

Cinética cardiovascular y ortostatismo

José Federico Rivas-Vilchis^{1*}, Moisés Salvador Castañeda-Ramírez¹, Eduardo Barrera-Escorcía²

¹ Departamento de Ciencias de la Salud, Unidad Iztapalapa, Universidad Autónoma Metropolitana, México

* Correspondence: jfrv@xanum.uam.mx

² Facultad de Ciencias de la Salud, Campus Norte, Universidad Anáhuac, México

Abstract—Introducción. Las pruebas ortostáticas son eficaces para medir cambios sutiles en la función y mecanismos adaptativos cardiovasculares relacionados con el sistema nervioso autónomo (SNA). Los cambios cardiovasculares agudos relacionados con el ortostatismo se han descrito ampliamente, pero el estudio cinético en conjunto de las variables no se ha reportado.

Objetivo. El objetivo de este trabajo fue analizar la cinética conjunta de los principales cambios cardiovasculares consecuencia de la ortostasis.

Participantes y métodos. Se estudiaron en voluntarios sanos los cambios en la presión arterial sistólica (PAS), frecuencia cardíaca (FC), gasto cardíaco (GC), volumen sistólico (VS) y resistencia periférica total (RPT) consecutivos al ortostatismo. Las señales obtenidas se graficaron y promediaron, y se obtuvo una curva cinética de cada promedio y la gráfica de su primera derivada. Se calculó la correlación de Pearson de las variables durante los periodos de registro del 1 – 15 y 16 - 30 s en posición de pie.

Resultados. El ortostatismo activo originó disminución en el volumen sistólico y el gasto cardíaco, e incremento secundario de la FC. Durante el periodo inicial del ortostatismo el cambio en la FC se correlacionó de forma negativa y significativa con el VS y el GC.

Conclusiones. El análisis cinético de las curvas y su primera derivada permite conocer la secuencia detallada de las adaptaciones cardiovasculares secundarias al ortostatismo. Este análisis puede ser útil para evaluar los cambios patológicos y los relacionados con la edad en la actividad del SNA.

Keywords— *ortostatismo; frecuencia cardíaca; sistema nervioso autónomo; presión arterial sistólica; volumen sistólico; resistencia vascular periférica.*

I. INTRODUCCIÓN

Al tomar la posición erguida se redistribuyen alrededor de 500 – 700 ml de sangre en el lecho esplácnico, la circulación pulmonar y las extremidades inferiores que dan por resultado un decremento del gasto cardíaco consecutiva a la disminución del retorno venoso [1]. Diversos mecanismos compensatorios entran en acción para mantener un

flujo suficiente en la posición erguida, en especial en el cerebro, como los relacionados con la función cardiovascular, la autorregulación cerebral, neurovasculares, liberación de neurotransmisores y hormonales [2]. La respuesta fisiológica compensatoria al ortostatismo se puede dividir en una fase inmediata con una caída brusca de la presión arterial sistólica y diastólica y un incremento notable de la frecuencia cardíaca en los primeros 30 s; seguida de una fase de estabilización temprana, que ocurre después de aproximadamente 1-2 minutos, y una respuesta prolongada que dura más de 5 minutos. Los mecanismos que compensan el resultado de la redistribución sanguínea gravitacional durante la fase de estabilización incluyen la aceleración de la frecuencia cardíaca en aproximadamente 10-15 latidos por minuto y una ligera disminución en la presión arterial sistólica, mientras que la presión diastólica aumenta en aproximadamente 10 mmHg [3,4].

Respecto a los ajustes neurovasculares, la caída de la presión arterial origina una disminución en la activación de los barorreceptores arteriales [5]. Las aferencias de los barorreceptores hacia los núcleos reguladores cardiovasculares, estos son, el núcleo solitario y el núcleo paramediano de la formación reticular en el tronco encefálico viajan a través de los nervios craneales IX, X y el nervio del seno carotídeo. De los centros cardiovasculares reguladores se emiten eferencias hacia el hipotálamo, cerebelo, sustancia negra y hemisferios cerebrales. Fibras eferentes del tronco encefálico de carácter simpático originan finalmente una estimulación adrenérgica alfa que causa vasoconstricción [6].

