

Balance autonómico basal y durante el ejercicio isométrico en jóvenes con diferente reactividad cardiovascular

MSc. Dr. Alexis Rodríguez Pena^{1✉}, Dr.C. Otmara Guirado Blanco², Dr. Héctor J. González Paz¹, Dra. Marianela Ballesteros Hernández¹, Dr. José C. Casas Blanco¹ y Dr. Alexander E. Cárdenas Rodríguez¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

² Unidad de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de septiembre de 2018

Aceptado: 23 de octubre de 2018

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

FC: frecuencia cardíaca

HF: alta frecuencia (siglas en inglés)

HTA: hipertensión arterial

LF: baja frecuencia (siglas en inglés)

PPS: prueba del peso sostenido

SD: desviación estándar (siglas en inglés)

VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca

RESUMEN

Introducción: El sistema nervioso autónomo desempeña un papel importante en los reajustes cardiovasculares al ejercicio. En la hiperreactividad cardiovascular existe una mayor sensibilidad del sistema simpático ante diferentes estímulos estresantes.

Objetivo: Determinar las características del control autonómico cardíaco en adultos jóvenes con diferentes grados de reactividad cardiovascular en condiciones basales y durante el ejercicio isométrico.

Método: La muestra estuvo constituida por 97 individuos de ambos sexos, y se dividió en tres grupos: normorreactivos, hiperreactivos y con respuesta hipertensiva, de acuerdo a la respuesta presora a la prueba del peso sostenido. A todos los individuos se les realizó un estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo y durante la prueba isométrica. Se estudiaron las variables en el dominio de la frecuencia: baja, alta, relación baja/alta en reposo, y los parámetros del diagrama de Poincaré en reposo y durante el ejercicio (valores de desviación estándar 1 [SD1], 2 [SD2], y la razón entre ambos).

Resultados: En estado basal los individuos hiperreactivos y con respuesta hipertensiva presentaron un predominio simpático sobre la función cardíaca y una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. Durante el ejercicio isométrico disminuyeron los valores de los ejes SD1 y SD2 en todos los grupos y la razón SD1/SD2 decreció en individuos normorreactivos y con respuesta hipertensiva; pero apenas se modificó en los hiperreactivos.

Conclusiones: En los individuos con hiperreactividad cardiovascular ya está presente un desbalance autonómico en estado basal y existe una reducción de la modulación autonómica vagal durante el ejercicio, que puede favorecer el desarrollo de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hiperreactividad cardiovascular, Frecuencia cardíaca, Ejercicio, Contracción isométrica, Prueba del peso sostenido

Basal autonomic balance and during the isometric exercise in young people with different cardiovascular reactivity

ABSTRACT

Introduction: The autonomic nervous system plays an important role in cardiovascular readjustments to exercise. In cardiovascular hyperreactivity there is a greater sensitivity of the sympathetic system to different stressors.

✉ A Rodríguez Pena
Universidad de Ciencias Médicas de
Villa Clara. Carretera de Acueducto y
Circunvalación. Santa Clara, CP
50200. Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico:
alexisrp@infomed.sld.cu

Objectives: To determine the characteristics of cardiac autonomic control in young adults with different degrees of cardiovascular reactivity under basal conditions and during isometric exercise.

Method: The sample consisted of 97 individuals of both sexes, and was divided into three groups: normoreactive, hyperreactive and with hypertensive response, according to the pressor response to weight-bearing tests. The individuals underwent a complete study of heart rate variability at rest and during isometric test. The frequency domain for the variables was: low, high, low/high resting ratio, and the parameters of Poincaré plots at rest and during exercise (values of standard deviation 1 [SD1], 2 [SD2], and the reason between them).

Results: Under basal conditions, hyperreactive individuals with a hypertensive response had a sympathetic predominance over cardiac function and lower heart rate variability. During the isometric exercise SD1 and SD2 axes values decreased in all groups and SD1/SD2 ratio decreased in normoreactive individuals with hypertensive response; but it was hardly modified in those hyper-reactive.

Conclusions: Individuals with cardiovascular hyperreactivity have a prior autonomic imbalance under basal conditions and a reduction of autonomic vagal modulation during exercise that may favor the development of arterial hypertension.

Keywords: Cardiovascular hyperreactivity, Heart rate, Exercise, Isometric contraction, Dynamic weight-bearing test

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha establecido la relación existente entre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y la mortalidad cardiovascular. Esto ha motivado la búsqueda de marcadores cuantitativos del balance autonómico, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que representa uno de los más promisorios. La vfc o modificación de los intervalos de tiempo entre los latidos consecutivos del corazón, es una propiedad emergente de los sistemas reguladores interdependientes que opera sobre diferentes escalas temporales para adaptarse a los retos ambientales y psicológicos¹. Se relaciona con las adaptaciones fisiológicas a los cambios en el medio interno y con la presencia de diferentes enfermedades^{2,3}.

Existen varios métodos para evaluarla, los más aceptados actualmente están en el dominio de la frecuencia (análisis espectral); los métodos del dominio del tiempo son básicamente estadísticos y evalúan la variabilidad por medio de promedios y desviaciones estándar, son los más conocidos, pero al parecer tienen menos ventajas que los métodos espectrales. Otros métodos utilizados son los no lineales, como el ploteo de Poincaré, que a diferencia de las mediciones en el dominio de la frecuencia, este es insensible a los cambios en los intervalos R-R del electrocardiograma. Es la técnica más simple para describir la dinámica no lineal de un fenómeno

y presenta buenos resultados en estudios clínicos, experimentales, y en la fisiología del deporte⁴.

El desequilibrio autonómico o desbalance simpático-vagal, que asocia la actividad simpática creciente y el tono vagal reducido, está implicado en la fisiopatología de la arritmogénesis, la muerte súbita cardíaca y la hipertensión arterial (HTA)^{2,3}. Existen varios métodos para evaluar el estado autonómico de un individuo⁵, dentro de los que se encuentran la VFC en reposo y en respuesta a la activación del sistema nervioso autónomo mediante respiraciones profundas y maniobra de Valsalva, la respuesta a la ortostasia activa y la contracción muscular isométrica^{3,5,6}. Estas pruebas están estandarizadas, son simples de realizar, seguras, reproducibles y no implican maniobras cruentas⁷⁻¹⁰.

Por otra parte, aquellos individuos en los que existe un incremento de la respuesta o una mayor sensibilidad del sistema simpático ante diferentes estímulos estresantes presentan un estado denominado hiperreactividad cardiovascular. En este sentido, un grupo de investigaciones recientes han demostrado que las pruebas que detectan individuos hiperreactivos, pueden constituir buenos predictores de HTA^{11,12}. Estos estudios se han desarrollado considerando la hipótesis de que los individuos con mayor hiperreactividad tienen un incremento del riesgo de desarrollar HTA, y que éste es independiente de la presencia de otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Existen varias pruebas para inducir hiperreactividad, entre ellas se encuentran el ejercicio físico isométrico o isotónico (dinámico), el estrés mental y el frío. Dentro de las pruebas isométricas se halla la prueba del peso sostenido (PPS). Esta es una variante de la prueba de la empuñadura (*handgrip*) desarrollada por Paz Basanta *et al*¹³ en la década de los años '90 del siglo pasado, la cual demostró elevadas especificidad, sensibilidad y valor predictivo, y fue utilizada en pesquisajes de HTA en la atención primaria de salud. Sin embargo, no se realizaron estudios posteriores para determinar las características del balance simpático-vagal en los individuos con hiperreactividad cardiovascular, y se desconoce si existen diferencias con los normorreactivos en la respuesta autonómica a la mencionada prueba.

El objetivo de esta investigación fue determinar las características del control autonómico cardíaco en reposo y durante el ejercicio isométrico en adultos jóvenes con diferentes grados de reactividad cardiovascular.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico de tipo transversal en el Laboratorio de Fisiología Cardiovascular de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Se tomó una muestra aleatoria de 97 estudiantes, 56 del sexo femenino y 41 del masculino, con una media de edad de $19,16 \pm 1,41$ años.

Los individuos no tenían antecedentes de enfermedades crónicas, excepto HTA sin tratamiento farmacológico y como requisitos previos a la prueba no podían fumar, tomar café, ni realizar ejercicios intensos desde el día anterior.

Se realizó una toma inicial de la presión arterial en el miembro superior derecho en posición sentada por el método auscultatorio clásico con un esfigmomanómetro de mercurio marca Kennel. A continuación se realizó la PPS en posición sentada, sujetando una pesa de 500 gramos con el miembro superior izquierdo perpendicular al cuerpo, durante 2 minutos. Según los valores de la presión arterial media se clasificaron los individuos en normorreactivos ($n=58$), hiperreactivos ($n=31$) y con respuesta hipertensiva ($n=8$) cumpliendo los requisitos establecidos por Paz Basanta *et al*¹³.

En un segundo momento se determinó la respuesta presora a la PPS en posición de decúbito supino. Para ello se colocó al individuo con el brazo

izquierdo paralelo al piso, perpendicular al eje longitudinal y con el hombro fuera de la cama, y se determinaron los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media, en el primer y segundo minuto de la prueba.

La VFC se determinó de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Marcapaso y Electrofisiología¹⁴. Para la adquisición de datos se empleó un equipo digital de registro PowerLab y el programa LabChart 8, a través de la derivación electrocardiográfica estándar D_{II}, en posición decúbito supino, en reposo durante 10 minutos y en el ejercicio isométrico. Los parámetros de la VFC se analizaron en los últimos 5 minutos del reposo y durante la ejecución del ejercicio.

