

# Importancia pronóstica de la frecuencia cardiaca en la población general y en pacientes con enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial. Posibles mecanismos

Luis Rodríguez-Padial, María Lázaro-Salvador y Belén Santos-González

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que hay relación entre el aumento de la frecuencia cardiaca y el incremento de la mortalidad total y cardiovascular tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular. La mayoría de los estudios ha analizado poblaciones generales, mientras que sólo unos pocos han considerado poblaciones de pacientes hipertensos o con enfermedad coronaria estable. Esta relación entre aumento de la frecuencia cardiaca y morbimortalidad es más evidente en los varones que en las mujeres.

Aunque el aumento de la frecuencia cardiaca puede ser un marcador de alguna enfermedad subyacente, lo que podría explicar la asociación con incremento de la mortalidad, lo cierto es que ésta no parece ser la causa. Hay evidencias de que el aumento de la frecuencia cardiaca se asocia con aumento de la actividad del sistema simpático, con aumento de la presión arterial, con obesidad y síndrome metabólico y con progresión de la aterosclerosis. De igual forma, se ha observado asociación entre el incremento de la frecuencia cardiaca y la rotura de la placa aterosclerótica coronaria.

Dada esta información, parece razonable que los clínicos comencemos a valorar la importancia de la frecuencia cardiaca como un factor de riesgo independiente. Futuros estudios nos indicarán si la reducción selectiva de la frecuencia cardiaca mejora el pronóstico de los pacientes con frecuencia cardiaca elevada.

**Palabras clave:** Frecuencia cardiaca. Factores de riesgo. Epidemiología.

## Prognostic Significance of Heart Rate in the General Population and in Patients with Coronary Artery Disease and Hypertension. Possible Mechanisms

Numerous epidemiological studies have shown that a raised heart rate is associated with higher overall and cardiovascular mortality, once other cardiovascular risk factors have been adjusted for. Most of these studies have involved the general population; only a few concerned hypertensives and patients with stable coronary artery disease. The association between a raised heart rate and increased morbidity and mortality is more marked in men than women.

Although an increase in heart rate could be a marker of underlying disease, which would explain the association with increased mortality, it is clear that this does not appear to be the case. On the contrary, there is evidence that a raised heart rate is linked to increased sympathetic activity, high blood pressure, obesity, metabolic syndrome, and atherosclerosis progression. Similarly, it has been shown that a raised heart rate is also associated with the disruption of coronary atherosclerotic plaque.

Given these findings, it is reasonable that clinicians should now recognize heart rate as a useful independent cardiovascular risk factor. Future studies will tell us whether targeted reductions in heart rate improve prognosis in patients in whom it is raised.

**Key words:** Heart rate. Risk factors. Epidemiology.

## INTRODUCCIÓN

La frecuencia cardiaca (FC) estimada mediante la exploración del pulso arterial es una de las denominadas «constantes vitales» que los médicos han explorado a

la cabecera del enfermo durante siglos. Las primeras referencias al pulso cardiaco en la Antigüedad las realizan los egipcios en los papiros de Ebers y de Edwin Smith, y es un tema que ha fascinado a los chinos desde 2.700 años a.C. Entre los griegos, es conocido que Hipócrates contaba el pulso, pero fue Herófilos, el fundador de la escuela de medicina de Alejandría en el siglo III a.C. quien contó con detalle la FC utilizando una clepsidra (reloj de agua). En la Italia del siglo VII, Sandomio de Padua medía el pulso con un péndulo. En 1707

Correspondencia: Dr. L. Rodríguez-Padial.  
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud.  
Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. España.  
Correo electrónico: lrodriguez@sescam.org

## ABREVIATURAS

FC: frecuencia cardiaca.

Lpm: latidos por minuto.

John Floyer, un médico de Staffordshire, inventó un reloj que medía los minutos y estaba especialmente diseñado para contar la FC, aunque fue Graves quien situó la exploración del pulso cardiaco y la estimación de la FC en el lugar que ocupa en la actualidad en la exploración física<sup>1</sup>.

Aunque algunos consideran que Floyer fue el primero en realizar un estudio epidemiológico de la FC<sup>2</sup>, lo cierto es que hay que esperar hasta los años cuarenta para comenzar a obtener información sobre la importancia pronóstica de la FC en distintas poblaciones de pacientes. Hasta ahora se han publicado 38 trabajos que analizan este problema, y han obtenido información que comentaremos en este artículo, tras analizar algunos aspectos relevantes sobre la FC.