De esta manera, el reflejo barorreceptor origina modificaciones de la actividad de los receptores de alta y baja presión, y cambios en las catecolaminas circulantes hacen que la frecuencia cardíaca aumente en respuesta a la ortostasis. Y así, una de las respuestas fisiológicas inmediatas a la hipotensión es el aumento de la frecuencia cardíaca a cerca de 100 latidos por minuto [7]. Además, la respuesta fisiológica ante el estrés ortostático incluye vasoconstricción periférica que origina que la sangre se desplace hacia el sistema venoso central aumentando el retorno venoso sanguíneo hacia el ventrículo izquierdo. De esta manera, una de las respuestas iniciales a la acumulación de sangre en las extremidades inferiores es el aumento de contracción de los músculos esqueléticos que incrementan la presión de retorno venoso en las piernas. Además, la vasoconstricción en las extremidades inferiores y el lecho esplácnico facilita el retorno venoso [8].

Para una persona sana, ponerse de pie y mantener la postura de pie durante varios minutos no origina un esfuerzo físico significativo. Sin embargo, si hay una deficiencia cardiovascular o la capacidad funcional de los mecanismos reguladores del cuerpo es inadecuada, esta maniobra se convierte en un estrés fisiológico significativo [9]. Por otra parte, las fluctuaciones anormales de la presión arterial se evalúan en función de respuestas posteriores a la posición de pie (primeros 4 minutos), y se expresan como la diferencia entre la posición basal supina y la presión arterial mínima después de ponerse de pie. Una disminución de la presión arterial sistólica de más de 20 mmHg y más de 10 mmHg para la presión arterial diastólica se consideran anormales [10].

Pruebas ortostáticas. Estas pruebas ortostáticas son uno de los métodos más eficaces para medir cambios sutiles en la función y mecanismos reguladores cardiovasculares; cuando la posición del cuerpo cambia de posición supina o sentada a estar de pie, se producen cambios específicos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial como reacciones compensatorias del cuerpo [11]. La prueba de ortostatismo activo es más adecuada que las pruebas de inclinación para evaluar las respuestas durante la fase inicial del desafío ortostático; y es apropiada para diagnosticar la hipotensión ortostática idiopática [12]. Estas pruebas ayudan a evaluar la capacidad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático para responder adecuadamente a los desafíos regulatorios causados en la masa sanguínea del cuerpo por el cambio gravitacional [13].

No obstante los numerosos estudios realizados respecto a la respuesta ortostática, la cinética de los cambios de las variables cardiovasculares más relevantes durante el primer minuto en posición de pie, no se han descrito en detalle. El propósito de este trabajo es analizar los cambios cardiovasculares durante el primer minuto de ortostasis mediante un análisis cinético en sujetos sanos.

II. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se realizó un estudio transversal y experimental en el Laboratorio de Enfermedades Crónicas degenerativas de la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana.

Participantes. Se estudiaron a 10 voluntarios sanos varones con edad de 20 a 25 años de edad (media $\pm$ DE; 22.5 ± 1.75) todos miembros de la comunidad universitaria. Los sujetos no tenían antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal u otras enfermedades cardiovasculares; tampoco tomaban algún medicamento que pudiera modificar la función nerviosa autónoma.

Aspectos éticos. El Comité de Ética de la Institución aprobó los procedimientos experimentales realizados que siguieron los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 2013. Cada sujeto recibió información detallada sobre la naturaleza del estudio y dio su consentimiento informado por escrito.