El estudio de la VFC se realizó en el dominio de la frecuencia. Para calcular los parámetros en el mencionado dominio se utilizó el análisis espectral del tacograma y el periodograma de Lomb. Los valores de potencia, con unidades ms^2/Hz , fueron expresados como el logaritmo natural de las cifras obtenidas.

La medición de las energías de los componentes de baja (LF) y alta frecuencia (HF) se expresaron en valores absolutos de frecuencia, calculadas en milisegundos cuadrados y en los valores de las energías normalizadas, expresadas en porcentaje de las diferentes bandas, respecto a la potencia espectral total que representan el valor relativo de cada uno de estos componentes en proporción al valor total del componente de muy baja frecuencia¹⁵. Otro análisis efectuado fue el cálculo de la relación entre ambas frecuencias (LF/HF), que en condiciones controladas representa el balance simpático-vagal.

En el análisis no lineal se utilizó el gráfico de dispersión de Poincaré, que se realizó de forma cuantitativa por el ajuste de una elipse a la figura formada por el ploteo de cada intervalo R-R contra el intervalo precedente. De la nube de puntos de la elipse se obtuvieron los parámetros de desviación estándar (SD) 1 y 2 que están asociados con las diagonales transversal y longitudinal, respectivamente. Estos parámetros se corresponden con las desviaciones estándar de los datos de la elipse y describen la variabilidad a corto y largo plazos. La relación SD1/SD2 representa el balance autonómico^{16,17}.

Todas las mediciones de los parámetros estudiados se realizaron en el horario comprendido entre las 08:00 am y las 10:00 am, en el Laboratorio de Fisiología Cardiovascular de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0, los resultados se indican por la media $\pm$ desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$). Se realizó una comparación de las variables de estudio entre los grupos a través de la prueba T para muestras independientes, y en la comparación de los valores basales con los alcanzados durante el ejercicio isométrico, se utilizó una prueba T para muestras relacionadas. Se consideró la significación estadística para $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la **tabla 1** se presentan las medias y desviaciones estándar de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (FC) en condiciones basales y durante el ejercicio isométrico. Se compararon las medias en ambas condiciones, y se pudo constatar que los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media presentaron aumentos significativos en todos los grupos ($p < 0,05$); además, que estos valores se incrementaron en relación al grado de reactividad cardiovascular. Por otra parte, la FC también se incrementó significativamente en el ejercicio en todos los grupos, aunque en los individuos con respuesta hipertensiva las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En la **tabla 2** se observan los parámetros de la VFC en el dominio de la frecuencia en reposo, donde se constata que existieron diferencias significativas en todas las variables entre normorreactivos e hiperreactivos ($p < 0,05$); sin embargo, no se apreciaron diferencias en los individuos con respuesta hipertensiva respecto al resto de los grupos ($p > 0,05$).

Los hiperreactivos presentaron el mayor valor de LF (en unidades normalizadas: $58,19 \pm 14,98$) y los individuos con respuesta hipertensiva tuvieron los menores valores de HF (en milisegundos al cuadrado [$23,26 \pm 13,02$] y en unidades normalizadas [$40,98 \pm 19,76$]) y la mayor razón LF/HF $1,93 \pm 1,52$ (menor VFC), aunque sin diferencias significativas con el grupo de normorreactivos.

En los parámetros del diagrama de Poincaré se observó que los individuos normorreactivos presentaron valores más elevados de los ejes SD1, SD2 y en la razón SD1/SD2 que los individuos hiperreactivos y con respuesta hipertensiva, con diferencias estadísticas significativas sólo con los primeros ($p < 0,05$).

En el hecho de no encontrar diferencias estadísticas en las variables estudiadas en el grupo de respuesta hipertensiva pudo incidir el pequeño tamaño de la muestra con una mayor dispersión de los datos.

En la **tabla 3** se muestran los valores de los parámetros cuantitativos del ploteo de Poincaré durante la PPS. Se pudo constatar que los individuos con respuesta hipertensiva presentaron el menor valor del parámetro SD1 y de la razón SD1/SD2, aunque no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

Al comparar los valores basales con los obtenidos durante la prueba isométrica mediante el ploteo de Poincaré (**Figura 1**) se pudo apreciar que en todos los grupos disminuyeron los valores de SD1 y SD2 con diferencias significativas en normorreactivos e hiperreactivos ($p < 0,05$). Por otro lado, la razón SD1/SD2 apenas se modificó en el grupo de hiperreactivos y en el resto de los grupos disminuyó, aunque de forma significativa solo en los normo-

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos en condiciones basales y durante el ejercicio isométrico en individuos normorreactivos, hiperreactivos y con respuesta hipertensiva.

Variables	Normorreactivos (n=58)			Hiperreactivos (n=31)			Respuesta Hipertensiva (n=8)		
	Basal	PPS	p	Basal	PPS	p	Basal	PPS	p
PAS	111,45 $\pm$ 9,81	119,72 $\pm$ 8,39	<0,0001	123,42 $\pm$ 10,42	131,55 $\pm$ 10,6	<0,0001	132,00 $\pm$ 12,65	142,00 $\pm$ 12,23	0,005
PAD	71,52 $\pm$ 8,72	82,65 $\pm$ 7,92	<0,0001	78,58 $\pm$ 7,38	90,64 $\pm$ 5,69	<0,0001	89,00 $\pm$ 7,63	98,25 $\pm$ 6,27	0,001
PAM	84,81 $\pm$ 8,05	95,03 $\pm$ 6,95	<0,0001	93,52 $\pm$ 6,87	104,26 $\pm$ 5,83	<0,0001	103,25 $\pm$ 9,06	112,83 $\pm$ 7,97	0,001
FC	72,48 $\pm$ 9,65	78,72 $\pm$ 18,22	<0,0001	75,68 $\pm$ 10,20	82,26 $\pm$ 11,80	<0,0001	85,62 $\pm$ 13,18	93,63 $\pm$ 10,78	0,161

Los valores se expresan en media $\pm$ desviación estándar.

Prueba T de Student para muestras relacionadas, significación $p < 0,05$.

FC, frecuencia cardíaca; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PAS, presión arterial sistólica;

PPS, prueba del peso sostenido.

reactivos ($p<0,05$).

Los diagramas de Poincaré representan tres tipos de individuos con diferente grado de reactividad

(Figura 2). Se puede observar que, en condiciones basales, en aquellos con hiperreactividad (B y C) los diámetros SD1 y SD2 tienen valores inferiores al del

Tabla 2. Parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca en estado basal en los grupos de estudio.

Variables	Normorreactivos (n=58)	Hiperreactivos (n=31)	Respuesta Hipertensiva (n=8)	NR-HR p^H	NR-RHT p^H	HR-RHT p^H
LF (ms^2)	32,70±10,42	32,35±10,30	30,66±10,72	0,882	0,627	0,698
HF (ms^2)	33,38±15,13	24,61±13,56	23,26±13,02	0,008*	0,095	0,812
LF (un)	50,48±14,37	58,19±14,98	56,81±15,38	0,020*	0,300	0,840
HF (un)	48,39±13,41	41,30±14,08	40,98±19,76	0,022*	0,196	0,959
LF/HF	1,27±0,91	1,69±0,95	1,93±1,52	0,040*	0,097	0,599
SD1	45,56±25,27	31,11±12,67	30,00±17,94	0,004*	0,120	0,848
SD2	92,68±31,81	78,68±17,56	77,05±31,19	0,026*	0,223	0,850
SD1/SD2	0,47±0,20	0,40±0,13	0,37±0,88	0,033*	0,090	0,618

Los valores se expresan en media $\pm$ desviación estándar.

H Prueba T para variables independientes. Comparación entre las medias de las categorías (* $p<0,05$).

Unidades: ms^2 , milisegundos al cuadrado; un, unidades normalizadas.

HF, altas frecuencias; LF, bajas frecuencias; SD, valor de media $\pm$ desviación estándar (siglas en inglés).

HR, hiperreactivos; NR, normorreactivos; RHT, respuesta hipertensiva.

Tabla 3. Análisis cuantitativo del ploteo de Poincaré durante el ejercicio isométrico en los grupos de estudio.

Variables	Normorreactivos (n=58)	Hiperreactivos (n=31)	Respuesta hiper-tensiva (n=8)	NR-HR p^H	NR-RHT p^H	HR-RHT p^H
SD1	35,68±25,4	26,80±15,38	24,01±11,95	0,080	0,240	0,657
SD2	76,13±29,62	64,30±23,43	66,47±23,29	0,058	0,410	0,826
SD1/SD2	0,40±0,165	0,40±0,132	0,34±0,08	0,334	0,169	0,287

Los valores se expresan en media $\pm$ desviación estándar (milisegundos).

H Prueba T para variables independientes. Comparación entre las medias de las categorías.

HR, hiperreactivos; NR, normorreactivos; RHT, respuesta hipertensiva; SD, valor de media $\pm$ desviación estándar (siglas en inglés).

