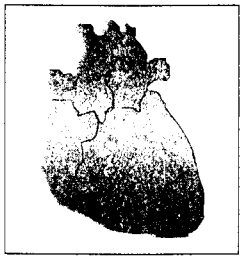


ARTº ORIGINAL ESPECIAL
"Tesis doctoral"

MODIFICACIONES DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC) INDUCIDOS POR LA PRUEBA DE ESFUERZO

Autor:

AI Ferreira*
J Mateo***
PJ Serrano**
R Bailón***
MC Ferrer**
S Olmos***
J García***,
A Del Río**
P Laguna***
IJ Ferreira**.

Centro de Trabajo:

*Servicio de Cardiología.
Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

**Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

***Grupo de las Tecnologías de las Comunicaciones del Departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones.
Universidad de Zaragoza.

Nota del editor:
Este artículo original especial es fruto de la tesis doctoral de la Dra. Ana I. Ferreira, que fue defendida el pasado mes de octubre de 2001 en la Facultad de Medicina de Zaragoza, obteniendo la calificación de "Sobresaliente cum laude". Es el deseo del comité editorial de esta revista, que se investigue sobre el cuidado de los pacientes cardiológicos, con alta calidad y cantidad. Esperemos que este sea el primero de una larga serie con el primer artículo de cada tesis sobre cardiología que se defienda en nuestra comunidad.

INTRODUCCIÓN:

La medida VFC ha demostrado ser útil para el seguimiento y pronóstico de diferentes patologías cardiacas. Se define como variaciones cíclicas entre los latidos que aparecen como consecuencia de la interacción del sistema neurovegetativo sobre el corazón, y que definen distintas situaciones de la fisiología cardiaca y muestran variaciones en determinadas situaciones patológicas.

En lo que a la cardiopatía isquémica se refiere, donde más profusamente se ha estudiado es en el contexto del infarto de miocardio, donde se observa una disminución de la VFC con un valor predictivo negativo, que es independiente de otros factores de riesgo como son la baja fracción de eyección, el aumento de la actividad ventricular ectópica y la presencia de pospotenciales tardíos (1,2).

En el caso de la angina, los resultados no han sido tan prometedores y la evidencia de los estudios publicados es menor. No obstante, hay estudios que le otorgan un importante valor pronóstico en la angina inestable (3,4) y en el ángor variante (5). En el caso del ángor estable, algún trabajo insinúa que la isquemia inducida por dipiridamol, produce cambios en la VFC, como reflejo de la actividad neurovegetativa, y dichos cambios se manifiestan en el grupo de pacientes con mayor severidad de las lesiones coronarias (6).

Partiendo de la hipótesis de que las crisis de isquemia se acompañan de cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo detectables mediante el análisis de la VFC, y dado la posibilidad de realizar su medición durante la Prueba de Esfuerzo, gracias a un programa colaborativo con el Grupo de la tecnología de las Comunicaciones del Centro Politécnico Superior de Ingenie-

ros de Zaragoza, se propuso la evaluación de las modificaciones de la VFC en un registro continuo durante la prueba de esfuerzo (PE) en dos grupos de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica y distinto resultado de la prueba de esfuerzo: Grupo I (PE clínica y eléctricamente positiva; con coronariografía, valorando la presencia de estenosis coronarias significativas, nº y severidad de las mismas) y grupo II (PE clínica y eléctricamente negativa).

MATERIAL Y MÉTODOS:

1.- Sujetos del estudio:

Se registraron los electrocardiogramas de esfuerzo en 838 pacientes consecutivos que acudieron a la unidad de ergometría del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza Lozano Blesa. En función del resultado se seleccionaron 2 grupos:

- **GRUPO 1 o "isquémicos" (n= 80):** PE positiva y coronariografía que confirmara la presencia de al menos una lesión coronaria de > 50% y que no cumplen criterios de exclusión. Datos revisados de la coronariografía: nº de estenosis mayores del 50% (1 vaso, 2 vasos, 3 vasos), la presencia de estenosis proximales significativas y vasos afectados (Tronco común, descendente anterior; circunfleja y coronaria derecha) y FE <40% valorada mediante ventriculografía de contraste.
- **GRUPO 2 o "PE negativa" (n=214):** Pacientes con sospecha clínica de cardiopatía isquémica, por lo cual se indicó prueba de esfuerzo, que resultó clínica y eléctricamente negativa (siguiendo los criterios de AHA y Sociedad Española de Cardiología) (17,18) y que no cumplían criterios de exclusión.

Se consideran ***criterios de exclusión:*** Fibrilación o flutter auricular, transtornos de la conducción auriculoventricular de 2º-3er grado, portadores de marcapasos, síndromes de preexcitación, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatías congénitas, valvulopatías significativas (estenosis aórtica moderada o severa, insuficiencia aórtica severa, estenosis mitral moderada o severa, insuficiencia mitral moderada o severa, prolapso de la válvula mitral), alteraciones hidroelectrolíticas, anemia e infarto de miocardio de menos de 6 meses de evolución.