## DETERMINANTES DE LA FRECUENCIA CARDIACA

El conocimiento de los determinantes de la FC es importante para comprender mejor el mecanismo por el que la FC puede tener un valor pronóstico.

La FC está determinada por el equilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático, que responde a las necesidades del organismo en cada momento. La distribución anatómica de estos dos sistemas vegetativos y la respuesta dinámica a las necesidades parecen ser los principales determinantes de la respuesta. El sistema nervioso parasimpático (nervio vago) disminuye la frecuencia cardiaca y predomina durante el reposo. Por el contrario, el estímulo simpático produce un incremento de la frecuencia cardiaca y es la causa del incremento que aparece en situaciones de estrés y ejercicio físico. La electrofisiología del nódulo sinusal será tratada con detalle en otro artículo de esta monografía.

El principal determinante de la FC es el metabolismo basal del organismo. Las células requieren un flujo continuo de oxígeno para el metabolismo aerobio, y la sangre es la encargada de transportar el oxígeno hacia las distintas células del organismo, por lo que es lógico que el metabolismo basal sea un determinante fundamental de la FC. Azbel ha observado una relación inversa entre la FC y el tamaño y la longevidad de los distintos animales: los animales más pequeños (ratones) tienen una FC próxima a los 600 lpm, mientras que en los mayores (ballena), la FC es menor de 20 lpm. El mayor metabolismo celular de los animales pequeños hace necesario un mayor flujo sanguíneo para eliminar calor y aportar oxígeno, lo que determina la mayor FC<sup>3</sup>. El hombre es una excepción a esta norma pues, aunque tiene una FC de

unos 70 lpm, similar a animales como el tigre y la jirafa, su longevidad es 4 veces mayor<sup>4</sup>.

No parece que la FC sea sólo consecuencia de las necesidades metabólicas del organismo, sino que también puede modular la temperatura corporal y los requerimientos energéticos. El corazón puede enviar mensajes al resto del organismo para controlar su respuesta, probablemente modulados por las modificaciones del estrés de cizallamiento en el endotelio vascular, con la importancia metabólica que éste tiene. Las modificaciones en la liberación del óxido nítrico y otros factores hormonales del endotelio pueden inducir cambios en la circulación periférica y, con ello, en la actividad metabólica del organismo<sup>5</sup>.

La causa más frecuente de elevación de la FC es la respuesta al ejercicio físico, aunque cualquier situación que produzca un incremento de la cantidad de catecolaminas (estrés, miedo, angustia, etc.) va a producir un incremento de la FC. Otros factores clínicos pueden acompañarse de un aumento de la FC, entre los que destacan: hipertiroidismo, fiebre, depleción del volumen efectivo, ansiedad, anemia, sepsis, hipotensión o *shock*, feocromocitoma, embolia pulmonar, isquemia miocárdica o infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoxia o exposición a estimulantes (cafeína, nicotina) o drogas ilegales (cocaína).

## IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN DISTINTAS POBLACIONES

Hasta el momento, se han publicado 38 estudios que analizan la relación entre elevación de la FC e incremento de la mortalidad. Tras ajustar por otros factores de riesgo, sólo algunos de esos estudios no han mostrado relación entre el incremento de la FC y el aumento de la mortalidad en los varones: 2 estudios para la mortalidad total y 4 estudios para la mortalidad cardiovascular. Esta asociación ha sido más débil en las mujeres<sup>6,7</sup>. La relación entre FC y mortalidad se ha analizado en la población general, en pacientes hipertensos y en pacientes con enfermedad arterial coronaria. A continuación revisaremos la información más relevante que hay en cada una de estas poblaciones.

### Población general

La relación entre el incremento de la FC y la mortalidad cardiovascular se conoce desde 1940<sup>8</sup>, aunque posteriormente se ha prestado mayor atención a la relación entre el incremento de la presión arterial y el aumento de la mortalidad. Posteriormente, en los años ochenta se han publicado diversos estudios que han puesto de nuevo en evidencia la importancia de la FC.