Instrumentación y registros. En el presente estudio se emplearon datos continuos de la presión arterial (PA) latido a latido de una muestra de 10 sujetos. Se colocó un brazalete en la falange media del dedo medio izquierdo, con la mano colocada al nivel del corazón (Finómetro; Finapres Medical Systems, Amsterdam, Países Bajos); y la presión arterial se registró de forma continua. Las variables estudiadas fueron la presión arterial sistólica (PAS), frecuencia cardíaca (FC), gasto cardíaco (GC), volumen sistólico (VS) y resistencia periférica total (RPT). El sistema Finapres proporciona cálculos continuos y concurrentes de estas variables. Se completó para cada participante un registro continuo de 90 s, de la siguiente manera: en reposo supino 30 s y después de tomar la posición de pie 60 segundos. Con los datos registrados se estimaron los parámetros hemodinámicos utilizando el método Modelflow basado en un modelo Windkessel de tres elementos [14].

Los valores de GC, FC, VS y PAS se calcularon mediante el software BeatScope - v02.10 (Finapres Medical Systems, Enschede, Países Bajos). Este software permite el monitoreo en línea, control, almacenamiento y revisión fuera de línea de los datos completos obtenidos mediante el finómetro. La RPT se determinó como el cociente de la PAM derivado del ModelFlow dividido por el GC. La unidad de medida para la TPR del ModelFlow fue unidades médicas, es decir, mmHg.min/l [15].

Procesamiento y análisis de señales. Todas las señales obtenidas en cada registro experimental se graficaron y luego promediaron mediante el software Plot2 para Mac (Michael Wesemann, Berlín, Alemania, 2019).

Secuencia experimental. El procedimiento experimental fue el siguiente:

- Los sujetos recibieron instrucciones de abstenerse de consumir alcohol durante un periodo $\geq$ 24 h antes del experimento; y café, té y ejercicio el día de los experimentos y tener una comida ligera 2 h antes de cada experimento.

- Todas los estudios se realizaron entre las 9:00 y las 12:00 a.m. dentro de una habitación tranquila mantenida a una temperatura de 23 a 24 °C. Las mediciones se realizaron entre las 9:00 a.m. y las 12:00 p.m. para estandarizar las condiciones con respecto a las variaciones circadianas de las variables cardiovasculares.

- Después del registro de su información clínica, cada sujeto estuvo en reposo en posición sentada durante un periodo $\geq$ 10 minutos antes de comenzar los registros.

- A continuación del período de descanso, se colocaron los brazaletes del finómetro y se inicio un periodo estabilización de 10 minutos en posición supina.

- Se inicio un registro continuo de 30 segundos mediante el instrumento finómetro.

• A continuación los participantes tomaron la posición erguida y se continuo el registro durante 60 s adicionales.

Personal médico estuvo atento a dar asistencia a los participantes en caso de que se presentaran síntomas de síncope.

Comparaciones y estadística. Los registros de 90 segundos de cada sujeto se graficaron con el software Plot2 (Michael Wesemann, Berlín, Alemania, 2019). Se promediaron los datos interpolados para los diez sujetos y se obtuvo una curva cinética de cada promedio, así como la curva de la primera derivada de este promedio, es decir, dY/dt como se ejemplifica para la presión arterial sistólica en la Fig. 1.

Posteriormente, las curvas correspondientes a cada variable se combinaron en diversas gráficas para fines de comparación. Se calculó el coeficiente de correlación Pearson (r) y el grado de significación de las variables (P) durante dos periodos del registro en posición de pie: a) 1 - 13 s y b) 14 - 26 s. Los datos se analizaron utilizando el software estadístico (SPSS, versión 22.0) (Chicago, EUA). Los datos se indican como medias $\pm$ DE. El nivel escogido de significación estadística fue $p < 0.05$.