De todos los pacientes seleccionados, se recuperaron datos de las características clínicas más relevantes: edad, sexo, antecedente de infarto de miocardio y factores de riesgo cardiovascular.

2.- Instrumentalización:

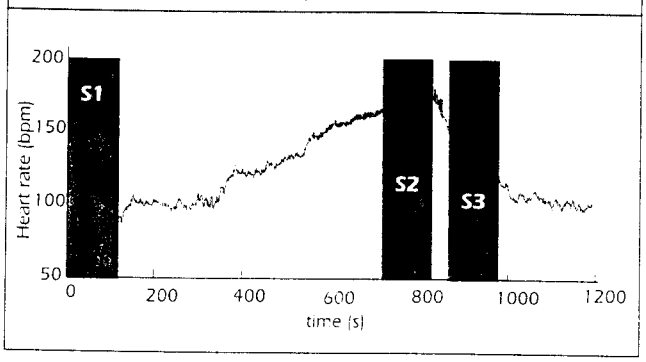
A todos los pacientes que incluye el estudio se les realizó una prueba de esfuerzo en tapiz rodante. Se utilizó el protocolo de Bruce. Se monitorizó y grabó el ECG de 12 derivaciones desde 3 minutos antes de iniciar la PE, durante toda la PE y hasta al menos 3 minutos postesfuerzo. A todos los pacientes que durante la PE se iba a realizar medición de la VFC se les retiró 48 horas antes la medicación antianginosa (betabloqueantes, nitritos y calcioantagonistas).

La señal ECG se bifurca con un adaptador en T, de modo que una copia exacta de la señal se envía aun ordenador adjunto al ergómetro, donde gracias a una tarjeta digitalizadora cedida por Siemens (hay en todo el mundo 7-8 unidades como la nuestra). Una vez digitalizada, la información ECG se almacena en un disco duro y se copia en CDs (fig 1).

La medida de la VFC se realiza accediendo a la señal almacenada en los CDs, gracias a la colaboración del grupo de las Tecnologías de las Telecomunicaciones (GTC) del departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones de la Universidad de Zaragoza (8,9,10).

Figura 1.
Equipo Siemens en el que se realizaron las pE y la adquisición de los ECG.

Figura 2



Representación gráfica de los segmentos temporales medidos durante la PE; **S1 (P1)**= 2 min. Basales; **S2 (P2)**= 2 minutos previos al pico de esfuerzo; **S3 (P3)**= 2 minutos tras los primeros 30 seg de postesfuerzo.

3.- Estudio de la VFC durante la ergometría:

Los momentos temporales elegidos sobre los registros ECG para medir la VFC son (fig 2) :

- **S1:** los 120 primeros segundos desde el principio del registro. Viene a representar la medida de la VFC en situación basal.
- **S2:** los 120 segundos anteriores al pico de máximo esfuerzo: Representa las medidas de VFC en el máximo esfuerzo.
- **S3:** los 120 segundos desde los 30 segundos posteriores al máximo esfuerzo. Representa las medidas de VFC en el postesfuerzo inmediato.

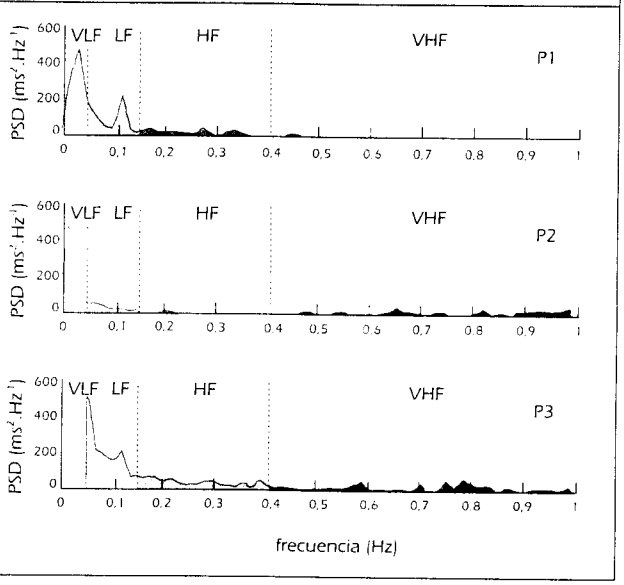
Los parámetros de VFC (11) estudiados fueron los siguientes:

- NN (Intervalos RR normalizados):
- SDNN (desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes);
- RMSSD (raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias de RR normales sucesivos):
- PNN50 (proporción que deriva de dividir el número de diferencias entre intervalos NN consecutivos de más de 50 msg por el total de intervalos NN)

y el análisis espectral que midió los componentes de la VFC:

* VLF (0 a 0,04Hz);
* LF (0,04 a 0,15 Hz);
* HF (0,15 a 0,4 Hz);
* VHF (0,4 a 1 Hz) (fig 3).

