



Correlación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con SYNTAX II en angina crónica

Tatiana Chantal Castro-de la Torre,^a
 Norma Amador-Licona,^b
 Enrique Bernal-Ruiz^c

Correlation of heart rate variability with SYNTAX II on chronic angina

Background: The heart rate variability (HRV) is a prognostic value of cardiovascular risk. It is unknown the correlation between HRV and coronary severity on patients with chronic angina. The objective was to determine the correlation between HRV and the SYNTAX II score in chronic angina.

Methods: Cross-sectional study in patients of 18 years or older with stable angina and indication of coronary angiography who went to a third level center. The SYNTAX II score was established by using coronary angiography, while HRV was obtained by a 24-hour Holter ECG. The correlation between SYNTAX II and HRV was performed with Pearson's test. Values of SDNN < 100 ms and RMSSD < 15 ms were considered risk factors.

Results: 61 patients were included. 45 had a decreased value of SDNN (73.77%) and eight had a decreased value of RMSSD (13.11%). There was no correlation between HRV and SYNTAX II score. There were more events of ventricular tachycardia in the group of patients with low SDNN than in those with normal SDNN (15.5% vs. 0.0%; $p = 0.04$).

Conclusions: There was no correlation between HRV and the severity of coronary artery disease in stable chronic ischemic heart disease. However, those patients with low HRV showed more events of ventricular tachycardia.

Introducción: la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un valor pronóstico de riesgo cardiovascular. Se desconoce su correlación con la severidad de la cardiopatía isquémica estable. El objetivo fue conocer la correlación de la VFC con la puntuación SYNTAX II en angina crónica.

Métodos: estudio transversal en pacientes mayores de 18 años con angina estable e indicación de coronariografía diagnóstica que asistieron a un centro de tercer nivel. Mediante coronariografía se estableció la puntuación SYNTAX II y se obtuvo la VFC por Holter de 24 horas. La correlación de las mediciones se obtuvo con la prueba de Pearson. Un valor de SDNN < 100 ms y de RMSSD < 15 ms se consideró de riesgo.

Resultados: se incluyeron 61 pacientes. De ellos, 45 tenían disminución de los valores de SDNN (73.77%) y solo 8 tenían disminución de los valores RMSSD (13.11%). No hubo correlación de ningún parámetro de VFC con SYNTAX II. Hubo mayor frecuencia de taquicardia ventricular en el grupo SDNN bajo en comparación con SDNN normal (15.5 frente a 0.0%; $p = 0.04$).

Conclusiones: no identificamos correlación de parámetros de VFC con la severidad de cardiopatía isquémica crónica. Sin embargo, aquellos pacientes con menor VFC presentaron mayor proporción de taquicardia ventricular.

Keywords

Heart rate
 Chronic stable angina

Palabras clave

Frecuencia cardíaca
 Angina estable crónica

^aServicio de Cardiología, Hospital General de Zona 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Irapuato

^bDirección de Educación e Investigación en Salud

^cServicio de Cardiología-Hemodinamia

^{b,c}Hospital de Especialidades 1, Centro Médico Nacional del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México