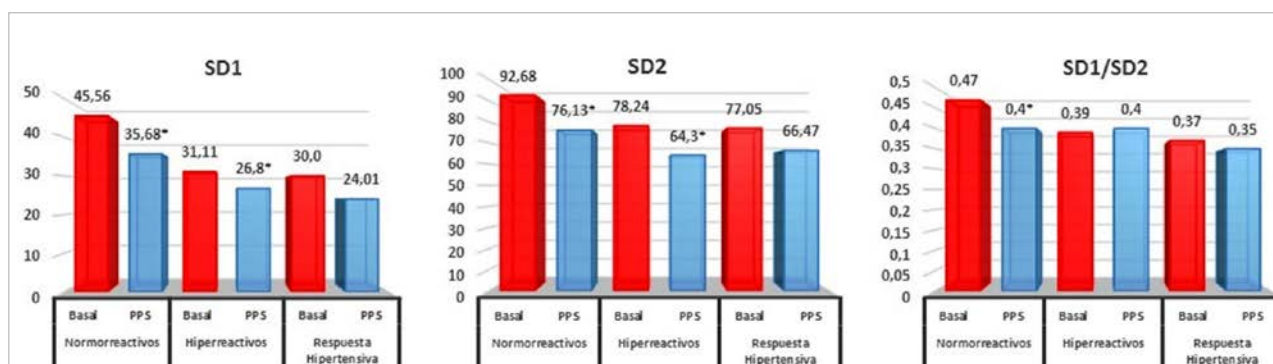


Figura 1. Comparación del balance autonómico basal con el ejercicio mediante el ploteo de Poincaré. Los valores se expresan en medias. Prueba T de Student para la comparación de variables relacionadas (* $p<0,05$). PPS, prueba del peso sostenido; SD, desviación estándar.

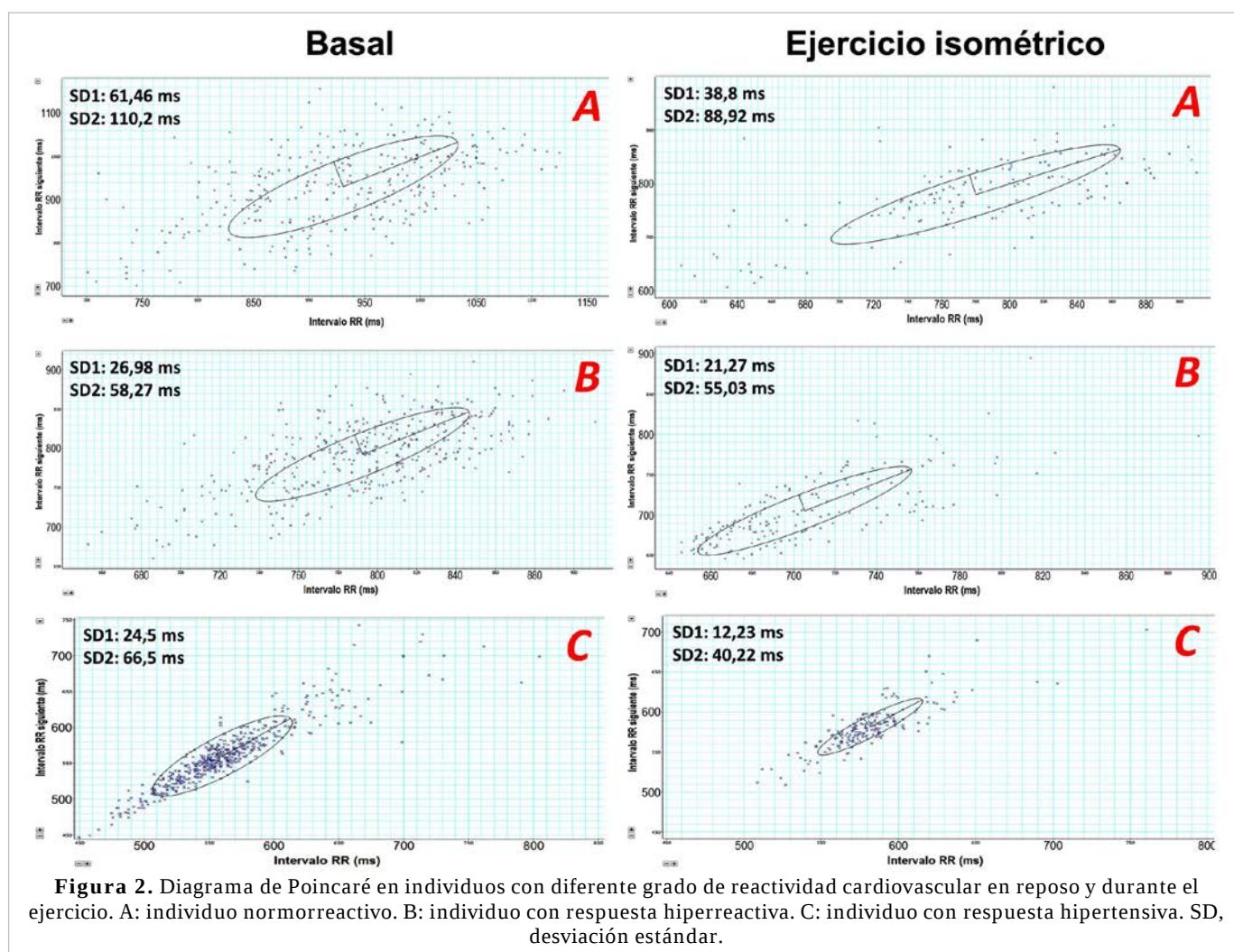
normorreactivo (A) y la elipse es más estrecha; lo que indica menor actividad vagal y mayor actividad simpática. La menor VFC a corto y largo plazos se observa en el individuo C con respuesta hipertensiva. Durante el ejercicio isométrico se aprecia disminución de la magnitud de ambos diámetros y estrechamiento de la elipse en todos los individuos, lo que refleja un incremento de la estimulación simpática e inhibición vagal.

DISCUSIÓN

El estudio de la VFC ha mostrado ser de gran valor para determinar el riesgo cardiovascular y es considerado un marcador de riesgo independiente. Recientemente ha retomado interés el estudio del papel del sistema nervioso autónomo como modula-

dor de la progresión del daño tisular en enfermedades como la HTA sistémica y la diabetes mellitus⁴.

La VFC se define como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos y su comportamiento depende de la modulación autonómica. El balance simpático-vagal es dependiente de un elevado número de factores internos y externos que actúan mediante mecanismos de retroacción que regulan el ritmo cardíaco en diferentes escalas de tiempo (información de barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriales y ventriculares, cambios en la frecuencia respiratoria, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina y mecanismos de termorregulación)¹⁸. Por otra parte, se ha planteado que una inadecuada regulación de la presión arterial, por parte del sistema nervioso autónomo, juega un papel importante en la génesis de la HTA esencial¹⁹. Una actividad simpática aumenta-



da es causante de hiperreactividad cardiovascular y su diagnóstico es utilizado como un predictor de HTA^{20,21}.

Las variaciones en el intervalo R-R que ocurren en condiciones de reposo representan un fino control latido a latido por parte de los mecanismos moduladores. La estimulación aferente vagal lleva a excitación refleja de la actividad eferente vagal y a inhibición eferente simpática. Los efectos reflejos opuestos son mediados por la estimulación de la actividad aferente simpática; por su parte, la actividad vagal y simpática eferente dirigidas al nodo sinusal, se caracterizan por descargas sincrónicas con cada ciclo cardíaco que pueden ser moduladas por oscilaciones centrales (centro vasomotor y respiratorio) y periféricas (oscilaciones en la presión arterial y en los movimientos respiratorios). Estas oscilaciones generan fluctuaciones rítmicas en las descargas neuronales eferentes, que se manifiestan como oscilaciones largas y cortas en el ciclo cardíaco^{22,23}.

La actividad vagal eferente es una contribución importante para el componente HF (0,15-0,4 Hz) bajo condiciones controladas. Además, este componente refleja el control respiratorio y está determinado por la frecuencia que genera la arritmia sinusal respiratoria. Por otro lado, el significado fisiológico de la banda LF (0,04 a 0,15 Hz) es objeto de discusión. Se considera que está influenciada por la eferencia simpática a los músculos esqueléticos y al sistema vascular o como una medida de la modulación simpática, cuando se expresa en unidades normalizadas (LFun). Otras investigaciones demuestran que está determinada por los mecanismos de retroalimentación del reflejo barorreceptor^{1,4}. No obstante, algunos autores lo interpretan como un indicador de la actividad eferente de las dos ramas del sistema nervioso autónomo, aunque es importante tener en cuenta que las interacciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático son complejas, no lineales, y frecuentemente no recíprocas. De ahí que se considere al índice LF/HF como reflejo del balance autonómico global⁴.

En algunas condiciones asociadas con excitación simpática, como el caso de un ejercicio físico, se produce una disminución de la potencia de la energía absoluta del componente LF y es importante recalcar que el aumento de la FC resultante se acompaña generalmente por una reducción en la VFC, mientras que se presenta lo contrario con la activación vagal. La elevación de la presión arterial reactiva la sensibilidad barorrefleja y la modulación

parasimpática cardíaca durante esta situación²³.

En este estudio se puede apreciar que en condiciones basales el componente HF (en unidades normalizadas) es menor en los individuos hiperreactivos y con respuesta hipertensiva, lo que se refleja en una relación LF/HF incrementada en relación a los normorreactivos. Es decir, poseen una menor influencia del componente vagal eferente en la modulación de la actividad cardíaca, lo que se corrobora en la relación SD1/SD2 que fue menor e indica un incremento de la actividad simpática y una disminución en los cambios de la VFC a largo plazo.

Es conocido que en individuos sanos, en condiciones de reposo, existe un predominio del tono vagal sobre la actividad cardíaca. No obstante, varios autores han informado que en los hijos sanos de padres hipertensos ya está presente una reducción de la modulación autonómica vagal en reposo y una respuesta anormal a los cambios de postura, lo que potencialmente podría incrementar la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiometabólica^{19,24}. Asimismo, Almeida *et al*²⁵ encontraron que además de una disfunción autonómica en estado basal, los hijos de padres hipertensos tienen una modulación autonómica reducida durante el ejercicio isométrico, hecho que se corresponde con los resultados obtenidos en este trabajo en los individuos hiperreactivos y con respuesta hipertensiva.

