

VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO Y EJERCICIO FÍSICO

¹Cerda-Kohler, H., ²Henríquez-Olguín, C. (hugorck@gmail.com)

¹Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Andrés Bello, Chile; ²Laboratorio de Ciencias del Ejercicio, Clínica MEDS, Santiago, Chile

Recibido: Julio, 2014; Aceptado: Noviembre, 2014.

RESUMEN

El sistema cardiovascular está controlado principalmente por la regulación del sistema nervioso autónomo (SNA) a través de la actividad de las ramas simpática y parasimpática, siendo la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) una técnica no invasiva que permite evaluar este mecanismo de control. Esta revisión examina los diferentes métodos para evaluar la VRC, los mecanismos que subyacen en su control, y cuáles son las respuestas y adaptaciones que sufre ante distintos estímulos de ejercicio físico. Durante el inicio de un ejercicio dinámico el aumento de la frecuencia cardiaca es debido a una retirada de la actividad parasimpática, y conforme aumenta la duración y/o intensidad del ejercicio, el aumento de la FC se debe a una retirada gradual de la actividad vagal en conjunto con aumento en la actividad simpática. Una vez terminad el ejercicio, el descenso inmediato de la FC es producto de una reactivación parasimpática, con una retirada paulatina de la actividad simpática. Estas variaciones en el control autonómico del corazón pueden ser evaluadas a través de la VRC, aunque el método a utilizar estará determinado por el momento en el que se evalúen los datos. En este sentido, la VRC puede ser utilizada para evaluar las distintas respuestas y adaptaciones que sufre el organismo a nivel autonómico. Además, estudios de la VRC han demostrado una relevancia clínica de este parámetro, y lo han relacionado con diversas patologías asociadas a un desequilibrio simpático-vagal. El ejercicio produce modificaciones agudas y crónicas en el sistema nervioso autónomo, por lo tanto, la valoración de la VRC es muy útil para obtener información acerca de la carga interna a la que está siendo sometido un individuo, lo que permite ajustar las cargas de entrenamiento ya sea con el objetivo de aumentar el rendimiento deportivo o para prescribir un entrenamiento asociado a la mejora de la salud. **PALABRAS CLAVES:** variabilidad del ritmo cardiaco; sistema nervioso autónomo; control del entrenamiento; modulación autonómica.

ABSTRACT

The cardiovascular system is mainly controlled by the autonomic nervous system (ANS) through the activity of the sympathetic and parasympathetic branches. Heart rate variability (HRV) is a noninvasive tool to evaluate this control mechanism. This review examines the different methods for evaluating the HRV, the mechanisms that underlying its control, and the responses and adaptations to different type of exercise. During the onset of a dynamic exercise, increased in heart rate is due a withdrawal of parasympathetic activity. As exercise increased in duration and / or intensity, an increment in HR is due to a gradual withdrawal of vagal activity and a concomitant increase in sympathetic activity. Immediately after exercise, the decrease in heart rate is due to a parasympathetic reactivation, with a gradual withdrawal of sympathetic activity. These variations in autonomic control of the heart can be evaluated through the HRV, although the method used will be determined by the conditions under which data are taken. In this regard, the HRV can be used to evaluate the different responses and

adaptations that occur in the autonomic system. In addition, studies on HRV have shown clinical relevance, and have been linked to various diseases associated with a sympathetic-vagal imbalance. Exercise produces acute and chronic changes in the autonomic nervous system, therefore, the assessment of the HRV is very useful to obtain information about the internal load of the subjects, which would allow adjust training loads either in order to enhance sports training or for prescribing health-related exercise. **KEY WORDS:** hert rate variability; autonomic nervous sistem; training assessment; autonomic modulation.

INTRODUCCIÓN

Hace siglos que la monitorización de los latidos del corazón ha sido de interés del ser humano, y es indudable que empíricamente los primeros seres humanos pudieron darse cuenta de los aumentos de la frecuencia cardiaca (FC) en condiciones de estrés como la actividad física o el acto sexual; sin embargo, las primeras descripciones del ritmo cardiaco por medio del pulso se remontan al científico griego Herophilos (335-280 a.C.) (Billman 2011). Este fenómeno recién se pudo cuantificar de manera más precisa hace aproximadamente 200 años cuando Rene Laennec creó el primer estetoscopio e hizo posible escuchar claramente latido a latido la FC, y cuando durante el siglo 20 Willen Eindhoven desarrolló el primer Electrocardiograma (ECG), permitiendo tener registros gráficos de la actividad eléctrica del corazón. El registro electrocardiográfico está compuesto por tres secciones: la onda P, el complejo QRS y la onda T, los cuales corresponden a un ciclo cardiaco.

La cantidad de latidos en un minuto se denomina FC, y como ya se mencionó, es un parámetro utilizado desde la antigüedad. Además, el golpe periódico del corazón fue utilizado para definir la velocidad de música. El uso del latido del corazón para definir los tiempos musicales podría suponer la periodicidad que el latido del corazón es muy constante, sin embargo, el ritmo del corazón no es constante y la pérdida de variabilidad de ritmo del cardiaco (VRC) está asociada a enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de mortalidad (Thayer et al. 2009; Camm & Malik 1996), y a una disminución de la condición física (Esco & Williford 2013; Hedelin et al. 2001; Smolander et al. 2008).

Existen diversos métodos para la evaluación de la VRC que varían según sus ventajas, dificultades e información que entregan cada uno de ellos (Tarvainen & Niskanen 2009; Camm & Malik 1996). Además, la literatura indica que la VRC está influenciada por diversos factores como edad, sexo, nivel de entrenamiento y factores ambientales (Rajendra Acharya et al. 2006; Karim et al. 2011), por lo que es absolutamente necesario tomarlos en cuenta a la hora de su evaluación.

VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO

Se ha sugerido que la VRC es el resultado de las interacciones del sistema cardiovascular y el sistema nervioso autónomo (SNA), pero hoy en día se sabe que también está controlada por otros factores como el ritmo circadiano, estímulos humorales, transducción de señales, entre otros (Stauss 2007; Stauss 2003; Camm & Malik 1996; A. Aubert et al. 2003), por lo que esta regulación no está exclusivamente limitada al SNA.