Comunicación con: Enrique Bernal-Ruiz

Teléfono: (477) 129 8855

Correo electrónico: enriquebernalmd@yahoo.com.mx

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo.¹ La Organización Mundial de la Salud registró en el año 2000 7.3 millones de fallecimientos en el mundo por cardiopatía isquémica y se ha estimado que el número de muertes por enfermedad arterial coronaria en todo el mundo habrá aumentado de 7.6 millones en 2005 a 11.1 millones en 2020.² En 2007 las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar en México como causa de muerte en la población mexicana, con 87 185 muertes (16.9% de todos los fallecimientos).³ Dado que la angina estable es un síntoma, el diagnóstico se completa con alguna prueba que objetive la presencia de isquemia o la falta de perfusión de un territorio determinado; los estudios no invasivos para valorar la función miocárdica e isquemia son importantes en la medicina cardiovascular y son de gran apoyo para el diagnóstico, las intervenciones terapéuticas, así como para predecir el riesgo.⁴ En cardiología se han estudiado varios parámetros clínicos y paraclínicos para determinar riesgo y pronóstico en la cardiopatía isquémica. Uno de los parámetros ampliamente estudiados en factores de riesgo cardiovascular es la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), la cual se define como la variación en tiempo entre los latidos sucesivos del corazón, es decir, los intervalos R-R en el electrocardiograma, y representa una fina sintonía de los mecanismos de control del sistema autonómico del ritmo cardíaco latido a latido. Los eferentes simpáticos y vagales en el nodo sinusal tienen una participación constante y son modulados de manera central (centros respiratorios y vasomotor) y periférica (oscilación de la presión arterial, movimientos respiratorios y sistema humorar), lo que determina un acortamiento o alargamiento del ritmo sinusal en cada latido.⁵ La VFC cuenta con una serie de índices descritos por la Sociedad Americana de Electrofisiología y Marcapaso, así como por la Sociedad Europea de Cardiología en su consenso de 1996. De esta manera existen numerosas formas de análisis de la VFC agrupadas en dominio de tiempo y de frecuencia.⁶ El análisis en el dominio del tiempo utiliza medidas estadísticas, como la desviación estándar y la media aritmética para la cuantificación de los intervalos RR adyacentes de una serie temporal, que en ritmo sinusal incluyen todos los intervalos entre complejos QRS. Esta forma de tratamiento de los datos resulta la más sencilla, pero impide distinguir cuál es la influencia autonómica dominante. El análisis en dominio de frecuencia se basa en métodos no lineales y espectrales.⁷ La VFC puede ser analizada en dominio de tiempo, tanto el desvío estándar de todos los intervalos válidos (SDNN) y la raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias entre intervalos adyacentes (RMSSD). Esta última minimiza la influencia de todas las fluctuaciones en la HR. La RMSSD no depende de variaciones

circadianas y refleja la modulación autonómica predominante a nivel vagal.⁸ El objetivo del estudio fue correlacionar la VFC con las lesiones coronarias y la severidad de las mismas en pacientes con angina estable, lo cual ha sido poco estudiado en la literatura y no se ha correlacionado con una escala actual de riesgo confiable, como el puntaje SYNTAX II.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo en el que se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, que ingresaron al Hospital de Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío con diagnóstico de angina crónica estable. Estos pacientes se sometieron a coronariografía diagnóstica y se les realizó monitoreo Holter cardíaco de 24 horas. Los resultados se correlacionaron con el score SYNTAX II de severidad para enfermedad coronaria. Se tomaron en cuenta pacientes que acudieron de manera programada al gabinete de hemodinamia con diagnóstico de angina estable y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se les invitó a participar en el estudio con una explicación breve y sencilla, y se les explicó el consentimiento informado. Despues, se les pidieron sus datos personales.

La coronariografía se realizó por cardiólogos intervencionistas adscritos al servicio de Hemodinamia de manera rutinaria y de acuerdo con la técnica habitual. Las lesiones coronarias se evaluaron a partir de por lo menos dos cortes ortogonales. La enfermedad arterial coronaria fue definida como la presencia de una o más estenosis $\geq 70\%$ en el diámetro de un gran vaso epicárdico y $\geq 50\%$ en el tronco coronario. La extensión de la enfermedad coronaria y la severidad se cuantificó de acuerdo con el puntaje SYNTAX II y según el número de vasos afectados. De esta manera se realizó la determinación del SYNTAX II de acuerdo con las lesiones encontradas en la coronariografía. Se procedió a realizar intervencionismo cuando se requirió. Se finalizó el procedimiento retirando el introductor y haciendo hemostasia en el sitio de punción. Posteriormente, se colocó un dispositivo Holter cardíaco de 24 horas de 12 derivaciones y tres canales de marca NorthEast monitoring DR181 Digital Recorder, con 10 electrodos que se colocaron en el tórax del paciente. El análisis se efectuó con el programa Holter LX Analysis, 5.4C PRO, y se cuantificaron los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como el SDNN y la RMSSD.

El análisis de las variables continuas con distribución normal se expresó en forma de media \pm desviación estándar. Las variables discretas se presentaron en forma de número y porcentajes. La correlación entre las variables se realizó mediante prueba de Pear-

son o de Spearman, según la distribución de los datos. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

En el presente estudio no se realizaron acciones en las que se generaran riesgos o peligros, agregados a los inherentes de los procedimientos que tuvieron los pacientes de su patología de base. Por lo tanto, los pacientes no fueron sometidos a riesgo alguno cuando se llevó a cabo el monitoreo Holter cardiaco de 24 horas ni el interrogatorio. El protocolo fue revisado y aprobado por los comités de ética y de investigación tanto local como institucional.

