

# Variabilidad de la frecuencia cardiaca como un indicador de autorregulación

Miriam de Jesús Sánchez Gama<sup>1</sup>

## Introducción

Por muchos años, el ser humano ha intentado explicar la compleja relación que existe entre el cerebro y el corazón. Aunque históricamente ha habido posturas distintas, hoy sabemos que la relación que existe entre estos dos órganos es bidireccional y más relevante de lo que hace apenas un par de décadas se consideraba.

En este sentido, el primer fisiólogo en enunciar con claridad la hipótesis de que la relación entre el cerebro y el corazón es bidireccional, fue Claude Bernard, hace más de 150 años, quien decía que “cuando el corazón se ve afectado reacciona en el cerebro y el estado del cerebro reacciona de vuelta hacia el corazón a través del nervio vago, de manera que, bajo cualquier emoción, habrá una gran acción entre estos dos órganos, los más importantes del cuerpo” (citado en Darwin y Prodger, 1998: 71-72).

Estos dichos de Claude Bernard son sumamente relevantes, ya que desde entonces él proponía una de las principales rutas por las que se origina esta conexión bidireccional entre estos órganos. Sin embargo, en aquella época la fisiología aún se encontraba en una fase temprana de desarrollo, por lo que muchos fisiólogos desestimaron la propuesta de Bernard. Además, el paradigma predominante sugería que el corazón y

---

<sup>1</sup> Centro de Neurociencias, Universidad La Salle Bajío. Correo electrónico: mjsanche@lasallebajio.edu.mx

el cerebro funcionaban de manera autónoma y se les atribuían funciones diferenciadas

Un ejemplo de esto es que, en la antigua Grecia, se creía que el cerebro era una especie de termostato que regulaba la temperatura corporal, mientras que el corazón era responsable del movimiento y las emociones. Aristóteles consideraba que el corazón era el centro de las emociones y las sensaciones, por lo que era el órgano más importante del cuerpo. Si bien, este planteamiento ha sido refutado, esta idea prevaleció durante siglos (Trueba, 2009).

En la Edad Media, el planteamiento que prevaleció fue la teoría de los humores de Hipócrates y la consideración de que el cerebro era un órgano pasivo, mientras que el corazón era el origen vital.

Probablemente estos planteamientos surgieron a partir de observaciones cotidianas sobre cambios en el funcionamiento del corazón durante las emociones y de ahí que hasta nuestros días prevalezcan frases como “te amo con todo mi corazón”. Sin embargo, Claude Bernard, considerado el padre de la fisiología moderna, se caracterizó por los numerosos y creativos experimentos en vivo (ver Figura 1) para comprender el funcionamiento del cuerpo humano, aunque hoy muy probablemente estos experimentos ya no serían permitidos por los comités de ética en investigación humana y animal.

*Figura 1.* Claude Bernard desarrollando un experimento.



*Fuente:* Tomada de Creative Commons.

Los experimentos de Bernard permitieron distinguir con precisión la relación bidireccional entre el cerebro y el corazón, mediada por el nervio vago. Sin embargo, a pesar de su rigor, la controversia en torno a estos experimentos probablemente llevó a que su planteamiento fuera desestimado en esa época (Thayer, 2009).

Por mucho tiempo, los fisiólogos consideraron que un buen indicador del funcionamiento del corazón era la frecuencia cardiaca; sin embargo, se encontraban con el problema de que, este dato, que es un promedio, constantemente tenía oscilaciones posiblemente atribuidas a ruido en los artefactos de medición o en los participantes, por lo que centraban sus esfuerzos en obtener la frecuencia cardiaca de la manera más “pura” posible, es decir, el número promedio de latidos por minuto era la señal de interés.

No obstante, por distintas situaciones, a principios de la década de 1960, los científicos comenzaron a monitorear los patrones de frecuencia cardíaca fetal y descubrieron que las alteraciones en este patrón predecían la muerte fetal (Hon, 1963; Hon y Lee, 1963; Stander y Barden, 1964). Por lo tanto, los científicos se dieron cuenta de la importancia del llamado ruido para la autorregulación del sistema nervioso autónomo y su origen en los ritmos biológicos del cuerpo (Lehrer, 2007).

Este ruido se llama ahora variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) e indica la diferencia en el tiempo que transcurre de latido a latido. Se ha identificado como un importante indicador del bienestar físico (Shaffer, McCraty y Zerr, 2014), capaz de predecir todas las causas de muerte y la salud cardíaca general (Jarczok *et al.*, 2019). Además, la VFC ha surgido como un indicador de autorregulación de manera amplia (Reynard *et al.*, 2011; Zahn *et al.*, 2016; Holzman y Bridgett, 2017), gracias a importantes desarrollos en nuestra comprensión de la comunicación entre el corazón y el cerebro.

Se ha establecido que una VFC reducida no sólo se asocia con deterioro físico, sino también con dificultades en la regulación emocional (Zhu, Ji y Liu, 2019) y un bajo rendimiento cognitivo (Forte, Favieri y Casagrande, 2019). El funcionamiento cognitivo es muy importante para la adaptación del individuo al entorno y está influenciado por muchos factores, como señales corporales, o bien señales en curso del corazón o del tracto gastrointestinal. Aunque en las décadas de 1960 y

1970 algunos estudios señalaron el papel del corazón en la modulación del rendimiento cognitivo, como habilidades sensoriomotoras y rendimiento perceptual (Lacey y Lacey, 1974), no fue hasta los últimos años que se ha asociado la variabilidad de la frecuencia cardíaca de manera más integral, no sólo con estos procesos, sino con funciones más complicadas como el control ejecutivo (Eggenberger *et al.*, 2020).

En este capítulo revisaremos los fundamentos fisiológicos de la VFC, así como algunos de los indicadores más relevantes que explican la compleja relación que existe entre el funcionamiento del corazón y del cerebro, considerando hallazgos de técnicas de estudio de imagen y fisiología.

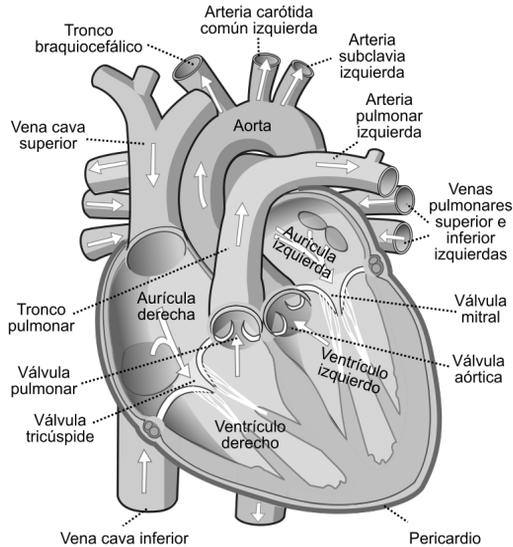
## **El corazón: una mirada a su estructura y función**

El corazón es un órgano muscular hueco, aproximadamente del tamaño de un puño, que contiene cuatro cámaras; dos cámaras superiores llamadas aurículas y dos inferiores conocidas como ventrículos. El corazón se rodea por una membrana llamada pericardio y sus cámaras están separadas por válvulas que permiten el flujo de sangre en la dirección correcta para poder oxigenar la sangre desoxigenada y enviarla a circulación. El corazón recibe y eyecta sangre a través de venas y arterias. En la Figura 2, podemos observar una descripción anatómica del corazón y de la dirección del flujo de sangre.