La VRC se define como la variación de la distancia de los intervalos R-R o de la FC instantánea de un registro electrocardiográfico y es usado como una técnica no invasiva en la evaluación de autonómica del corazón (Camm & Malik 1996). *Hon y Lee* en 1965 (Hon & Lee 1963) observaron por primera vez la relevancia clínica de la VRC cuando observaron que el estrés fetal era acompañado de cambios en la variación latido a latido del corazón del feto, incluso antes de ver cambios en la FC. A partir de ese momento numerosos estudios han utilizado el VRC para detectar alteraciones en el sistema nervioso

autónomo. En este sentido, muchos estudios han relacionado la disminución de la VRC con diversas patologías cardiovasculares, neurales y metabólicas, (Thayer et al. 2009; Rajendra Acharya et al. 2006; Kleiger et al. 1987; Kristal-Boneh et al. 1995; Camm & Malik 1996), y un desbalance autonómico marcado por una influencia vagal reducida es considerado un marcador independiente de mortalidad por todas las causas (Thayer et al. 2009).

MÉTODOS DE ANALISIS DE LA VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO.

Los métodos de estudio de la VRC se basan en el análisis de los intervalos normal-a-normal o NN (intervalos de los complejos QRS en un registro electrocardiográfico) (Camm & Malik 1996), y estos análisis pueden ser a través de diversos métodos (Tarvainen et al. 2014) que varían según su complejidad y la información que nos entregan. Estos métodos se dividen en tres grandes grupos: dominio del tiempo; dominio de la frecuencia; y dinámica no lineal (A. Aubert et al. 2003; Camm & Malik 1996).

Dentro de los periodos de medición encontramos los de larga duración (long-term) que consisten en 24 horas de registro electrocardiográfico y los de corta duración (short-term) que corresponden mediciones de intervalos cortos de ≈ 5 minuto, los cuales entregan información y en base al método seleccionado (Camm & Malik 1996; A. Aubert et al. 2003).

Métodos en dominio del tiempo

Los métodos temporales son quizás los más simples y utilizados, realizando cálculos estadísticos que permiten la cuantificación de la varianza de la serie R-R. Para registros de 24 h de duración los índices más importantes son SDNN, índice SDNN, y rMSSD. Para mediciones de corta duración algunos de los indicadores más importantes son SDNN, rMSSD, y pNN50.

Con los métodos de dominio del tiempo no se puede obtener información sobre el origen fisiológico de la VRC, y no permiten identificar la dominancia autonómica (Shaffer et al. 2014). Los indicadores temporales más utilizados se resumen en la tabla 1. Algunas interpretaciones de índices del dominio del tiempo plantean que un pNN50 $< 3\%$ y un rMSSD < 25 ms se relacionan con una actividad vagal alterada, y un SDNN < 100 ms es considerado un indicador de actividad simpática anormal (Xhyheri et al. 2012).

Tabla 1. Variables estadísticas de los métodos del dominio del tiempo de la variabilidad del ritmo cardiaco.		
Variable	Unidades	Descripción
SDNN	ms	DS de los intervalos normal a normal en los latidos cardiacos
Índice SDNN	ms	Medida de las DS de todos los intervalos R-R en todos los segmentos de 5 minutos durante el registro
rMSSD	ms	Raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias N-N
pNN50	%	Porcentaje de la diferencia entre intervalos adyacentes RR que son mayores de 50 ms
SDANN	ms	DS de los promedios de los intervalos N-N todos latidos cardiacos de 5 minutos de registro
SDSD	ms	DS de las diferencias entre latidos adyacentes R-R normales
DS: desviación standard		

Además, la serie de intervalos R-R pueden convertirse a un modelo geométrico. Existen dos medidas geométricas que se calculan a partir del histograma de intervalo R-R: el índice triangular de la VRC que se obtiene como la integral del histograma (es decir, el número total de intervalos RR) dividido por la altura del histograma (que depende del ancho del bin que se haya seleccionado, generalmente 1/128); y el índice TINN que es el ancho de la línea de base del histograma R-R evaluado a través de una interpolación triangular (Camm & Malik 1996; Shaffer et al. 2014).

Métodos dominio de la frecuencia

La VRC es un fenómeno ondulatorio que puede ser analizado en función de la frecuencia (Camm & Malik 1996), es decir, cómo se distribuye la potencia (la varianza y amplitud de un determinado ritmo) en función de la frecuencia (el período de tiempo de un determinado ritmo). Las principales ventajas del análisis espectral en comparación con los métodos temporales es que permite descomponer las variaciones del ritmo cardiaco en componentes oscilatorios, y entrega información acerca de la amplitud y frecuencia de estos componentes (Shaffer et al. 2014).

El análisis espectral descompone cualquier señal constante y estacionaria dependiente del tiempo en sus componentes sinusoidales, permitiendo analizar la potencia de cada componente en función de su frecuencia, siendo los métodos más utilizados la Transformada Rápida de Fourier (FFT), el modelamiento autoregresivo (AR), y la descomposición wavelet (A. Aubert et al. 2003).

El informe de la *Task Force* (Camm & Malik 1996) divide las oscilaciones del ritmo cardíaco en cuatro bandas de frecuencia principales. Estas bandas incluyen la HF (alta frecuencia), LF (baja frecuencia), VLF (muy baja frecuencia), y bandas ULF (ultra baja frecuencia), y el análisis debe hacerse en segmentos de 5 minutos, aunque otros períodos de grabación también pueden utilizarse pero deben declararse ya que la longitud de la grabación tiene grandes influencias en el resultado de los análisis (Shaffer et al. 2014). Los valores de cada banda se presentan en la tabla 2, y su representación gráfica en la figura 1.

Tabla 2. Variables estadísticas de los métodos del dominio de la frecuencia de la variabilidad del ritmo cardiaco			
Variable	Unidad	Descripción	Rango de frecuencia
HF	ms ²	Potencia en el rango de alta frecuencia	0,15 a 0.4 Hz
HF normalizado	nu	Potencia de la alta frecuencia en unidades normalizadas (HF/(total power-VLF)×100)	-
LF	ms ²	Potencia en el rango de baja frecuencia	0,04 a 0,15 Hz
HF normalizado	nu	Potencia de la alta frecuencia en unidades normalizadas (HF/(potencia total-VLF)×100)	-
VLF	ms ²	Potencia en el rango de muy baja frecuencia	0,04- 0,003 Hz
LF/HF	-	Análisis del ratio LF[ms ²]/HF[ms ²]	-