Resultados

Se analizaron 61 sujetos de la séptima década de la vida; predominó el género masculino y en general presentaron sobrepeso, con una puntuación de SYNTAX II promedio de 27.24 (cuadro I). Predominaron como factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes la hipertensión arterial sistémica (73.8%) y la diabetes mellitus (63.9%). En menor proporción dislipidemias (45.9%) y tabaquismo activo (34.4%).

En la coronariografía predominó la afección de un vaso (41%) en comparación con la enfermedad de dos vasos (24.6%) y múltiples vasos (34.4%). De los 61 pacientes analizados, 45 tuvieron disminución de los valores de SDNN (73.77%) y solo ocho tuvieron disminución de los valores RMSSD (13.11%). Se analizó la correlación de Pearson, en la cual no se encontró correlación entre SDNN, RMSSD y el porcentaje de intervalos RR sucesivos normales > 50 ms (pNN50) con la severidad de lesión coronaria por SYNTAX II. Hubo correlación de un mayor índice de masa corporal con RMSSD bajo; asimismo, se encontró correlación entre la edad de los pacientes y la severidad de las lesiones coronarias (cuadro II). El tabaquismo activo tuvo una relación con los valores de la VFC aumentados y con más vasos afectados (2.3 ± 0.96 frente a 1.8 ± 0.91 , $p = 0.0375$). En relación con los vasos afectados, los pacientes que tuvieron lesión de la descendente anterior presentaron un SDNN 98.80 ± 45.54 ms y los que no tuvieron lesión de descendente anterior presentaron un SDNN 64 ± 19.34 ms, con una $p = 0.028$. En la lesión de la circunfleja se encontró un pNN50 de $11.15 \pm 14.96\%$ y los que no tuvieron lesión de la circunfleja: $5.26 \pm 6.48\%$, con una $p = 0.038$. En el resto de vasos no se encontró relación con ningún parámetro de VFC. Se encontró una mayor frecuencia de taquicardia ventricular no sostenida en el grupo de SDNN bajo en comparación con el de SDNN normal (15.5 frente a 0.0%, $p = 0.04$).

Discusión

Históricamente se han realizado estudios de VFC en pacientes diabéticos con neuropatía,⁹ con enfermedad arterial coronaria,¹⁰ hipertensión,¹¹ insuficiencia cardiaca crónica,¹² y se ha establecido como un peor pronóstico cardiovascular cuando la VFC está disminuida.¹³ En nuestro estudio 73.77% mostró disminución de la VFC en el parámetro SDNN, lo cual indica una disfunción del sistema nervioso cardiaco autonómico, y apoya las hipótesis de los estudios de cardiopatía isquémica que tienen relación con la disminución de la VFC. Esta ha sido ampliamente estudiada en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA) y en realidad muy poco en angina estable, por lo que han sido pocos estudios los que la han analizado. Kleiger *et al.* en un estudio multicéntrico en pacientes post-infarto fueron los primeros que demostraron claramente el valor predictivo a largo plazo del análisis de la VFC después de un infarto al miocardio (IAM) y encontraron que una tercera parte de las muertes ocurría en el grupo con SDNN < 50 ms con un riesgo relativo de muerte de 2.8 entre SDNN < 50 ms frente a SDNN > 50 ms.¹⁴ La reducción de dicha VFC se asoció con el deterioro del control vagal de la frecuencia cardiaca¹⁵ y el predominio simpático, lo cual redujo el umbral a las arritmias mortales.¹⁶ La aparición de arritmias ventriculares es uno de los predictores pronósticos más importantes tras un SICA. Identificar a los pacientes en riesgo es un tema de debate constante, sin que exista además una recomendación unánime. De hecho, la valoración de la función ventricular en el seguimiento es, en la mayoría de los casos, la única prueba utilizada para identificar a estos pacientes en riesgo. Huikuri *et al.*, en un estudio multicéntrico internacional, evaluaron en 5869 pacientes con IAM y fracción de eyeccción $\leq 40\%$ con diferentes herramientas de estratificación (desde la VFC a la realización de un estudio electrofisiológico), a las seis semanas tras el infarto, como