Según Sassi *et al*⁷, un metaanálisis concluyó que los principales estudios realizados en diferentes tipos de hipertensión apuntan hacia una influencia del sistema nervioso autónomo caracterizada por un decrecimiento global de la VFC y particularmente, del componente parasimpático. Estos autores plantean que la HTA promueve inicialmente un desbalance autonómico que produce dificultades de adaptación de la función cardíaca a condiciones mínimas de estrés físico o mental.

En el presente estudio, tanto la presión arterial como la FC se incrementaron en todos los grupos durante la PPS. Es conocido que durante el ejercicio se producen reajustes cardiovasculares que garantizan la distribución del flujo a los músculos en actividad y la eliminación de metabolitos. Los cambios hemodinámicos que ocurren en respuesta a esta prueba isométrica están bien establecidos en adultos jóvenes e incluyen un aumento de la presión arterial media, ocasionado principalmente por incremento de la resistencia periférica total con ligero incremento del gasto cardíaco y aumento de la FC²⁶.

Los mecanismos responsables de estas respues

tas son centrales y periféricas, dentro de los cuales se encuentran un comando central y un sistema de retroalimentación que opera por vía aferente desde los receptores localizados en los músculos esqueléticos, que se contraen y se integran con la información que llega desde los barorreceptores arteriales a nivel del tallo encefálico. El mecanismo central activa vías neuronales del sistema nervioso central que modifican la actividad de los sistemas simpático y parasimpático, y determinan las respuestas cardiovasculares²⁷.

Existen evidencias en registros electromiográficos que demuestran como la activación de un número mayor de unidades motoras en las fibras musculares durante la contracción, están relacionadas con el mecanismo neural del comando central, lo que determina cambios inmediatos a nivel de la actividad eferente simpática y parasimpática a nivel del corazón y el sistema nervioso simpático de los vasos sanguíneos. Además, el mecanismo reflejo relacionado con la actividad mecánica metabólica del músculo en actividad también determina el nivel de la respuesta autonómica al sistema cardiovascular²⁸. Este reflejo es mediado por fibras aferentes del grupo III que son activadas por el estímulo mecánico de los cambios de tensión y longitud del músculo, y las fibras aferentes tipo IV activadas por los productos metabólicos de la contracción muscular²⁸.

Dos Santos *et al*²⁷ resumen varios estudios publicados durante diez años con diferentes protocolos y diseños, sobre los ajustes cardíacos al ejercicio isométrico. Estos autores concluyen que la modulación autonómica cardíaca durante el ejercicio se caracteriza, en un inicio, por una disminución de la actividad vagal, seguida de incremento de la modulación simpática, lo que se invierte durante la fase de recuperación. Por otro lado, Weippert *et al*²⁹, al comparar la respuesta cardíaca al ejercicio dinámico y estático de tipo isométrico, informaron que los resultados del análisis de la VFC en el dominio del tiempo y la frecuencia indican un aumento de la modulación parasimpática de la FC durante el ejercicio isométrico. En este sentido, González-Camarena y colaboradores³⁰ encontraron que la VFC se encontraba reducida en el ejercicio dinámico e incrementada durante el ejercicio isométrico. Estos autores sugieren un incremento del impulso vagal a través de los barorreceptores, secundario a una activación simpática. Michael *et al*³¹ consideran que debiera cuestionarse la utilización de los parámetros normalizados en el dominio de la frecuencia, y la razón LF/HF como indicadores de la actividad autonómica

simpática y del balance simpático-vagal durante el ejercicio, debido a las inconsistencias encontradas entre diferentes estudios por la influencia de factores no neurales sobre el parámetro HF, principalmente de la respiración. Hecho que fue corroborado en esta investigación, por lo que se decidió utilizar el ploteo de Poincaré.

Es conocido que los métodos tradicionales como el análisis espectral, requieren intervalos de tiempo de las series R-R estacionarias. Durante la ejecución de un ejercicio físico no se cumple esta condición y esto puede llevar a resultados contradictorios e inconsistentes^{31,32}. Por el contrario el ploteo de Poincaré está basado en la noción de diferentes efectos temporales de los cambios en la modulación simpática y parasimpática en la FC y en los subsecuentes intervalos R-R, sin requerir intervalos de tiempo estacionarios³³.

El diagrama de Poincaré permite analizar la dinámica de los cambios de la actividad del sistema nervioso autonómico sobre el corazón. Muestra una morfología fácil de analizar de forma visual, ya que la medida del eje SD1 es proporcional a la influencia parasimpática, y la del eje SD2 es inversamente proporcional a la actividad simpática. De esta forma al observar un gráfico estrecho estará reducida la actividad parasimpática con el consiguiente dominio simpático. En cambio cuando el diagrama se encuentra más disperso en el sentido transversal existe una actividad vagal incrementada^{34,35}.

Se ha sugerido que entre los mecanismos que subyacen en la respuesta al ejercicio isométrico en los individuos con hiperreactividad cardiovascular podrían estar, una respuesta anormal de la función barorrefleja y al reflejo presor. Asimismo, se ha demostrado que presentan una actividad exacerbada de la actividad nerviosa simpática muscular en respuesta a la prueba isométrica del *handgrip* por activación del mecanismo reflejo relacionado con la actividad metabólica del músculo en actividad²⁰.

CONCLUSIONES

Los individuos hiperreactivos y con respuesta hipertensiva presentan, en estado basal, un desbalance autonómico por disminución del tono vagal e incremento de la actividad simpática con una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca comparado con los normorreactivos. Durante el ejercicio isométrico se realizan ajustes nerviosos en el control de la función cardíaca que garantizan un flujo adecuado

de sangre a los músculos en actividad; sin embargo, en los individuos con hiperreactividad existe una reducción de la modulación autonómica vagal, por lo que presentan una menor capacidad de adaptación a los estímulos estresantes de tipo físico lo que pudiera favorecer el desarrollo de hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):46-61.
2. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90.
3. Loni SA. Valsalva ratio: a measure of stress in first year medical students. *Int J Res Med Sci*. 2015;3(7):1599-604.
4. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* [Internet]. 2017 [citado 10 Sep 2018];5:258. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00258>
5. Longin E, Dimitriadis C, Shazi S, Gerstner T, Lenz T, König S. Autonomic nervous system function in infants and adolescents: impact of autonomic tests on heart rate variability. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(3):311-24.
6. Hilz MJ, y col. Valsalva maneuver unveils central baroreflex dysfunction with altered blood pressure control in persons with a history of mild traumatic brain injury. *BMC Neurol* [Internet]. 2016 [citado 12 Sep 2018];16:61. Disponible en: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-016-0584-5>
7. Chelimsky G, Ialacci S, Chelimsky TC. Autonomic testing in healthy subjects: preliminary observations. *Clin Auton Res*. 2013;23(2):113-6.
8. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*. 2006;33(1):6-20.
9. Presciutti B, Duprez D, De Buyzere M, Clement DL. How to study sympatho-vagal balance in arterial hypertension and the effect of antihypertensive drugs? *Acta Cardiol*. 1998;53(3):143-52.
10. Švigelj V, Šinkovec M, Avbelj V, Trobec R, Gaspar L, Petrovič D, et al. Cardiovagal and adrenergic function tests in unilateral carotid artery stenosis patients – A Valsalva manoeuvre tool to show an autonomic dysfunction? *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(13-14):504-12.
11. Benet Rodríguez M, Espinosa Chang LJ, Apollinaire Pennini JJ, León Regal ML. Hiperreactividad cardiovascular en la predicción de la hipertensión arterial en la comunidad. *Medisur* [Internet]. 2006 [citado 12 Sep 2018];4(3):33-41. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/218/4945>
12. Benet Rodríguez M, Morejón Giraltoni A. Hiperreactividad cardiovascular: un marcador de riesgo poco conocido en la predicción de la hipertensión arterial. *Premio Anual de la Salud 2012* [Internet]. 2013 [citado 9 Sep 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/boletincnscs/files/2013/02/6-hiperreactividad-cardiovascular.pdf>
13. Paz Basanta HA, Guirado Blanco O, González Paz H, Curbelo Hernández H, de Armas Sáez M, Ventura Espina JL. Nuevos criterios para tratar la hipertensión arterial ligera en el nivel primario de salud. *Medicentro* [Internet]. 1998 [citado 10 Sep 2018];2(3). Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/41/1977>
14. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(3):873-80.
15. Palma Gámiz JL, Arribas Jiménez A, González Juanatey JR, Marín Huerta E, Martín-Ambrosio ES. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(1):91-109.
16. Jørgensen RM, Abildstrøm SZ, Levitan J, Kobo R, Puzanov N, Lewkowicz M, et al. Heart Rate Variability Density Analysis (Dyx) and prediction of long-term mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrophysiol*. 2016;21(1):60-8.
17. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-53.
18. Shaffer F, Venner J. Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. *Biofeedback*. 2013;41(1):13-25.
19. Wu D, Xu L, Abbott D, Hau WK, Ren L, Zhang H,