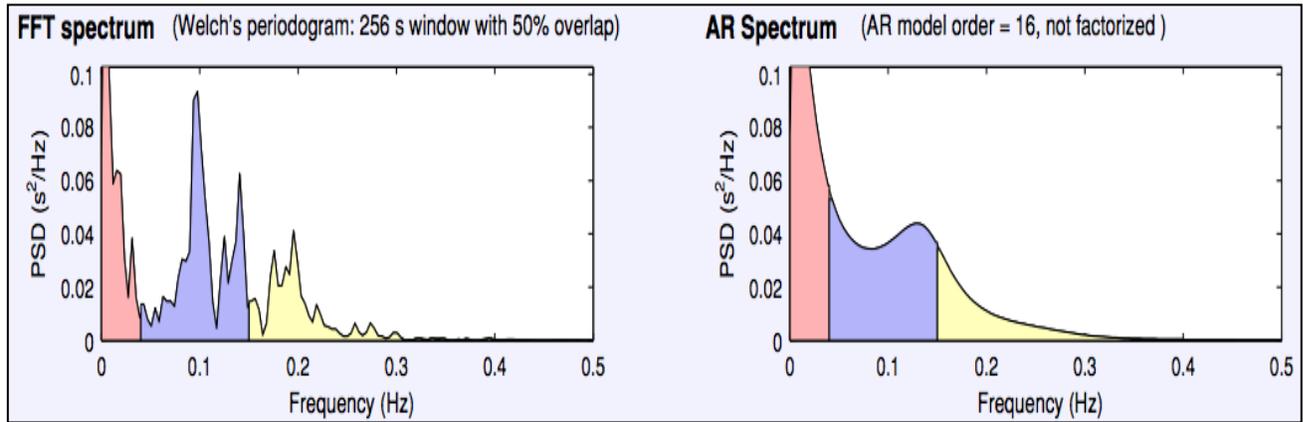


Figura 1. Métodos del dominio de la frecuencia. (a) FFT: transformada rápida de Fourier; y (b) AR: modelamiento autoregresivo.

La medición de los componentes VLF, LF y HF se hace usualmente en valores absolutos (milisegundos) pero los componentes LF y HF pueden también medirse en unidades normalizadas las cuales representan el valor relativo de cada componente en relación a la potencia total menos el componente VLF (Shaffer et al. 2014; A. Aubert et al. 2003; Camm & Malik 1996).

Los componentes espectrales LF y HF en unidades normalizadas se relacionan más con el comportamiento controlado y balanceado de las dos ramas del SNA. Sin embargo, las unidades normalizadas deben ser siempre relacionadas con las absolutas a la hora de hacer interpretaciones (Camm & Malik 1996). Una de las dificultades de los parámetros espectrales es que solo describen la señal de tipo estacionario, es decir, indican el comportamiento de la señal espectral independiente de las variaciones temporales de la misma (A. Aubert et al. 2003; Mainardi 2009), por lo que para realizar análisis durante señales no estacionarias se deben ocupar otros tipos de análisis. Por último, y en términos generales, se ha planteado que el componente HF es un indicador de actividad vagal (Camm & Malik 1996; A. Aubert et al. 2003), y que un ratio LF/HF <1 se relaciona a un balance autonómico con predominancia de actividad vagal, y un ratio LF/HF >2 es un indicador de predominancia simpática (Nunan et al. 2010).

Métodos no lineales

El sistema de control del corazón es complejo por lo que la VRC no puede ser completamente descrita por los métodos lineales (Tarvainen et al. 2014). En este sentido, los fenómenos no lineales están ciertamente involucrados en el origen de la VRC y están determinados por interacciones de regulación a nivel hemodinámicos, electrofisiológicos, humorales y sistema nervioso, tanto central como autónomo (Camm & Malik 1996). Los métodos no lineales descritos incluyen: gráfico de Poincaré, la dimensión fractal y el análisis de entropía. Dentro de ellos, uno de los más utilizado es el gráfico de Poincaré, el cual es una representación gráfica de la correlación entre intervalos RR consecutivos, donde el ancho y el largo de la elipse son determinados por la desviación estándar de los puntos perpendiculares en relación a los ejes (Figura 2), en el cual SD1 puede ser considerado una medida de variabilidad a corto plazo, y SD2 una medida de variabilidad a largo plazo (Tarvainen et al. 2014). La dinámica no lineal podría permitir obtener información valiosa acerca de la interpretación fisiológica de la VRC, lo que se puede complementar con los otros tipos de análisis ya descritos.

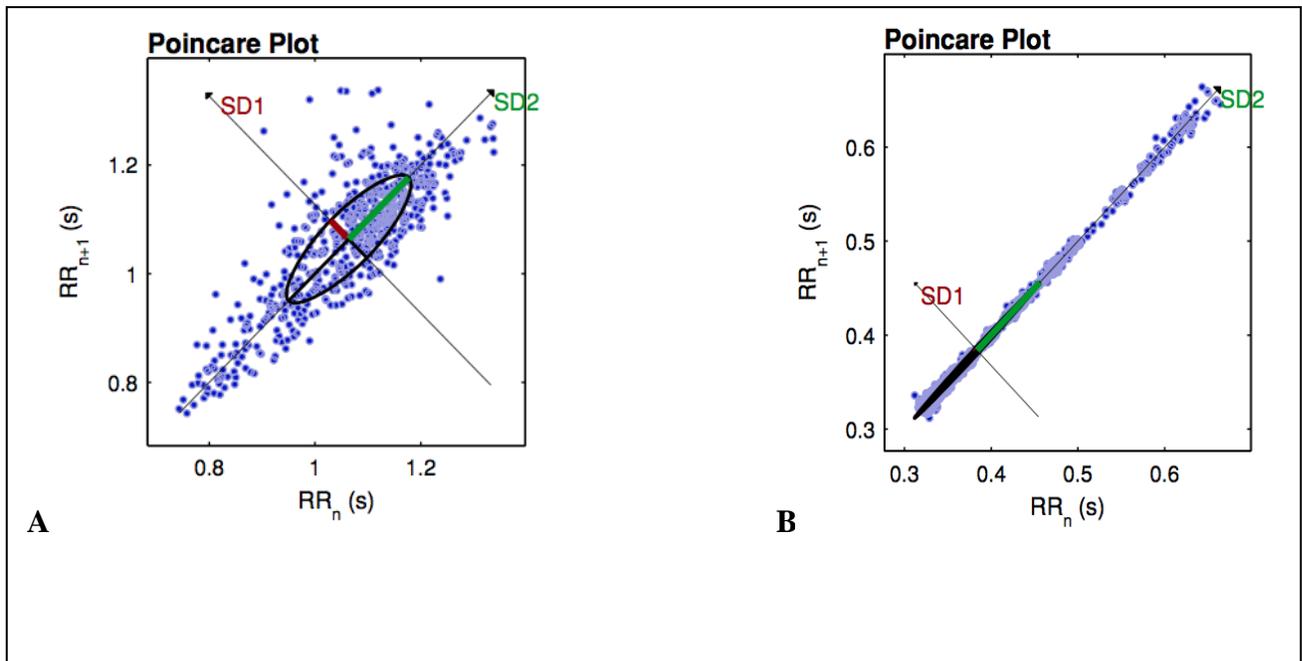


Figura 2. Análisis no lineal a través del gráfico de Poincaré. (a) SD1 y SD2 en reposo; y (b) SD1 y SD2 durante ejercicio incremental.