En 3 estudios epidemiológicos realizados en Chicago<sup>9</sup> se observó que el incremento de la FC conlleva un aumento de la mortalidad en distintas poblaciones de varones blancos de mediana edad. El análisis general

del estudio Peoples Gas Company (1.233 varones de 40-59 años de edad seguidos durante 15 años), del estudio Chicago Western Electric Company (1.899 varones de 40-55 años seguidos durante 17 años) y del estudio Chicago Heart Association Detection Project in Industry (5.784 varones de 45-64 años seguidos durante un promedio de 5 años) demostró que la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular aumentaba al incrementarse la FC en el análisis univariado. En el análisis multivariado, controlado por edad, presión arterial, colesterol, tabaco y peso relativo, la FC se mantiene como un factor de riesgo de muerte súbita y muerte no cardiovascular en 2 de los 3 estudios. En uno de los estudios, la asociación entre muerte súbita y FC tiene forma de U, con incrementos de mortalidad en los 2 extremos de la FC. Por tanto, según estos estudios, aunque la FC puede ser un factor de riesgo de muerte súbita cardíaca, su asociación con otros tipos de muerte cardiovascular y con la muerte no súbita parece mediada por la asociación de la FC con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados similares se han observado en el estudio de Framingham<sup>10</sup>.

En el National Health Examination Survey (NHES)<sup>11</sup> se estudió a 6.672 adultos de Estados Unidos de todas las razas, con edades comprendidas entre los 18 y los 79 años y examinados entre 1959 y 1962, tratando de analizar la relación entre la FC y otros factores de riesgo cardiovascular. Los hallazgos más importantes fueron que la FC fue más elevada en las mujeres que en los varones en todos los grupos de edad. La FC se correlacionó con la obesidad abdominal, la presión arterial y la glucemia plasmática; además, la FC fue significativamente superior en los sujetos hipertensos que en los normotensos. También se observó que la FC se correlacionó con el colesterol plasmático en varones de raza blanca jóvenes y en la edad media de la vida. No obstante, éste es un estudio transversal, lo que no permite establecer una relación causa-efecto entre la FC y los factores con los que se ha relacionado.

En la década de los noventa surgieron nuevos estudios que analizaron de nuevo la relación entre FC y mortalidad cardiovascular<sup>12</sup>. En el British Regional Heart Study<sup>13</sup> se siguió a 7.735 varones de 40-59 años durante 8 años. Los autores observaron que en los individuos sin evidencia de enfermedad cardiovascular previa se encontró una asociación muy significativa entre la FC basal y las tasas ajustadas de todos los eventos coronarios fatales y no fatales. El riesgo era especialmente elevado en los individuos que tenían una FC basal superior a 90 lpm. El aumento del riesgo se produjo sobre todo a expensas de la muerte súbita, que fue hasta 5 veces mayor que la de los varones que presentaban una FC basal inferior a 60 lpm. En el Paris Prospective Study I<sup>14</sup> se estudió a 7.746 varones, empleados de la ciudad de París, de 43-52 años de edad entre 1967 y 1972, y se observó que en el análisis multivariado la FC se relacionaba con la muerte súbita (riesgo relativo [RR] = 1,22 [1,12-

1,49];  $p = 0,007$ ) y con el infarto de miocardio fatal (RR = 1,25 [1,11-1,35];  $p = 0,006$ ). Resultados similares se han observado en los pacientes menores de 65 años.

En el estudio italiano de enfermedad cardiovascular en el anciano (estudio CASTEL)<sup>15</sup> se incluyó a 763 varones y 1.175 mujeres de raza blanca mayores de 65 años. Los pacientes se dividieron en quintiles de la FC, de forma que el quintil superior era el de los pacientes con FC mayor de 80 lpm y el quintil inferior, el de aquellos con FC menor de 64 lpm. En los varones, la mortalidad de causa cardiovascular fue mayor en el quintil superior (RR = 1,55) y menor en el quintil inferior (RR = 0,65); en las mujeres se observó esta tendencia pero no alcanzó la significación estadística. En el análisis de Cox, la FC es uno de los predictores del tiempo hasta la muerte cardiovascular ( $p < 0,001$ ), y se ha observado que esta asociación se mantiene incluso tras excluir a los pacientes que murieron en los primeros 2 años de seguimiento ( $p < 0,008$ ) al objeto de descartar a aquellos con enfermedad previa.