La aurícula derecha recibe sangre desoxigenada de las venas y el ventrículo derecho la bombea hacia los pulmones. La aurícula izquierda recibe sangre oxigenada de los pulmones y el ventrículo izquierdo la bombea al cuerpo. Más detalladamente, las venas cavas llevan sangre desoxigenada del cuerpo a la aurícula derecha, que luego bombea la sangre a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho, que a su vez bombea la sangre a los pulmones a través de las arterias pulmonares para ser re-oxigenada. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda del corazón a través de las venas pulmonares, pasa a través de la válvula mitral y entra en el ventrículo izquierdo, que bombea la sangre fuera del cuerpo a través de la aorta. La contracción del ventrículo izquierdo se llama sístole ventricular y cuando se contrae, la presión arterial alcanza su pico. La relajación del ventrículo se llama

diástole ventricular y es cuando la presión arterial es la más baja (Shaffer, McCraty y Zerr, 2014).

Figura 2. Diagrama del corazón humano

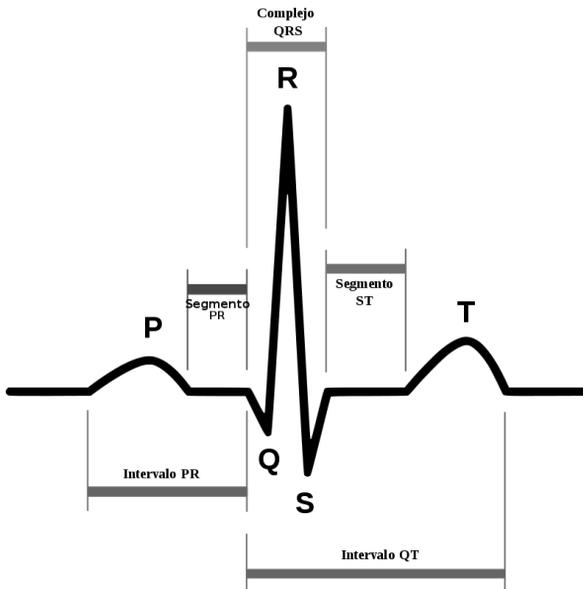


Fuente: Tomada de Wikimedia Commons.

El corazón tiene un sistema de conducción eléctrica con propiedades autorríticas, ya que las células marcapaso del nodo sinoauricular (SA) tienen la capacidad de despolarizarse a su propia frecuencia para generar un impulso eléctrico que se propagará por el corazón y que se acompañará de eventos mecánicos para la conducción del flujo sanguíneo. La propagación de la actividad eléctrica del corazón genera ondas registrables mediante un electrocardiograma (ECG) y ocurre de la siguiente manera: primero, las células marcapasos del nodo SA despolarizan generando el impulso eléctrico (potencial de acción), en el electrocardiograma se registra la onda P, que tarda unos 0.03 segundos en viajar desde la aurícula derecha al nodo auriculoventricular (AV), donde se despolarizan las fibras contráctiles y se produce el evento de sístole auricular. La propagación del potencial de acción por ambas ramas del septum se registra como el complejo QRS, que se presenta unos 0.2 segundo después de que se genera la onda P. Es importante

mencionar que la onda R refleja la eyección de sangre de los ventrículos y corresponde con un incremento en la presión aórtica; más adelante retomaremos esta onda. El potencial de acción continúa su propagación generando la onda T y las fibras ventriculares se repolarizan (Shaffer y Venner, 2013). En la Figura 3 encontramos una imagen del ciclo de conducción eléctrica.

Figura 3. Representación esquemática de un electrocardiograma normal



Fuente: Tomado de Wiki Commons.

Como otros sistemas biológicos estables, la frecuencia cardíaca presenta patrones oscilatorios complejos. Por lo general, estas variaciones expresan mecanismos reguladores del organismo que permiten la relativa estabilidad del sistema. En el caso de la frecuencia cardíaca, existen osciladores como la respiración, el barorreflejo; mecanismos de balance simpátovagales, ciclos circadianos, entre otros (Lehrer y Gevirtz, 2014).

Uno de estos patrones oscilatorios es la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que es la variación en el tiempo del intervalo entre latidos (IBI por sus siglas en inglés), que es el tiempo entre latidos consecutivos, expresando fluctuaciones en la frecuencia cardíaca (HR) a lo

largo del tiempo (Shaffer, McCraty y Zerr, 2014). La VFC está bajo el control de las comunicaciones corazón-cerebro y es modulada por otros osciladores que revisaremos a continuación.

## **La orquesta del corazón: una revisión de la comunicación cerebro-corazón y principales osciladores**

La función cardíaca está modulada tanto por vías tanto eferentes (descendentes) como aferentes (ascendentes). Las vías eferentes son elementos del sistema nervioso autónomo (SNA), que controla la función del corazón a través de las ramas simpática (SNS) y parasimpática (SNP). El SNP ejerce control sobre la frecuencia cardíaca (FC) inhibiendo la velocidad de despolarización de las células marcapasos en el nodo SA disminuyendo así la FC. Por otro lado, el SNS ejerce el efecto opuesto, aumentando la FC. Las vías aferentes consisten principalmente en fibras del nervio vago que transmiten información al cerebro desde los barorreceptores, que son receptores de estiramiento ubicados en la aorta y las arterias carótidas (Shaffer, McCraty y Zerr, 2014).

Los barorreceptores detectan y transducen información sobre la presión de la aorta y las carótidas, para enviarla al núcleo del tracto solitario (NTS) a través de los nervios vago y glossofaríngeo. El NTS establece comunicación con otros centros bulbares, quienes desencadenan mecanismos regulatorios sobre la actividad del SNS que actúa en el corazón y los vasos sanguíneos. Además, el corazón es una glándula endocrina que secreta sus propias hormonas y neurotransmisores, de modo que la información mecanoceptora no sólo afecta la presión sanguínea, sino también la liberación hormonal que acompaña la VFC (Shaffer, McCraty y Zerr, 2014). Un barorreflejo débil suele reflejar una falla en este sistema de detección y adaptación ante los cambios. El barorreflejo, un reflejo del SNS beta, funciona de la siguiente manera: cuando la presión arterial aumenta, la FC disminuye, si la presión arterial (PA) disminuye, la FC aumenta. Dado que este mecanismo oscila aproximadamente de 3 a 9 veces por minuto, es el principal contribuyente de un índice de VFC llamado banda de baja frecuencia del HRV (0.05-0.15Hz). Este reflejo es controlado por el NTS, que establece conexiones

bidireccionales con otras estructuras centrales, como el sistema límbico (Vaschillo *et al.*, 2002).

El control central sobre la función cardíaca ocurre de la siguiente manera. La corteza orbitofrontal y frontal media inhiben el núcleo central de la amígdala (CeA) a través de neuronas GABAérgicas. Este núcleo recibe constantemente información de estructuras bulbares, que a su vez reciben información conducida por el nervio vago proveniente de los barorreceptores aórticos. La activación del CeA (o su desinhibición) aumenta la frecuencia cardíaca y reduce la variabilidad de la frecuencia cardíaca de dos maneras: 1) activando las neuronas excitatorias simpáticas en el área bulbar rostral ventrolateral; 2) disminuyendo la inhibición de las neuronas bulbares caudales ventrolaterales tónicamente activas, lo que resulta en un aumento del tono simpático e inhibición del NTS, que, a su vez, inhibe el núcleo ambiguo (NA) y el núcleo dorsal del nervio vago (ambos tónicamente activos), lo que resulta en una disminución del tono parasimpático (Park y Thayer, 2014).

