

Capítulo

21

## Bases Fisiológicas de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Eduardo R. Migliaro  
Paola Contreras

### INTRODUCCIÓN

Las ciencias de la vida han experimentado en el último siglo un avance sustancial, a partir del desarrollo de técnicas analíticas que ampliaron el conocimiento de mecanismos celulares y moleculares. Ejemplo de ello son los avances en el conocimiento de la actividad eléctrica celular y los canales iónicos, la expresión de proteínas mensajeras, el papel del óxido nítrico, la descripción del genoma humano y otros que han impactado fuertemente en el campo de la fisiología y de la medicina.

Algunos autores sostienen que estos avances han alejado a los fisiólogos del estudio de la función de los órganos en forma integrada,<sup>(1)</sup> que es un campo tradicional de la fisiología.<sup>(2)</sup> Sin embargo, este campo no debe ser abandonado, porque la comprensión de las funciones del ser humano necesita integrar la actividad de cada órgano en un sistema único y coordinado.<sup>(3)</sup> Este sistema integrado es un sistema complejo, que como tal, da lugar a la aparición de un orden emergente diferente a la suma de las partes.<sup>(4)</sup> Se pueden considerar a los órganos como osciladores biológicos que funcionan en forma acoplada y cuyo desacople genera trastornos de la función del todo, sin que necesariamente estén afectadas las partes.<sup>(5,6)</sup>

El estudio del ritmo cardíaco ha interesado a los investigadores desde hace varios siglos,<sup>(7)</sup> en el siglo XVIII Stephen Hales (cita en referencia 8) hizo la primera descripción de los cambios cíclicos de la actividad cardíaca y la presión arterial.

Las modificaciones en estos ciclos vienen siendo estudiadas como indicadores de la regulación cardíaca (ver luego), se ha postulado además que su estudio es una forma de analizar el acople entre órganos y por lo tanto puede considerarse como un índice del nivel de ese acople.<sup>(9, 10, 11)</sup>

---

## LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA.

Los intervalos entre los latidos de un corazón normal, muestran entre sí leves diferencias de duración que se traducen en cambios del ritmo cardíaco. Estos cambios en el ritmo siguen ciertos patrones de repetición, por lo que las prolongaciones y acortamientos de los intervalos se repiten de manera cíclica. Uno de los ejemplos más conocidos es la arritmia sinusal respiratoria. Esta modifica los intervalos siguiendo el patrón de la respiración, lo que impone una frecuencia de variación relativamente alta si la comparamos con otras influencias (ver más abajo).

Los métodos informáticos han facilitado la medición y almacenamiento de los intervalos entre latidos, por lo que resulta sencillo estudiar su variación. Este tipo de análisis es el que se conoce como Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) y se ha convertido en una herramienta muy útil para la investigación y el diagnóstico clínico.

(12,13,14,15,16)

Su utilidad deriva de la sencillez de su registro y de las correlaciones fisiológicas y patológicas que se han encontrado. En este último terreno, la VFC ha demostrado ser un buen predictor de morbilidad,<sup>(17)</sup> en particular en pacientes que han sufrido infarto de miocardio,<sup>(18,19)</sup> pero también en la diabetes,<sup>(20,21)</sup> la insuficiencia cardíaca,<sup>(22)</sup> la enfermedad de Chagas<sup>(23)</sup> y la enfermedad coronaria.<sup>(24)</sup> Recientemente nuestro grupo ha demostrado que la VFC tiene capacidad predictiva, en pacientes críticos que pueden evolucionar a la disfunción orgánica múltiple.<sup>(11)</sup>