Cuadro I Características de los pacientes con angina crónica ($n = 61$)

	Media \pm DE	Mín-máx
Edad (en años)	64.52 ± 9.412	43-83
Peso (en kg)	75.92 ± 12.382	53-109
IMC	27.58 ± 4.21669	11.49-37.72
SYNTAX II	27.241 ± 9.3152	15-59.2
SDNN (en ms)	93.67 ± 44.364	23-263
RMSSD (en ms)	40.77 ± 50.856	9-319
pNN50 (%)	7.58 ± 10.93	0.08-57.58

DE = desviación estándar; Mín-máx = valores mínimo y máximo; IMC = índice de masa corporal; SDNN = desvió estándar de todos los intervalos válidos; RMSSD = raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias entre intervalos adyacentes; pNN50 = porcentaje de intervalos RR sucesivos normales > 50 ms

predictores de riesgo de FV o TVS documentada con un Holter implantable. La incidencia de FV o TVS a los dos años de seguimiento fue del 8%. El mayor predictor de riesgo fue la disminución en la VFC,¹⁷ aun en pacientes con fracción de eyección conservada.¹⁸ El tratamiento farmacológico con betabloqueadores ha demostrado que disminuye el riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares después de un SICA.¹⁹ En la evolución del IAM y en la insuficiencia cardiaca, un factor determinante en la sobrevida parece ser la disfunción en el equilibrio simpático-parasimpático, con un aumento de actividad simpática o una disminución de actividad parasimpática. La medición de la VFC corresponde a una técnica no invasiva y de bajo costo que ha demostrado ser un indicador pronóstico en el IAM con elevación del ST, tal como lo muestran los estudios de Casolo²⁰ que asocian la disminución de la VFC durante la fase aguda del IAM. Sin embargo, hay muy pocos estudios de medición de la VFC en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable. Tampoco se ha descrito en la literatura la utilidad de la VFC como predictor de arritmias ventriculares en pacientes con angina estable y en nuestro estudio se encontraron siete pacientes con taquicardia ventricular no sostenida, lo cual representa un porcentaje de 15.5% en el grupo de SDNN bajo. Estos resultados podrían generar nuevos estudios que exploren la VFC como predictor de taquicardia ventricular en pacientes con angina estable. El número de arterias coronarias enfermas es un reflejo de atherosclerosis coronaria. Esto nos llevaba a pensar la posible correlación entre la VFC y el número de vasos afectados. En nuestro estudio no se encontró correlación alguna con los parámetros de VFC estudiados como el SDNN, la RMSSD y el pNN50, contrario a lo que Feng *et al.*²¹ han encontrado en sus estudios de cardiopatía isquémica crónica, en los que el SDNN, pNN50 y la RMSSD fueron más bajos en el grupo de mayores lesiones coronarias en comparación

con el de menos lesiones coronarias; debemos tomar en cuenta que nuestra población, a diferencia de la de Feng *et al.*, estuvo constituida por pacientes que ya con el diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica se encontraban bajo tratamiento antiisquémico y el 87% estaba tomando betabloqueadores que bien pueden mejorar la variabilidad y ser la causa para encontrar una mayor variabilidad en la afección de estos vasos; además, nuestro tamaño de muestra es menor y no usamos un grupo control. Para determinar la severidad de las lesiones coronarias se usa una herramienta llamada SYNTAX II que ayuda a establecer el enfoque de revascularización óptimo para los pacientes con enfermedad coronaria compleja.²² Esta herramienta ha mostrado que tiene un valor pronóstico sobre la mortalidad al elegir la intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica como tratamiento de revascularización.²³ No existen estudios que correlacionen la VFC con la puntuación SYNTAX II en pacientes con angina estable, lo cual consideramos importante, ya que es una escala actual que se utiliza de manera rutinaria en la sala de hemodinamia para guiar el tratamiento de revascularización de estos pacientes. De esta manera concluimos en nuestro estudio que al no existir correlación con la VFC, la puntuación SYNTAX II es útil para la determinación pronóstica del tratamiento de revascularización y no para determinar la severidad de la extensión de la atherosclerosis coronaria, ya que tiene variables relacionadas a la complejidad del tratamiento sin relación a la extensión de la atherosclerosis y debería ser complementada con otros parámetros clínicos y de factores de riesgo.