Figura 3



Representación gráfica de los componentes espectrales de la VFC medidos basalmente, en el pico de esfuerzo y durante la recuperación.

4.- Análisis estadístico:

Los valores se presentaron como media ± desviación estándar. Todos los cálculos, gráficos y tablas se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10 para Windows. La representación de las medidas en los tres grupos (de cada medida de VFC y en los tres grupos análizados) se realizó mediante diagramas de cajas (box plots). Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba no parámetrica de U de Mann-Withney para variables independientes. Se consideró significación estadística con valores de $p < 0,05$.

Las variables normalizadas (por conversión logarítmica) se utilizaron en el estudio multivariado con análisis discriminante.

Para establecer la correlación existente entre las medidas de VFC y otras variables se utilizó el índice de correlación de Pearson (VFC con edad, frecuencia cardiaca media en cada periodo, y frecuencia cardiaca máxima alcanzada en el pico de esfuerzo).

El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística y mediante el análisis discriminante. La probabilidad de predicción se representó en ambos casos mediante curvas ROC, para cada modelo obtenido en función de las variables introducidas.

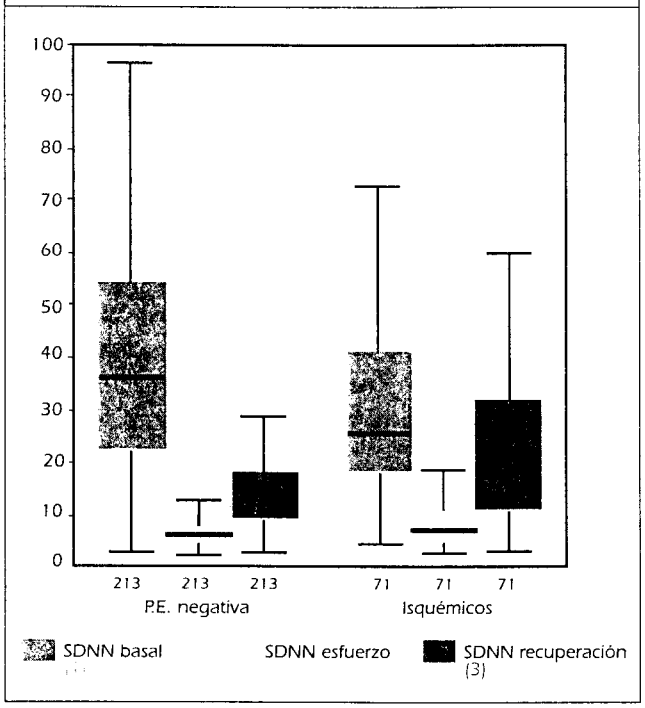
RESULTADOS:

Las características de los grupos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LAS POBLACIONES

	ISQUÉMICOS N=82	PE NEGATIVA N=214
Edad	59,9 (30-83)	57,8 (30-81)
Mujeres	25 (20,5%)	90 (19,2%)
IM previo*	42 (52%)	25 (11%)

Figura 4

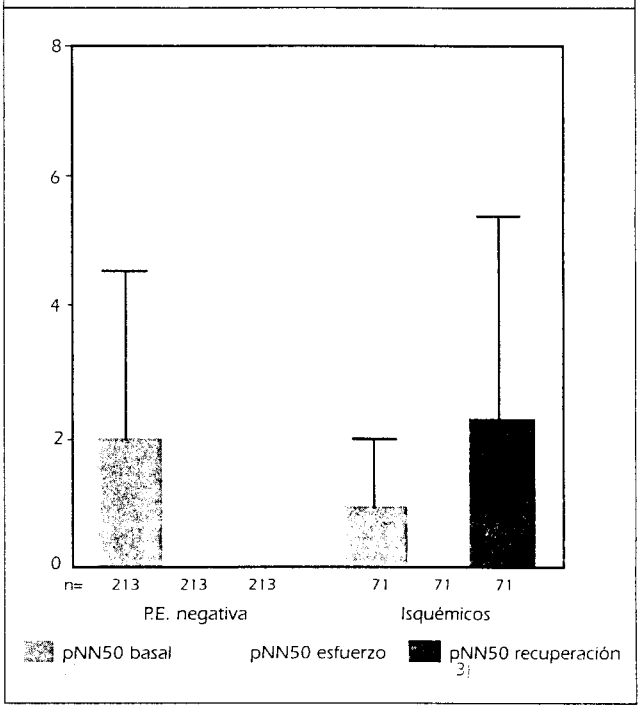


Cambios de SDNN durante los tres periodos de la Pe (S1 (1); S2 ; S3 (3)) en los 2 grupos de pacientes (isquémicos y PE negativa)

La medida de VFC, tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia, mostró diferencias significativas, tanto en el momento basal como en el máximo esfuerzo como en la recuperación precoz (S1,S2,S3) entre los dos grupos estudiados.