En un nuevo análisis de los estudios de Chicago<sup>16</sup> que incluía a trabajadores de 84 industrias y algunos voluntarios seguidos prospectivamente durante 22 años, se ha observado asociación entre la FC basal y la mortalidad total y cardiovascular. Se incluyó a 9.706 varones y 6.928 mujeres entre 18-39 años, 7.760 varones y 6.915 mujeres entre 40-59 años, y 1.321 varones y 1.151 mujeres entre 60-74 años, cuyo examen basal se realizó en 1967-1973 y cuyo estado vital se evaluó periódicamente hasta 1992. Se observó que la FC basal era un factor de riesgo de mortalidad coronaria, cardiovascular y total en los varones jóvenes y en los varones y las mujeres de mediana edad; también se asoció con la mortalidad por cáncer en los varones y las mujeres de mediana edad. El RR de enfermedad coronaria de un incremento de 12 lpm de la FC para los varones fue 1,27 (18-39 años), 1,13 (40-59 años) y 1,00 (60-74 años). Para las mujeres, el RR fue 1,21 (40-59 años) y 1,16 (60-74 años). Los riesgos de enfermedad cardiovascular eran similares en ambos sexos. La mortalidad total también estaba asociada con la FC en los varones de 18-39 años (RR = 1,11), en los de 40-59 años (RR = 1,16) y en las mujeres de 40-59 años (RR = 1,20).

También se ha estudiado la relación entre FC y mortalidad en una población francesa. Benetos et al<sup>17</sup> estudiaron a 19.386 individuos (12.123 varones y 7.263 mujeres) con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años que fueron revisados periódicamente entre los años 1974 y 1977 y seguidos hasta 1994. La FC medida en el electrocardiograma se clasificó en 4 grupos ( $< 60$ , 60-80, 81-100,  $> 100$ ). Se observó que la FC era un factor de riesgo de mortalidad no cardiovascular en ambos sexos. Para la mortalidad cardiovascular, se observó que en los varones la FC era también un factor de riesgo, con los siguientes RR, todos ellos significativos, según la FC en comparación con los pacientes con  $< 60$  lpm: 1,35 (60-80 lpm), 1,44 (81-100 lpm) y 2,18 ( $> 100$  lpm). En las mujeres no se observó esta relación de la FC con la mortalidad. Esta asociación de la FC con la mortalidad

en los varones ocurría a expensas fundamentalmente de la mortalidad coronaria, pero no de la mortalidad cerebrovascular, era independiente de la edad y de la presión arterial y estaba influida por la presión del pulso, de forma que en pacientes con presión del pulso elevada ( $> 65$  mmHg), el aumento de la FC no se asociaba a un incremento de la mortalidad. Una asociación similar con la mortalidad coronaria, pero no con la mortalidad cerebrovascular, ha sido hallada en otros estudios<sup>10</sup>.

En el estudio CORDIS<sup>18</sup>, realizado en una población israelí, también se ha analizado la relación entre FC y mortalidad cardiovascular teniendo en cuenta algunas variables hematológicas como posibles factores de confusión de esta asociación. Se siguió durante 8 años a 3.527 varones trabajadores de la industria israelí. La FC fue evaluada basalmente, al igual que algunas variables antropométricas, lipídicas y hematológicas (número de plaquetas y leucocitos, concentración de hemoglobina, proteínas totales, entre otros). Los autores encontraron que la mortalidad total se incrementaba al aumentar la FC, de forma que los individuos con una FC  $> 90$  lpm tenían un riesgo relativo ajustado de 2,23, comparados con los que tenían una FC  $< 70$  lpm. Un resultado similar se observó para la mortalidad cardiovascular (RR = 2,02), sin que se hallara relación entre la mortalidad por cáncer y la FC basal de los pacientes.

En el estudio FINE<sup>19</sup>, realizado en varones ancianos (65-84 años) de Finlandia, Italia y Países Bajos, se observó que la edad, el tabaco y la FC se asociaba con la mortalidad total a los 10 años de seguimiento. En ese estudio se comprobó que esta asociación se mantenía a pesar de excluir la mortalidad que ocurría en los primeros años de seguimiento, lo cual ha sido observado también en otros estudios<sup>10,12,15</sup>. De esta forma se excluye la hipótesis de que la FC elevada es un indicador de enfermedad grave.