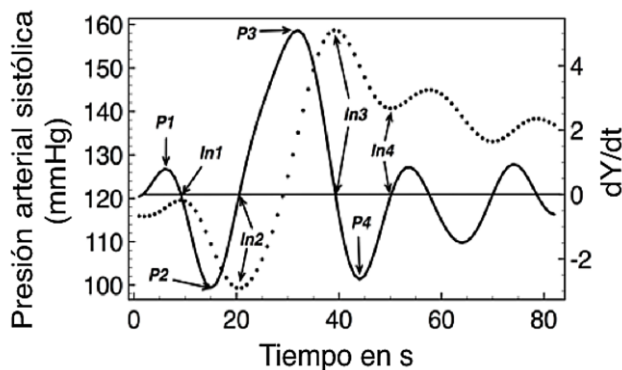


Fig. 1. Presión arterial sistólica (línea discontinua) y su primera derivada (línea continua). P1, P2, P3 y P4= valores máximos de las pendientes de las primeras 4 inflexiones de la curva de presión arterial sistólica. In1, In2, In3 e In4: puntos máximos de las primeras 4 inflexiones de la presión arterial sistólica.

III. RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan las secuencias temporales de los cambios iniciales de cada variable consecutivos al ortostatismo.

En los primeros segundos del ortostatismo los cambios más rápidos son la disminución de la PAS, el VS y el GC (t_{vmax}) en los segundos 1.8, 2.9 y 2.9 de acuerdo a sus derivadas, de manera respectiva). Estos cambios preceden a la elevación inicial de la FC (t_{vmax} 4.7 s). De manera semejante, la RPT mostró un pico de ascenso máximo en el 21.9 s. Por otra parte, el GC presentó un comportamiento complejo.

La primera derivada del GC nos indica que hay un descenso inicial (t_{vmax} = 2.8 s), un proceso de ascenso

(t_{vmax} = 9.5 s) y un descenso (t_{vmax} = 25.6 s) como se puede observar en la Fig. 2.

TABLA 1. Secuencia temporal de los cambios iniciales de las variables cardiovasculares consecutivas al ortostatismo en sujetos sanos.

Variable	Primera inflexión		Segunda inflexión	
	Pendiente máxima (t_{vmax} en s)	Punto máximo de inflexión (t en s)	Pendiente máxima (t_{vmax} en s)	Punto máximo de inflexión (t en s)
PAS	1.8	-6.4	14.7	20.2
FC	4.7	12.6	18.7	-23.9
VS	2.9	-14.8	19.4	24.6
GC	2.9	-6.2	9.5	12.3
RPT	16.3	21.9	24.7	-27.8

Pendientes y valores máximos de la primera y segunda inflexiones de la curvas respectivas de la PAS= presión arterial sistólica, FC= frecuencia cardíaca, VS= volumen sistólico, GC= gasto cardíaco y RPT= resistencia periférica total.

Pendientes calculadas mediante la primera derivada de cada variable.

t_{vmax} = Tiempo en que se alcanza la velocidad máxima de la inflexión.

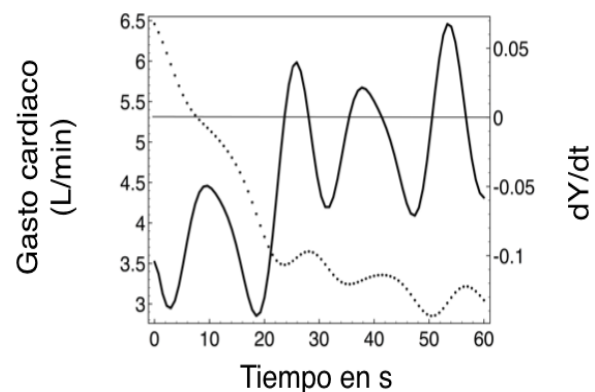


Fig. 2. Gasto cardíaco y su primera derivada durante el primer minuto del ortostatismo en sujetos sanos ($n = 10$).

En las Figs. 3 y 4 se observan las secuencias de los cambios provocados por el ortostatismo en la FC con relación al GC y el VS y con la PAS y la RPT, de manera respectiva.