### FORMAS DE MEDIR LA VFC

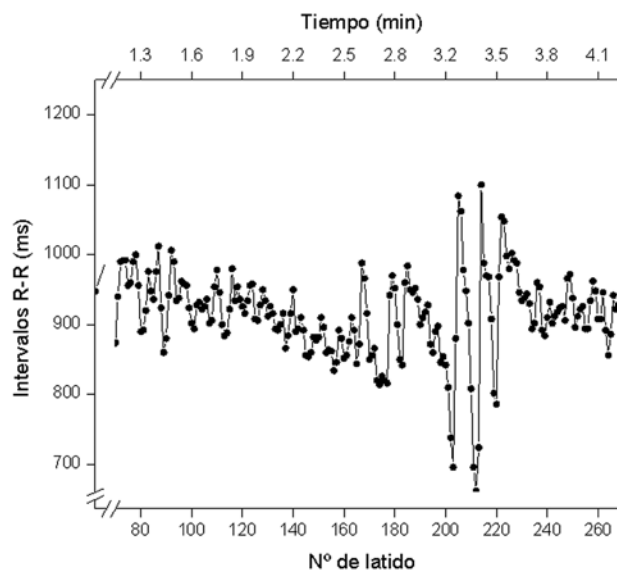
La VFC puede ser calculada a partir de cualquier señal que identifique una fase dada del ciclo cardíaco, por ejemplo: ruidos, imágenes ecocardiográficas, doppler y otras formas de registro de la actividad cardíaca. Sin embargo, el electrocardiograma (ECG) es la herramienta más utilizada en virtud de su difusión y por proveer registros con referencias muy exactas en el tiempo como lo son las ondas del complejo ventricular QRS. Por esta razón es muy frecuente que se identifiquen los intervalos entre latidos como intervalos R-R, o también como intervalos N-N (por normal-normal), lo que señala que para calcular la VFC se usan ondas R “normales” entendiendo como tales sólo aquellas de origen sinusal.

Disponiendo en un gráfico la duración de los intervalos N-N en función del tiempo se obtiene el tacograma que es la base del análisis de la VFC (Figura 1).

Según la duración del período de estudio los métodos de registro pueden ser de pocos minutos (5 a 10) o de varias horas. Muchos de los análisis de la VFC se basan en el ECG de 24h (Holter),<sup>(16)</sup> que es el método más adecuado para el análisis de VFC en función de ritmos circadianos, o para la comparación de la VFC entre la noche y el día. Sin embargo, cabe consignar que para el diagnóstico de VFC disminuida en estados patológicos el Holter no parece tener ventajas frente a métodos de menor duración.<sup>(25, 26, 27)</sup>

En nuestros estudios utilizamos un dispositivo que consta de un electrocardiógrafo convencional, que se conecta a un conversor analógico digital (A/D) y permite almacenar el ECG en el disco duro de una computadora (esquema en Figura 2). Posteriormente analizamos el registro con un software especialmente diseñado, que detecta las ondas R, permite su validación visual, mide los intervalos entre ellas y finalmente calcula los índices de VFC (por detalles ver Apéndice en referencia 25).

Índices de VFC. Para la evaluación numérica de la VFC se han ensayado una larga serie de índices que se agrupan según la forma de análisis de la VFC (por revisiones ver citas 8 y 15), a la fecha ninguno de ellos satisface todas las necesidades. Aludiremos brevemente a algunos índices útiles para los fines de este capítulo.



*Figura 1: Tacograma formado por la disposición de los intervalos R-R en función del número de intervalo o su equivalencia en minutos.*

## 1) Índices Estadísticos

a. SDNN: Es un índice muy usado y de simple definición (el desvío estándar de todos los intervalos N-N en la muestra).

b. rMSSD: Muy similar al anterior en cuanto a la fórmula para calcularlo, pero sustituye la resta de cada intervalo de la media, por la resta de dos intervalos adyacentes. Eso hace que sea un índice muy útil para evaluar cambios rápidos de la VFC.

## 2) Índices en el Ámbito de la Frecuencia (Análisis Espectral)

Para realizar el estudio espectral, el perfil del tacograma se trata como una señal compuesta por múltiples ondas de diferentes frecuencias. Se aplican luego métodos como la transformada rápida de Fourier (FFT), modelado autoregresivo (ARMA) o métodos híbridos que generan un espectro de potencias donde se dispone la potencia (varianza) de cada onda en función de su frecuencia (Figura 3). El espectro se divide en bandas