- et al.* Analysis of beat-to-beat blood pressure variability response to the cold pressor test in the offspring of hypertensive and normotensive parents. *Hypertens Res.* 2017;40(6):581-9.
20. León Regal ML, Benet Rodríguez M, Mass Sosa LA, Williams Serrano S, González Otero LH, León Valdés A. La hiperreactividad cardiovascular como factor predictivo de la hipertensión arterial en la mujer. 2016 [Internet]. 2016 [citado 11 Sep 2018];14(3):269-79. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3095/2052>
21. Greaney JL, Wenner MM, Farquhar WB. Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. *Auton Neurosci.* 2015;188:51-7.
22. Orrego CM, Astudillo BV, Senior JM, Cuéllar F, Velásquez Ó, Velásquez M. Variabilidad de la frecuencia cardíaca y alteraciones del ritmo cardíaco asociados a la terapia con células progenitoras en enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2007;14(6):353-8.
23. Chu Duc H, Nguyen Phan K, Nguyen Viet D. A review of heart rate variability and its applications. *APCBEE Procedia.* 2013;7:80-5.
24. Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JA, Riccio GM, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):849-53.
25. Almeida LB, Peçanha T, Mira PAC, Souza LV, da Silva LP, Martinez DG, *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise. *Int J Sports Med.* 2017;38(14):1105-10.
26. Rodríguez Pena A, Guirado Blanco O, Paz González HJ, Cárdenas Rodríguez AE. Patrones hemodinámicos y respuesta al ejercicio isométrico en normotensos, prehipertensos e hipertensos; diferencias de género. *Medicentro* [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2018];22(3):228-37. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2554/2219>
27. dos Santos Antônio AM, Cardoso MA, do Amaral JAT, de Abreu LC, Valenti VE. Cardiac autonomic modulation adjustments in isometric exercise. *MedicalExpress* [Internet]. 2015 [citado 15 Sep 2018];2(1):M150102. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/medical/v2n1/2318-8111-medical-02-01-20150102.pdf>
28. Alegret JM, Beltrán-Debón R, La Gerche A, Franco-Bonafonte L, Rubio-Pérez F, Calvo N, *et al.* Acute effect of static exercise on the cardiovascular system: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(6):1195-203.
29. Weippert M, Behrens K, Rieger A, Stoll R, Kreuzfeld S. Heart rate variability and blood pressure during dynamic and static exercise at similar heart rate levels. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 19 Sep 2018];8(12):e83690. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862773/pdf/pone.0083690.pdf>
30. González-Camarena R, Carrasco-Sosa S, Román-Ramos R, Gaitán-González MJ, Medina-Bañuelos V, Azpiroz-Leehan J. Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(10):1719-28.
31. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals – A Review. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [citado 19 Sep 2018];8:301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447093/pdf/fphys-08-00301.pdf>
32. Casadei B, Cochrane S, Johnstone J, Conway J, Sleight P. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand.* 1995;153(2):125-31.
33. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Rouillon JD, Regnard J. Quantitative Poincaré plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(1):79-87.
34. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Middlekauff HR. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):565-9.
35. Carrasco S, Gaitán MJ, González R, Yáñez O. Correlation among Poincaré plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. *J Med Eng Technol.* 2001;25(6):240-8.

Basal autonomic balance and during the isometric exercise in young people with different cardiovascular reactivity

Alexis Rodríguez Pena¹✉, MD, MSc; Otmara Guirado Blanco², MD, PhD; Héctor J. González Paz¹, MD; Marianela Ballesteros Hernández¹, MD; José C. Casas Blanco¹, MD; and Alexander E. Cárdenas Rodríguez¹, MD

¹ Faculty of Medicine, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

² Biomedical Research Unit, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: September 20, 2018

Accepted: October 23, 2018

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

HBP: high blood pressure

HF: high frequency

HR: heart rate

HRV: heart rate variability

LF: low frequency

SD: standard deviation

WBT: dynamic weight-bearing test

ABSTRACT

Introduction: The autonomic nervous system plays an important role in cardiovascular readjustments to exercise. In cardiovascular hyperreactivity there is a greater sensitivity of the sympathetic system to different stressors.

Objectives: To determine the characteristics of cardiac autonomic control in young adults with different degrees of cardiovascular reactivity under basal conditions and during isometric exercise.

Method: The sample consisted of 97 individuals of both sexes, and was divided into three groups: normoreactive, hyperreactive and with hypertensive response, according to the pressor response to weight-bearing tests. The individuals underwent a complete study of heart rate variability at rest and during isometric test. The frequency domain for the variables was: low, high, low/high resting ratio, and the parameters of Poincaré plots at rest and during exercise (values of standard deviation 1 [SD1], 2 [SD2], and the reason between them).

Results: Under basal conditions, hyperreactive individuals with a hypertensive response had a sympathetic predominance over cardiac function and lower heart rate variability. During the isometric exercise SD1 and SD2 axes values decreased in all groups and SD1/SD2 ratio decreased in normoreactive individuals with hypertensive response; but it was hardly modified in those hyper-reactive.

Conclusions: Individuals with cardiovascular hyperreactivity have a prior autonomic imbalance under basal conditions and a reduction of autonomic vagal modulation during exercise that may favor the development of arterial hypertension.

Keywords: Cardiovascular hyperreactivity, Heart rate, Exercise, Isometric contraction, Dynamic weight-bearing test

Balance autonómico basal y durante el ejercicio isométrico en jóvenes con diferente reactividad cardiovascular

RESUMEN

Introducción: El sistema nervioso autónomo desempeña un papel importante en los reajustes cardiovasculares al ejercicio. En la hiperreactividad cardiovascular existe una mayor sensibilidad del sistema simpático ante diferentes estímulos estresantes.

Objetivo: Determinar las características del control autonómico cardíaco en adultos jóvenes con diferentes grados de reactividad cardiovascular en condiciones

✉ A Rodríguez Pena
Universidad de Ciencias Médicas de
Villa Clara. Carretera de Acueducto y
Circunvalación. Santa Clara, CP
50200. Villa Clara, Cuba.
E-mail address:
alexisrp@infomed.sld.cu

basales y durante el ejercicio isométrico.

Método: La muestra estuvo constituida por 97 individuos de ambos sexos, y se dividió en tres grupos: normorreactivos, hiperreactivos y con respuesta hipertensiva, de acuerdo a la respuesta presora a la prueba del peso sostenido. A todos los individuos se les realizó un estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo y durante la prueba isométrica. Se estudiaron las variables en el dominio de la frecuencia: baja, alta, relación baja/alta en reposo, y los parámetros del diagrama de Poincaré en reposo y durante el ejercicio (valores de desviación estándar 1 [SD1], 2 [SD2], y la razón entre ambos).

Resultados: En estado basal los individuos hiperreactivos y con respuesta hipertensiva presentaron un predominio simpático sobre la función cardíaca y una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. Durante el ejercicio isométrico disminuyeron los valores de los ejes SD1 y SD2 en todos los grupos y la razón SD1/SD2 decreció en individuos normorreactivos y con respuesta hipertensiva; pero apenas se modificó en los hiperreactivos.

Conclusiones: En los individuos con hiperreactividad cardiovascular ya está presente un desbalance autonómico en estado basal y existe una reducción de la modulación autonómica vagal durante el ejercicio, que puede favorecer el desarrollo de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hiperreactividad cardiovascular, Frecuencia cardíaca, Ejercicio, Contracción isométrica, Prueba del peso sostenido

INTRODUCTION

The recent days have witnessed the recognition of a significant relationship between the autonomic nervous system functioning and cardiovascular mortality. This has spurred efforts for the development of quantitative markers of autonomic balance such as heart rate variability (HRV), which represents one of the most promising. HRV or oscillation in the interval between consecutive heartbeats is an emergent property of interdependent regulatory systems which operates on different time scales to adapt to environmental and psychological challenges¹. HRV is related to physiological adaptations to internal environment changes and indicates the presence of different diseases^{2,3}.

There are a number of methods to assess HRV; though today spectral analysis (frequency domain) is most widely accepted. Time domain methods are basically statistical and evaluate variability through averages and standard deviations. They are best known, but seem to have fewer advantages than the spectral methods. Nonlinear methods are also used for HRV assessment, among them Poincaré plot, which unlike frequency-domain measurements is insensitive to changes in R-R intervals on the ECG. Poincaré plot is the simplest technique to describe the nonlinear dynamics of a phenomenon and has

good results in clinical/experimental studies and sports physiology⁴.

Autonomic imbalance or sympathovagal imbalance links increased sympathetic activity with reduced vagal tone and is involved in the pathophysiology of arrhythmogenesis, sudden cardiac death and high blood pressure (HBP)^{2,3}. There are several methods to assess the autonomic activity of an individual⁵, among which are HRV at rest and in response to activation of the autonomic nervous system by deep breathing and Valsalva maneuver, the response to active orthostasis and muscle isometric contraction^{3,5,6}. These tests are standardized, simple to perform, safe, reproducible and do not involve bloody maneuvers⁷⁻¹⁰.

On the other hand, subjects who have an increased response or greater sensitivity to different stressors present a condition called cardiovascular hyperreactivity. Recent research suggests that test for detecting hyperreactive individuals have shown promise for predicting HBP^{11,12}. The basis for these studies has been the hypothesis that individuals with greater hyperreactivity are at increased risk of developing hypertension and that this bear no relation to other cardiovascular risk markers.

There are several tests to induce hyperreactivity, among them isometric or isotonic (dynamic) physical exercise, mental stress and cold. The (isometric) weight-bearing test (WBT) is a version of the hand

grip test developed by Paz Basanta *et al*¹³ in the 90s of the last century, which showed high specificity, sensitivity and predictive value, and was used in primary health care for HBP explorations. However, no further studies were performed to determine the sympathovagal balance characteristics in individuals with cardiovascular hyperreactivity, and whether there are differences with the normoreactive subjects in the autonomic response to the aforementioned test remains unknown. The objective of this research was to determine the characteristics of cardiac autonomic control at rest and during isometric exercise in young adults with different degrees of cardiovascular reactivity.

METHOD

An analytical cross-sectional study was carried out in the Cardiovascular Physiology Laboratory of the Biomedical Research Unit at the Universidad de Ciencias Médicas in Villa Clara. An analytical cross-sectional study of a random sample of 97 students 56 female and 41 male ranging 19.16±1.41 years was carried out.