Como se ha indicado previamente, diversos estudios han demostrado que la asociación entre FC y morbimortalidad cardiovascular era menos evidente en las mujeres que en los varones<sup>10,15,17</sup>, aunque su causa no ha sido completamente aclarada. No parece que la razón sea un menor número de eventos en las mujeres, pues la presión arterial sí está relacionada con la morbimortalidad en ambos sexos<sup>6</sup>; de igual forma, tampoco parece que esta falta de asociación se deba a los efectos hormonales en las mujeres premenopáusicas, como han señalado algunos autores<sup>20</sup>, pues tampoco se observa en las mujeres de mayor edad<sup>15,21,22</sup>. En un estudio recientemente publicado, en el que se incluye una gran población, se ha observado que la FC estaba asociada significativamente con la mortalidad cardiovascular en los varones (RR = 1,59) pero no en las mujeres. Thomas et al<sup>23</sup> han estudiado a 125.513 varones y 96.301 mujeres franceses de 16-95 años de edad a los que se realizó un examen en salud entre los años 1978 y 1988. Se excluyó a los pacientes con hipertensión arterial y se evaluó la mortalidad en un período de 8 años. Se observó que los individuos con la FC más elevada ( $\geq 80$  lpm) tenían una mortalidad cardiovascular 4,8

veces mayor que los individuos que tenían la FC más baja ( $< 60$  lpm); una diferencia similar se observó al comparar los extremos de la presión del pulso. Esta diferencia fue más marcada en los varones jóvenes (aumento de 5,4 veces) que en los mayores (aumento de 3,7 veces), cuando se los comparó con el grupo de referencia para cada edad. En las mujeres, por el contrario, no se observaron efectos de la FC ni de la presión del pulso en la mortalidad cardiovascular.

En otro estudio realizado en pacientes mayores (65-70 años) de ambos sexos<sup>21</sup>, se ha demostrado que, tras ajustar por otros factores de riesgo (edad, presión arterial sistólica, tabaco, actividad física), la probabilidad de alcanzar los 85 años de edad en varones con una FC  $> 80$  lpm fue más del 40% menor que la de los varones con una FC  $< 60$  lpm; esta asociación no se observó en las mujeres. En contraste con estos hallazgos, en un reciente análisis del estudio Syst-Eur, realizado en Europa en pacientes con hipertensión sistólica, no se han observado diferencias entre ambos sexos, aunque el seguimiento se realizó durante un intervalo más corto<sup>24</sup>.

## Hipertensión arterial

También se han realizado algunos estudios para analizar la relación entre la FC y la morbimortalidad en pacientes con hipertensión arterial, tanto en la población hipertensa general (3 estudios) como en la población hipertensa anciana (un estudio)<sup>6</sup>.

En el estudio de Framingham se ha analizado la relación entre la FC y la mortalidad en los pacientes hipertensos de esta población seguidos durante 36 años<sup>12</sup>. En ese estudio se ha observado que un incremento de 40 lpm se asociaba a un aumento en la mortalidad total del 118% (varones) y del 114% (mujeres), tras ajustar por edad y presión arterial; para la mortalidad cardiovascular, el incremento del riesgo ajustado era de 68% (varones) y 70% (mujeres). La asociación de la FC con la mortalidad coronaria y la muerte súbita era también estadísticamente significativa pero menos marcada.

Benetos et al<sup>17</sup> también han encontrado que la FC elevada estaba asociada con un incremento de la mortalidad tanto en los varones normotensos como en los hipertensos. En las mujeres sólo se observó esta asociación en las normotensas, mientras que en los varones se observó una asociación más fuerte en los hipertensos al analizar la mortalidad coronaria y cardiovascular. El mismo grupo ha confirmado recientemente<sup>25</sup> la asociación entre FC y mortalidad cardiovascular y ha demostrado que esta asociación no tiene relación con la edad.

En el estudio Syst-Eur<sup>24</sup> se estudió a 2.293 pacientes hipertensos de ambos sexos incluidos en el grupo placebo y se ha observado que los pacientes con FC  $> 79$  lpm tienen una mortalidad total un 89% superior y una mortalidad cardiovascular un 60% mayor que los pacientes que tienen una FC menor; estos hallazgos han sido similares en ambos sexos.

En resumen, los 4 estudios realizados han hallado una asociación significativa entre FC y morbimortalidad cardiovascular en los varones, mientras que en las mujeres la relación ha sido significativa en sólo 2 de ellos<sup>6,12,24</sup>.