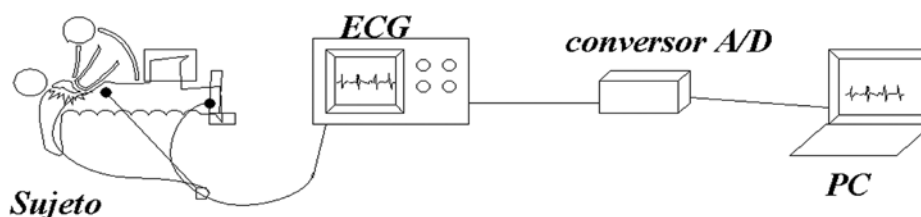
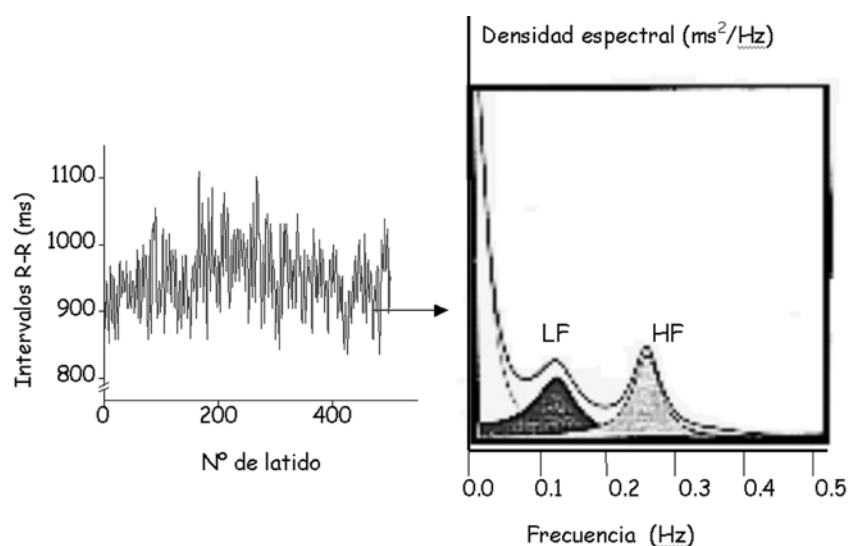


Figura 2 : Esquema para registro de la VFC usado por los autores.

Tabla I. Nombre y unidades de índices espectrales.

Índices en el ámbito de la frecuencia (análisis espectral)	
Nombre y unidades	Definición
ULF (ms <sup>2</sup> )	potencia en el rango de frecuencias ultra bajas ( $\leq 0.003$ Hz)
VLF (ms <sup>2</sup> )	potencia en el rango de frecuencias muy bajas (0.003-0.04 Hz)
LF (ms <sup>2</sup> )	potencia en el rango de frecuencias bajas (0.04-0.15 Hz)
HF (ms <sup>2</sup> )	potencia en el rango de frecuencias altas (0.15-0.4 Hz)



*Figura 3: El análisis del tacograma como una señal compleja permite derivar de él un espectro de frecuencias. En la parte derecha de la figura se observa un espectro típico de la VFC donde se destacan dos bandas. La de baja frecuencia (Low Frequency, LF) que abarca el espectro de 0.04-0.15 Hz y las de alta frecuencia (High Frequency, HF) que abarca el espectro de 0.15-0.40 Hz. Esta última banda es la que se relaciona con los movimientos respiratorios.*

de frecuencia (ver también Tabla I) y sobre esta base se estima la densidad espectral de cada banda. Existen numerosos estudios que correlacionan las bandas del espectro con fenómenos fisiológicos.<sup>(15)</sup>

### FACTORES FISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LA VFC

Las células del nódulo sinusal se influyen mutuamente de modo que generan un ritmo único pero necesariamente variable.<sup>(28)</sup> Esta interacción entre células marcapaso, es responsable de una primera forma de variabilidad, muy pequeña si se la compara con los grandes cambios que se introducen por la vía de la regulación extracardíaca.

El principal regulador extracardíaco es el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). El balance entre la rama simpática y la parasimpática incrementa la variabilidad propia del nódulo sinusal. Vistos por separado, el parasimpático tiene el conocido efecto de incremento de la duración de los intervalos, mientras que el simpático los disminuye. Debido a que el parasimpático tiene una latencia de respuesta menor que la del simpático<sup>(29)</sup> su influencia es dominante en las

modificaciones rápidas de la VFC como las inducidas por la respiración.

