

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**“FRECUENCIA CARDIACA COMO FACTOR DE  
RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS JÓVENES  
POR MEDIO DE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**Autora:**

**Viviana de los Ángeles Ureña Benavides**

**Tutor:**

**Édgar Hernández Mora**

**Lector:**

**Dr. Gerardo Quirós Venegas**

**San José, Costa Rica**

**2017**

## Contenido

<b>Código de Ética</b> .....	<b>ii</b>
<b>Declaración Jurada</b> .....	<b>iv</b>
<b>Pensamiento</b> .....	<b>v</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>vi</b>
<b>Dedicatoria</b> .....	<b>vii</b>
<b>Contenido de tablas</b> .....	<b>xii</b>
<b>Contenido de figuras</b> .....	<b>xiii</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>Planteamiento del Problema</b> .....	<b>2</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>3</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<b>3</b>
Objetivos específicos .....	<b>3</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>5</b>
Internacionales .....	<b>5</b>

Nacionales .....	9
Proyecciones .....	10
<b>CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Sistema Cardiovascular .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Fisiopatología Cardiovascular .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Factores de Riesgo Cardiovasculares .....</b>	<b>13</b>
1.2.1. Tabaco .....	14
1.2.2. Hipertensión .....	15
1.2.3. Obesidad .....	17
1.2.4. Diabetes Mellitus .....	19
1.2.5. Dislipidemia .....	21
1.2.6. Frecuencia cardiaca .....	23
1.2.7. Consideraciones fisiopatológicas .....	26
• Regulación de la frecuencia cardiaca .....	28
• Tratamiento .....	29
<b>Betabloqueadores .....</b>	<b>29</b>
<b>Bloqueadores de los canales de calcio .....</b>	<b>29</b>
<b>Ivabradina .....</b>	<b>31</b>
<b>Mecanismo de acción de la ivabradina .....</b>	<b>32</b>

<b>1.3. Patologías cardiovasculares .....</b>	<b>33</b>
<b>1.3.1. Hipertrofia ventricular izquierda.....</b>	<b>33</b>
<b>1.3.2. Isquemia miocárdica.....</b>	<b>34</b>
<b>1.3.4. Trombosis coronaria .....</b>	<b>36</b>
<b>1.3.5. Infarto al miocardio .....</b>	<b>37</b>
<b>1.3.6. Arritmias.....</b>	<b>39</b>
<b>1.3.7. Remodelado .....</b>	<b>40</b>
<b>1.3.8. Insuficiencia cardiaca crónica.....</b>	<b>41</b>
<b>1.3.9. Muerte cardiovascular .....</b>	<b>42</b>
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODODOLÓGICO.....</b>	<b>44</b>
<b>Método .....</b>	<b>44</b>
<b>Fuentes de información.....</b>	<b>44</b>
<b>    Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>44</b>
<b>Recolección y análisis de datos.....</b>	<b>47</b>
<b>    Fase I.....</b>	<b>47</b>
<b>    Fase II.....</b>	<b>47</b>
<b>    Fase III.....</b>	<b>47</b>
<b>    Fase IV .....</b>	<b>47</b>
<b>CAPITULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>

<b>1. Principales causas de aumento de frecuencia cardiaca .....</b>	<b>48</b>
<b>Rangos de frecuencia cardiaca que han implicado un factor de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes .....</b>	<b>52</b>
<b>Relación entre frecuencia cardiaca elevada y muerte cardiovascular .....</b>	<b>54</b>
<b>Implicaciones terapéuticas de la Frecuencia Cardiaca .....</b>	<b>61</b>
<b>Betabloqueadores .....</b>	<b>61</b>
<b>Bloqueadores de los canales de calcio .....</b>	<b>62</b>
<b>Ivabradina .....</b>	<b>63</b>
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>68</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>68</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>69</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>70</b>

**Contenido de tablas**

Tabla No 1 Categorías de análisis.....	45
Tabla No 2 Mecanismos patogénicos por los que la elevación de la frecuencia cardiaca se asocia con un aumento de la mortalidad.....	55
Tabla No 3. Análisis comparativo entre el estudio SHIFT y el BEAUTIFUL.....	64

**Contenido de figuras**

Figura No 1. Diagrama de Continuum Cardiovascular. ....	13
Figura No 2. Relación semilogarítmica entre esperanza de vida y frecuencia cardíaca.....	25
Figura No 3 Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el aumento de la FC .....	27
Figura No 4. Características de la población en estudio.....	48
Figura No 5. Latidos por minuto promedio .....	51
Figura No 6 Rangos de Frecuencia Cardíaca en reposo. ....	53
Figura No 7. Relación de mortalidad general y mortalidad cardiovascular con frecuencia cardíaca. ....	57
Figura No 8. Principales causas de muerte cardiovascular.....	59
Figura No 9 Relación de Muerte Cardiovascular y Frecuencia Cardíaca en Reposo en Pacientes Hipertensos y Normotensos .....	60

## RESUMEN EJECUTIVO

La Frecuencia Cardíaca basal elevada se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad por distintas causas y por causas cardiovasculares. La importancia de esta variable como factor pronóstico y como potencial diana terapéutica aún no se acepta en general, por lo que se pretende destacar la relevancia de esta en la actualidad y evaluar su potencial como factor de riesgo cardiovascular.