El descenso del GC se relaciona de manera inicial con la disminución del VS, y su descenso adicional con la disminución de la FC, ver Fig. 3.

Por otra parte, el incremento inicial de la RPT se asocia con la disminución de la PAS, y un incremento adicional con la disminución de la FC, ver Fig. 4.

En la Tabla 2 se muestran los coeficientes de correlación de Pearson de los cambios secundarios al ortostatismo en las variables estudiadas.

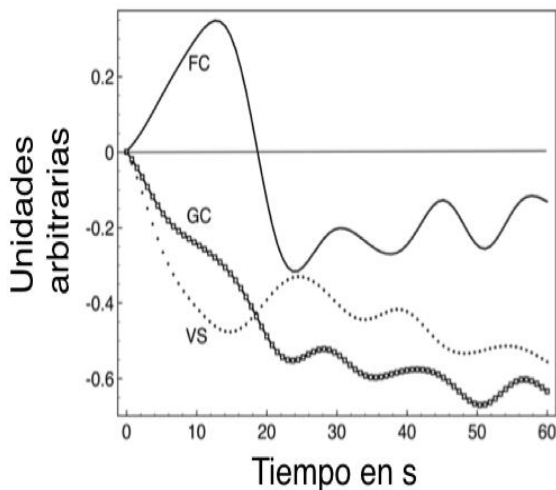


Fig. 3. Secuencia de la aparición de cambios en valores absolutos en la FC= frecuencia cardíaca, VS= presión arterial sistólica y GC= resistencia periférica total consecutivos al ortostatismo en sujetos sanos.

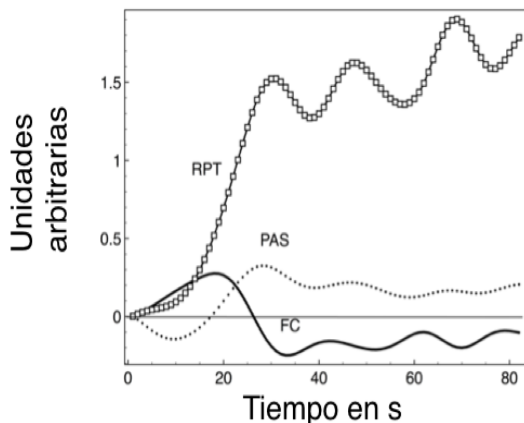


Fig. 4. Secuencia de la aparición de cambios en los valores absolutos en la FC= frecuencia cardíaca, PAS= presión arterial sistólica y RPT= resistencia periférica total consecutivos al ortostatismo en sujetos sanos

La FC se correlacionó de manera estrecha y significativa ($p < 0.05$) con el VS, el GC y la RPT los dos periodos estudiados, estos son, de los segundos 1 – 13 y 14 – 26. Por otra parte, en GC mantuvo su correlación significativa ($p < 0.05$) con la FC y el GC en el segundo periodo de comparación (segundos 14 – 26), ver Tabla 2.

IV. DISCUSIÓN

Los cambios inmediatos inducidos por el ortostatismo pueden ser empleados para evaluar si la respuesta de los mecanismos circulatorios y nerviosos ante el estrés ortostático son apropiados.

TABLA 2. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LOS CAMBIOS DE LAS VARIABLES CARDIOVASCULARES EN DOS PERIODOS DE LA RESPUESTA INMEDIATA AL ORTOSTATISMO.