They had no history of chronic disease except HBP without pharmacological treatment and as a pre-requisite for the test they could not smoke, drink coffee, or perform heavy exercises the previous day.

An initial blood pressure measurement was taken in the right upper limb in the sitting position by the classical auscultatory method with a Kennel brand mercury sphygmomanometer. WBT was then performed sitting upright holding for 2 minutes a 500-gram weight with the left upper limb perpendicular to the body. According to mean arterial pressure the individuals were classified into normoreactive (n=58), hyperreactive (n=31) and with hypertensive response (n=8) fulfilling the requirements of Paz Basanta *et al*¹³.

The pressor response to the WBT was determined in the supine posture shortly afterwards. For this, the individual was placed with the left arm parallel to the floor, perpendicular to the longitudinal axis, with the shoulder outside the bed. Systolic, diastolic and mean blood pressure values were determined in the first and second minute of the test.

The HRV was determined in accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology and the American Society for Pacing and Electro

physiology¹⁴. Data were obtained using a PowerLab digital record device and LabChart 8 program, through the standard DII electrocardiographic derivation in the supine decubitus position, at 10-minutes rest and during the isometric exercise. HRV parameters were analyzed in the last 5-minutes rest and when performing the exercise.

HRV was explored in the frequency domain. We calculated every parameter by means of spectral analysis of the tachogram and Lomb periodogram. Power values (ms²/Hz) were expressed as the natural logarithm from the figures obtained.

The measurement of LF, and HF power components were expressed in absolute values of frequency (milliseconds squared) and in the normalized energies values, expressed as a percentage of the different bands with respect to the total spectral power that represents the relative value of each of these components in proportion to the total value of the very low frequency component¹⁵. Another analysis carried out was the calculation of the relationship between both frequencies (LF/HF), which in controlled conditions represents the sympathovagal balance.

We used a Poincaré plot for our non-linear analysis which was quantitatively performed by fitting an ellipse to the figure formed by plotting each R-R interval against the preceding interval.

From the dots group of the ellipse, the parameters of standard deviation (SD) 1 and 2 that are associated with the transversal and longitudinal diagonals, respectively, were obtained. These parameters correspond to the standard deviations of the ellipse data and describe short and long term variability. SD1/SD2 ratio represents the autonomic balance^{16,17}.

All measurements of the studied parameters were carried between 08:00 a.m. and 10:00 a.m., in the Cardiovascular Physiology Laboratory of the Biomedical Research Unit.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS program version 20.0; results are indicated by mean± standard deviation ($\bar{x}$ ±SD). A comparison of the study variables between the groups was made through the T test for independent samples, and in the comparison of the basal values with those achieved during the isometric exercise, a T test was used for related samples. Statistical significance was

considered for $p < 0.05$.

RESULTS

Table 1 shows means and standard deviations of blood pressure and heart rate (HR) in basal conditions and during isometric exercise. The means were compared in both conditions, and we found that the values of systolic, diastolic and mean arterial pressure showed significant increases in all groups ($p < 0.05$); Moreover, these values increased in relation to the degree of cardiovascular reactivity. On the other hand, HR was also significantly increased in exercise in all groups, although differences were not statistically significant in individuals with hypertensive response ($p > 0.05$).

Table 2 depicts HRV parameters in the resting frequency domain, where we found significant differences in all the variables between normoreactive and hyperreactive ($p < 0.05$); however, no differences were observed in the individuals with hypertensive response with respect to the rest of the groups ($p > 0.05$). Hyperreactives presented the highest LF value (in standardized units: 58.19 ± 14.98) and individuals with hypertensive response had the lowest HF values (in milliseconds squared [23.26 ± 13.02] and in normalized units [40.98 ± 19.76]) and the highest ratio LF/HF 1.93 ± 1.52 (lower HRV), although without significant differences with the normoreactive group.

The Poincaré diagrams revealed that normoreactive individuals presented higher SD1, SD2 and SD1/SD2 axes values than hyperreactive and hyper-

tensive individuals, with statistically significant differences only with the former ($p < 0.05$).

As no statistical differences were found in the variables of the hypertensive response group, the small size of the sample may have influenced on the greater dispersion of the data.

Table 3 shows the quantitative parameters of the Poincaré during WBT. We confirmed that individuals with a hypertensive response had the lowest SD1 parameter value and SD1/SD2 ratio, although no significant differences were found between the groups ($p > 0.05$).

When comparing the baseline values with those obtained during the isometric test using the Poincaré plot (**Figure 1**), it was observed that in all groups SD1 and SD2 values decreased, with significant differences in normoreactive and hyperreactive ($p < 0.05$). On the other hand, SD1/SD2 ratio was barely modified in the hyperreactive group and decreased in the rest of them, although significantly only in the normoreactives ($p < 0.05$).

Poincaré diagrams represent three types of individuals with different reactivity degrees (**Figure 2**). It can be seen that, under basal conditions, in those with hyperreactivity (B and C) the diameters SD1 and SD2 have values lower than that of the normoreactive (A) and the ellipse is narrower; which indicates less vagal activity and greater sympathetic activity. The shortest HRV in the short and long terms is observed in the individual C with hypertensive response. During the isometric exercise, decrease in the magnitude of both diameters and narrowing of the ellipse is observed in all individuals, which reflects an increase in sympathetic stimulation and vagal inhibition.

Table 1. Hemodynamic parameters under basal conditions and during isometric exercise in normoreactive, hyperreactive individuals with hypertensive response.

Variables	Normoreactive (n=58)			Hyperreactive (n=31)			Hypertensive response (n=8)		
	Basal	WBT	p	Basal	WBT	p	Basal	WBT	p
SBP	111.45±9.81	119.72±8.39	<0.0001	123.42±10.42	131.55±10.6	<0.0001	132.00±12.65	142.00±12.23	0.005
DBP	71.52±8.72	82.65±7.92	<0.0001	78.58±7.38	90.64±5.69	<0.0001	89.00±7.63	98.25±6.27	0.001
MBP	84.81±8.05	95.03±6.95	<0.0001	93.52±6.87	104.26±5.83	<0.0001	103.25±9.06	112.83±7.97	0.001
HR	72.48±9.65	78.72±18.22	<0.0001	75.68±10.20	82.26±11.80	<0.0001	85.62±13.18	93.63±10.78	0.161

The values are expressed as mean ± standard deviation.

Student's T test for related samples, significance $p < 0.05$.

HR, heart rate; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; SBP, systolic blood pressure; WBT, Dynamic weight-bearing test.

Table 2. Heart rate variability parameters under baseline in the study groups.

Variables	Normoreactive (n=58)	Hyperreactive (n=31)	Hypertensive response (n=8)	NR-HR p [§]	NR-HTR p [§]	HR-HTR p [§]
LF (ms ²)	32.70±10.42	32.35±10.30	30.66±10.72	0.882	0.627	0.698
HF (ms ²)	33.38±15.13	24.61±13.56	23.26±13.02	0.008*	0.095	0.812
LF (un)	50.48±14.37	58.19±14.98	56.81±15.38	0.020*	0.300	0.840
HF (un)	48.39±13.41	41.30±14.08	40.98±19.76	0.022*	0.196	0.959
LF/HF	1.27±0.91	1.69±0.95	1.93±1.52	0.040*	0.097	0.599
SD1	45.56±25.27	31.11±12.67	30.00±17.94	0.004*	0.120	0.848
SD2	92.68±31.81	78.68±17.56	77.05±31.19	0.026*	0.223	0.850
SD1/SD2	0.47±0.20	0.40±0.13	0.37±0.88	0.033*	0.090	0.618

The values are expressed as mean ± standard deviation.

° T Test for independent variables. Comparison between category means (*p<0.05).

Units: ms², milliseconds squared; nu, normalized units.

HF, high frequencies; LF, low frequencies; SD, value of mean ± standard deviation; HR, hyperreactive; NR, Normoreactive; HTR, hypertensive response.

Table 3. Análisis cuantitativo del ploteo de Poincaré durante el ejercicio isométrico en los grupos de estudio.

Variables	Normoreactive (n=58)	Hyperreactive (n=31)	Hypertensive response (n=8)	NR-HR p [§]	NR-HTR p [§]	HR-HTR p [§]
SD1	35.68±25.4	26.80±15.38	24.01±11.95	0.080	0.240	0.657
SD2	76.13±29.62	64.30±23.43	66.47±23.29	0.058	0.410	0.826
SD1/SD2	0.40±0.165	0.40±0.132	0.34±0.08	0.334	0.169	0.287

The values are expressed as mean ± standard deviation (milliseconds).

° T Test for independent variables. Comparison between category means.

HR, hyperreactive; HTR, hypertensive response; NR, normoreactive; SD, value of mean ± standard deviation.