### Enfermedad arterial coronaria

La relación entre la FC y la mortalidad en los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable ha sido estudiada recientemente por Diaz et al<sup>26</sup>. Se ha estudiado a 24.913 pacientes con enfermedad arterial coronaria sospechada o demostrada incluidos en el registro del estudio CASS y seguidos por una media de 14,7 años. La mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la rehospitalización por causa cardiovascular estaban asociadas con el incremento de la FC ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con  $FC \geq 83$  lpm en el estudio basal tenían una mortalidad total (*hazard ratio* [HR] = 1,32; intervalo de confianza [IC], 1,19-1,47;  $p < 0,0001$ ) y una mortalidad cardiovascular (HR = 1,31; IC, 1,15-1,48;  $p < 0,0001$ ) elevadas, tras ajustar por múltiples variables, al compararla con el grupo de referencia. Cuando se las comparó entre pacientes con FC de 77-82 lpm y  $\geq 83$  lpm, respecto a los pacientes con  $FC \leq 62$  lpm, los valores de HR para el tiempo de la primera rehospitalización fueron 1,11 y 1,14 respectivamente ( $p < 0,001$  para ambos).

Estos datos epidemiológicos se han visto reforzados por hallazgos de diversos estudios clínicos que han demostrado que la reducción de la FC mediante fármacos, como los bloqueadores beta, mejora el pronóstico en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>27</sup> o insuficiencia cardiaca<sup>28</sup>, y es parte fundamental del efecto beneficioso de estos fármacos en el pronóstico.

### MECANISMOS PATOGENICOS POR LOS QUE LA ELEVACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA SE ASOCIA A UN AUMENTO DE LA MORTALIDAD

Diversos estudios han analizado la relación potencial entre la elevación de la FC y el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones agudas<sup>6,29</sup>. Revisamos a continuación algunos de los mecanismos propuestos (tabla 1).

La elevación de la FC, especialmente en pacientes ancianos, puede ser más la consecuencia de una enfermedad subyacente no diagnosticada, como la insuficiencia cardiaca o el hipertiroidismo, que su causa. En la insuficiencia cardiaca, la elevación de la FC es un mecanismo compensador para mantener el gasto cardiaco, como se ha demostrado en el Tecumseh Study<sup>30</sup>. En esta situación es difícil separar la elevación de la FC debida a un predominio simpático primario de la originada por un aumento del tono simpático secundario a una afección subyacente. La elevación de la FC puede indicar también la presencia de otra enfermedad subyacente no diagnosticada, lo que podría explicar el incremento de la mortalidad asociado a ella. No obstante, no parece que

**TABLA 1. Mecanismos patogénicos por los que la elevación de la frecuencia cardiaca se asocia a un aumento de la mortalidad**

1. Consecuencia de una enfermedad subyacente no diagnosticada
2. Predominio del tono simpático
3. Asociación con aumento de la presión arterial
4. Relación con el desarrollo de aterosclerosis
5. Relación con el desencadenamiento de complicaciones ateroscleróticas
6. Incremento de las necesidades metabólicas del corazón

sea éste el mecanismo por el que la elevación de la FC incrementa la mortalidad, dado que en diversos estudios epidemiológicos se mantiene esta asociación tras excluir las muertes que aparecen en los primeros 5-6 años del seguimiento<sup>12,19</sup>. Por ello, se debe considerar otras posibles explicaciones de la asociación entre FC elevada e incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes.

La elevación de la FC en individuos sanos suele indicar una modificación del balance entre los sistemas simpático y parasimpático por un aumento del tono simpático o una disminución del tono parasimpático<sup>31</sup>. Este predominio del tono simpático también está relacionado con el síndrome metabólico, en el que se ha observado que la resistencia a la insulina produce un estímulo simpático<sup>9,10,32</sup>. De igual forma, en los individuos con mayor predominio del simpático se ha observado un mayor incremento de la presión arterial, con mayor desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y arritmias y la aparición de un estado procoagulante<sup>33,34</sup>. En ese contexto, el aumento de la FC no sería más que un marcador del incremento del tono simpático y de todas las potenciales complicaciones relacionadas con él, que contribuirían a incrementar la mortalidad.

Diversos estudios han encontrado una asociación entre la elevación de la FC y el incremento de la presión arterial<sup>9,11,29,35,36</sup>, incluso después de corregir por otros factores de confusión como la edad y el peso corporal<sup>9,15,16,18</sup>. Esta asociación se ha encontrado a diferentes edades y en ambos sexos. Incluso algunos estudios han mostrado que un incremento de la FC puede predecir el desarrollo posterior de elevación de la presión arterial. En este sentido, se ha demostrado que los individuos jóvenes hijos de padres hipertensos tienen una FC más elevada que los hijos de padres no hipertensos incluso aunque la presión arterial sea normal<sup>37</sup>. La FC y la presión arterial parecen tener un efecto aditivo en el riesgo cardiovascular, lo cual se ha demostrado en diversos estudios epidemiológicos que han hallado que el riesgo asociado con la FC elevada se mantiene tras ajustar por la presión arterial. Además, en algunos estudios se ha documentado que la elevación de la FC confiere mayor riesgo a los pacientes hipertensos que a los normotensos<sup>12,18</sup>. En un informe del estudio de Framingham se ha demostrado que el riesgo de la FC elevada