Recientes estudios epidemiológicos de gran importancia han confirmado que la frecuencia cardíaca en reposo es un predictor independiente de mortalidad en hombres y mujeres con y sin enfermedad cardiovascular diagnosticada.

La investigación tiene como propósito evaluar las principales causas de aumento de frecuencia cardíaca en reposo de adultos jóvenes, para así poder determinar los aspectos que se deben mejorar desde edades tempranas para mantener un rango de frecuencia cardíaca en reposo óptimo. Abordar los factores de riesgo a tiempo, ofrece una oportunidad de detener la progresión de una enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, proyectar los factores de riesgo cardiovasculares, en este caso la frecuencia cardíaca en adultos jóvenes es trascendental. Una falla cardíaca es un proceso que conlleva años; por lo tanto, si se descubre a edades avanzadas no se puede pretender que el proceso sea reversible; al contrario, si se lleva un control de los factores desde la adolescencia.

Los datos de los ensayos clínicos sugieren que en la reducción de la Frecuencia Cardíaca intervienen fármacos como los betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio e ivabradina. Además, distintos fármacos antihipertensivos actúan sobre esta variable, ya sea aumentándola o disminuyéndola, por lo que conocer las implicaciones, así como identificar ventajas y desventajas de cada uno de ellos resulta conveniente para así poder elegir la mejor terapia farmacológica en cada paciente.

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

El capítulo da inicio con el planteamiento del problema, el cual manifiesta las delimitaciones de la investigación. Así mismo, se plantean los objetivos, tanto general como específicos, la justificación y los antecedentes de la investigación.

### **Planteamiento del Problema**

En el presente trabajo de investigación se aborda el tema de frecuencia cardiaca como factor de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes, la cual está fundamentada en numerosos estudios epidemiológicos, los cuales han demostrado que presentar una frecuencia cardiaca en reposo elevada se ha visto asociada a una mayor morbimortalidad cardiovascular.

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2011, p. 29) se registró un total de 18.801 muertes, para una tasa de 40,7 por diez mil habitantes. El país presenta un perfil de mortalidad por causas que se caracterizan, en primer lugar, por enfermedades del sistema circulatorio con una tasa de 11,9, seguido por los tumores con 9,7 y, en tercer lugar, las defunciones por causas externas con 4,7.

Los datos anteriores son relevantes para la presente investigación, porque señalan que los problemas a nivel cardiovascular son de alta incidencia y que constituyen la primera causa de muerte a nivel nacional. Sin embargo, la frecuencia cardiaca como factor de riesgo cardiovascular no ha sido un tema muy explorado en la actualidad, y no se le ha dado la relevancia que esta requiere.

Según Padial, Salavador y González (2007): “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, otros) va a producir un incremento de la Frecuencia Cardiaca”. (párr. 6), lo cual en la actualidad es un factor muy habitual, ya que los niveles de estrés que maneja la población en el diario vivir son muy altos, por lo que representa un factor de gran notabilidad, siendo este más común en la población de adultos jóvenes.

La Frecuencia Cardiaca es una constante variable, ya que esta va a estar sujeta a cambios dependiendo de múltiples factores, entre ellos edad, sexo, predisposición genética, entre otros, por lo que es imprescindible delimitar la población a estudiar, para la cual en este caso se decide el análisis de estudios publicados en adultos jóvenes, para así establecer factores causales y posibles cambios en sus rutinas que logren establecer rangos adecuados de frecuencia cardiaca. Por el momento no se cuenta con muchos estudios enfocados en adultos jóvenes lo cual representa un desafío.

Resumiendo, a grandes rasgos en la investigación se puede concluir con una pregunta, la cual engloba al problema que se está enfrentando:

¿Cuál es el papel de la frecuencia cardiaca como factor de riesgo cardiovascular en la salud de los adultos jóvenes?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la Frecuencia Cardiaca como Factor de Riesgo Cardiovascular en Adultos jóvenes durante el período comprendido entre el 2010 y 2017.