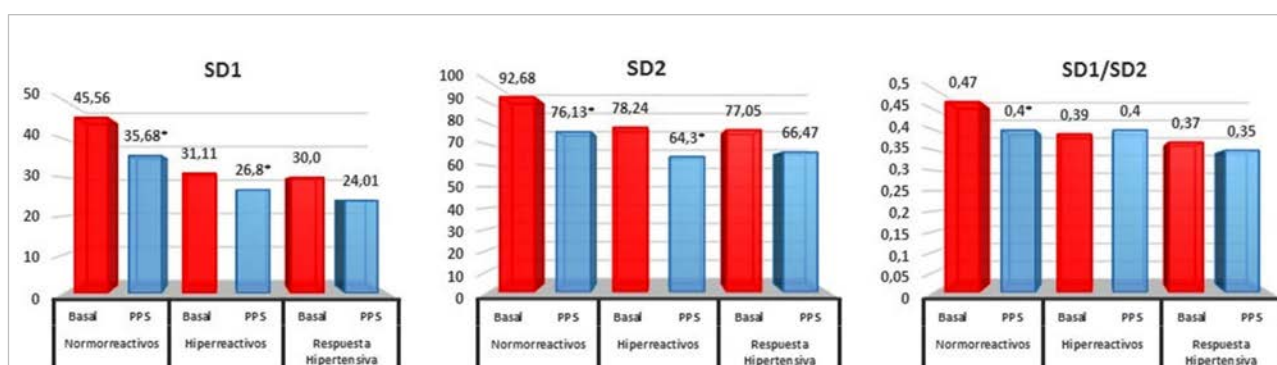


Figure 1. Autonomous basal balance compared to exercise through Poincaré plot. Values are expressed as mean. T Test for comparing related variables (*p<0.05).

WBT: Dynamic weight-bearing test; SD, standard deviation.

DISCUSSION

The study of HRV has been shown to be useful at determining cardiovascular risk and is considered

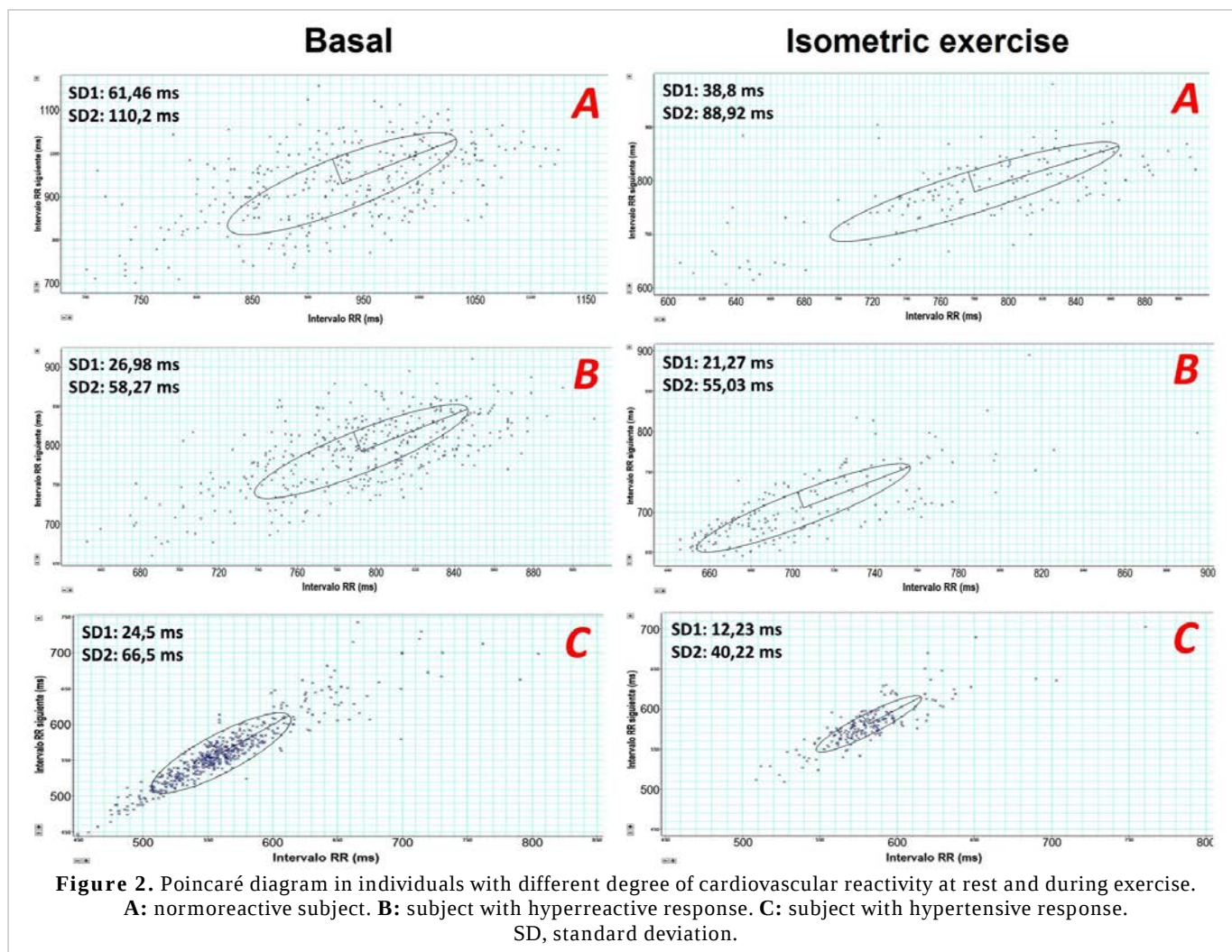
an independent risk marker. Studies on the role of the autonomic nervous system as a modulator of tissue damage progression in diseases such as systemic hypertension and diabetes mellitus are cur-

rently gaining renewed interest⁴.

Heart Rate Variability is defined as the variation among the intervals between heartbeats and is strongly linked to autonomic modulation. The sympathovagal balance is dependent on the number of internal and external factors acting through retroaction mechanisms that regulate heart rate at different time scales (baroreceptor information, chemoreceptors, atrial and ventricular receptors, changes in respiratory rate, vasomotor system, renin-angiotensin system and thermoregulation mechanisms)¹⁸. Moreover, it has been suggested that inadequate blood pressure regulation by the autonomic nervous system plays major role in the genesis of essential hypertension¹⁹. An increased sympathetic activity is responsible for cardiovascular hyperreactivity and its diagnosis is used as a predictor of high blood

pressure^{20,21}.

The R-R interval variations under resting conditions represent a fine tuning of the beat-to-beat modulating mechanisms. Vagal afferent stimulation leads to reflex excitation of vagal efferent activity and sympathetic efferent inhibition. The opposite reflex effects are mediated by the stimulation of sympathetic afferent activity; on the other hand, vagal and sympathetic efferent activity directed to the sinus node are characterized by synchronous discharge with each cardiac cycle that can be modulated by central oscillations (vasomotor and respiratory centers) and peripheral oscillations (oscillation in arterial pressure and respiratory movements). These oscillators generate rhythmic fluctuations in efferent neural discharge that manifest as long and short oscillation in the cardiac cycle^{22,23}.



Vagal efferent activity is an important contribution for the HF component (0.15-0.4 Hz) under controlled conditions. Furthermore, it reflects respiratory control and is determined by the frequency generated by respiratory sinus arrhythmia. There is an ongoing debate about the physiological significance of the LF band (0.04 to 0.15 Hz). It is thought to be influenced by sympathetic efference to skeletal muscles and the vascular system or as a measure of sympathetic modulation, when expressed in standardized units (LF_{nu}). Other investigations show that it is determined by the baroreceptor reflex feedback mechanisms^{1,4}. However, some authors interpret it as indicator of efferent activity from the two branches of the autonomic nervous system; though we must consider that the sympathetic and parasympathetic nervous systems interactions are complex, non-linear, and often not non-reciprocal. Hence, LF/HF index is considered as a reflection of the global autonomic balance⁴.

In some conditions associated with sympathetic excitation, as in the case of physical exercise a decrease in the absolute power of the LF component is seen. So it is important to recall that the resulting increased HR is usually accompanied by a reduction in HRV, whereas the opposite occurs with vagal activation. BP elevation reactivates baroreflex sensitivity and cardiac parasympathetic modulation during this context²³.

Our study corroborates that under basal conditions the HF component (in normalized units) is lower in hyperreactive individuals with a hypertensive response, which is reflected in an increased LF/HF ratio in relation to normoreactives. That is, they are less influenced by efferent vagal component in the cardiac activity modulation, which is validated in the lower SD1/SD2 ratio and indicates an increase in sympathetic activity and a decrease in long-term HRV changes.

It is known that there is a predominance of vagal tone over cardiac activity in healthy individuals under resting conditions. However, several authors have reported that in healthy children with hypertensive parents a reduction of autonomic vagal modulation at rest and an impaired response to changes in posture is already present. This may eventually increase blood pressure and risk of cardiometabolic disease^{19,24}. Likewise, Almeida *et al*²⁵ found that in addition to autonomic dysfunction under basal state, children with hypertensive parents have a reduced autonomic modulation during isometric exercise; consistent with our findings on

hyperresponsive individuals with a hypertensive response.

According to Sassi *et al*⁷, a meta-analysis concluded that the main studies conducted in different types of hypertension point to an influence of the autonomic nervous system characterized by a global decrease in HRV and, particularly, in the parasympathetic component. These authors suggest that hypertension initially promotes an autonomic imbalance that causes difficulties in adapting cardiac function to minimum conditions of physical or mental stress.

In the present study, both blood pressure and HR were increased in all groups during WBT. It is known that during the exercise there are cardiovascular readjustments that guarantee flow distribution to the muscles in activity and metabolites elimination. The hemodynamic changes that occur in response to this isometric test are well established in young adults and include an increase in mean arterial pressure, caused mainly by an increase in total peripheral resistance with a slight increase in cardiac output and in HR²⁶.

The mechanisms responsible for these responses are central and peripheral, within which there is a central command and a feedback system that operates afferent from receptors located in the skeletal muscles, which are contracted and integrated with the information arriving from the arterial baroreceptors at the brainstem level. The central mechanism activates neuronal pathways in the central nervous system that modify the sympathetic and parasympathetic systems activity and determine cardiovascular responses²⁷.