Análisis Wavelet

El desarrollo de este método fue motivada originalmente por la necesidad de superar los inconvenientes del análisis de Fourier tradicional (por ejemplo, FFT), proporcionando al mismo tiempo información sobre el tiempo y la frecuencia de la señal. El análisis Wavelet (WT) indica qué frecuencias ocurren en un momento determinado con una buena resolución, por lo que este análisis de tiempo-frecuencia es adecuado para el estudio de señales no estacionarias (A. Aubert et al. 2003).

MECANISMOS QUE INFLUYEN EN LA VARIABILIDAD DE RITMO CARDIACO

La VRC es modulada por diferentes mecanismos del SNA y otros sistemas relacionados con las exigencias impuestas al sistema cardiovascular (Camm & Malik 1996; Stauss 2007), por lo que en muchas ocasiones resulta difícil aislar cuál es el origen de la modulación de la VRC. A continuación se mencionan brevemente los principales factores que influyen en la VRC.

Inervación del SNA

El corazón es inervado por las dos ramas del SNA, y en condiciones de reposo el tono vagal prevalece y las variaciones de la VRC son principalmente dependientes de la modulación de esta rama, sin embargo, siempre existe una interacción simpático-vagal (Katona et al. 1982).

La estimulación del nervio parasimpático que inerva el nodo sinoauricular a través de su neurotransmisor acetilcolina (ACh) disminuye la velocidad de despolarización diastólica de la fase 4 (pre potencial) y reduce el potencial de membrana al final de la fase de repolarización. Cuando la ACh se une al receptor muscarínico de tipo 2 (M2), por un lado inhibe la vía adenil ciclasa a través de una proteína G inhibitoria (GI), y por otro lado aumenta la permeabilidad de canales de potasio dependientes de ACh lo que genera una hiperpolarización durante la fase de repolarización en las

células autorritmicas. Esto en conjunto genera que aumente el tiempo necesario para alcanzar el potencial de acción (PA) (Stauss 2007).

Contrariamente, la estimulación del nervio simpático a través de la noradrenalina (NA) acelera la velocidad de despolarización diastólica de la fase 4 e incrementa la amplitud de los PA. La NE se une al receptor adrenérgico β_1 incrementando la actividad de la vía adenilato ciclasa a través de una proteína G estimulante (GS) lo cual aumenta la formación de AMP cíclico (cAMP), incrementando las corrientes del canal I_f y del canal de calcio I_{Ca} . En conjunto, esto produce que el tiempo necesario para alcanzar el PA sea menor (Stauss 2007).

En general, el efecto del SNA sobre la actividad cardiaca se puede resumir de la siguiente manera: la estimulación simpática acelera la despolarización del nodo SA, produciendo taquicardia y disminuyendo la VRC; la estimulación parasimpática disminuye el ritmo de descarga del nodo SA, produciendo bradicardia y aumentando la VRC (A. E. Aubert et al. 2003).

Esta diferenciación en los mecanismos por los cuales actúa el SNA también genera que los tiempos de acción por parte de cada una de las ramas autonómicas sean muy diferentes, lo que en parte explica la VRC. Una de las diferencias más importante de la modulación simpática y parasimpática en la función del nodo SA es que los efectos simpáticos dependen de la formación del segundo mensajero cAMP, mientras que los efectos parasimpáticos no requieren de este mecanismo ya que los receptores M2 pueden cambiar directamente el canal de potasio I_K dependientes de acetilcolina (K_{ACh}). La influencia simpática depende de la formación de cAMP por la adenilato ciclasa y de su degradación por la fosfodiesterasa, por lo que la adenilato ciclasa y la fosfodiesterasa imponen considerables retrasos en el inicio y la terminación de las acciones simpáticas en el nodo sinusal. Como resultado final, las fluctuaciones en la FC mediadas por el SNS son lentas, mientras que la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediada por el SNP puede ocurrir a un ritmo mucho más rápido (Stauss 2007).

Sistema vasomotor: barorreflejo

El circuito de retroalimentación barorreflejo es el responsable del control neurocardiovascular. Los barorreceptores carotídeo y aórtico sensan la presión arterial través de estiramientos y, vía descarga aferente transmitida al sistema nervioso central se oponen a los cambios en la presión arterial. Un aumento en la presión resulta en la activación del reflejo parasimpático con una concomitante inhibición simpática y la posterior disminución de la frecuencia cardíaca; mientras que una disminución de la presión reduce la descarga de los barorreceptores y provoca un aumento de la salida simpática (Pang 2001; Montano et al. 1996). Además, el aumento de las fuerzas de cizalla (shear stress) producto de la presión arterial aumentada, estimula la producción endógena de óxido nítrico, lo cual debido a su potente acción vasodilatadora contrarresta el aumento inicial de la presión arterial (Nafz et al. 1996).

Periodicidad en la VRC

Ciclo circadiano: la periodicidad día-noche representa una parte importante de la variabilidad del ritmo cardíaco la cual está relacionada con las fluctuaciones periódicas en el ritmo cardiaco. Se ha visto que la mayor VRC en sujetos sanos se encuentra en la madrugada antes de despertar, lo que refleja el alto tono vagal en ese momento (Bilan et al. 2005; Huikuri et al. 1990; Massin 2000). Esta periodicidad circadiana de la VRC en humanos estaría relacionada con una mayor actividad física y mental durante el día en comparación con la noche (Stauss 2007), pero además estaría alterada en algunas condiciones como patologías coronarias (Huikuri et al. 1994).