### **Objetivos específicos**

- Enumerar las principales causas de aumento de frecuencia cardiaca en reposo para adultos jóvenes registradas en el período del 2010 al 2017.
- Determinar los rangos de frecuencia cardiaca en reposo para adultos jóvenes que han implicado un factor de riesgo cardiovascular en el período comprendido entre 2010 y 2017.
- Comparar la relación entre Frecuencia Cardiaca elevada en reposo y muerte cardiovascular en adultos jóvenes.
- Evaluar las implicaciones terapéuticas de los fármacos reguladores de frecuencia cardiaca

## Justificación

La realización de esta investigación resulta conveniente y útil para la población, ya que al ser las enfermedades cardiovasculares de alta incidencia y al tratarse de la principal causa de muerte en nuestro país y a nivel mundial, se deben analizar a fondo los factores de riesgo que están involucrados y, en este caso, conocer a profundidad acerca de la frecuencia cardiaca, ya que no es un factor muy estudiado y valorado en la actualidad.

De acuerdo con Wichmann y Bargalló (2010)

La Frecuencia Cardiaca (FC) es un parámetro muy accesible, aporta una valiosa información pronóstica que puede modificar la actitud terapéutica, presenta una variabilidad extrínseca relacionada con el propio paciente debido a factores como la actividad física, los niveles de ansiedad, el consumo de fármacos, alcohol, tabaco, posición corporal y las condiciones ambientales. (p. 9)

Lo anterior nos indica que la frecuencia cardiaca es un valor que se obtiene de manera cómoda y factible, ya que no se deben emplear métodos complicados o elaborados para el alcance de esta, lo cual es favorable, ya que permite que los pacientes se sometan a tomas continuas de esta variable y se permita obtener un seguimiento continuo por parte del paciente.

Se decide realizar la investigación bibliográfica con la población de adultos jóvenes e identificar la vulnerabilidad que estos presentan en la actualidad, y así contribuir a focalizar estrategias de prevención, ya que, al tratarse de un grupo más susceptible a cambios de conductas, se pueden establecer hábitos de vida más saludables que puedan evitar complicaciones cardiovasculares a futuro, siendo relevante para la sociedad. También porque una falla cardiaca es un proceso que conlleva años y se debe controlar desde edades tempranas, para lograr una mejor calidad de vida.

Los farmacéuticos están en el deber de conocer el manejo de la frecuencia cardiaca adecuada en adultos jóvenes y sus posibles complicaciones, para dar una correcta atención farmacéutica, por lo que esta investigación tiene por objeto brindar valor teórico de carácter importante a la comunidad farmacéutica, ya que muchos costarricenses acuden en primera

instancia a estos profesionales de la salud por facilidad y conveniencia, lo cual nos obliga a poseer un conocimiento en la materia.

## **Antecedentes**

### **Internacionales**

Koskinen, Kahonen, Jula Laitinen, Jarvinen, Viikari, Valimaki y Raitakari (2008) publicaron un artículo denominado: “Variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo en adultos jóvenes sanos, el riesgo cardiovascular en los jóvenes finlandeses”. Se examinaron 1780 sujetos sanos de 24 a 39 años. Se calcularon los índices de variación de frecuencia cardíaca y de dominio de tiempo. Los índices incluidos fueron: baja frecuencia, alta frecuencia y componentes totales de la variación de la frecuencia cardíaca espectral. Se realizó una prueba de respiración profunda y se analizó la relación media de los intervalos R-R y la diferencia de media en la frecuencia cardíaca instantánea durante el ciclo respiratorio. La reproducibilidad de estos índices fue estudiada en 43 sujetos; el envejecimiento y el aumento de la frecuencia cardíaca se asociaron inversamente con todos los índices de la variación de la frecuencia cardíaca. La reproducibilidad de los índices de variación de frecuencia cardíaca (VFC) y la prueba de respiración profunda fueron buenas y se demostró que las mujeres tenían mayor frecuencia cardíaca en reposo. Se concluye que la edad, el sexo y la frecuencia cardíaca deben ser considerados al evaluar los índices de VFC y al generar valores de referencia.

Escolar, Beltrán y Valero (2010) publicaron una revisión científica en Cartagena, Bolívar, denominada “Frecuencia de factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares en población universitaria joven”, la cual tenía por objetivo estimar la frecuencia de factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares en población universitaria joven. En ella realizaron un estudio de corte transversal para establecer la magnitud de sobrepeso, obesidad, dislipidemia, inactividad física y consumo de tabaco en 301 estudiantes de una universidad de la ciudad de Cartagena. Se realizó la determinación de Colesterol total, Triglicéridos, Colesterol HDL y Colesterol LDL, para determinar las asociaciones entre los factores de riesgo cardiovasculares.

Se obtuvieron los siguientes resultados: el 34,2 % de los estudiantes encuestados presentaron alteración del índice de masa corporal. El 64,1 % registraron inactividad física y 23,9 % de los estudiantes encuestados fumaba. El lípido que presentó mayor prevalencia de niveles alterados fue el triglicérido (24,6 %). Se encontraron diferencias estadísticamente significantes en los análisis por género, niveles de actividad física, consumo de tabaco y niveles del colesterol HDL y de triglicéridos. De manera concluyente, en el estudio se sugiere la necesidad de implementar modelos de promoción y prevención oportunos que permitan reducir la carga de enfermedad y muerte asociada con enfermedades crónicas.