El análisis de los componentes espectrales muestra una nueva banda de frecuencia analizable, que aparece a altas frecuencias, cuyo significado fisiológico desconocemos puesto que no había sido descrita previamente. Se ha llamado VHF o de muy alta frecuencia por aparecer por encima de los 0.4 hz.

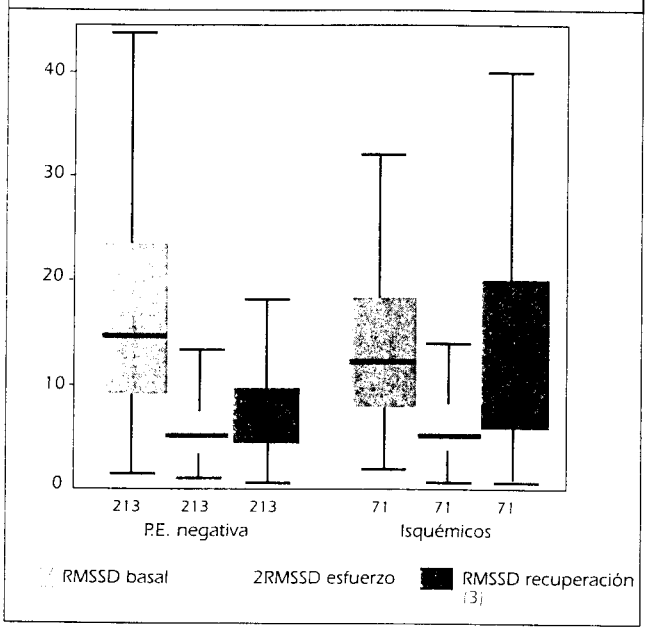
Figura 5



Cambios de pNN50 durante los 3 periodos de la PE (S1 (1); S2 ; S3 (3)) en los 2 grupos estudiados (PE negativa, isquémicos)

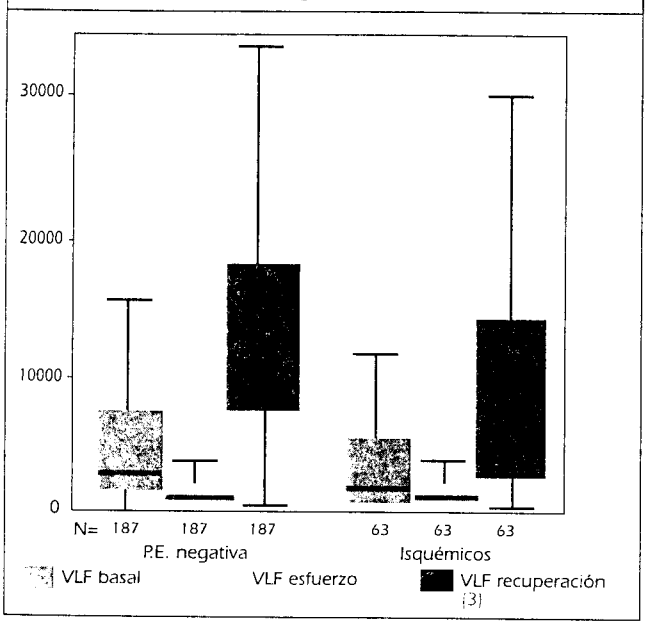
La medidas en el dominio del tiempo (Fig 4) muestra diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor en los isquémicos que en los PE negativa ($p<0.001$). Durante el esfuerzo, disminuyen en ambos grupos invertiéndose las diferencias que siguen siendo significativas ($p=0.02$), con niveles mayores en los isquémicos que en los sanos. En el periodo de recuperación, aumenta la VFC en los dos grupos pero se mantienen las diferencias significativas ($p<0.001$). El pNN50 (fig 5), no es una medida útil durante el esfuerzo, puesto que sus niveles se acercan a 0 (debido a la alta frecuencia cardiaca). En la recuperación los valores son significativamente más altos en los isquémicos ($p<0.001$). El RMSSD (fig 6) muestra unas diferencias y una evolución similar al SDNN.