Como hemos mencionado, la VFC se ve influenciada tanto por el sistema simpático como por el parasimpático. El SNS apunta a los nodos SA y AV, cuyas neuronas motoras liberan norepinefrina y epinefrina, que se unen a los receptores beta-adrenérgicos (B1) en las fibras musculares cardíacas, lo que resulta en una despolarización más rápida en estos nodos, aumentando así la FC y la contractibilidad de las aurículas y ventrículos (Lehrer y Gevirtz, 2014).

El SNP, a través del nervio vago, inerva los nodos SA, AV y a las aurículas. Las neuronas motoras de estas estructuras disparan la liberación de acetilcolina, que se une a los receptores muscarínicos (principalmente M2), lo que resulta en una disminución en la tasa de despolarización espontánea de los nodos SA y AV, ralentizando la FC (Shaffer, McCraty y Zerr, 2014).

Además, la VFC es influenciada por otros ritmos biológicos como la respiración. Cuando una persona inhala, la frecuencia cardíaca aumenta y cuando exhala, disminuye debido a la actividad vagal. Esta variación en la frecuencia cardíaca que acompaña a la respiración se llama arritmia sinusal respiratoria (ASR). La ASR promueve la eficiencia respiratoria asegurando un mayor nivel de sangre en los alvéolos mientras la concentración de oxígeno en los pulmones es alta; en otras

palabras, controla la tasa de intercambio de gases en los alvéolos. La ASR es una de las principales fuentes de VFC y está controlada por el nervio vago y por el núcleo ambiguo en el cerebro (Lehrer y Gevirtz, 2014) Aunque hay evidencia que sugiere que hay una disociación entre ASR y el control vagal sobre la frecuencia cardíaca; es decir, que hay un mecanismo vagal independiente de la ASR actuando como oscilador de la VFC (Yasuma y Hayano, 2004).

Se ha demostrado que la amplitud de la está relacionada con la frecuencia respiratoria, siendo una respiración más lenta asociada con una mayor amplitud de la HRV. Una frecuencia respiratoria cercana a 6 respiraciones por minuto (0,1 Hz) se asocia típicamente con la amplitud de HRV más alta y el intercambio de gases más eficiente (Mather y Thayer, 2018).

También se ha demostrado que el patrón de respiración tiene una propiedad de resonancia. Cuando las personas respiran a una velocidad particular (cerca de 6 rpm), no sólo aumenta la VFC, sino que se estimula el barorreflejo y también afecta al cerebro a través de una vía vagal. Cuando los vasos sanguíneos se estiran, el barorreflejo disminuye la FC y causa oscilaciones a una velocidad de 0.075-0.12 Hz, que es de 4.5 a 6.5 veces por minuto. El ritmo del barorreflejo es un ritmo bien establecido que no se puede cambiar; sin embargo, se ha demostrado que la respiración a una velocidad cercana a 6 rpm (0.1 Hz) mejora la sensibilidad del barorreflejo y, junto con la propiedad de resonancia de la respiración, provoca mayores oscilaciones en la HRV en una banda de frecuencia específica (Vaschillo *et al.*, 2002; Steffen *et al.*, 2017; Sevoz-Couche y Laborde, 2022).

## **El corazón habla: métodos para medir y analizar la VFC**

La VFC se puede medir mediante dos métodos; el primero es a través de electrodos de electrocardiografía, como observamos en la Figura 3 y a partir del análisis de la onda R. Si bien, la onda más adecuada para medir realmente la despolarización en el nodo SA es la P, típicamente se estima la VFC a través de la onda R puesto que su morfología y amplitud suelen ser más estables y fáciles de detectar.

El otro método es mediante fotopletiografía (PPG), que registra las variaciones en el volumen de pulso sanguíneo. Esta medición puede hacerse con electrodos de contacto, colocados en el lóbulo de la oreja o en el dedo índice, o bien de manera remota, como lo hacen algunos softwares de lectura de expresiones faciales. La idea detrás de esto es hacer una estimación de la onda R, que como veíamos anteriormente, refleja la eyección de sangre de los ventrículos y es ese mecanismo que nosotros experimentamos como el pulso.

La investigación muestra que en condiciones de reposo, ambos métodos (ECG y PPG) son muy similares en precisión, pero existen algunas diferencias relacionadas con la posición del cuerpo durante la adquisición o bien, al realizar actividades mentales o físicas, ya que estas tareas provocan una disminución en el tiempo de tránsito del pulso (PTT), y el movimiento puede causar artefactos, por lo que la PPG no es el mejor método de evaluación mientras se realizan tareas físicas (Lu *et al.*, 2009; Schäfer y Vagedes, 2013); sin embargo, suele ser el método más accesible.

La VFC se puede medir mediante métodos de dominio de tiempo y de frecuencia, los Cuadros 1 y 2 muestran un resumen de estos índices. Los métodos de dominio de tiempo incluyen procedimientos estadísticos, como la desviación estándar de los intervalos RR (SDRR). La desviación estándar de los intervalos entre RR y que están normalizados o NN (SDNN) es uno de los índices de dominio de tiempo más relevantes, especialmente para el diagnóstico de cardiopatías. Se ve influenciado por el SNS y el SNP, y dependiendo de las condiciones de grabación, correlaciona bien con índices en el dominio de las frecuencias como la potencia de banda de las frecuencias ultra bajas (ULF), la potencia de las frecuencias muy bajas (VLF), la potencia de la banda de frecuencias bajas (LF) o la potencia total. El índice SDNN es más preciso en las grabaciones de 24 horas, y en estas condiciones, también es el estándar de oro para evaluar la VFC como predictor de riesgo cardíaco (Shaffer y Ginsberg, 2017).

Hay otras métricas de dominio temporal que pueden ser útiles en grabaciones a corto plazo, como la raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de los intervalos RR (RMSSD), que refleja principalmente la influencia vagal sobre la HRV, también se conoce como índice de HRV

vagalmente mediado y correlaciona bien con la potencia de la banda de frecuencias altas (HF). En contraste con SDNN, RMSSD refleja mejor la actividad del SNP que la influencia del SNS (Pham *et al.*, 2021).

Ahora bien, la otra forma típica de valorar la VFC es en el dominio de las frecuencias. Para esto, es necesario someter la señal a un procedimiento matemático llamado transformada de Fourier para poder obtener el espectro de potencia. El espectro de frecuencia de la HRV consta de 3 bandas de frecuencia: alta frecuencia (HF) en el rango de 0.15-0.4 Hz, baja frecuencia (LF) en el rango de 0.04-0.15 Hz y muy baja frecuencia (VLF), en el rango de 0.0033-0.04 Hz (Rajendra Acharya *et al.*, 2006).

Cada una de estas bandas de frecuencia representa diferentes datos fisiológicos. La banda ULF refleja la actividad circadiana y procesos biológicos como la temperatura corporal central, el metabolismo y el sistema renina-angiotensina. Dado que el principal oscilador para esta banda es la actividad circadiana, es necesario registrar la HRV durante más de 24 horas para estimar la banda ULF (Shaffer y Ginsberg, 2017).