Esta dependencia de la VFC con el SNA, ha llevado a que varios autores consideren que el análisis de la VFC es una buena medida de la función autónoma. Es así que los cambios en la postura,<sup>(30)</sup> los fenómenos vasomotores ligados al control baroreflejo de la presión arterial,<sup>(31)</sup> o la reacción de alarma<sup>(32)</sup> tienen un correlato muy claro en la VFC. También se ha establecido claramente que la VFC disminuye con la edad<sup>(17,33)</sup>. Se supone que el envejecimiento del SNA y de las estructuras cardíacas pueden estar en la base de este comportamiento.<sup>(34)</sup> La figura 4 ilustra la relación entre los valores de VFC, la edad y la frecuencia cardíaca.

Además de los neurotransmisores autónomos más estudiados, acetilcolina y noradrenalina, existen otras sustancias que pueden actuar sobre efectores propios o sobre las terminaciones presinápticas. Entre dichas sustancias destacamos las purinas y el óxido nítrico que juegan un papel relevante en la modulación autonómica.<sup>(35,36)</sup>

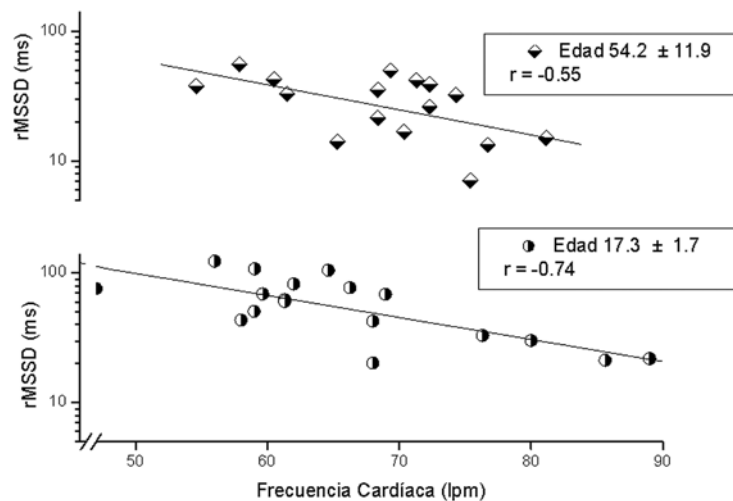
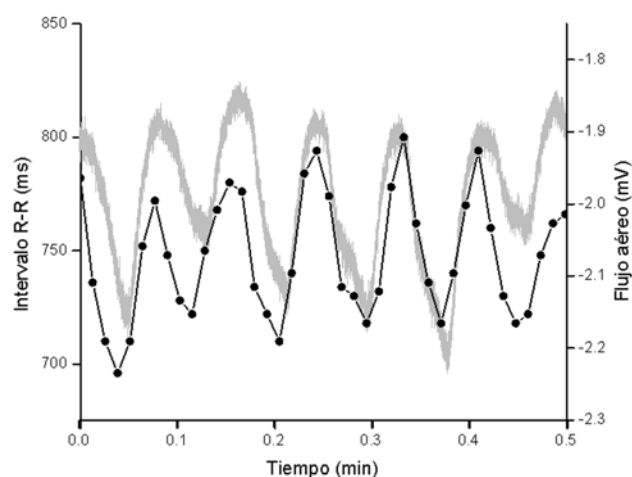


Figura 4: Efecto sobre la VFC (medida por el rMSSD) del incremento de la frecuencia cardíaca en dos grupos de individuos de edades diferentes. Se puede apreciar la disminución de la VFC al aumentar la frecuencia cardíaca y además se verifica que los valores de rMSSD son mayores en el grupo más joven.<sup>(49)</sup>

También cabe consignar las relaciones entre SNA y procesos inflamatorios<sup>(37)</sup> que seguramente habrán de abrir interesantes vías de estudio en el futuro inmediato.