La importancia radica en que se analizaron los distintos factores de riesgo cardiovasculares que presenta la población universitaria, y esto nos permite considerar las principales dificultades que estos presentan y así tomarlos en cuenta para establecer los riesgos y complicaciones que los adultos jóvenes pueden presentar. Así también, nos es útil, ya que se implementaron modelos de prevención y promoción que permitían disminuir enfermedades y muertes por falla cardiovascular.

Wichmann y Bargalló (2010) publicaron una revisión científica en Barcelona, España, denominada “Frecuencia cardíaca y riesgo cardiovascular” en la cual exponen a la frecuencia cardíaca elevada como factor de riesgo asociado a una mayor morbimortalidad cardiovascular. Además, exponen la importancia de analizar múltiples variables como factores de riesgo cardiovasculares para estimar el riesgo que sufre un paciente hipertenso. En él se establecen estudios de cohortes que relacionan mortalidad y frecuencia cardíaca, mecanismos fisiopatológicos relacionados con el aumento de la frecuencia cardíaca y efectos sobre la frecuencia cardíaca de los fármacos antihipertensivos.

Este antecedente es fundamental, ya que demuestra la importancia de las enfermedades cardiovasculares a nivel mundial y sus complicaciones; en él se evalúan los múltiples factores de riesgo para pacientes hipertensos y a pesar de que no es la población escogida, funciona como una guía para establecer causas de riesgo cardiovascular.

Woodward, Webster, Murakami, Barzi, Lam, Fang, Batty, Huxley y Rodgers (2012) publicaron un artículo denominado: “La asociación entre la frecuencia cardíaca en reposo, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad: evidencia de 112.680 hombres y mujeres en 12

cohortes”, en el cual se realizó un seguimiento medio de 7,4 años, se registraron 6086 muertes y 2726 eventos cardiovasculares mortales o no mortales. Hubo una asociación continua y creciente entre tener una frecuencia cardíaca en reposo elevada, el riesgo cardiovascular y mortalidad por todas las causas. Sin embargo, no hubo evidencia de asociaciones por debajo de 60 lpm. Se determinó, mediante la Sociedad Europea de Cardiología, los rangos de latidos por minuto en reposo que generan peligro para la población de adultos jóvenes, y se demostró que conforme aumenta el rango de frecuencia cardíaca en reposo, mayores son las probabilidades de presentar muerte cardiovascular y no cardiovascular. En él destacaban también la importancia del estilo de vida saludable que deben llevar los adultos jóvenes para evitar complicaciones a futuro, y también destacaban los regímenes farmacéuticos para reducir la frecuencia cardíaca en reposo, que pueden resultar beneficiosos para las personas con niveles moderados a altos de esta variable.

Shahrestani, Stewart, Quintana, Hickie y Guastella (2014) realizaron un meta-análisis llamado: “Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las interacciones sociales de adolescentes y adultos”, en la Universidad de Sydney en Australia, el cual reunió estadísticas de trece estudios que incluían 787 participantes, los cuales participaban en interacciones sociales, mientras que la variación de la frecuencia cardíaca (VFC) se recogía simultáneamente. En este estudio se clasificaron las interacciones sociales diádicas en negativas, positivas y neutras. Los resultados revelaron que, mientras que las interacciones sociales diádicas neutras no aumentan la VFC generalmente desde un estado basal, las interacciones sociales diádicas negativas aumentan la VFC. El papel de la edad, el sexo y el índice de VFC también se examinaron como moderadores potenciales de la VFC. Se discuten las implicaciones para la salud y el bienestar como resultado de la exposición a interacciones sociales negativas.

Wang, Chen, Zhou, Wu, Xing, Luo y Liu (2014) publicaron un artículo denominado: “Frecuencia cardíaca en reposo y riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte por todas las causas: estudio Kailuan”, el cual tiene por objetivo explorar prospectivamente la relación entre la frecuencia cardíaca en reposo y las enfermedades cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico y muerte por todas las causas en una población general. Es un estudio prospectivo de cohortes longitudinales sobre factores de riesgo y eventos cardiovasculares. Se calculó la relación de riesgo con intervalos de confianza del 95%. En él concluyen que se encontró una relación entre la

elevación de frecuencia cardíaca en reposo y el riesgo de infarto de miocardio y muerte por todas las causas. Esto indica que la frecuencia cardíaca en reposo elevada podría ser un marcador de riesgo para el IM y muerte por todas las causas en poblaciones generales.