Arritmia sinusal respiratoria: Otra periodicidad evidente en la frecuencia cardíaca es la arritmia sinusal respiratoria (RSA) que se caracteriza por una taquicardia durante la inspiración y una bradicardia durante la espiración (Stauss 2007). Una de las primeras teorías de propuso en 1914 en relación a la mecánica ventilatoria y se basa en la consideración de que las fluctuaciones ventilatorias en la presión intratorácica causa fluctuaciones en el retorno venoso al corazón, llenado cardíaco y el volumen sistólico (Patterson 1914), lo cual activaría el reflejo de Bainbridge que sensa el aumento del retorno venoso a través de receptores de estiramiento auriculares, incrementando la FC momentáneamente durante la inspiración (Hakumäki 1972; Stauss 2003; Buchheit 2010). Otra teoría propuesta es que la RSA es una función de reposo intrínseca del sistema cardiopulmonar.

La RSA mejoraría la eficiencia del intercambio gaseoso respiratorio mediante el ajuste de la ventilación alveolar y la perfusión capilar durante todo el ciclo de la respiración, lo cual sería útil para el ahorro de energía a nivel cardiaco y respiratorio en reposo de animales y humanos (Hayano & Yasuma 2003). En resumen, si bien el fenómeno de la RSA aún no está completamente entendido, la evidencia actual sugiere que el oscilador respiratorio central modula la actividad de los nervios simpático y parasimpático a nivel cardiaco. Además, las señales aferentes de la periferia, tales como los receptores de estiramiento en los pulmones, receptores cardiopulmonares, y barorreceptores parecen contribuir a la modulación de la actividad del sistema nervioso autónomo en conjunto con el oscilador respiratorio central bajo condiciones fisiológicas (Stauss 2007).

Otros factores que también afectan la VRC y que deben ser tomado en cuenta a la hora de evaluar son la edad, el género, el estado hídrico, sustancias estimulantes o depresoras del SNA, la frecuencia respiratoria, y la ingesta alimentaria (Polito 2012; Zhao et al. 2014; Xhyheri et al. 2012; Stauss 2003; Karim et al. 2011; Fogt et al. 2009; Carter et al. 2005).

VRC DURANTE EL EJERCICIO

El efecto que tiene el ejercicio sobre la respuesta aguda en el control autonómico de la FC depende en parte de la temporalidad, es decir, el momento en que evalúe, y de la intensidad a la que se realice el ejercicio. Varios estudios han confirmado que al comienzo de un ejercicio hay una disminución inmediata en el tono vagal cardiaco que contribuye plenamente al aumento inicial de la FC (Al-Ani et al. 1996; Gladwell & Coote 2002), lo cual es seguido por una retirada vagal más gradual hasta que la FC alcanza aproximadamente 100 l/min, donde empieza un efecto creciente del tono simpático que comienza a contribuir al aumento de la FC (Tulppo & Mäkikallio 1998; Raven et al. 2006). Posteriormente, la FC continúa bajo la influencia del aumento de la actividad nerviosa simpática y, en cierta medida, las hormonas circulantes (Raven et al. 2006; Coote 2010). Así, en un ejercicio incremental, a medida que la intensidad aumenta, disminuye paulatinamente la VRC producto del aumento de la actividad simpática. La cinética de la FC una vez terminado el ejercicio muestra un comportamiento bifásico, con una rápida disminución de esta inmediatamente terminado el ejercicio debido al aumento en la actividad vagal, y una segunda fase más lenta que es debido a la suma de un efecto inhibitorio vagal creciente y una retirada gradual del sistema simpático-adrenal (Goldberger et al. 2006; Hautala & Tulppo 2001; Buchheit et al. 2007).

Ejercicio agudo y VRC

Producto de la disminución en la actividad vagal y el concomitante aumento de la actividad simpática, se sabe que durante el ejercicio e inmediatamente después del mismo hay una disminución de la VRC (Sales et al. 2011; Karapetian et al. 2008; Parekh & Lee 2005; Mourot et al. 2004; James et al. 2012;

Boettger et al. 2010), lo cual es independiente del tipo de actividad que se realice (aeróbico vs contra resistencia), aunque la magnitud de los cambios varía según sea el tipo y la intensidad del ejercicio que se realice. Algunos ejemplos de esta respuesta se pueden observar en el estudio de *Cheng y cols.* en 2005 cuando compararon el efecto agudo del ejercicio y de la exposición a la altura en remeros de élite donde cada sujeto completó una medición en reposo en posición sentado vertical y dos ejercicios submáximos de estado estable (30% y 60% VO_2 máx.) en un ergómetro de remo antes, durante y siete días después de una estadía en 2,200-2,600 m sobre el nivel del mar. Ellos no encontraron diferencias significativas en la FC y la media de los intervalos RR entre los ejercicios de remo a intensidades submáximas; los índices SDNN y rMSSD fueron significativamente más bajos en el ejercicio submáximo (tanto al 30% como al 60% VO_2 máx.) en comparación a la posición de sentado; pero no hubo diferencias significativas entre ambas intensidades de ejercicio en remo (Cheng et al. 2005). Estos resultados contrastan con los de *Parekh y Lee* en 2005, quienes compararon dos intensidades de ejercicio en treadmill donde cada participante corrió a una intensidad del 50% y del 80% del VO_2 de reserva, ajustando cada sesión a un gasto calórico de 300 kcal, y donde los resultados sugieren que el ejercicio al 80% VO_2 resulta en una mayor actividad simpática y un retraso en la reactivación vagal, en comparación con el ejercicio al 50% VO_2 (Parekh & Lee 2005).

En contra sentido, *Cerda-Kohler y cols.* en 2014 compararon el efecto sobre la VRC y el balance autonómico entre dos tipos de ejercicio aeróbico a diferentes cargas externas en sujetos entrenados sanos. En ese estudio se compararon un ejercicio aeróbico continuo al 110% del umbral del lactato y uno intermitente al 100% de la velocidad peak en treadmill en cual se realizaban 15" de carrera intercaladas con 15" de pausa pasiva, realizando el mismo volumen en metros recorridos. Ambas sesiones disminuyeron significativamente la VRC y aumentaron la actividad simpática inmediatamente pos ejercicio sin diferencias entre ambos protocolos (Cerda-Kohler et al. 2014), lo que da cuenta que a pesar de tener una carga externa distinta, la respuesta aguda de la carga interna fue similar, sugiriendo que además de la intensidad, el tipo de ejercicio aeróbico (continuo vs intermitente) también determinaría las respuestas autonómicas al ejercicio.