La frecuencia de la banda VLF parece ser generada por el sistema nervioso intrínseco del corazón, al menos en tres condiciones: en reposo, durante el ejercicio físico y como respuesta al estrés. El sistema nervioso simpático influye en la amplitud y frecuencia de la banda VLF. Además, el sistema nervioso parasimpático puede ejercer un efecto sobre la potencia VLF, ya que su bloqueo prácticamente la anula. Asimismo, dado que la frecuencia del barorreflejo vascular es de aproximadamente 2 veces por minuto, es el principal contribuyente a la banda VLF (Shaffer y Ginsberg, 2017). Es necesario grabar durante al menos 5 minutos para evaluar esta banda de frecuencia.

En reposo, la banda LF generalmente refleja la actividad del barorreflejo, pero puede haber otros osciladores importantes, como el control del sistema nervioso parasimpático sobre la regulación de la presión arterial, cierta actividad del sistema nervioso simpático generalmente inferior a 0.1 Hz o influencias parasimpáticas de hasta 0.05 Hz. La oscilación de la actividad vagal también se puede observar durante la respiración lenta o profunda en esta banda. La banda LF puede ser significativa si la grabación dura al menos 2 minutos (Shaffer y Ginsberg, 2017).

La banda HF se llama generalmente la banda respiratoria, ya que su principal oscilador es la respiración, por lo que sólo se necesita un

período de registro de 1 minuto para evaluarla. La frecuencia cardíaca aumenta a mitad de la inhalación porque los centros cardiovasculares inhiben la actividad vagal; la exhalación disminuye la frecuencia cardíaca mientras se libera acetilcolina (Russo, Santarelli y O'Rourke, 2017), discutiremos un poco más sobre la influencia de la respiración sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca más adelante. Sin embargo, esta banda está relacionada con períodos de relajación y estrés; la potencia de HF es menor durante el día y los episodios de estrés y otros trastornos psiquiátricos, y una mayor potencia de HF ocurre durante la noche y los períodos de relajación. La banda HF refleja la regulación vagal de la frecuencia cardíaca, pero no el tono vagal, y podría ser un predictor de muchas enfermedades como la enfermedad cardiovascular, el desequilibrio autonómico, la dislipidemia y otros (Jarczok *et al.*, 2019).

Tanto los índices de dominio del tiempo, como los de dominio de frecuencia son útiles para comprender algunos procesos biológicos subyacentes a la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), pero son métodos lineales, lo que significa, en términos generales, que las señales observadas tienen dos propiedades fundamentales: homogeneidad y aditividad. Sin embargo, la información que proporcionan los índices lineales puede ser limitada no sólo porque la contribución de diferentes mecanismos fisiológicos a algunos de estos índices aún no está bien establecida, sino porque el cuerpo humano es un sistema no lineal. En un sistema no lineal, las variables no pueden simplemente sumarse debido a las propiedades intrínsecas del sistema. Por ejemplo, en el cuerpo humano hay muchos mecanismos fisiológicos que ocurren de manera aperiódica.

Las medidas no lineales pueden ser útiles para estudiar el sistema, pero son mucho más complicadas de entender que los índices de tiempo o frecuencia, aunque están relacionados en diferentes condiciones (Shaffer y Ginsberg, 2017).

Uno de los índices no lineales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es la entropía, que en términos generales significa el grado de incertidumbre, caos o aleatoriedad de un sistema, lo que a su vez significa información compleja y es útil para predecir algunos comportamientos. La entropía aproximada (ApEn) es una medida de la complejidad de

*Cuadro 1.* Resumen de algunos índices de VFC en el dominio del tiempo

<i>Parámetro</i>	<i>Unidad</i>	<i>Descripción</i>
SDNN	ms	Desviación estándar de los intervalos NN (RR normalizados)
SDRR	ms	Desviación estándar de los intervalos RR
SDANN	ms	Desviación estándar del promedio de intervalos NN por cada 5 minutos de registro en registros de 24 Hrs
SDNN	ms	Promedio de la desviación estándar de los intervalos NN de segmentos de 5 minutos en registros de 24 Hrs
pNN50	%	Porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren en más de 50 ms
HR Max – HR Min	bpm	Promedio de las diferencias entre los valores más altos y bajos de la frecuencia cardíaca durante cada ciclo respiratorio
RMSSD	ms	Raíz cuadrada media de las diferencias de intervalos RR sucesivos
HRV triangular		Integral de la densidad del histograma del intervalo RR dividida por su altura
TINN	ms	Ancho de la línea base del histograma de intervalo RR

*Fuente:* Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology

*Cuadro 2.* Resumen de algunos índices de VFC en el dominio de las frecuencias

<i>Parámetro</i>	<i>Unidad</i>	<i>Descripción</i>
ULF	ms <sup>2</sup>	Potencia absoluta de la banda de frecuencias ultra bajas ( $\leq 0.003$ Hz)
VLF	ms <sup>2</sup>	Potencia absoluta de la banda de frecuencias muy bajas (0.0033-0.04 Hz)
Pico LF	Hz	Pico de frecuencia de la banda de frecuencias bajas (0.04-0.15 Hz)
LF	ms <sup>2</sup>	Potencia absoluta de la banda de bajas frecuencias (0.04-0.15 Hz)
LF	%	Potencia relativa de la banda de bajas frecuencias (0.04-0.15 Hz)
Pico HF	Hz	Pico de frecuencia de la banda de frecuencias altas (0.15-0.4 Hz)
HF	ms <sup>2</sup>	Potencia absoluta de la banda de frecuencias altas (0.15-0.4 Hz)
HF	%	Potencia relativa de la banda de frecuencias altas (0.15-0.4 Hz)

*Fuente:* Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.

series de tiempo breves; una alta ApEn en la HRV significa una baja predictibilidad de las fluctuaciones en los IBIs (Kudrynski, 2010).

Si bien en los últimos años ha crecido el interés por estudiar la VFC, hasta el momento no hay evidencia concluyente de cuánto más ayudan a comprender la fisiología detrás de esta interesante variable, por lo que no profundizaremos al respecto.

### **La danza del cerebro y el corazón: cómo se entrelazan la VFC y la función cerebral para lograr la autorregulación**

Como mencionamos anteriormente, existe una relación dinámica entre el funcionamiento del cerebro y el corazón. El cerebro necesita que se le suministre sangre con oxígeno y nutrientes, por lo que los cambios en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) afectan la función cerebral, y con esto al rendimiento cognitivo (Leeuwis *et al.*, 2018; Ogoh, 2017). Esta relación es bastante complicada y flexible; por ejemplo, se ha descubierto nueva evidencia de un marcapasos central en el tronco cerebral que afecta las oscilaciones en la banda de frecuencia de 0.1 a 0.15 Hz al analizar el acoplamiento de fase entre los IBIs y las señales BOLD (señales de medición indirecta de la actividad cerebral dependiente del nivel de oxígeno en la sangre) se ha demostrado que las oscilaciones provenientes de este marcapasos central contribuyen a las ondas de Mayer, cuyo origen suele atribuirse al barorreflejo (Perlitz *et al.*, 2004; Pfurtscheller *et al.*, 2018, 2020).

Para ejemplificar la flexibilidad de la dinámica entre el corazón y el cerebro, es importante recordar que ASR es la variación en la frecuencia cardíaca asociada con la inspiración (aumento de la frecuencia cardíaca) y la espiración (disminución de la frecuencia cardíaca), este fenómeno es un claro oscilador o VFC; sin embargo, un estudio reciente ha mostrado un apagado de ASR que ocurre en algunos (pero no todos) individuos sanos en estado de reposo, donde el patrón de acoplamiento entre la frecuencia cardíaca y la respiración era contrario al patrón típico y se sugiere que el presunto marcapasos central actúa como una fuerza impulsora para las oscilaciones lentas de la frecuencia cardíaca (Pfurtscheller *et al.*, 2019).