Farah, Barros, Balagopal y Ritti-Dias (2014) publicaron un artículo denominado: “Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Factores de Riesgo Cardiovascular en Adolescentes”, el cual tiene por objetivo establecer valores de referencia de las medidas de variabilidad de la frecuencia cardíaca en un cohorte de varones adolescentes y determinar la relación entre la VFC y la agrupación de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. En este estudio transversal se incluyeron 1152 varones adolescentes (edad:  $16,6 \pm 1,2$  años). Se evaluaron datos demográficos, hábitos relacionados con la salud, indicadores de obesidad y presión arterial. Se evaluaron las mediciones de variación de frecuencia cardíaca de tiempo y dominios de frecuencia. El estudio ha proporcionado indicadores descriptivos que ayudan a la interpretación de los resultados de la VFC en los adolescentes. Se ha determinado que la VFC está asociada con el agrupamiento de factores de riesgo cardiovasculares.

Zhang, Han, Wang, Li y Zao (2016) publicaron un artículo denominado: “Asociación de la frecuencia cardíaca en reposo y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los chinos rurales hipertensos y normotensos”. Durante una media de 5.88 años de seguimiento, se registraron 479 muertes por enfermedad cardiovascular (ECV) (309 en participantes hipertensos). La ECV aumentó significativamente con el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, comenzando a partir de 80 latidos por minuto, para los participantes hipertensos y normotensos. Después de ajustar la presión de pulso y otras covariables, para los participantes hipertensos, el riesgo de muerte por ECV aumentó con frecuencia cardíaca en reposo de 80-89 y 90 lpm. Sin embargo, para los participantes normotensos, el riesgo de muerte por ECV aumentó con solo frecuencia cardíaca en reposo de 90 lpm. Dentro de las conclusiones establecieron que el riesgo de muerte por ECV se asoció con elevación de frecuencia cardíaca en reposo para los chinos rurales hipertensos y normotensos, y para los participantes hipertensos, incluso la ligera elevación de frecuencia cardíaca en reposo se asoció con la muerte de ECV.

Sánchez, López y Suárez (2017) publicaron en la revista MHSalud en la Universidad de Murcia, España un artículo denominado: “Efectos de un programa de actividad física intensa en

la tensión arterial y frecuencia cardiaca de adolescentes de 12-15 años”, el cual tiene por objetivo mejorar la salud cardiovascular de las personas, en el cual participaron 38 adolescentes (14 hombres y 24 mujeres), entre los 12 y 15 años de edad. Las variables estudiadas fueron: tensión arterial y frecuencia cardiaca en reposo. Se utilizó un tensiómetro de brazo Visomat Comfort 20/40 para medir estas variables. El procedimiento ha sido pre-test, intervención y pos-test. Dentro de los resultados se establecieron mejoras significativas en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.

Funciona ya que se observa cómo la actividad física beneficia los niveles de frecuencia cardiaca y tensión arterial, lo cual en nuestro trabajo es fundamental, porque se enfoca en el tratamiento que pueden seguir los adultos jóvenes para mejorar rangos en frecuencias cardiacas elevadas.

## **Nacionales**

En el año 2003, en la UNIBE, se realizó un trabajo de investigación para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía, el cual se titula: “Aplicaciones Clínicas del Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca”. El autor Poutvinski planteó como objetivos definir los métodos de la medición computarizada, describir las bases fisiológicas y determinar las aplicaciones clínicas de análisis de valores de frecuencia cardiaca. En él plantea que el análisis de la variabilidad en la frecuencia cardiaca (VFC), sirve para la detección precoz de la neuropatía autonómica diabética; que existe una correlación positiva en el bienestar fetal y en el neonato con parámetros de VFC, y que en la actualidad se investigan otras aplicaciones del análisis computarizado de VFC como, por ejemplo, en cuadriplejia, fibromialgia, asma bronquial y sepsis.

En el año 2016, en la universidad mencionada anteriormente, se llevó a cabo una tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia, la cual se titula: “El farmacéutico y su rol en la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico en San José en febrero, 2016”. Según Varela y Chacón, su objetivo era analizar el rol del farmacéutico y su importancia en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en poblaciones con indicios de síndrome metabólico de la zona de San José en febrero del 2016. La conclusión más relevante obtenida establece que el farmacéutico tiene gran responsabilidad con la población,

debido a que es un profesional de fácil acceso; por lo tanto, de gran ayuda para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes con indicios de síndrome metabólico por medio de una correcta atención farmacéutica.

La utilidad de este antecedente en la investigación radica en rescatar la función del farmacéutico y el papel que desempeñan para la prevención y el manejo correcto de las enfermedades cardiovasculares.

### **Proyecciones**

Los objetivos de esta investigación van conllevados a establecer a la Frecuencia Cardíaca como un factor de riesgo cardiovascular como parámetro fundamental y de gran importancia, por lo que se pretende establecer, de acuerdo con los resultados de la literatura, rangos adecuados que permitan a los adultos jóvenes evitar complicaciones a futuro y que logrando establecer estas condiciones se tenga una mejor calidad de vida por parte de la población.