	FC	VS	GC	RPT
PRIMER PERIODO: 1 - 13 SEGUNDOS.				
PAS	R= 0.198 P= 0.403	R= -0.048 P= 0.842	R= -0.039 P= 0.872	R= 0.638 P= 0.003*
FC		R= -0.945 P< 0.001*	R= -0.856 P< 0.001*	R= 0.804 P< 0.001*
VS			R= 0.973 P< 0.001*	R= -0.763 P< 0.001*
GC				R= -0.753 P< 0.001*
SEGUNDO PERIODO: 14 - 26 SEGUNDOS.				
PAS	R= -0.176 P= 0.458	R= 0.299 P= 0.198	R= -0.0121 P= 0.959	R= 0.389 P= 0.089
FC		R= -0.670 P= 0.001*	R= -0.012 P< 0.001*	R= -0.743 P< 0.001*
VS			R= -0.262 P= 0.265	R= 0.119 P= 0.616
GC				R= -0.887 P< 0.001*

PAS= presión arterial sistólica, FC= frecuencia cardíaca, VS= volumen sistólico, GC= gasto cardíaco y RPT= resistencia periférica total.

R= coeficiente de correlación de Pearson.

P= nivel de significación estadística.

* $P < 0.05$

Los hallazgos principales de este estudio fueron: el GC disminuye durante los primeros segundos a expensas de la disminución del VS, y a continuación disminuye adicionalmente en concordancia con la disminución de la FC. Además, el análisis mediante el coeficiente de correlación de Pearson mostró que durante el periodo inicial del ortostatismo el aumento en la FC se correlacionó de forma negativa y significativa con el VS y el GC. Por otra parte, el GC y la RPT se correlacionan de manera negativa y significativa en ambos periodos.

De esta manera, la prueba de ortostatismo activo permite evaluar las respuestas hemodinámicas secundarias a la incorporación activa. Antes de la maniobra, el sujeto descansa en posición supina y de manera inmediata después de asumir la posición erguida, una cantidad sustancial de sangre se redistribuye a los vasos sanguíneos de las extremidades inferiores, lo que disminuye el retorno venoso y el volumen de expulsión cardíaca [16]. De esta manera, nuestro estudio cinético mostró que el cambio inicial en las variables estudiadas fue un disminución de la PAS, el VS y el GC que dependen de manera primordial del retorno venoso.

Por otra parte, se sabe que los cambios rápidos en la presión sanguínea durante la ortostasis se amortiguan de manera primordial mediante los barorreceptores arteriales [17,18]. Aunque los barorreceptores pueden responder a un aumento o disminución de la presión arterial sistémica, su función más importante es la respuesta a reducciones repentinas de la presión arterial; por ejemplo, cuando una persona se pone de pie, la respuesta de estos comprenden un reflejo de estiramiento inhibitorio de retroalimentación negativa [19]. Por lo tanto, una disminución en la presión arterial reduce el estiramiento de los receptores no mielinizados en la

bifurcación carotídea y a lo largo del arco aórtico, lo que provoca un aumento reflejo en la frecuencia cardíaca [20]. En nuestro estudio el t_{vmax} de la FC se produjo aproximadamente 2 s después de los t_{vmax} de la reducción del VS y GC.

La vasoconstricción sistémica además del aumento de la FC contrarresta el descenso inicial de la presión arterial [21]. Nuestros resultados mostraron que la respuesta ortostática originó primeramente un aumento de la FC y que el incremento en la RPT tuvo un t_{vmax} posterior pero sostenido.

V. CONCLUSIONES

El análisis cinético de los cambios durante el primer minuto siguiente al ortostatismo mostró que el cambio inicial en la PAS se relaciona de manera primordial con el descenso del VS, que a su vez se relaciona con la disminución del retorno venoso. El análisis propuesto empleado en poblaciones de riesgo como poblaciones de edad avanzada o con disautonomías puede proporcionar información acerca de las modificaciones o alteraciones nerviosas respectivas.

Dado que el envejecimiento se asocia con cambios en la regulación autonómica cardiovascular, los sujetos de edad avanzada muestran un aumento de la actividad simpática y parasimpática, así como una función barorrefleja arterial alterada y mantienen su presión sanguínea en posición de pie esencialmente a través del aumento de la resistencia periférica [22-24]; mientras que aumentan su frecuencia cardíaca en grado menor que los jóvenes. El análisis descrito en el este trabajo puede ser un instrumento de utilidad para estudiar las modificaciones relacionadas con la edad en los ajustes circulatorios en el ortostatismo.