Otros autores han puesto en duda ese papel de “evaluador autonómico” que se le atribuye a la VFC.<sup>(38)</sup> Es claro que otras influencias pueden modificar la función del nódulo sinusal, entre ellas: la temperatura actuando en forma directa sobre las células del nódulo, factores endócrinos y metabólicos y fenómenos mecánicos.<sup>(39)</sup>



*Figura 5: Registro simultáneo de respiración e intervalos R-R en un individuo normal respirando en forma rítmica (metrónomo). En color gris se observa el registro del flujo aéreo y en negro se observan las modificaciones de los intervalos R-R. Se puede apreciar la estrecha correlación entre respiración y VFC (Migliaro y col. no publicado).*

Uno de los mecanismos de modificación de la VFC más evidentes y más intensamente estudiados son los cambios ligados al ciclo respiratorio. Como ya se mencionó la respiración impone al ritmo cardíaco un ritmo propio (arritmia sinusal respiratoria) que tiene un ciclo relativamente rápido (0.2 Hz aprox.), por lo tanto se dispone en la zona HF del espectro de frecuencias (ver Tabla I y Figura 3).

Esta correlación se hace más evidente cuando la respiración se hace rítmica, como se observa en la Figura 5. También se expresa claramente durante la vocalización de algunos textos religiosos,<sup>(40)</sup> o en rutinas de relajación y meditación,<sup>(41, 42)</sup> situaciones en las que se controla voluntaria o involuntariamente la respiración.

---

En principio se ha sostenido que la influencia de la respiración está mediada por el parasimpático que se estimula en la espiración y se inhibe durante la inspiración. Al respecto hay estudios que demuestran la inhibición que ejercen las neuronas inspiratorias sobre las vagales,<sup>(43)</sup> el efecto de los baroreceptores en este terreno también ha sido profusamente estudiado.<sup>(44)</sup> Sin embargo, en los últimos tiempos han cobrado nuevo impulso los mecanismos relacionados con los gases respiratorios<sup>(45, 46)</sup> y con factores mecánicos, sean estos a partir de receptores pulmonares<sup>(47)</sup> o aquellos que responden al flujo de sangre en la aurícula derecha disparando el reflejo de Bainbridge.<sup>(48,49)</sup>

## **CONCLUSIONES**

Las modificaciones del ritmo cardíaco han interesado a los investigadores desde hace siglos. En los últimos tiempos se ha puesto especial atención al significado de la VFC como expresión de mecanismos reguladores que actúan sobre el corazón y el organismo en general. Las bases fisiológicas de la VFC aún no han sido esclarecidas en todos sus detalles, sin embargo se sigue trabajando intensamente en este terreno para ensanchar los horizontes del conocimiento y afianzar el uso de esta herramienta en el terreno médico.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunter P, Robbins P, Nobee D. - The IUPS human physiome project. *Pflugers Arch* – *Eur J Physiol* 2002; 445:1-9
2. Houssay B. - Evolución e integración del organismo. En: Houssay B, Lewis JT, Oriol O, Braun Menendez E, Hug E, Foglia VG, editors. *Fisiologia Humana* Buenos Aires: El Ateneo; 1945.
3. Physiome Project. Physiome Definition. En <http://www.physiome.org/2002>.
4. Pincus SM. - Greater signal regularity may indicate increased system isolation. *Math Biosci* 1994; 122:161-181
5. Glass LM, MC. - Dynamical disease. In: *From Clock to Chaos. The Rhythms of Life*. New Jersey: Princeton University Press; 1988
6. Godin P, Buchman T. - Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine* 1996; 24 (7):1107-1118.
7. Harvey W. - Estudio anatómico del movimiento del corazón y de la sangre en los animales. Buenos Aires: Emecé Editores; 1628
8. Risk M, Brill V, Broadbridge C, Cohen A. - Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3(1):63-76
9. Goldstein B, Buchman TG. - Heart rate variability in intensive care. *J Intensive Care Med* 1998; 13:252-265
10. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, et al. - Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Critical Care Medicine* 2001; 29(7):1483-1484
11. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bentancourt S, Migliaro ER. - Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *Journal of Critical Care* 2003; 18(3): 156-163
12. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. - Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504):220-2.
13. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. - Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59(2):178-93.