Se pretende que la comunidad farmacéutica obtenga un conocimiento en la materia para dar una correcta atención farmacéutica a este tipo de pacientes, participando así de forma activa en la prevención y manejo de frecuencias cardíacas elevadas.

Se proyecta a publicar los resultados de la investigación en artículos de carácter significativo; como en la Revista de la Universidad y a nivel internacional en revistas de relevancia clínica y farmacológica.

## CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se presentan los conceptos básicos y científicos necesarios para un análisis profundo del tema escogido; se abarcan los objetivos desde lo general a lo específico, para lo cual se utilizan consultas bibliográficas de artículos científicos, revistas científicas, bases de datos, libros, entre otras.

Al referirse al tema de Frecuencia Cardíaca, primero se explicará el Sistema Cardiovascular, para posteriormente evaluar los factores de riesgo que generan mayor incidencia en las patologías cardiovasculares.

### 1. Sistema Cardiovascular

Es fundamental para esta investigación desarrollar el concepto de sistema cardiovascular, su composición y función para la comprensión de términos importantes usados a futuro.

El sistema cardiovascular se define como un sistema de transporte que sirve para que la sangre se distribuya por todo el organismo, utilizando los vasos sanguíneos; se dice que es como una bomba muscular (corazón) que provee la energía necesaria para mover la sangre, utilizando tubos elásticos (vasos). (Tortosa, s.f., pp. 2-16.)

De acuerdo con Fox (2011) el sistema cardiovascular consta de dos subdivisiones: el sistema circulatorio y el sistema linfático. El primero consiste en el corazón y los vasos sanguíneos, mientras que el segundo incluye los vasos linfáticos y tejidos linfoides. El trabajo de investigación se centrará en el primera subdivisión.

- Corazón: es una doble bomba de cuatro cavidades. Su acción de bombeo crea el frente de presión necesario para impulsar la sangre a través de los vasos hacia los pulmones y las células del cuerpo. En reposo, el corazón de un adulto bombea alrededor de 5 L de sangre por minuto. (Fox, 2011, p. 402).

La capacidad de bombeo del corazón es una función de los latidos por minuto, que en este caso corresponde a la frecuencia cardíaca y el volumen de sangre eyectado por cada latido, el

cual corresponde al volumen sistólico, que es definido como el volumen de sangre bombeado por latido por cada ventrículo, y el promedio de este es de 70 a 80ml por latido.

- Vasos sanguíneos: forman una red tubular que permite que la sangre fluya desde el corazón hacia todas las células vivas del cuerpo, y después regrese al corazón. Está conformada por las arterias, venas y capilares. Las arterias transportan sangre en dirección contraria al corazón, mientras que las venas devuelven la sangre al corazón. Las arterias y las venas son continuas entre sí a través de vasos sanguíneos de calibre más pequeño. (Fox, 2011, p. 402).

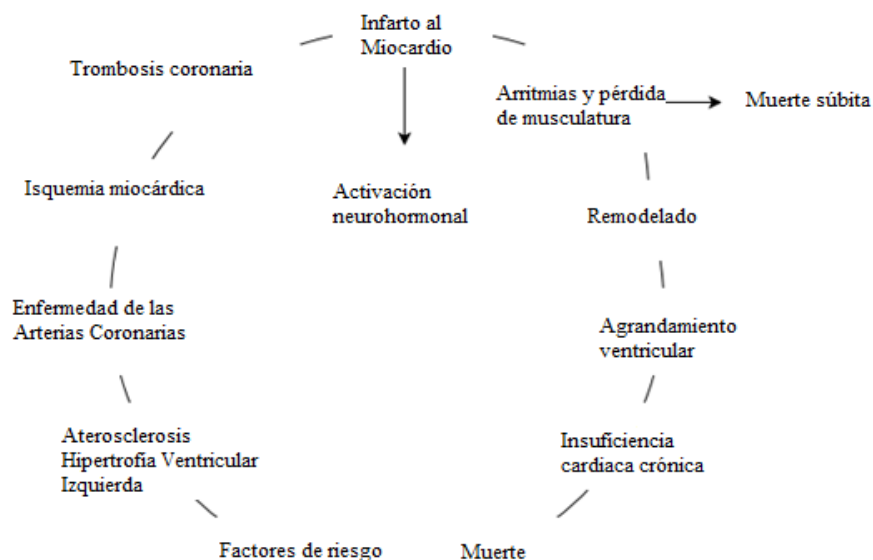
La principal función del aparato circulatorio, que integra el corazón y los vasos sanguíneos, es el transporte. A través de la sangre, este lleva el oxígeno y los nutrientes necesarios a los tejidos para efectuar los procesos metabólicos, transporta productos de desecho del metabolismo celular a los riñones y otros órganos excretores para su eliminación, y hace circular los electrolitos y hormonas necesarios para regular la función corporal. (Porth, 2011, p. 377).