se manifiesta de forma más evidente en los pacientes hipertensos, lo que indica que ambos factores de riesgo actúan de forma sinérgica en esta población<sup>12</sup>. Hallazgos similares han sido observados por Benetos et al<sup>17</sup>, al encontrar que los hipertensos con una FC basal mayor de 80 lpm tienen un riesgo mayor que aquellos otros que tienen una FC menor de 60 lpm.

La elevación de la FC no parece ser un simple marcador de riesgo al detectar otros factores de riesgo cardiovascular existente, sino que se ha relacionado con el desarrollo de aterosclerosis y con la aparición de complicaciones ateroscleróticas en animales y en humanos. El aumento de la FC produce un incremento del estrés parietal en el árbol arterial, lo que se ha relacionado con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas a nivel coronario, aórtico e ilíaco en monos alimentados con dietas ricas en colesterol<sup>38,39</sup>. El incremento de la FC produce una modificación en la orientación del estrés de cizallamiento en la pared arterial, lo que puede facilitar la aparición de la aterosclerosis. En ratas se ha demostrado que el incremento progresivo de la FC afecta negativamente a la distensibilidad de la pared arterial carotídea<sup>40</sup>. Además, la ivabradina, un reductor selectivo de la FC que no afecta a la presión arterial, ha demostrado ser capaz de disminuir el grosor de la pared aórtica tanto en ratas normotensas como en ratas espontáneamente hipertensas<sup>41</sup>.

La elevación de la FC no sólo parece facilitar el desarrollo de la aterosclerosis, sino que también puede tener un papel en el desencadenamiento de las complicaciones clínicas. Así, en diversos estudios epidemiológicos se ha observado una relación entre la FC y el síndrome coronario agudo<sup>10,12,14</sup>. En un estudio en el que se ha hecho seguimiento angiográfico de pacientes con enfermedad coronaria, se ha observado que la FC basal predecía la rotura de la placa en la coronariografía realizada 6 meses después; además, la rotura de la placa pudo prevenirse al tratar a los pacientes con bloqueadores beta<sup>42</sup>.

El aumento de la FC produce un importante incremento de las necesidades metabólicas del corazón, lo que puede ser deletéreo para un corazón con ciertos tipos de disfunción. La contracción miocárdica conlleva unas importantes necesidades metabólicas que suple el adenosintrifosfato (ATP), que se sintetiza en la mitocondria cardíaca partiendo de distintos sustratos, y especialmente de los ácidos grasos (60-70%) y de los hidratos de carbono (30%). En el corazón humano, que late unas 100.800 veces por día, puede estimarse que los latidos totales de una vida de 80 años son  $29 \times 10^8$  latidos. El corazón produce y consume unos 30 kg de ATP al día, lo que hace que se consuman unos 880.000 kg durante toda la vida. La disminución de la FC en unos 10 lpm disminuye las necesidades energéticas del corazón en unos 5 kg de ATP al día<sup>43</sup>. Estos datos aproximados ponen en evidencia la importancia que la FC puede tener en el pronóstico, especialmente en corazones con dificultad en la obtención del oxígeno necesario para el metabo-

lismo aeróbico, como en la enfermedad coronaria y otros tipos de disfunción ventricular.

Como se ha indicado previamente, diversos estudios clínicos avalan la importancia de la reducción de la FC como un mecanismo terapéutico en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>27</sup> e insuficiencia cardíaca<sup>28</sup> y como un elemento esencial del efecto beneficioso de los bloqueadores beta en estas afecciones.