Figura 6



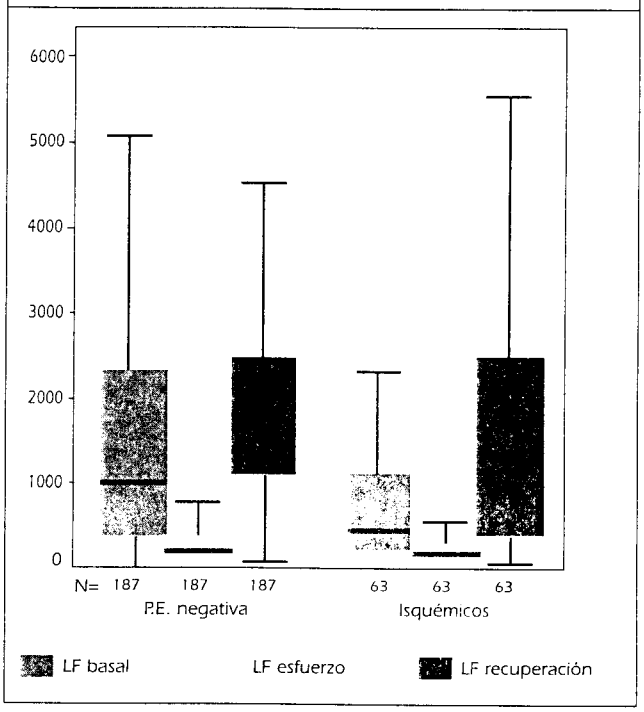
Cambios de RMSSD durante los tres periodos de la Pe (S1 ; S2 ; S3 (3)) en los 2 grupos estudiados (PE negativa; isquémicos)

Figura 7



Variaciones de VLF durante los tres periodos (S1 (1); S2 ; S3 (3)) de la PE en los 2 grupos (PE negativa; isquémicos)

Figura 8



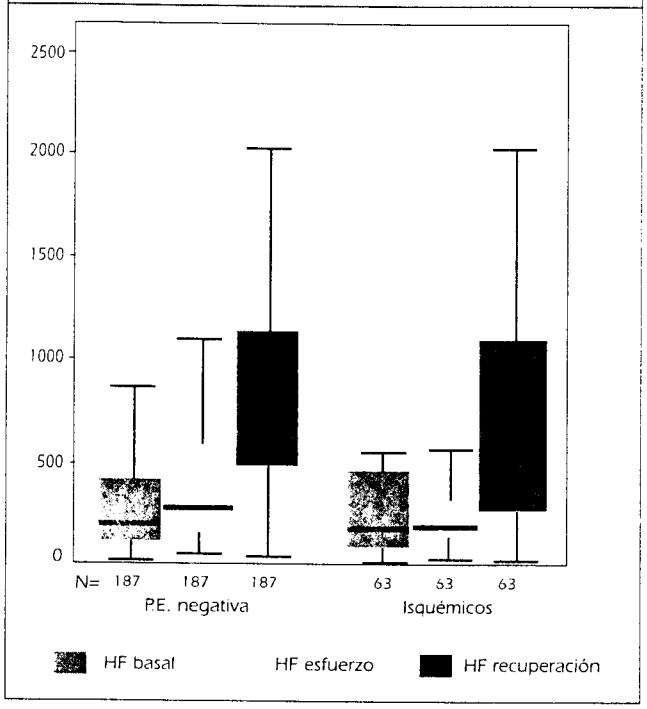
Cambios en la banda LF, en los tres periodos de la PE, en los 2 grupos de pacientes (PE negativa, isquémicos)

Las medidas espectrales también muestran diferencias entre los grupos interesantes. Las oscilaciones de muy baja frecuencia (VLF), no muestran diferencias significativas en el periodo S1 (p=0.07). Durante el esfuerzo, disminuye en los dos grupos, sin diferencias entre ambos (p=0.1) y en la recuperación (S3) aumenta en ambos grupos y aparecen diferencias significativas entre los grupos (p<0.001) siendo menor en los isquémicos que en los pacientes con PE negativa (fig 7).

La medida de las oscilaciones de baja frecuencia (LF) en el periodo basal muestra valores significativamente menores en el grupo de isquémicos (p<0.001), durante el esfuerzo disminuye en los 2 grupos, sin existir diferencias entre ellos. En la recuperación aumenta en ambos grupos, sin diferencias entre ambos (fig 8).

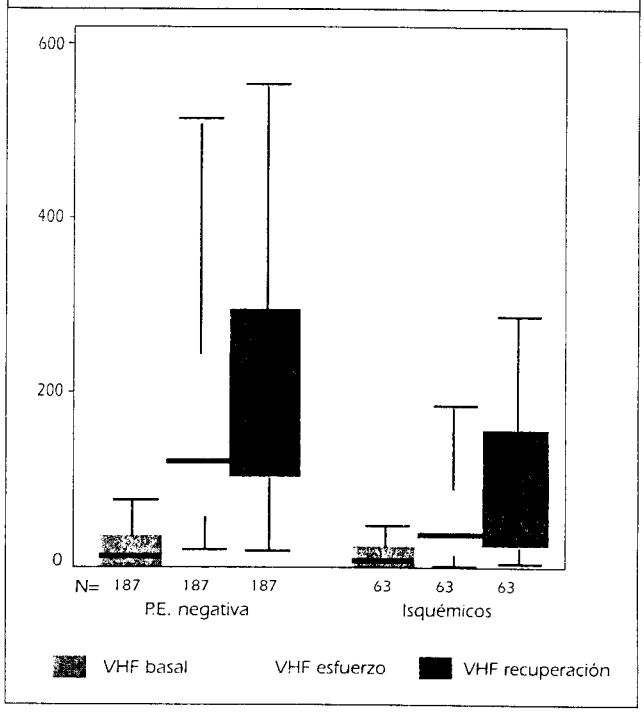
La medida de las oscilaciones de alta frecuencia (HF), también muestra variaciones medida en reposo, siendo significativamente menor en el grupo de isquémicos (p=0.018). Durante el esfuerzo disminuye en los 2 grupos, pero se mantiene las diferencias entre ellos ya que continúa siendo significativamente menor en el gru-