### **1.1.Fisiopatología Cardiovascular**

Al introducir este tema es relevante referirse al término “continuum cardiovascular”, el cual fue propuesto por primera vez por Dzau y Braunwald en 1991 como un nuevo paradigma de las enfermedades cardiovasculares, mostrado en la Figura No1, el cual hace referencia a que eventos como falla cardíaca e infarto al miocardio son complicaciones bastante tardías, en una cadena de eventos que empieza con un número de factores de riesgos cardiovasculares, y continúa como un proceso patogénico progresivo que dura décadas.

Abordar los componentes primarios del continuum, ofrece una oportunidad de detener la progresión de una enfermedad cardiovascular en una etapa temprana. Por lo tanto, proyectar los factores de riesgo cardiovasculares en adultos jóvenes es fundamental. Una falla cardíaca es un proceso que conlleva años; por lo tanto, si se descubre a edades avanzadas no se puede pretender que el proceso sea reversible, por lo que estas ocasiones casi siempre conllevan a un desenlace mortal.

Figura No 1. Diagrama de Continuum Cardiovascular.



Fuente: Dzau, V., Braunwald, E., and Participants (1991). Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 121: 1244–1262.

## 1.2. Factores de Riesgo Cardiovasculares

Se sabe que los factores de riesgo cardiovasculares como lo son el tabaco, frecuencia cardíaca elevada, diabetes, dislipidemias, entre otros, promueven el estrés oxidativo y causan disfunción endotelial, iniciando una cascada de eventos, incluyendo alteraciones en mediadores vasoactivos, respuestas inflamatorias y remodelación vascular, que culmina en la patología de los órganos diana.

El conocimiento de los factores de riesgo y su distribución en la población es vital, ya que permite contribuir al mejoramiento y a una toma adecuada de decisiones, favoreciendo a la reducción de enfermedades y al mejoramiento de la calidad de vida. El estudio de la magnitud y

frecuencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes es fundamental para el desarrollo de programas de promoción y prevención, para evitar complicaciones a futuro.

### **1.2.1. Tabaco**

Según la OMS (2008) se calcula que cada año el tabaco genera alrededor de 5,4 millones de muertes en el mundo, lo que significa que cada día mueren casi 15 mil personas y dadas las tendencias actuales, para el 2030 existirían alrededor de 8,3 millones de muertes y el 70% de las víctimas serán de países en vías de desarrollo.

El principal factor de riesgo cardiovascular en la actualidad es el consumo de tabaco. De acuerdo con el Instituto de Texas Heart Institute (2016, párr. 3) numerosas investigaciones han demostrado que el tabaquismo acelera la frecuencia cardiaca, contrae las arterias principales y puede ocasionar alteraciones en el ritmo de los latidos del corazón, ocasionando que el corazón realice un esfuerzo mayor y con esto aumentar el gasto cardiaco, el mismo definido como “El volumen de sangre bombeado por minuto por cada ventrículo”. (Fox, 2011, p. 445). Y está dado por la siguiente fórmula:  $\text{Gasto cardiaco (ml/min)} = \text{volumen sistolico (ml/lat)} \times \text{frecuencia cardiaca (lat/min)}$ . El gasto cardiaco promedio es de 5.5 litros por minuto.

Este mismo autor destaca que existen estudios epidemiológicos, los cuales demuestran que el tabaquismo tiene relación importante con la morbimortalidad cardiovascular. Y que varios componentes tóxicos del tabaco participan de manera significativa en las distintas etapas de la aterogénesis: desde la disfunción endotelial hasta la trombosis.

El Informe del Surgeon General presentó datos definitivos obtenidos en estudios observacionales de seguimiento y de casos y controles, que indicaban que el tabaquismo aumenta la mortalidad cardiovascular en un 50% y eleva aproximadamente al doble la incidencia de enfermedad cardiovascular. Es importante señalar que hay una relación lineal entre el riesgo cardiovascular y el número de cigarrillos consumidos, de manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para los episodios cardiovasculares mortales en los fumadores intensos, en comparación con los no fumadores. Un fumador medio fallece 3 años antes que un no fumador y una persona con otros factores de riesgo cardiovascular fallece de 10 a 15 años antes si fuma.

En estudios a corto y largo plazo se ha demostrado que, tras un infarto de miocardio, los que continuaron fumando presentaron 4 veces más recurrencias que los que dejaron el tabaco. El riesgo de muerte tras un infarto de miocardio de los que continúan fumando es entre el 22 y el 47% más elevado que el de los que abandonan el hábito del fumado. (Ockene, 1993).

Se ha encontrado que el tabaco es predictor de muerte súbita. Se ha observado que el 75% de los casos de muerte súbita debido a trombosis coronaria se da en fumadores, y que el tabaco tiene un importante papel proarritmogénico.