Estos hallazgos sugieren que el análisis del acoplamiento de fase entre los IBIs y las señales BOLD permite estudiar la dinámica entre el corazón y el cerebro y ha demostrado que este método es válido para evaluar las fuentes de las oscilaciones neuronales en el tronco cerebral.

Por otro lado, la contribución del barorreflejo (el otro oscilador principal de VFC) al flujo sanguíneo cerebral aún se desconoce. El flujo sanguíneo cerebral se regula paradójicamente por el barorreflejo y la autorregulación cerebral (AC), que es un mecanismo homeostático vasomotor que regula las fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral mediante el control de la resistencia vascular cerebral (Silverman y Petersen, 2021). La paradoja es que, durante un aumento agudo de la presión arterial, el barorreflejo inhibe la actividad simpática y aumenta el tono vagal para causar vasodilatación; sin embargo, un aumento agudo de la presión arterial también causa vasoconstricción como un mecanismo de AC para mantener constante el flujo sanguíneo cerebral. Esto podría indicar que el flujo autonómico se diferencia entre los vasos sanguíneos sistémicos y cerebrales (Ogoh y Tarumi, 2019).

Aunque aún se requiere establecer cómo el barorreflejo, como un oscilador principal del VFC, contribuye al FSC, los estudios de BOLD han asociado una disminución del FSC con el deterioro cognitivo (Ogoh, 2017; Ogoh y Tarumi, 2019) y el HRV se ha asociado significativamente con regiones cerebrales como la amígdala, el putamen, la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior (Beissner *et al.*, 2013; Thayer *et al.*, 2012), que participan en el rendimiento emocional y/o cognitivo (Brockett *et al.*, 2020; Preston y Eichenbaum, 2013).

Además, un aumento en la conectividad funcional de la corteza prefrontal medial y la amígdala ha sido asociado con un aumento en la VFC mediada por el vago por RMSSD (Jennings *et al.*, 2016; Sakaki *et al.*, 2016); ambas estructuras forman parte del sistema límbico, pero también participan en el procesamiento cognitivo, como la memoria y la toma de decisiones (Euston, Gruber y McNaughton, 2012; Gangopadhyay *et al.*, 2021).

Los resultados de los estudios meta-analíticos disponibles hasta la fecha (Beissner *et al.*, 2013; Thayer *et al.*, 2012) son interesantes, pero deben interpretarse con precaución. Ambos estudios incluyen estudios no homogéneos con respecto a las métricas utilizadas para analizar el

HRV y reflejan asociaciones de cambios evocados por tareas en la actividad neural con cambios evocados por tareas en el HRV, pero no en estado de reposo, por lo que no se sabe si estas correlaciones reflejan una asociación “pura” entre resultados interesantes o también representan la interacción entre otros procesos fisiológicos. Además, estos meta-análisis incluyen grupos reducidos de participantes y no son representativos para varias poblaciones.

En este sentido, Allen y colaboradores (2015) llevaron a cabo un estudio relativamente grande en el que examinaron la relación entre la actividad en reposo de la VFC mediada por el vago y que se refleja en la banda HF (VFC-HF) y la perfusión cerebral total en reposo, así como el flujo sanguíneo por regiones cerebrales. Encontraron que una mayor VFC-HF en reposo se correlacionaba con un mayor flujo sanguíneo cerebral total. Este estudio proporciona evidencia preliminar de una red de al menos diez regiones cerebrales implicadas en el control de la VFC mediada por el nervio vago, lo que puede respaldar el postulado de la red autónoma central (Benarroch, 1993) y el modelo de integración neurovisceral (Park y Thayer, 2014; Thayer y Lane, 2000, 2009), que comprende regiones de la corteza prefrontal, el sistema límbico y el tronco cerebral involucrados no sólo en la regulación autonómica, sino también en procesos de arriba hacia abajo, lo que explica por qué la VFC mediada por el nervio vago puede indicar la función de la corteza prefrontal.

### **La VFC mediada por el nervio vago: una clave para predecir el desempeño cognitivo y la regulación emocional**

Como hemos dejado entre ver en la sección anterior, uno de los componentes de la VFC más interesante es aquel que da cuenta de la regulación que aporta el nervio vago sobre esta función. La VFC puede reflejar tanto el funcionamiento del sistema simpático como del parasimpático, por lo tanto, diferentes estudios han demostrado que la vmVFC predice el rendimiento cognitivo tanto en el estado de reposo como durante la realización de una tarea cognitiva, especialmente en relación con las

funciones ejecutivas, que están principalmente relacionadas con la corteza prefrontal.

Por ejemplo, durante tareas de rendimiento, los individuos con una mayor vmVFC (RMSSD y SDNN) reportan un tiempo de reacción más bajo ante una tarea de tipo cambio de tarea (Colzato y Steenbergen, 2017). En este sentido, estudios previos han demostrado que la estimulación transcutánea del nervio vago mejora el rendimiento durante la cascada de acciones. Estos autores sugieren que la estimulación del nervio vago aumenta las concentraciones de GABA, y es por eso que los individuos realizan mejor las tareas donde deben inhibir las respuestas incorrectas.

Además, una vmVFC más alta evaluada en el estado basal, la preparación y durante las tareas cognitivas, se ha asociado con un mejor rendimiento en enfermeros y participantes no relacionados con la atención médica (Chalmers *et al.*, 2022).

Así mismo, la vmVFC parece predecir el rendimiento cognitivo longitudinalmente. Los datos del estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* han demostrado que una vmVFC basal más alta predijo un mejor rendimiento cognitivo cinco años después en tareas relacionadas con la memoria verbal (*Rey Auditory-Verbal Learning Test*), pruebas de velocidad (prueba de sustitución de símbolos digitales) y pruebas de interferencia (Stroop). Aunque la muestra de este estudio fue de 2118 personas, debe destacarse que no se realizaron evaluaciones continuas de la HRV durante los cinco años ni evaluaciones de rendimiento cognitivo basal o de seguimiento (Zeki Al Hazzouri *et al.*, 2018). Sin embargo, este estudio demuestra una fuerte asociación entre la vmVFC y el rendimiento cognitivo de manera prospectiva.

En este sentido, los datos del estudio *Midlife in the United States* demostraron que una vmVFC más alta inmediatamente antes de las tareas cognitivas, que incluían memoria de trabajo, fluidez verbal, razonamiento inductivo, velocidad de procesamiento y tiempo de reacción, predijo un mejor rendimiento, y que un tono vagal más alto durante las tareas (reactividad del sistema nervioso parasimpático) también se asoció con una menor disminución en el rendimiento cognitivo. La actividad del sistema nervioso simpático basal o durante el rendimiento no predijo los puntajes de rendimiento cognitivo. Este estudio destaca un

posible efecto protector del tono vagal sobre el rendimiento cognitivo (Knight *et al.*, 2020).

Otro estudio a gran escala, el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, proporciona datos en el mismo sentido. Evaluaron la vmVFC entre 2000 y 2022 (Examen 1), así como de 2010 a 2012 (Examen 2). También evaluaron el rendimiento cognitivo global, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo en el Examen 2. Encontraron que una mayor vmVFC tanto en el Examen 1 como en el Examen 2 predecía mejores resultados en las tareas cognitivas (Schaich *et al.*, 2020).