Conclusión

En nuestra investigación no hubo correlación entre la VFC con la severidad de lesiones coronarias

Cuadro II Correlación de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca con edad, el IMC y el SYNTAX II (*n* = 61)

Variable	SDNN	RMSSD	pNN50	SDNN grupo*	RMSSD grupo†
Edad (años)	-0.0190 <i>p</i> = 0.885	0.1094 <i>p</i> = 0.401	0.1036 <i>p</i> = 0.427	-0.1342 <i>p</i> = 0.303	0.0250 <i>p</i> = 0.848
IMC	-0.229 <i>p</i> = 0.861	0.0047 <i>p</i> = 0.972	-0.1188 <i>p</i> = 0.362	-0.0686 <i>p</i> = 0.599	-0.2430 <i>p</i> = 0.059
SYNTAX II	-0.1189 <i>p</i> = 0.361	-0.1120 <i>p</i> = 0.390	-0.1436 <i>p</i> = 0.270	-0.0147 <i>p</i> = 0.910	0.0819 <i>p</i> = 0.531
Grupo SYNTAX II*	-0.0775 <i>p</i> = 0.553	-0.0058 <i>p</i> = 0.965	-0.800 <i>p</i> = 0.540	-0.0435 <i>p</i> = 0.739	0.0925 <i>p</i> = 0.478

*El SYNTAX II fue dividido en grupo de severidad leve, moderada o severa

†El grupo SDNN y RMSSD fue dividido en resultado normal o bajo

SDNN = desvió estándar de todos los intervalos válidos; RMSSD = raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias entre intervalos adyacentes; pNN50 = porcentaje de intervalos RR sucesivos normales > 50 ms; IMC = índice de masa corporal

medida por SYNTAX II. Sin embargo, aquellos pacientes con menor VFC presentaron una mayor proporción de taquicardia ventricular. Por lo tanto, estudios posteriores deberán evaluar la utilidad de la VFC como predictor de taquicardia ventricular en estos pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Borrás-Pérez FX. Diagnóstico y estratificación de la angina Estable. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(D):9-14.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre prevención de los traumatismos causados por el tránsito. Ginebra, Suiza; 2004.
3. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Epidemiología de la defunción poblacional. México: INEGI; 2007.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissono D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1070 e1-80.
5. Jeria C, Hernández R, Benn C. Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. Experiencia preliminar. *Rev Chil Cardiol.* 2011;31(2):104-12.
6. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
7. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151-3.
8. Dixon EM, Kamath MV, McCartney N, Fallen EL. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc Res.* 1992 Jul;26(7):713-9.
9. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Jan;10(1):88-101.
10. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. *Eur Heart J.* 1999 Jan;20(1):38-50.
11. Konrady AO, Rudomanov OG, Yacovleva OI, Shlyakhto EV. Power spectral components of heart rate variability in different types of cardiac remodelling in hypertensive patients. *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb;7(1):58-63.
12. Scalvini S, Volterrani M, Zanelli E, Pagani M, Mazzuero G, Coats AJ, et al. Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol.* 1998 Nov 30;67(1):9-17.
13. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE; Cast Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Jan;16(1):13-20.
14. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987 Feb 1;59(4):256-62.
15. Mølgaard H, Christensen PD, Hermansen K, Sørensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? *Diabetologia.* 1994 Aug;37(8):788-96.
16. Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, Farrell T, Xia R, Staunton A, et al. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J.* 1994 Jun;71(6):521-7.
17. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009 Mar;30(6):689-98.
18. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J.* 2009 Mar;30(5):576-83.
19. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2009 Feb 1;103(3):295-300.
20. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation.* 1992 Jun;85(6):2073-9.
21. Feng J, Wang A, Gao C, Zhang J, Chen Z, Hou L, et al. Altered heart rate variability depend on the characteristics of coronary lesions in stable angina pectoris. *Anatol J Cardiol.* 2015 Jun;15(6):496-501.
22. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kapetein AP, Holmes DR Jr, et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J.* 2006 Jun;151(6):1194-204.
23. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):639-50.