Otras modalidades como ejercicios contra resistencia generan respuestas similares, mostrando un aumento de la actividad simpática y una reducción del tono vagal inmediatamente pos ejercicio, independiente de la intensidad a la que se realice (Rezk et al. 2006; Lima & Forjaz 2011; De Souza et al. 2013), y donde incluso se ha visto que no hay diferencias significativas entre una sesión de ejercicio aeróbico y una de contra resistencia en la respuesta de la VRC (Guerra et al. 2014). Por el contrario, ejercicios que estimulen la relajación como una sesión de flexibilidad producen un aumento del tono vagal una vez terminada la sesión de entrenamiento (Inami et al. 2014; Farinatti & Brandão 2011).

En resumen, la respuesta aguda de la VRC dependerá de la carga externa de la sesión de ejercicio, reflejado principalmente por el volumen y la intensidad, pero también es dependiente del método y de la modalidad de entrenamiento, por lo que se debe ir ajustando la carga en base a la carga interna del sujeto, ya que esto permite obtener mayores beneficios del proceso global de entrenamiento (Cerda-Kohler et al. 2014; Miloski et al. 2012; Kiviniemi et al. 2007).

Efectos del entrenamiento sobre la VRC

Las adaptaciones que se obtienen a nivel cardiovascular producto del ejercicio dependen de la intensidad, volumen y otra serie de factores asociados al proceso de entrenamiento. Ya está bien documentado que el ejercicio aeróbico induce como adaptación un aumento de la VRC y bradicardia (Aubert 2001; Dupuy & Bherer 2013; Kawaguchi & Nascimento 2007; Angelis & Wichí 2004; Pichot et al. 2002; Kiviniemi et al. 2007), donde algunos de los procesos moleculares que estarían asociados a

estas adaptaciones serían una disminución en la expresión de los canales I_f de las células autorritmicas (D'Souza et al. 2014) y una mayor expresión de la óxido nítrico sintasa neuronal 1 que facilitaría la liberación de ACh desde el nervio vagal al nodo SA (Danson & Paterson 2002; Mohan et al. 2002).

Los cambios a largo plazo más documentados en la VRC se relacionan al ejercicio aeróbico. Se han visto diferencias significativas entre sujetos entrenados y sujetos sedentarios, donde estos últimos tienen una menor VRC, lo cual puede tener implicancias importantes en términos de salud ya que una menor VRC y/o un tono vagal disminuido es considerado un factor de riesgo cardiovascular y un marcador independiente de mortalidad por todas las causas (Shaffer et al. 2014; Bozzini S 2014; Sacha 2014; Thayer et al. 2009; Goldberger et al. 2001; Ramaekers & Ector 1998; Huikuri et al. 1998).

Varios autores han observado cómo un proceso de entrenamiento es capaz de modular la actividad autonómica de los sujetos, dando como resultado una mayor VRC y/o un mejor control autonómico del corazón (Pichot et al. 2002; Tulppo et al. 2003; Guerra et al. 2014; Aubert 2001; Henríquez et al. 2013). Además, gracias al estudio de la VRC, algunos autores han identificado beneficios cardioprotectores del ejercicio aeróbico tanto en animales como en humanos lo que se debería entre algunos factores al reforzamiento del tono vagal (Huikuri et al. 1998; Tulppo et al. 2003; Angelis & Wich 2004).

Tulppo y cols. en 2003 estudiaron y compararon la influencia de un volumen de entrenamiento moderado y uno alto por 8 semanas en sujetos sedentarios. Luego del período de entrenamiento no se encontró diferencias entre ambos grupos, y en ambos aumentó la VRC y la modulación vagal (Tulppo et al. 2003). Esto es concordante con otros resultados que muestran cómo los sujetos entrenados tienen una mayor VRC, un aumento del tono vagal y un mejor control autonómico (Karavirta et al. 2013; Aubert et al. 2001; Aubert 2001; Kawaguchi & Nascimento 2007).

Otra función importante de la VRC es que puede ser utilizada como indicador de la carga interna, lo que permite un control del entrenamiento más preciso a nivel del SNA. En este sentido, *Kiviniemi y cols.* en 2007 compararon dos grupos que se sometieron a entrenamiento aeróbico por 4 semanas, uno utilizando la planificación tradicional de carga predefinida en base a test inicial, y el otro controlando la intensidad diaria según el aumento o disminución de la VRC (una alta VRC se asociaba a un entrenamiento intenso, y una VRC disminuida a un entrenamiento de baja intensidad). El estudio mostró que el grupo que guió su entrenamiento día a día en base a la VRC mejoró significativamente en todos los parámetros de rendimiento evaluados (VO_2 peak, velocidad aeróbica máxima y velocidad a umbral ventilatorio), en cambio el grupo del entrenamiento predefinido sólo mostró mejoras en uno de ellos (velocidad aeróbica máxima) (Kiviniemi et al. 2007). Estos resultados demuestran la importancia de controlar la carga interna para ajustar los estímulos que permitan las mejores adaptaciones.

En relación a la salud, *Davy y cols.* en 1996 compararon la VRC y la sensibilidad al barorreflejo en mujeres post menopáusicas activas e inactivas. En el estudio se observó una VRC y sensibilidad del barorreflejo aumentada en las mujeres post menopáusicas activas. Los autores de este trabajo destacaron la predominancia vagal y lo proponen como el posible mecanismo de cardioprotección del ejercicio físico (Davy et al. 1996), mecanismo que también es propuesto por otros autores (Buchheit et al. 2004; Tsai et al. 2006; Tulppo et al. 2003; Tulppo & Mäkikallio 1998; Earnest et al. 2008). Además, hay evidencia que el entrenamiento mejora el equilibrio autonómico y actúa beneficiosamente en la estabilidad eléctrica de miocardio en pacientes con infarto agudo al miocardio (Tygesen et al. 2001), y que el entrenamiento refuerza el control autonómico de los pacientes con enfermedad coronaria y deficiencia cardíaca (Tsai et al. 2006; Piotrowicz et al. 2009).

En relación a otras modalidades, se ha observado que el entrenamiento contra resistencia no sería capaz de generar cambios a nivel autonómico (Kingsley et al. 2010; Karavirta et al. 2013; Guerra et al. 2014). Por otro lado, se ha propuesto que otras modalidades como el yoga sería capaz de modular la actividad autonómica (Streeter et al. 2012), aunque también se ha visto que no produce efecto sobre esta variable (Cheema et al. 2013).