There are evidences in electromyographic records demonstrating how the activation of a greater number of motor units in muscle fibers during contraction are related to the neural mechanism of the central command, which determines immediate changes in sympathetic and parasympathetic efferent activity at heart level and the sympathetic nervous system of the blood vessels. Moreover, the reflex mechanism related to the metabolic mechanical activity of the muscle in activity also determines the autonomic response level to the cardiovascular system²⁸. This reflex is mediated by group III afferent fibers that are activated by the mechanical stimulus of muscle tension and length changes, and type IV afferent fibers activated by the metabolic products of muscle contraction²⁸.

Dos Santos *et al*²⁷ summarize several studies published over ten years with different protocols and

designs on cardiac adjustments to isometric exercise. These authors conclude that cardiac autonomic modulation during exercise is characterized, initially, by a decrease in vagal activity, followed by an increase in sympathetic modulation, which is reversed during the recovery phase. On the other hand, Weippert *et al*²⁹, when comparing cardiac response to dynamic exercise and static isometric type, reported that the results of the HRV analysis in time and frequency domain indicate an increase in the parasympathetic modulation of HR during isometric exercise. In this sense, Gonzalez-Camarena *et al*³⁰ found that HRV was reduced in the dynamic exercise and increased during the isometric exercise. These authors suggest an increase in the vagal impulse through the baroreceptors, secondary to sympathetic activation. Michael *et al*³¹ consider that the use of standardized parameters in the frequency domain and the LF/HF ratio as indicators of sympathetic autonomic activity and sympathetic-vagal balance during exercise should be questioned due to contradictions found between different studies by the influence of non-neural factors on the HF parameter, mainly on respiration. This was corroborated in our investigation, which was why we decided to use the Poincaré plot.

It is known that traditional methods such as spectral analysis require time intervals of stationary R-R series. During physical exercise this condition is not fulfilled and this may lead to contradictory and inconsistent results^{31,32}. In contrast, the Poincaré plot is based on the notion of different temporal effects of the changes in sympathetic and parasympathetic modulation in the HR and in the subsequent R-R intervals, without requiring stationary time intervals³³.

The Poincaré diagram allows to analyze the dynamics of changes in the autonomic nervous system activity on the heart. It shows a morphology that is easily visually analyzed, since SD1 axis measure is proportional to the parasympathetic influence, and that of SD2 axis is inversely proportional to the sympathetic activity. In this way, when observing a narrow graph, parasympathetic activity will be reduced with the consequent sympathetic domain. On the other hand, when the diagram is more dispersed in the transverse direction, there is an increased vagal activity^{34,35}.

It has been suggested that among the mechanisms underlying isometric exercise response in individuals with cardiovascular hyperreactivity may be an abnormal response of the baroreflex function

and pressure reflex. Likewise, it has been shown that they present an intensified activity of muscular sympathetic nerve activity in response to the hand-grip test due to the activation of the reflex mechanism related to the metabolic activity of the muscle in action²⁰.

CONCLUSIONS

Hyperreactive individuals with a hypertensive response have at baseline an autonomic imbalance due to a decrease in vagal tone and an increase in sympathetic activity with a lower variability of heart rate compared with normoreactive ones. During isometric exercise, nervous adjustments are made in the control of cardiac function that guarantee an adequate blood flow to the muscles in activity; However, in individuals with hyperreactivity there is a reduction in autonomic vagal modulation, which is why they have a lower capacity to adapt to stressors, which could favor the development of high blood pressure.

REFERENCES

1. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):46-61.
2. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90.
3. Loni SA. Valsalva ratio: a measure of stress in first year medical students. *Int J Res Med Sci*. 2015; 3(7):1599-604.
4. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* [Internet]. 2017 [citado 10 Sep 2018];5:258. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00258>
5. Longin E, Dimitriadis C, Shazi S, Gerstner T, Lenz T, König S. Autonomic nervous system function in infants and adolescents: impact of autonomic tests on heart rate variability. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(3):311-24.
6. Hilz MJ, y col. Valsalva maneuver unveils central baroreflex dysfunction with altered blood pres-

- sure control in persons with a history of mild traumatic brain injury. *BMC Neurol* [Internet]. 2016 [citado 12 Sep 2018];16:61. Disponible en: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-016-0584-5>
7. Chelimsky G, Ialacci S, Chelimsky TC. Autonomic testing in healthy subjects: preliminary observations. *Clin Auton Res*. 2013;23(2):113-6.
 8. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*. 2006;33(1):6-20.
 9. Presciuttini B, Duprez D, De Buyzere M, Clement DL. How to study sympatho-vagal balance in arterial hypertension and the effect of antihypertensive drugs? *Acta Cardiol*. 1998;53(3):143-52.
 10. Švigelj V, Šinkovec M, Avbelj V, Trobec R, Gaspar L, Petrovič D, et al. Cardiovascular and adrenergic function tests in unilateral carotid artery stenosis patients – A Valsalva manoeuvre tool to show an autonomic dysfunction? *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(13-14):504-12.
 11. Benet Rodríguez M, Espinosa Chang LJ, Apollinaire Pennini JJ, León Regal ML. Hiperreactividad cardiovascular en la predicción de la hipertensión arterial en la comunidad. *Medisur* [Internet]. 2006 [citado 12 Sep 2018];4(3):33-41. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/218/4945>
 12. Benet Rodríguez M, Morejón Giraltoni A. Hiperreactividad cardiovascular: un marcador de riesgo poco conocido en la predicción de la hipertensión arterial. Premio Anual de la Salud 2012 [Internet]. 2013 [citado 9 Sep 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/boletincnscs/files/2013/02/6-hiperreactividad-cardiovascular.pdf>
 13. Paz Basanta HA, Guirado Blanco O, González Paz H, Curbelo Hernández H, de Armas Sáez M, Ventura Espina JL. Nuevos criterios para tratar la hipertensión arterial ligera en el nivel primario de salud. *Medicentro* [Internet]. 1998 [citado 10 Sep 2018];2(3). Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/41/1977>
 14. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(3):873-80.
 15. Palma Gámiz JL, Arribas Jiménez A, González Juanatey JR, Marín Huerta E, Martín-Ambrosio ES. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(1):91-109.
 16. Jørgensen RM, Abildstrøm SZ, Levitan J, Kobo R, Puzanov N, Lewkowicz M, et al. Heart Rate Variability Density Analysis (Dyx) and prediction of long-term mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(1):60-8.
 17. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-53.
 18. Shaffer F, Venner J. Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. *Biofeedback*. 2013;41(1):13-25.
 19. Wu D, Xu L, Abbott D, Hau WK, Ren L, Zhang H, et al. Analysis of beat-to-beat blood pressure variability response to the cold pressor test in the offspring of hypertensive and normotensive parents. *Hypertens Res*. 2017;40(6):581-9.
 20. León Regal ML, Benet Rodríguez M, Mass Sosa LA, Williams Serrano S, González Otero LH, León Valdés A. La hiperreactividad cardiovascular como factor predictivo de la hipertensión arterial en la mujer. 2016 [Internet]. 2016 [citado 11 Sep 2018];14(3):269-79. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3095/2052>
 21. Greaney JL, Wenner MM, Farquhar WB. Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. *Auton Neurosci*. 2015;188:51-7.
 22. Orrego CM, Astudillo BV, Senior JM, Cuéllar F, Velásquez Ó, Velásquez M. Variabilidad de la frecuencia cardíaca y alteraciones del ritmo cardíaco asociados a la terapia con células progenitoras en enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2007;14(6):353-8.
 23. Chu Duc H, Nguyen Phan K, Nguyen Viet D. A review of heart rate variability and its applications. *APCBEE Procedia*. 2013;7:80-5.
 24. Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JA, Riccio GM, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):849-53.
 25. Almeida LB, Peçanha T, Mira PAC, Souza LV, da Silva LP, Martinez DG, et al. Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents

- during exercise. *Int J Sports Med.* 2017;38(14): 1105-10.
26. Rodríguez Pena A, Guirado Blanco O, Paz González HJ, Cárdenas Rodríguez AE. Patrones hemodinámicos y respuesta al ejercicio isométrico en normotensos, prehipertensos e hipertensos; diferencias de género. *Medicentro* [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2018];22(3):228-37. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2554/2219>
27. dos Santos Antônio AM, Cardoso MA, do Amaral JAT, de Abreu LC, Valenti VE. Cardiac autonomic modulation adjustments in isometric exercise. *MedicalExpress* [Internet]. 2015 [citado 15 Sep 2018];2(1):M150102. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/medical/v2n1/2318-8111-medical-02-01-20150102.pdf>
28. Alegret JM, Beltrán-Debón R, La Gerche A, Franco-Bonafonte L, Rubio-Pérez F, Calvo N, *et al.* Acute effect of static exercise on the cardiovascular system: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(6): 1195-203.
29. Weippert M, Behrens K, Rieger A, Stoll R, Kreuzfeld S. Heart rate variability and blood pressure during dynamic and static exercise at similar heart rate levels. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 19 Sep 2018];8(12):e83690. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862773/pdf/pone.0083690.pdf>
30. González-Camarena R, Carrasco-Sosa S, Román-Ramos R, Gaitán-González MJ, Medina-Bañuelos V, Azpiroz-Leehan J. Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(10):1719-28.
31. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals – A Review. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [citado 19 Sep 2018];8:301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447093/pdf/fphys-08-00301.pdf>
32. Casadei B, Cochrane S, Johnstone J, Conway J, Sleight P. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand.* 1995;153(2): 125-31.
33. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Rouillon JD, Regnard J. Quantitative Poincaré plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(1):79-87.
34. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Middlekauff HR. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):565-9.
35. Carrasco S, Gaitán MJ, González R, Yáñez O. Correlation among Poincaré plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. *J Med Eng Technol.* 2001;25(6):240-8.