Figura 9



Cambios en la banda HF, en los tres periodos de la PE, en los 2 grupos estudiados (isquémicos y PE negativa)

Figura 10



Cambios en la banda VHF durante los 3 periodos de la PE en los 2 grupos estudiados.

po de isquémicos (p<0.001) y lo mismo sucede en la recuperación (fig 9).

Como se a dicho en material y métodos, durante el esfuerzo, al aumentar la frecuencia cardiaca aparece una nueva banda de frecuencia analizable, y que hemos llamado de muy alta frecuencia (VHF). En el grupo de isquémicos es significativamente menor que en el de PE negativa (p<0.001). Durante la recuperación, dicha banda aumenta en los dos grupos aunque se mantienen las diferencias entre ellos (p<0.001) (fig 10).

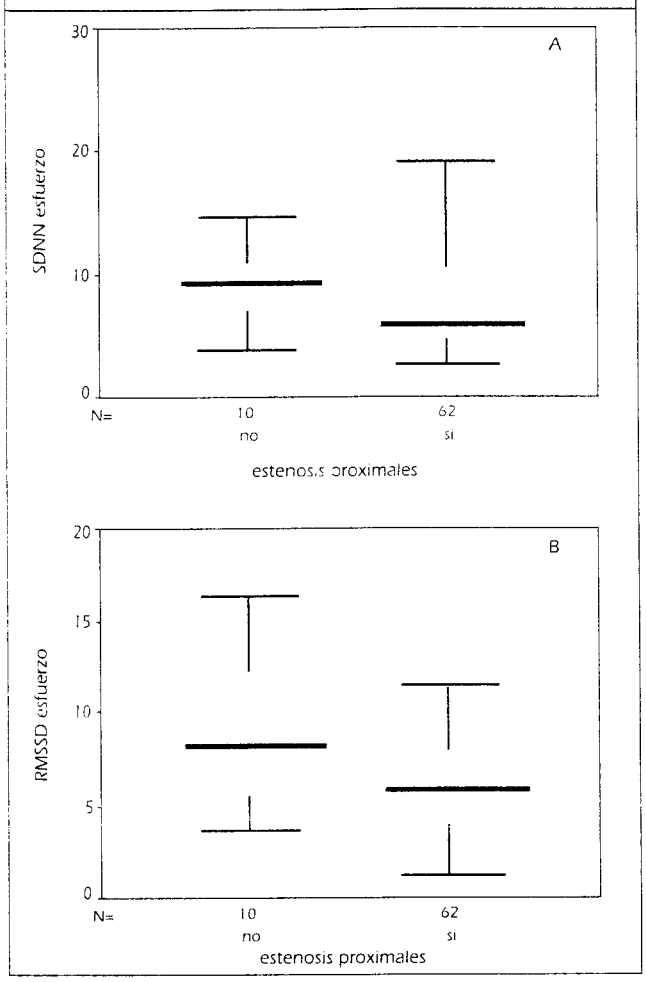
Además del estudio de las variaciones de las distintas medidas de VFC en los 2 grupos de pacientes, se estudió la correlación de dicha VFC con la Frecuencia cardiaca media y máxima durante la prueba de esfuerzo y en la recuperación ya que dichas frecuencias eran significativamente menores en el grupo de isquémicos (tabla 1). Se realizó un estudio de correlación de Pearson, que demostró que la correlación de la VFC medida en el dominio del tiempo con la FC media y FC máxima es negativa y significativa durante el esfuerzo y la recuperación y con diferentes componentes espectrales es positiva durante el esfuerzo y la recuperación pero sólo alcanza significación estadística para el componente descrito de muy alta frecuencia (VHF).

Se estudió la VFC en el grupo de isquémicos en función de las lesiones coronarias encontradas en la coronariografía. El subgrupo incluyo 90 pacientes de los cuales 27 (30%) tenían afectación de 1 vaso, 40 (44%) de 2 vasos y 23 (26%) de 3 vasos. Los resultados fueron los siguientes: no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos ni medida en el dominio del tiempo ni medida en el dominio de la frecuencia.