CONCLUSIÓN

La valoración de la variabilidad del ritmo cardiaco es una herramienta importante para valorar la influencia y el equilibrio del sistema nervioso autónomo en el corazón. Los estudios de la VRC han demostrado una relevancia clínica de este parámetro, y lo han relacionado con diversas patologías asociadas a un desequilibrio simpático-vagal. El ejercicio produce modificaciones agudas y crónicas en el sistema nervioso autónomo, por lo tanto, la valoración de la VRC es muy útil para obtener información acerca de la carga interna a la que está siendo sometido un individuo lo que permitiría ajustar las cargas de entrenamiento ya sea con el objetivo de aumentar el rendimiento deportivo o para prescribir un entrenamiento asociado a la mejora de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Ani, M. et al., 1996. Changes in RR variability before and after endurance training measured by power spectral analysis and by the effect of isometric muscle contraction. *European Journal of Applied Physiology*, 74(5), pp.397–403.
2. Angelis, K. De & Wichi, R., 2004. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *Journal of Applied Physiology*, 96, pp.2174–2178.
3. Aubert, A. & Ramaekers, D., 2001. Autonomic Cardiac Control in Athletes and Non-Athletes at Rest. *Progress in Biomedical Research*, pp.318–321.
4. Aubert, A., Seps, B. & Beckers, F., 2003. Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Medicine*, 33(12), pp.889–919. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-200333120-00003>.
5. Aubert, A.E., Beckers, F. & Ramaekers, D., 2001. Short-term heart rate variability in young athletes. *Journal of Cardiology*, 37 Suppl 1(3), pp.85–8.
6. Bilan, A. et al., 2005. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *Journal of Electrocardiology*, 38(3), pp.239–243.
7. Billman, G.E., 2011. Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in Physiology*, 2(November), p.86.

8. Boettger, S. et al., 2010. Heart rate variability, QT variability, and electrodermal activity during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(3), pp.443–8.
9. Bozzini S, C. a, 2014. Cardiovascular Risk Factors and Sympatho-vagal Balance: Importance of Time-domain Heart Rate Variability. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*, 05(02), pp.2–5.
10. Buchheit, M. et al., 2004. Effects of increased training load on vagal-related indexes of heart rate variability: a novel sleep approach. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 287(6), pp.H2813–8.
11. Buchheit, M. et al., 2007. Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability? *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), pp.H8–10.
12. Buchheit, M., 2010. Respiratory sinus arrhythmia and pulmonary gas exchange efficiency: time for a reappraisal. *Experimental Physiology*, 95(7), p.767.
13. Camm, A. & Malik, M., 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*, 17(3), pp.354–81.
14. Carter, R. et al., 2005. The influence of hydration status on heart rate variability after exercise heat stress. *Journal of Thermal Biology*, 30(7), pp.495–502.
15. Cerda-Kohler, H., Pullin, Y. & Cancino, J., 2014. Effects of continuous and intermittent endurance exercise in autonomic balance, rating perceived exertion and blood lactate levels in healthy subjects. *Apunts Medicina de l'Esport*.
16. Cheema, B.S. et al., 2013. Effect of an office worksite-based yoga program on heart rate variability: outcomes of a randomized controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, p.82.
17. Cheng, C. et al., 2005. Analysis of heart rate variability during acute exposure to moderate altitude and rowing exercise. *Journal of Exercise Science and Fitness*, 3(1), pp.25–32.
18. Coote, J.H., 2010. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Experimental Physiology*, 95(3), pp.431–40.

19. D'Souza, A. et al., 2014. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nature Communications*, 5(May), p.3775.
20. Danson, E.J.F. & Paterson, D.J., 2002. Enhanced neuronal nitric oxide synthase expression is central to cardiac vagal phenotype in exercise-trained mice. *The Journal of Physiology*, 546(1), pp.225–232.
21. Davy, K.P. et al., 1996. Elevated heart rate variability in physically active postmenopausal women: a cardioprotective effect? *The American Journal of Physiology*, 271(2 Pt 2), pp.H455–60.
22. Dupuy, O. & Bherer, L., 2013. Night and postexercise cardiac autonomic control in functional overreaching. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, 208(February), pp.200–208.
23. Earnest, C.P. et al., 2008. Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study. *PloS One*, 3(6), p.e2288.
24. Esco, M.R. & Williford, H.N., 2013. Relationship between post-exercise heart rate variability and skinfold thickness. *SpringerPlus*, 2(1), p.389.
25. Farinatti, P. & Brandão, C., 2011. Acute effects of stretching exercise on the heart rate variability in subjects with low flexibility levels. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, 0(0), pp.1–7.
26. Fogt, D., Cooper, P. & Freeman, C., 2009. Heart rate variability to assess combat readiness. *Military Medicine*, 174(May 2009), pp.491–495.
27. Gladwell, V.F. & Coote, J.H., 2002. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *The Journal of Physiology*, 540(3), pp.1095–1102.
28. Goldberger, J., Challapalli, S. & Tung, R., 2001. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*.
29. Goldberger, J.J. et al., 2006. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 290(6), pp.H2446–52.

30. Guerra, Z. & Peçanha, T., 2014. Effects of load and type of physical training on resting and postexercise cardiac autonomic control. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, pp.114–120.
31. Hakumäki, M., 1972. Vagal and sympathetic efferent discharge in the Bainbridge reflex of dogs. *Acta Physiologica Scandinavica*, pp.414–417.
32. Hautala, A. & Tulppo, M., 2001. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clinical Physiology*.
33. Hayano, J. & Yasuma, F., 2003. Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovascular Research*, 58, pp.1–9.
34. Hedelin, R., Bjerle, P. & Henriksson-Larsén, K., 2001. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(8), pp.1394–1398.
35. Henríquez, O.C. et al., 2013. Autonomic control of heart rate after exercise in trained wrestlers. *Biology of Sport / Institute of Sport*, 30(2), pp.111–5.
36. Hon, E.H. & Lee, S.T., 1963. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 87(February), pp.814–26.
37. Huikuri, H. V et al., 1990. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *The American Journal of Cardiology*, 65(5), pp.391–3.
38. Huikuri, H. V. et al., 1994. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation*, 90(1), pp.121–126.
39. Huikuri, H. V. et al., 1998. Power-Law Relationship of Heart Rate Variability as a Predictor of Mortality in the Elderly. *Circulation*, 97(20), pp.2031–2036.
40. Inami, T. et al., 2014. Acute Changes in Autonomic Nerve Activity during Passive Static Stretching. *American Journal of Sports Science and Medicine*, 2(4), pp.166–170.