Uno de los procesos cognitivos más elevados es la toma de decisiones, y también hay evidencia de que la vmVFC en reposo, la reactividad y la recuperación después de la *Iowa Gambling Task* es mayor en aquellos que toman decisiones mejores (Forte, Morelli y Casagrande, 2021).

Los estudios mencionados anteriormente respaldan la idea de que la vmVFC predice el funcionamiento cognitivo en poblaciones jóvenes y de mediana edad. Sin embargo, un estudio transversal que incluyó a individuos saludables de 20 a 70 años mostró que la vmVFC fásica (medida durante una tarea) se asoció con el rendimiento de la memoria verbal y episódica independientemente de la edad y el sexo (Hilgarter *et al.*, 2021).

Lo que podemos interpretar de todos estos estudios es que el tono vagal puede actuar como modulador del rendimiento cognitivo independientemente de la edad, el sexo y el tono simpático.

Por otra parte, la vmVFC suele ser un buen predictor de la regulación emocional. En su artículo Mather y Thayer (2018) analizan cómo la VFC, particularmente la mediada por el nervio vago, influye en las redes cerebrales implicadas en la regulación emocional. Señalan que inducir oscilaciones de alta amplitud, mejora el bienestar emocional. A esta conclusión llegaron a partir de analizar estudios sobre *biofeedback* de la VFC (VFCb).

El VFCb es una herramienta clínica donde las personas aprenden a regular la VFC, la manera en que lo hacen es a través de la respiración rítmica a una frecuencia aproximada de 6 rpm, rango que se personaliza por individuo, pero siempre muy cercano a este valor. En un metaanálisis reciente se vio que, en general, practicar VFCb reduce el estrés y la ansiedad con un tamaño del efecto considerable (Goessl *et al.*, 2017). También se encontró que las personas redujeron la percepción de hostilidad,

síntomas de depresión y estrés postraumático. Estos mismos resultados se observan en distintos estudios donde se incluyen poblaciones con características diferentes como deportistas o pacientes con alguna condición clínica particular como ansiedad (Mather y Thayer, 2018).

El mecanismo que sugieren estos autores, que podría estar detrás de esta mejora en el estado de ánimo, es que la respiración resonante incrementa la amplitud en las oscilaciones de la frecuencia cardiaca. Si bien ahora hay evidencia de intervenciones dirigidas a mejorar la VFC y que resultan en mejoría de síntomas como los descritos anteriormente, hace algunos años ya se había descrito que respirar a la frecuencia de 6 rpm induce este incremento en la amplitud de las oscilaciones de la VFC. La manera en que se exploró esto previamente fue a partir de prácticas de meditación o rezar el Ave María, prácticas que naturalmente inducen esta frecuencia respiratoria baja. Los efectos observados trascienden al hecho de que las personas que meditan o rezan podrían prestar más atención a sus estados corporales internos, por lo que, en conjunto, estos estudios y los de VFCb sugieren que practicar una respiración lenta de aproximadamente 6 rpm mejora la VFC y esto incrementa distintos indicadores de bienestar físico y emocional.

Aunque hay cierta cantidad de evidencia que respalda la idea de que el VFCb mejora el bienestar y el estado de ánimo (Lehrer *et al.*, 2020; Goessl, Curtiss y Hofmann, 2017; Pizzoli *et al.*, 2021), se sabe poco sobre la utilidad de esta herramienta para mejorar el rendimiento cognitivo; sin embargo, los pocos estudios que hay al respecto, a pesar de las observaciones que podríamos hacer sobre el rigor metodológico o diseños de tipo cuasiexperimento, sugieren que entrenar la vmVFC mediante *bio-feedback* tendría un efecto positivo sobre el estado cognitivo. Esto se ha visto en poblaciones particulares como pacientes con lesiones cerebrales crónicas (Kim *et al.*, 2013), operadores (Sutarto *et al.*, 2013), universitarios con síndrome de *burnout* (May *et al.*, 2019), personas mayores sanas (Jester *et al.*, 2019), niños con alteraciones emocionales (Kenien, 2015) y adultos jóvenes sanos (de Brui *et al.*, 2016).

Lo que podemos resumir de este apartado es que, en general, una mayor VFC mediada por el nervio vago, en reposo o como resultado de entrenamiento por respiración rítmica, favorece mejoras en el estado de ánimo y en el funcionamiento cognitivo, en diferentes poblaciones.

## El ejercicio físico: otro contribuyente importante para el bienestar

En el apartado anterior nos centramos en explicar cómo la respiración rítmica ocasionada por distintos motivos tiene un efecto sobre la VFC y el bienestar cognitivo y emocional. Ahora toca el turno de revisar qué pasa cuando se mejora la VFC a través del ejercicio físico.

Por ejemplo, Oliveira Matos y colaboradores (2020) encontraron que la vmVFC en personas mayores está positivamente relacionada con el rendimiento cognitivo en al menos cinco dominios: memoria de trabajo, control inhibitorio, atención selectiva, razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva. También encontraron que estos dominios cognitivos están relacionados con la aptitud cardiorrespiratoria y el equilibrio dinámico evaluado mediante la caminata de seis minutos y el test TUG (Timed Up And Go); sin embargo, no encontraron que la HRV medie la relación entre la cognición y la aptitud física.

Por otra parte, los datos de un ensayo clínico realizado en personas mayores sanas encontraron una relación entre estas tres variables, cuando los participantes practicaron *exergames* de baile durante seis meses, mejoraron los índices de banda HF, SDNN y RMSSD, así como las funciones ejecutivas, lo que sugiere que el entrenamiento con *exergames* ejerce un efecto sobre el SNA parasimpático y el equilibrio autonómico global; sin embargo, los autores no encontraron efecto sobre la HRV cuando los participantes practicaron caminata en cinta o caminata en cinta con entrenamiento de memoria verbal simultánea. Es importante decir que el *exergame* requiere no sólo coordinación motora y aptitud física, sino que también implica aspectos cognitivos como atención y funciones ejecutivas, por lo que solo este grupo mostró mejoría de la HRV y las funciones cognitivas (Eggenberger *et al.*, 2020).

Ante este tipo de estudios, probablemente el lector se haya preguntado ¿qué pasaría si se desentrenara la VFC? En este sentido, se ha encontrado que empeora el rendimiento cognitivo de participantes que se sometieron a un entrenamiento y luego desentrenamiento de la VFC mediada por el nervio vago (Hansen *et al.*, 2004). Desde la perspectiva del modelo de integración neurovisceral, los autores proponen que estos resultados pueden explicarse por la intervención de la red autonómica

central (CAN) (Benarroch, 1993), que subyace al comportamiento dirigido a objetivos y la adaptabilidad, específicamente sugieren una asociación entre la VFC y la actividad cortical prefrontal, como la función ejecutiva. Otra cosa importante acerca de este estudio es que demuestra que la VFC y la cognición no sólo son entrenables, sino que las mejoras pueden perderse si se produce un período de desentrenamiento.

Aunqu está bien establecido que el ejercicio mejora las funciones cognitivas, cerebrales y cardiorrespiratorias, no hay consenso sobre cuál es la mejor manera de obtener esas mejoras. Como explicamos anteriormente, hay estudios que demuestran que diferentes tipos de ejercicio, con diferencias en duración, intensidad o frecuencia, muestran que la actividad física (principalmente aeróbica) puede mejorar la cognición y la VFC, mediante el aumento de la actividad parasimpática, pero no hay evidencia concluyente de que la VFC actúe como mediador entre la aptitud física y el rendimiento cognitivo.