Se analizó también en el grupo de isquémicos, la presencia o no de lesiones coronarias proximales. Las medidas en el dominio del tiempo (SDNN y RMSSD) mostraron valores significativamente mayores en el grupo sin lesiones proximales durante el esfuerzo. Dichas diferencias no aparecían ni en reposo ni en la recuperación (fig 11).

También relacionamos la VFC en el grupo de isquémicos con la FE. Había 69 pacientes con FE >40% y 19

Figura 11



tenían FE <40%. Observamos una tendencia a presentar cifras menores de VFC basalmente para el grupo de FE <40%, aunque no mostró significación estadística. Durante el esfuerzo y la recuperación no encontramos diferencias entre los subgupos.

En cuanto al antecedente de infarto de miocardio, teniendo en cuenta que habían sido excluidos pacientes con infarto de menos de 6 meses de evolución, existía en en 25 pacientes del grupo de PE negativa (11%) y en 42 pacientes isquémicos (52%). Era importante determinar si dicho antecedente podía influir en las diferencias encontradas entre los grupos. Para ello se realizó la comparación dentro de cada grupo de la VFC durante la PE entre los subgrupos con y sin infarto de miocardio.

La medida de VFC en el dominio del tiempo no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin infarto de miocardio ni basalmente ni durante el esfuerzo, ni en la recuperación. La comparación del comportamiento de los distintos componentes espectrales de la VFC mostró diferencias significativas sólo durante el esfuerzo y para todos los componentes espectrales.

Finalmente, ante el hallazgo de diferencias tan significativas entre los pacientes con PE positiva y negativa, lo importante era ver hasta que punto la medida de VFC durante la PE permitiría mejorar el rendimiento diagnóstico de la misma. Utilizamos dos métodos estadísticos de análisis multivariado: el método de la regresión logística para el cual hubo que normalizar las variables (mediante su conversión logarítmica) y el análisis discriminante. Como vemos en la tabla que representa el análisis discriminante, al añadir a las variables habitualmente utilizadas para dar un diagnóstico de isquemia durante la PE (descenso de ST, frecuencia cardiaca máxima alcanzada, edad) el análisis de VFC medido en el dominio del tiempo y de la frecuencia se alcanzan valores de sensibilidad y especificidad de un 85.5% y 89.1%, una precisión diagnóstica de 87.4% y muy importante un valor predictivo negativo de 86.4% y positivo de 87.9% que mejoran significativamente los valores de la PE convencional y pueden llegar a igualarlo al de la PE isotópica y los estudios de eco estrés.

DISCUSIÓN:

El interés de este trabajo de investigación ha sido el demostrar que la medición de la VFC es posible durante la prueba de esfuerzo, no complica ni alarga el habitual desarrollo de la misma en un laboratorio de ergometría clínica y puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la misma.

Las diferencias encontradas, son lo suficientemente importantes como para abrir nuevas expectativas en este campo de la clínica y de la investigación. Es muy probable que la medida de la VFC en periodos mayores de 2 minutos (que es el tiempo mínimo que permite medir el componente espectral de baja frecuencia) o incluso la medida continua permita incluso obtener mejores resultados.

Sin embargo no se han podido relacionar diferencias en la VFC durante la PE en el grupo de isquémicos con

Tabla 2.
ANÁLISIS DISCRIMINANTE POR PASOS. FUNCIÓN DISCRIMINANTE. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD y VALORES PREDICTIVOS DE ISQUEMIA SEGÚN EL MODELO

Variables en análisis	Función discriminante(*)	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Precisión diagnóstica	Área bajo la curva ROC
ST	+1.681•STc(V6) + 1.028•STc(V3) + 0.721•STc(RV4) -1.577•dST(V6) - 0.745•dST(V3) - 0.668•dST(RV4)	72.1%	79.9%	78.4%	73.8%	75.9%	0.84
VFC	+0.353•SDNN(1) - 0.402•SDNN(3) - 0.573•RMSSD(3) - 0.177•VLF(1)+0.644•VLF(3)+0.256•VHF(2)+0.311•VHF(3)	73.8%	84.3%	82.9%	75.7%	79.0%	0.92
ST y VFC	- 0.384•SDNN(3) - 0.471•RMSSD(3) + 0.242•VHF(2) +0.854•AF(3) - 0.572•dST(V6)+0.81•STc(V6)+0.178•STc(AVL)	80.0%	88.0%	87.3%	81.1%	84.0%	0.94
Todas	+0.360•SDNN(1) + 0.334•SDNN(2) - 0.375•SDNN(3) +0.443•VLF(3) - 0.382LF(1) - 0.375•dST(I) + 0.537•STc(I) +0.300•Age + 1.171• maxHR	85.5%	89.1%	87.9%	86.9%	87.4%	0.97

(*) Coeficientes estandarizados y variables. (Variables que son de distribución normal).

la severidad de las lesiones coronarias, con el nº de coronarias con estenosis significativas y únicamente la presencia de estenosis proximales y FE menor de 40% parece mostrar una tendencia esperable (disminución de la VFC en los pacientes más graves). En cualquier caso, sería interesante comprobar este hecho con un estudio diseñado a tal efecto y con el nº suficiente de pacientes.