41. James, D.V.B. et al., 2012. Heart rate variability: effect of exercise intensity on postexercise response. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 83(4), pp.533–9.
42. Karapetian, G.K., Engels, H.J. & Gretebeck, R.J., 2008. Use of heart rate variability to estimate LT and VT. *International Journal of Sports Medicine*, 29(8), pp.652–7.
43. Karavirta, L. et al., 2013. Heart rate dynamics after combined strength and endurance training in middle-aged women: heterogeneity of responses. *PloS One*, 8(8), p.e72664.
44. Karim, N., Hasan, J.A. & Ali, S.S., 2011. Heart rate variability - Review. *Journal of Basic and Applied Sciences*, 7(1), pp.71–77.
45. Katona, P.G. et al., 1982. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 52(6), pp.1652–7.
46. Kawaguchi, L. & Nascimento, A., 2007. Characterization of heart rate variability and baroreflex sensitivity in sedentary individuals and male athletes. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, pp.207–212.
47. Kingsley, J.D., McMillan, V. & Figueroa, A., 2010. The effects of 12 weeks of resistance exercise training on disease severity and autonomic modulation at rest and after acute leg resistance exercise in women with fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(10), pp.1551–7.
48. Kiviniemi, A.M. et al., 2007. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *European Journal of Applied Physiology*, 101(6), pp.743–51.
49. Kleiger, R.E. et al., 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 59(4), pp.256–262.
50. Kristal-Boneh, E. et al., 1995. Heart rate variability in health and disease. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 21(2), pp.85–95.
51. Lima, A. & Forjaz, C., 2011. Acute effect of resistance exercise intensity in cardiac autonomic modulation after exercise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, pp.1–6.

52. Mainardi, L.T., 2009. On the quantification of heart rate variability spectral parameters using time-frequency and time-varying methods. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 367(1887), pp.255–75.
53. Massin, M.M., 2000. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Archives of Disease in Childhood*, 83(2), pp.179–182.
54. Miloski, B., Freitas, V.H. De & Bara-Filho, M.G., 2012. Monitoramento da carga interna de treinamento em jogadores de futsal ao longo de uma temporada. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, 14(6), pp.671–679.
55. Mohan, R.M. et al., 2002. Neuronal Nitric Oxide Synthase Gene Transfer Promotes Cardiac Vagal Gain of Function. *Circulation Research*, 91(12), pp.1089–1091.
56. Montano, N. et al., 1996. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 57(1-2), pp.116–122.
57. Mourot, L. et al., 2004. Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. *European Journal of Applied Physiology*, 92(4-5), pp.508–517.
58. Nafz, B. et al., 1996. Blood-pressure variability is buffered by nitric oxide. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 8, pp.15–17.
59. Nunan, D., Sandercock, G.R.H. & Brodie, D. a, 2010. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33(11), pp.1407–17.
60. Pang, C.C., 2001. *Autonomic control of the venous system in health and disease: effects of drugs*,
61. Parekh, A. & Lee, C.M., 2005. Heart Rate Variability after Isocaloric Exercise Bouts of Different Intensities. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(4), pp.599–605.
62. Patterson, S. & Starling, E., 1914. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *The Journal of Physiology*.

63. Pichot, V. et al., 2002. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(10), pp.1660–6.
64. Piotrowicz, E. et al., 2009. Variable effects of physical training of heart rate variability, heart rate recovery, and heart rate turbulence in chronic heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 32 Suppl 1(March), pp.S113–5.
65. Polito, D., 2012. Effect of caffeine intake on blood pressure and heart rate variability after a single bout of aerobic exercise. *International SportMed Journal*, 13(3), pp.109–121. Available at: http://www.ismj.com/files/311417173/ismj_pdfs/Vol_13_no_3_2012/Effect_of_caffeine_intake_on_blood_pressure_and_HRV_final.pdf [Accessed November 9, 2014].
66. Rajendra Acharya, U. et al., 2006. Heart rate variability: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44(12), pp.1031–51.
67. Ramaekers, D. & Ector, H., 1998. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *European Heart Journal*, pp.1334–1341.
68. Raven, P.B., Fadel, P.J. & Ogoh, S., 2006. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Experimental Physiology*, 91(1), pp.37–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210446> [Accessed October 15, 2014].
69. Rezk, C.C. et al., 2006. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology*, 98(1), pp.105–12.
70. Sacha, J., 2014. Interplay between heart rate and its variability: a prognostic game. *Frontiers in Physiology*, 5(September), p.347.
71. Sales, M.M. et al., 2011. Noninvasive method to estimate anaerobic threshold in individuals with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 3(1), p.1.
72. 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(September), pp.1–19.

73. Smolander, J. et al., 2008. A new heart rate variability-based method for the estimation of oxygen consumption without individual laboratory calibration: application example on postal workers. *Applied Ergonomics*, 39(3), pp.325–31.
74. De Souza, J.C. et al., 2013. Resistance exercise leading to failure versus not to failure: effects on cardiovascular control. *BMC Cardiovascular Disorders*, 13, p.105.
75. Stauss, H., 2007. Physiologic mechanisms of heart rate variability. *Revista Brasileira Hipertensao*, 14(1), pp.8–15.
76. Stauss, H.M., 2003. Heart rate variability. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285(5), pp.R927–31.
77. Streeter, C.C. et al., 2012. Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder. *Medical Hypotheses*, 78(5), pp.571–9.
78. Tarvainen, M. & Niskanen, J., 2009. Kubios HRV—a software for advanced heart rate variability analysis. *IFMBE Proceedings*, 1(3), pp.1022–1025.
79. Tarvainen, M.P. et al., 2014. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 113(1), pp.210–20.
80. Thayer, J.F., Yamamoto, S.S. & Brosschot, J.F., 2009. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*.
81. Tsai, M. et al., 2006. Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability After Coronary Angioplasty. *Physical Therapy Journal*, pp.626–635.
82. Tulppo, M. & Mäkikallio, T., 1998. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, pp.424–429.
83. Tulppo, M.P. et al., 2003. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 95(1), pp.364–72.

84. Tygesen, H., Wettervik, C. & Wennerblom, B., 2001. Intensive home-based exercise training in cardiac rehabilitation increases exercise capacity and heart rate variability. *International Journal of Cardiology*, 79(2-3), pp.175–182. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527301004144>.
85. Xhyheri, B. et al., 2012. Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(3), pp.321–331.
86. Zhao, R. et al., 2014. Influences of Age, Gender, and Circadian Rhythm on Deceleration Capacity in Subjects without Evident Heart Diseases. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, pp.1–9.