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen R. Transfer function analysis of autonomic regulation. II Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989; 256: H153-H161.
17. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen R. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261: H1231-H1245.
18. Ramírez A, Risk M. Variabilidad y control barorreflejo de la presión arterial. En: Ramos F, editor. *El monitoreo ambulatorio de presión arterial*. American Marketing & Communication SRL, Buenos Aires, Argentina; 1999: 153-165.
19. Cribari-Neto F, Zarkos SG. R: Yet another econometric programming environment. *J Appl Econ* 1999; 14: 319-329.
20. Cabrera FEI, de Forteza E, Risk M, Nicolini G, Camus JM, Pessana FM. Juxtaaortic counterpulsation: comparison with intraaortic counterpulsation in an animal model of acute heart failure. *ASIO J* 2004; 50: 311-315.
21. Saul JP. Heart rate variability during congestive heart failure: observations and implications. In: Di Rienzo, editor. *Blood pressure and heart rate variability*, IOS Press, Amsterdam, The Netherlands; 1992: 266-275.
22. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannastasio C et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-3211.
23. Bilchick KC, Fetcs B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans affairs' survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure). *Am J Cardiol* 2002; 90: 24-28.