Otro hecho interesante, aunque de dudosa interpretación dado la ausencia de antecedentes en la literatura, es el hallazgo de una nueva banda de frecuencia analizable la llamada VHF. Su significado fisiológico lo desconocemos, e incluso insinuamos se pueda tratar de un "desplazamiento" de la banda HF, como consecuencia de la alta frecuencia cardiaca que se produce durante el esfuerzo y la recuperación precoz.

Un inconveniente a la hora de interpretar estos resultados, que también será objeto de análisis, es el hecho de que no se ha tenido en cuenta en este trabajo el antecedente de HTA y de diabetes mellitus. Se han descrito alteraciones en la VFC, en la HTA moderada y severa (12,13) y cómo en estadios iniciales, son reversibles tras 6 meses de tratamiento (14). No hemos relacionado la VFC durante la prueba de esfuerzo con comportamientos hipertensivos. En el caso de la diabetes, se ha utilizado la VFC como marcador de la neuropatía autonómica (15,16). Sería igualmente interesante ver cómo puede influir en el comportamiento de la VFC durante la PE.

En conclusión, creemos que el trabajo muestra unos hallazgos cuando menos interesantes y abren un campo de investigación que muy probablemente aportarán datos de utilidad para el diagnóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica.

AGRADECIMIENTOS:

Al Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario y al Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones del Departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones de la Universidad de Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Ewing D. Heart rate variability: An important new risk factor in patients following myocardial infarction. Clin Cardiol 1991; 14: 683-5.

2.- Odemuywa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Polonieky J, Camm AJ. Comparaison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all.cause mortality, arrhytmic events and sudden death after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1991; 68: 434-9.

3.- Huang J, Leatham E, Redwood S, Yi G, Chen L, Kaski JC, Malik M. Heart rate variability is depressed in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 1994;23:196A.

4.- Huang J, sopher M, Leatham E, Redwood S, Camm AJ, kaski JC. Heart rate variability depression in patientes with unstable angina. Am Heart J 1995; 130:772-79.

5.- Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, maseri A. Autonomic changes associated with espontaneus coronary spasm in

patients with variant angina. JACC 1996;28: 1249-56.

6.- Petretta M, spinelli L, Marciano F, Vicario ML, Testa G, signorini A, Bonaduce D. Wavelet transform analysis of feart rate variability during dipyridamol-induced myocardial ischemia: relation to angiographyc severity and echocardiographyc disynergy. Clin Cardiol 1999 Mar; 22(3). 201-6.

7.- Kitney RI, Byrne S, Edmonds ME. Jeart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. Automedica 1982; 4: 155.

8.- Mateo J, Laguna P. Improved Heart Rate variability Time-Domain Signal construction from the Beat Ocurrence Times according to the IPFM moldel. IIEE Trans on Biomeidical Engineering 2000; vol 47: 985-996.

9.- Mateo J ,Laguna P. Extensión fo the Heart timing signal to the HRV análisis in the presence of ectopic beats. Computers in Cardiologi. IEEE Computer Society Press, 2000: 295-298.

10.- García J, Serrano P, Bailón E, Gutierrez E, Del Rio A, Casasnovas JA, Ferreira IJ, Laguna P. Comparison of ECG-Based clinical indexes during exercise test. Computers in Cardiology. IEEE Computer Society Press 2000: 295-298.

11.- Task Force of the European Societe of Cardiology and the north American Societe of Pacing and Electrophisiology. Heart Rate Variability. Standards of mesurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043-1065.

12.- Malliani A, Pagani M, Lombardi F,Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frecuencia domain. Circulation 1991;84: 482-492.

13.- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension; A study employing spectral analysis of heart rate variability. J Hypertens 1988; 6: 711-7.

14.- Pagani M, Somers V, Furlan R, et al.Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. Hypertensión 1988;12:600-10.

15.- Latson TW. Principles and aplications of heart rate variability analysis. En: LYnch III C, editor. Clinical cardiac electrophysiology: perioperative considerations. Filadelfia: JB Lipincott Co, 1994; 307-349.

16.- Pagani M. Heart Rate variability and autonomic diabetic neuropathy. Diabetes Nutr Metab 2000 Dec; 13(6): 341-6

17.- ACC/AHA Guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Practice guidelines (Comitee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol. 1997; 30: 260-315.

18.- Guías de la práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología: sobre pruebas de esfuerzo. En Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Eds. Emilio Marín Huerta, Luis Rodriguez Padial, Xavier Bosch y Andrés Iñiguez Romo. Sociedad Española de Cardiología 2000. Tomo II. 745-780.