La evaluación de la función autónoma no es fácil y requiere precisión y experiencia. Se deben evitar los métodos invasivos y sustituirlos por técnicas nuevas y no invasivas, como la tonometría arterial por medio del instrumento Finapres. A pesar de todas estas dificultades, el conocimiento de las pruebas y los cambios en sus valores respecto a la edad y estados patológicos son extremadamente importantes en la atención médica.

La implementación más amplia de técnicas que analicen en forma detallada los cambios cardiovasculares relacionados con el ortostatismo, especialmente aquellas que son las más objetivas, junto con su interpretación competente puede contribuir a una mejor comprensión del papel del sistema nervioso autónomo en la evaluación de muchas enfermedades.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ningún conflicto de intereses que declarar.

REFERENCIAS

- [1] Sclater AS, Alagiakrishnan K. Orthostatic hypotension: a primary care primer for assessment and treatment. *Geriatrics* 2004;59(8):22-7.
- [2] Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(5):375-86.
- [3] Hilz ML, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006;33:6-20.
- [4] Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999;84:3Q-9Q.
- [5] Stewart JM. Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr*. 2002;140(4):404-11.
- [6] Izzo JL Jr, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(3):254-63.
- [7] Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*. 1978; 1(6106):145-47.
- [8] Hermosillo AG, Márquez MF, Jáuregui-Renaud K, Cárdenas M. Orthostatic hypotension. *Cardiol Rev*. 2001;9(6):339-47.
- [9] Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(3):157-65.
- [10] van den Berg MP, Smit AJ. Bedside autonomic function testing in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2039-42.
- [11] Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74 Suppl 3(Suppl 3):iii31-iii41.
- [12] Hilz ML, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006;33:6-20.
- [13] Jaradeh SS, Prieto TE. Evaluation of the autonomic nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:287-305.
- [14] Finapres Medical Systems. BeatScope 1.1. User's Guide. Finapres Medical Systems; Amsterdam, the Netherlands: 2002.
- [15] Hill LK, Sollers JJ lii, Thayer JF. Evaluation of a simple estimation method for the derivation of cardiac output from arterial blood pressure and heart rate. *Biomed Sci Instrum*. 2012;48:165-70.
- [16] Sprangers RL, Veerman DP, Karemaker JM, Wieling W. Initial circulatory responses to changes in posture: influence of the angle and speed of tilt. *Clin Physiol*. 1991;11(3):211-20.
- [17] Aviado DM Jr, Schmidt CF. Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs. *Physiol Rev*. 1955;35:247-300.
- [18] Sanders JS, Ferguson DW, Mark AL. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during

elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes. *Circulation* 1988;77:279–88.

[19] Yamazaki T, Sagawa K. Summation of sinoaortic baroreflexes depends on size of input signals. *Am J Physiol*. 1989;257(2 Pt 2):H465-72.

[20] Katona PG, Martin PJ, Jih F. Neural control of heart rate: a conciliation of models. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1976;23(2):164-6.

[21] Sprangers RL, Wesseling KH, Imholz AL, Imholz BP, Wieling W. Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(2):523-30.

[22] Cowie MR and Rawles JM. A modified method of quantifying the carotid baroreflex-heart rate reflex in man: the effect of age and blood pressure. *Clin Sci*. 1989;77:223–8.

[23] Craft N and Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiology Heart Circ Physiol*. 1995;268:H1441–H1452.

[24] Shannon RP, Maher KA, Santinga JT, Royal HD, Wei JY. Comparison of differences in the hemodynamic response to passive postural stress in healthy subjects greater than 70 years and less than 30 years of age. *Am J Cardiol*. 1991;67:1110–16.