En conclusión, puede decirse que hay abundante evidencia epidemiológica de la importancia de la FC como un factor de riesgo cardiovascular independiente. La fuerza de la asociación es similar a la hallada con otros factores de riesgo establecidos. Por ello, quizá haya llegado el momento de que los médicos prestemos más atención a la elevación de la FC como un factor de riesgo cardiovascular en nuestros pacientes<sup>6</sup>. Se ha indicado que una FC basal mayor de 85 lpm puede ser el mejor punto de corte para separar a los pacientes de riesgo cardiovascular elevado<sup>44</sup>. No obstante, hasta el momento no existe ningún estudio prospectivo que haya mostrado que la reducción selectiva de la FC en estos pacientes mejore su pronóstico<sup>6</sup>. Quizá la aparición de nuevos fármacos como la ivabradina, capaces de reducir de forma selectiva la FC sin afectar a la presión arterial, permita obtener esta información tan necesaria para el mejor tratamiento de nuestros pacientes<sup>45</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acierno LJ. The history of cardiology. London: The Parthenon Publishing Group; 1994. p. 447-92.
2. Brotons Cuixart C. Epidemiología de la frecuencia cardíaca. En: Soler Soler J, Cinca J, editores. La frecuencia cardíaca. Fisiología, epidemiología, impacto clínico. Barcelona: Mosby-Doyma; 1995. p. 11-22.
3. Azbel MY. Universal biological scaling and mortality. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:1051-7.
4. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1104-6.
5. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol. 1986;250: H1145-9.
6. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension. Implications for antihypertensive drug therapy. Drugs. 2006;66:133-44.
7. Palatini P. [Heart rate: a cardiovascular risk factor that can no longer be ignored]. G Ital Cardiol (Rome). 2006;7:119-28.
8. Levy RL, White PD, Strod WE, et al. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. JAMA. 1945;129:585-8.
9. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol. 1980;112:736-49.
10. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. Am Heart J. 1985;109:876-85.
11. Gillum RF. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary heart disease, blood pressure, and other cardiovascular risk factors. Am Heart J. 1988;116:163-74.

12. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125:1148-54.
13. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1993;70:49-55.
14. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation.* 1999;99:1978-83.
15. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med.* 1999;159:585-92.
16. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol.* 1999;149:853-62.
17. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension.* 1999;33:44-52.
18. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J.* 2000;21:116-24.
19. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Feskens E, Giampaoli S, Tervahauta M, et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. Finland, Italy, Netherlands. *Elderly.* *Eur Heart J.* 2001;22:573-9.
20. Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med.* 2001;33:213-21.
21. Benetos A, Thomas F, Bean K, Albaladejo P, Palatini P, Guize L. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:284-5.
22. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1996;156:505-9.
23. Thomas F, Bean K, Provost JC, Guize L, Benetos A. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens.* 2001;19:863-9.
24. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 2002;162:2313-21.
25. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension.* 2001;37:1256-61.
26. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
27. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol.* 1986;57:F43-9.
28. Kjekshus JK, Guillestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J.* 1999;1 Suppl H:H64-9.
29. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens.* 1997;15:3-17.
30. Julius S, Randall OS, Esler MD, Kashima T, Ellis C, Bennett J. Altered cardiac responsiveness and regulation in the normal cardiac output type of borderline hypertension. *Circ Res.* 1975;36 Suppl 1: 199-207.
31. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation.* 1971;44:413-8.
32. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 1:S19-27.
33. Bonaa KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study. *Circulation.* 1992;86:394-405.
34. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension.* 2000;35:807-13.
35. Erikssen J, Rodahl K. Resting heart rate in apparently healthy middle-aged men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1979;42:61-9.
36. Berenson GS, Voors AW, Webber LS, Dalferes ER Jr, Harsha DW. Racial differences of parameters associated with blood pressure levels in children —the Bogalusa heart study. *Metabolism.* 1979;28:1218-28.
37. Mo R, Nordrehaug JE, Omvik P, Lund-Johansen P. The Bergen Blood Pressure Study: prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Press.* 1995;4:16-22.
38. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science.* 1984;226:180-2.
39. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 1994;19:426-34.
40. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancina G. Heart rate-dependence of arterial distensibility *in vivo*. *J Hypertens.* 1996;14:897-901.
41. Albaladejo P, Carusi A, Apartian A, Lacolley P, Safar ME, Benetos A. Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats. *J Vasc Res.* 2003;40:320-8.
42. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104:1477-82.
43. Ferrari R, Campo G, Gardini E, Pasanisi G, Ceconi C. Specific and selective I<sub>f</sub> inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients. *Eur Heart J.* 2005;7 Suppl H:H16-21.
44. Palatini P. Need for a revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertension.* 1999;33:622-5.
45. Fox K. Future perspectives of I<sub>f</sub> inhibition in various cardiac conditions. *Eur Heart J.* 2005;7 Suppl H:H33-6.