- 
14. Malik M, Camm AJ. - Editor. Heart rate variability. Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc.; 1995.
  15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5):1043-65.
  16. Malik M. - Heart rate variability. In: Zipes DJ, J., Editor. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999; p. 753-762.
  17. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The framingham heart study. *Circulation* 1996; 94(11):2850-5.
  18. Bigger JT Jr., Flwiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. - Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. The CAPS and ESVEM Investigators. *Am J Cardiol* 1992; 69(8):718-23.
  19. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. - Heart rate variability assessment Early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation* 1996; 93(7):1388-95
  20. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, et al. - Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23 (2):143-53.
  21. Migliaro ER. - Contreras P. Short - Term analysis of heart rate variability in diabetic patients. *LA Arch. Cardiovasc. Sci.* 2001; 2(1):31-36.
  22. Guzzetti S, Magatelli R, Borroni E, Mezzetti S. - Heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2001; 90 (1-2):102-5.
  23. Ribeiro A, Lombardi F, Sousa M, Lins Barros M, Porta A, Costa Val Barros V, et al. - Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (4):41 4-8
  24. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr., Moss AJ. - Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4):256-62.
  25. Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M. - Heart rate variability: Short-term studies are as useful as holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2003; 8 (4):313-320.

26. Lucreziotti S, Gavazzi A, Scelsi L, Inserra C, Klersy C, Campana C, et al. – Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. *Am Heart J* 2000; 139(6):1088-95.
27. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. - Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4):565-70
28. Michaels DC, Matyas EP, Jalife J. - Experimental and mathematical observations on pacemaker interactions as a mechanism of synchronization in sinoatrial node. En: Zipes DJ, J., editor. *Cardiac Electrophysiology from Cell to Beside*. Primera ed. Philadelphia: W.A. Saunders; 1990.p. 182-191.
29. Hainsworth R. - The control and physiological importance of heart rate. In: Malik MC, AJ, editor. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc.; 1995. p.3-19
30. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. - Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability to Assess the Changes in Sympathovagal Balance during Grade Orthostatic Tilt. *Circulation* 1994; 90(4):1826-31
31. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. - Human response to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol* 1999; 517(Pt 2):617-28.
32. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. - Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(1):45-54
33. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. - Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1997; 35(1):35-42.
34. Gavazzi I, Canavan RE, Cowen T. - Influence of age and anti-nerve growth factor treatment on the sympathetic and sensory innervation of the rat iris. *Neuroscience* 1996; 73(4):1069-79
35. Belardinelli LS,Y; Shryock JC. - Cholinergic and purinergic control of cardiac electrical activity. In: Zipes DJ, J., editor. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to beside*. Third ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2000. p. 294-300.
36. Paton JF, Kasparov S, Paterson DJ. - Nitric oxide and autonomic control of heart rate: A question of specificity. *Trends Neurosci* 2002; 25(12):626-31
37. Libert C. - Inflammation: A nervous connection. *Nature* 2003; 421(6921):328-9.

- 
38. Malpas SC. - Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(1):H6-20.
39. Stauss H. - Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R927-R931
40. Bernardi L, Sleight P, Bandinelli G, Cencetti S, Fattorini L, Wdowczyk-Szulc J, et al. - Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. *BMJ* 2001; 323(7327):1446-9.
41. Peng CK, Mietus JE, Liu Y, Khalsa G, Douglas PS, Benson H, et al. - Exaggerated heart rate oscillations during two meditation techniques. *Int J Cardiol* 1999; 70(2):101-7
42. Singh RB, Pella D, Otsuka K, Halberg F, Cornelissen G. - New insights into circadian aspects of health and disease. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:1416-25.
43. Eckberg DL. - The human respiratory gate. *J Physiol* 2003; 548(Pt 2):339-52.
44. Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, et al. - Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997; 95(7):1813-21
45. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. - Respiratory sinus arrhythmia. a phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 1996; 94(4):842-7
46. Sasano N, Vesely AE, Hayano J, Sasano H, Somogyi R, Preiss D, et al. - Direct effect of Pa(CO<sub>2</sub>) on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(3):H973-6.
47. Taha BH, Simon PM, Dempsey JA, Skatrud JB, Iber C. - Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. *J Appl Physiol* 1995; 78(2):638-45.
48. Barbieri R, Triedman JK, Saul JP. - Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: A systems analysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(5):R1210-20.
49. Migliaro ER, Contreras P, Bech S, Etxagibel A, Castro M, Ricca R, et al. - Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34(4):493-500