Sin embargo, podemos decir que una baja *vmVFC* refleja dificultades en el SNA para mantener el equilibrio o hacer frente a desafíos cotidianos como demandas cognitivas o emocionales, por eso puede ser tentador pensar que mejorar la *vmVFC* y, por lo tanto, la reactividad vagal, conduciría a mejoras en otros dominios como el rendimiento cognitivo, incluso en el deterioro cognitivo que ocurre en el envejecimiento saludable.

## Conclusiones

En resumen, la relación que existe entre el cerebro y el corazón no sólo es compleja, dinámica y flexible, sino fascinante. Históricamente ha habido un cambio de paradigmas en la comprensión de esta relación (o no relación); sin embargo, resulta irónico que hace más de un siglo tuvimos una pista que dejamos pasar, el papel del nervio vago en la conexión bidireccional entre estos dos órganos.

El estudio de la VFC comenzó explicando que este es un marcador que puede predecir todas las causas de muerte y, por un tiempo, se intentó asociar esta función con enfermedades particulares; sin embargo, las evidencias actuales sugieren que una adecuada VFC podría

funcionar más bien como un marcador general de bienestar, más que un marcador específico, un concepto similar al índice de masa corporal, que se asocia con la presencia de distintas comorbilidades, pero el poder de predecir padecimientos específicos es reducido.

Es por esto mismo que se ha visto que mejorar la VFC en general tiende a mejorar la calidad de vida de las personas, más allá de los padecimientos de salud física como el asma (padecimiento cuyo abordaje originó la comprensión y desarrollo de VFCb).

Si bien, la razón por la que mejorar la VFC aún es incierta, la hipótesis que mayor fuerza ha cobrado es aquella que sugiere que la respiración rítmica de baja frecuencia hace resonar a toda la red central autonómica que está detrás de la coordinación de al menos estas tres funciones: VFC, regulación emocional-cognitiva y la regulación de distintos mecanismos relacionados con el mantenimiento de la salud general, y que este efecto de resonancia podría provocar cambios funcionales que se traduzcan en una mejor sensibilidad de los mecanismos de regulación homeostática como el barorreflejo, en un restablecimiento de la capacidad del organismo de discriminar estímulos amenazantes (con cambios en la funcionalidad amigdalina) y en un mejor control sobre la respuesta corporal ante situaciones realmente amenazantes o demandantes.

## Referencias

- Beissner, F., Meissner, K., Bär, K. J., & Napadow, V. (2013). The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10503-10511. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>
- Benarroch, E. E. (1993). The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), 988-1001. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62272-1)
- Brockett, A. T., Tennyson, S. S., deBettencourt, C. A., & Roesch, M. R. (2020). Anterior cingulate cortex is necessary for adaptation

- of action plans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(11), 6196-6204. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919303117>
- Chalmers, T., Eaves, S., Lees, T., Lin, C. T., Newton, P. J., Clifton-Bligh, R., McLachlan, C. S., Gustin, S. M., & Lal, S. (2022). The relationship between neurocognitive performance and HRV parameters in nurses and non-healthcare participants, *Brain and Behavior*, 12(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.2481>
- Colzato, L. S., & Steenbergen, L. (2017). High vagally mediated resting-state heart rate variability is associated with superior action cascading. *Neuropsychologia*, 106, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.030>
- Darwin, C., & Prodger, P. (1998). *The expression of the emotions in man and animals*. Oxford University Press.
- Eggenberger, P., Annaheim, S., Kündig, K. A., Rossi, R. M., Münzer, T., & de Bruin, E. D. (2020). Heart Rate Variability Mainly Relates to Cognitive Executive Functions and Improves Through Exergame Training in Older Adults: A Secondary Analysis of a 6-Month Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00197>
- Euston, D. R., Gruber, A. J., & McNaughton, B. L. (2012). The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron*, 76(6), 1057-1070. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>
- Forte, G., Favieri, F., & Casagrande, M. (2019). Heart Rate Variability and Cognitive Function: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00710>
- Forte, G., Morelli, M., & Casagrande, M. (2021). Heart Rate Variability and Decision-Making: Autonomic Responses in Making Decisions. *Brain Sciences*, 11(2), 243. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020243>
- Gangopadhyay, P., Chawla, M., Dal Monte, O., & Chang, S. W. C. (2021). Prefrontal-amygdala circuits in social decision-making. *Nature Neuroscience*, 24(1), 5-18. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00738-9>
- Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(15), 2578-2586. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>

- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., Sollers III, J. J., Stenvik, K., & Thayer, J. F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. *European Journal of Applied Physiology*, 93(3), 263-272. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1208-0>
- Hilgarter, K., Schmid-Zalaudek, K., Csanády-Leitner, R., Mörtl, M., Rössler, A., & Lackner, H. K. (2021). Phasic heart rate variability and the association with cognitive performance: A cross-sectional study in a healthy population setting. *PLOS ONE*, 16(3), e0246968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246968>
- Holzman, J. B., & Bridgett, D. J. (2017). Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 233-255. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.12.032>
- Hon, E. H. (1963). Fetal Heart Rate Monitoring. *Biomedical sciences instrumentation*, 287-291.
- Hon, E. H., & Lee, S. T. (1963). Electronic evaluations of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *American Journal of obstetrics and gynecology*, 87, 814-826.
- Jarczok, M. N., Koenig, J., Wittling, A., Fischer, J., & Thayer, J. F. (2019). First Evaluation of an Index of Low Vagally-Mediated Heart Rate Variability as a Marker of Health Risks in Human Adults: Proof of Concept. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1940. <https://doi.org/10.3390/jcm8111940>
- Jennings, J. R., Sheu, L. K., Kaun, D., Manuck, S. B., & Gianaros, P. J. (2016). Resting state connectivity of the medial prefrontal cortex covaries with individual differences in high-frequency heart rate variability. *Psychophysiology*, 53(4), 444-454. <https://doi.org/10.1111/psyp.12586>
- Jester, D. J., Rozek, E. K., & McKelley, R. A. (2019). Heart rate variability biofeedback: implications for cognitive and psychiatric effects in older adults. *Aging & Mental Health*, 23(5), 574-580. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1432031>
- Kenien, N. (2015). The Impact of Cardiac Coherence on Executive Functioning in Children with Emotional Disturbances. *Global*

- Advances in Health and Medicine*, 4(2), 25-29. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.060>
- Kim, S., Zemon, V., Cavallo, M. M., Rath, J. F., McCraty, R., & Foley, F. W. (2013). Heart rate variability biofeedback, executive functioning and chronic brain injury. *Brain Injury*, 27(2), 209-222. <https://doi.org/10.3109/02699052.2012.729292>
- Knight, E. L., Giuliano, R. J., Shank, S. W., Clarke, M. M., & Almeida, D. M. (2020). Parasympathetic and sympathetic nervous systems interactively predict change in cognitive functioning in midlife adults. *Psychophysiology*, 57(10). <https://doi.org/10.1111/psyp.13622>
- Kudrynski, K. (2010). *Analysis of Heart Rate Variability signal in clinical applications*. LAP LAMBERT.
- Lacey, B. C., & Lacey, J. I. (1974). Studies of heart rate and other bodily processes in sensorimotor behavior. En *Cardiovascular psychophysiology: Current issues in response mechanisms, biofeedback and methodology* (pp. 538-564). AldineTransaction.
- Leeuwis, A. E., Smith, L. A., Melbourne, A., Hughes, A. D., Richards, M., Prins, N. D., Sokolska, M., Atkinson, D., Tillin, T., Jäger, H. R., Chaturvedi, N., van der Flier, W. M., & Barkhof, F. (2018). Cerebral Blood Flow and Cognitive Functioning in a Community-Based, Multi-Ethnic Cohort: The SABRE Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00279>
- Lehrer, P., Kaur, K., Sharma, A., Shah, K., Huseby, R., Bhavsar, J., Sgobba, P., & Zhang, Y. (2020). Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(3), 109-129. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09466-z>
- Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>
- Lehrer, P. M. (2007). Biofeedback Training to Increase Heart Rate Variability. En P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk & W. E. Sime (Eds.), *Principles and Practice of Stress Management*. The Guilford Press.
- Lu, G., Yang, F., Taylor, J. A., & Stein, J. F. (2009). A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability

- in healthy subjects. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 33(8), 634-641. <https://doi.org/10.3109/03091900903150998>
- Mather, M., & Thayer, J. F. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.017>
- May, R. W., Seibert, G. S., Sanchez-Gonzalez, M. A., & Fincham, F. D. (2019). Self-regulatory biofeedback training: an intervention to reduce school burnout and improve cardiac functioning in college students. *Stress*, 22(1), 1-8. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1501021>
- Ogoh, S. (2017). Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *The Journal of Physiological Sciences*, 67(3), 345-351. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0525-0>
- Ogoh, S., & Tarumi, T. (2019). Cerebral blood flow regulation and cognitive function: a role of arterial baroreflex function. *The Journal of Physiological Sciences*, 69(6), 813-823. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00704-6>
- Park, G., & Thayer, J. F. (2014). From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00278>
- Perlitz, V., Lambertiz, M., Cutuk, B., Grebe, R., Vandenhouten, R., Flatten, G., Petzold, E. R., Schmid-Schönbein, H., & Langhorst, P. (2004). Cardiovascular rhythms in the 0.15-Hz band: common origin of identical phenomena in man and dog in the reticular formation of the brain stem? *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*, 448(6), 579-591. <https://doi.org/10.1007/s00424-004-1291-4>
- Pfurtscheller, G., Schwerdtfeger, A., Seither-Preisler, A., Brunner, C., Aigner, C. S., Calisto, J., Gens, J., & Andrade, A. (2018). Synchronization of intrinsic 0.1-Hz blood-oxygen-level-dependent oscillations in amygdala and prefrontal cortex in subjects with increased state anxiety. *European Journal of Neuroscience*, 47(5), 417-426. <https://doi.org/10.1111/ejn.13845>
- Pfurtscheller, G., Ressler, B., Schwerdtfeger, A., Klimesch, W., Andrade, A., Schwarz, G., & Thayer, J. (2019). "Switch-Off" of Respiratory Sinus Arrhythmia May Be Associated With the Activation of an

- Oscillatory Source (Pacemaker) in the Brain Stem. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00939>
- Pfurtscheller, G., Schwerdtfeger, A., Rassler, B., Andrade, A., Schwarz, G., & Klimesch, W. (2020). Verification of a Central Pacemaker in Brain Stem by Phase-Coupling Analysis Between HR Interval- and BOLD-Oscillations in the 0.10–0.15 Hz Frequency Band. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00922>
- Pham, T., Lau, Z. J., Chen, S. H. A., & Makowski, D. (2021). Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors*, 21(12), 3998. <https://doi.org/10.3390/s21123998>
- Pizzoli, S. F. M., Marzorati, C., Gatti, D., Monzani, D., Mazzocco, K., & Pravettoni, G. (2021). A meta-analysis on heart rate variability biofeedback and depressive symptoms. *Scientific Reports*, 11(1), 6650. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86149-7>
- Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. *Current Biology*, 23(17), R764-R773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>
- Rajendra Acharya, U., Joseph, K. P., Kannathal, N., Min Lim, C., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44(12), 1031-1051. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>
- Reynard, A., Gervirtz, R., Berlow, R., Brown, M., Boutelle, K. (2011). Heart Rate Variability as a Marker of Self-Regulation. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(3), 209-215. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9162-1>
- Russo, M. A., Santarelli, D. M., & O'Rourke, D. (2017). The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe*, 13(4), 298-309. <https://doi.org/10.1183/20734735.009817>
- Sakaki, M., Yoo, H. J., Nga, L., Lee, T.-H., Thayer, J. F., & Mather, M. (2016). Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *NeuroImage*, 139, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.076>
- Schäfer, A., & Vagedes, J. (2013). How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? *International Journal of Cardiology*, 166(1), 15-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.119>

- Schaich, C. L., Malaver, D., Chen, H., Shaltout, H. A., Zeki Al Hazzouri, A., Herrington, D., & Hughes, T. M. (2020). Association of Heart Rate Variability with Cognitive Performance: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, 9(7). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013827>
- Sevoz-Couche, C., & Laborde, S. (2022). Heart rate variability and slow-paced breathing: when coherence meets resonance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 135, 104576. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104576>
- Shaffer, F., & Venner, J. (2013). Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. *Biofeedback*, 41(1), 13-25. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.1.05>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- Stander, R. W., & Barden, T. P. (1964). Fetal heart rate patterns in normal and abnormal labor. *The Nebraska State Medical Journal*, 49, 259-264.
- Steffen, P. R., Austin, T., DeBarros, A., & Brown, T. (2017). The Impact of Resonance Frequency Breathing on Measures of Heart Rate Variability, Blood Pressure, and Mood. *Frontiers in Public Health*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00222>
- Sutarto, A. P., Wahab, M. N. A., & Zin, N. M. (2013). Effect of biofeedback training on operator's cognitive performance. *Work*, 44(2), 231-243. <https://doi.org/10.3233/WOR-121499>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201-216. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>

- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers III, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747-756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Trueba, A. C. (2009). La teoría aristotélica de las emociones. *Signos filosóficos*, 11(22), 147-170.
- Vaschillo, E., Lehrer, P., Rishé, N., & Konstantinov, M. (2002). Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(1), 1-27. <https://doi.org/10.1023/A:1014587304314>
- Wellcome Library. Claude Bernard Performing an experiment. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Claude\\_Bernard\\_performing\\_an\\_experiment\\_Wellcome\\_M0017010.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Claude_Bernard_performing_an_experiment_Wellcome_M0017010.jpg)
- Wikimedia Commons. Diagram of the human heart (cropped). [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram\\_of\\_the\\_human\\_heart\\_\(cropped\)\\_es.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_(cropped)_es.svg)
- Wikimedia Commons. Representación esquemática de un electrocardiograma normal. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinus\\_RhythmLabels-es.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinus_RhythmLabels-es.svg)
- Yasuma, F., & Hayano, J. (2004). Respiratory Sinus Arrhythmia. *Chest*, 125(2), 683-690. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.683>
- Zahn, D., Adams, J., Krohn, J., Wenzel, M., Mann, C. G., Gomille, L. K., Jacobi-Scherbenig, V., & Kubiak, T. (2016). Heart rate variability and self-control-A meta-analysis. *Biological Psychology*, 115, 9-26. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2015.12.007>
- Zeki Al Hazzouri, A., Elfassy, T., Carnethon, M. R., Lloyd-Jones, D. M., & Yaffe, K. (2018). Heart Rate Variability and Cognitive Function In Middle-Age Adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *American Journal of Hypertension*, 31(1), 27-34. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx125>
- Zhu, J., Ji, L., & Liu, C. (2019). Heart rate variability monitoring for emotion and disorders of emotion. *Physiological Measurement*, 40(6), 064004. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ab1887>