Fumar cigarrillos aumenta la adhesión y agregación plaquetaria, y cuando además se usan anticonceptivos hormonales, también se incrementa el riesgo para eventos trombóticos. Otros mecanismos están dados por el monóxido de carbono que disminuye el umbral para la fibrilación ventricular, con lo que los cigarrillos aumentan el riesgo de muerte súbita.

El tabaco es un factor que afecta a nuestra población juvenil en altos porcentajes, y no solo al fumador activo sino al pasivo. Normalmente, el 15% del humo que desprende el cigarrillo es inhalado por el fumador, mientras que el 85% queda disperso en el aire; este humo contiene hasta tres veces más nicotina y alquitrán, y cinco veces más monóxido de carbono. Se ha comprobado que las personas que no fuman y se exponen al humo durante una hora inhalan una cantidad equivalente a tres cigarrillos. En diversos estudios epidemiológicos y experimentales se ha demostrado que el fumador pasivo incrementa su riesgo de muerte por enfermedad coronaria o de cáncer de pulmón en aproximadamente en un 30%.

### **1.2.2. Hipertensión**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2015), “cuando la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y/o la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg, la tensión arterial se considera alta o elevada”. (párr. 2)

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2012):

Al año se producen entre 600 y 700 egresos hospitalarios por esta patología. La enfermedad hipertensiva es un factor de riesgo importante para las enfermedades cerebrovasculares, el infarto del miocardio y las enfermedades renales crónicas. Se

encuentran egresos desde los 15 años de edad y cada vez se diagnostican casos a más temprana edad condicionado por dieta con alto contenido de grasa, inactividad física e hipercolesterolemia. (p. 50)

Según el estudio Framingham, la hipertensión, específicamente la hipertensión sistólica arterial (HSA), aumenta de dos a tres veces el riesgo de todas las enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas, en especial la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, la HSA debe ser tratada de forma efectiva, disminuyendo de esta forma la ocurrencia de las enfermedades cardiovasculares.

Recientes datos del Framingham Heart Study sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90 % de probabilidad de riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Cuanta más alta es la presión arterial, mayor es la posibilidad de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad renal.

Para individuos de entre 40 y 70 años, cada incremento de 20mmHg en la presión arterial sistólica o 10mmHg en la presión arterial diastólica dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular en todo el rango desde 115/75 hasta 185/115 mmHg.

Un estudio importante a destacar es el estudio SPRINT por el Dr. Cordero (2015), en el cual se compara un tratamiento intensivo para la hipertensión frente a un tratamiento estándar, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. En él se estudiaron 9361 pacientes mayores de 50 años, con presión arterial sistólica (PAS) entre 130-180 mm Hg, con alto riesgo cardiovascular, pero que no presentaban diabetes o antecedentes de ictus, fueron asignados al azar a recibir un tratamiento intensivo (objetivo PAS menor de 120 mm Hg) o un tratamiento estándar (objetivo PAS menor de 140 mm Hg). Concluyen que en los pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin diabetes, una PAS inferior a 120 mm Hg, se tradujo en una menor tasa de eventos cardiovasculares fatales y no fatales y muerte por cualquier causa.

Los diuréticos tiazídicos han sido la base de la terapia antihipertensiva en numerosos ensayos, en los que una o más de las complicaciones de la hipertensión se han reducido por la disminución de la presión arterial. Por ejemplo, el Programa de Hipertensión Sistólica en Ancianos (SHEP) encontraron que el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada con

clortalidona redujo significativamente en un 36% la incidencia de cáncer mortal y no mortal a los 5 años (IC del 95%: 18% a 50%) en comparación con el placebo ( $P = 0,0003$ ). La hipertensión sistólica aislada es una condición en la que la presión arterial sistólica es elevada, pero la presión arterial diastólica es  $<90$  o  $95$  mm Hg, y es la forma más común de hipertensión entre los individuos mayores, la cual aumenta considerablemente el riesgo de eventos cardiovasculares.

Captopril Prevention Project comparó los efectos de la inhibición de la ECA (captopril) con la terapia convencional (diuréticos o  $\beta$ -bloqueantes) sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en  $> 10.000$  pacientes hipertensos de 25 a 66 años de edad. Al final del estudio, las tasas de IM mortal y no mortal fueron similares en los 2 grupos de tratamiento. La mortalidad por ECV fue menor con el captopril que con el tratamiento convencional, pero el accidente cerebrovascular fatal y no fatal fue más frecuente. La diferencia en el riesgo de accidente cerebrovascular puede deberse a los niveles más bajos de presión arterial obtenidos inicialmente en pacientes previamente tratados al azar con tratamiento convencional.

### **1.2.3 Obesidad**

Murillo y Moreno (2004) la definen como “una enfermedad crónica multifactorial de gran trascendencia socio sanitaria y económica que constituye un problema de salud pública”. (p. 32)

En los últimos años se ha incrementado la prevalencia del sobrepeso y obesidad a nivel mundial, y en Costa Rica ha ido aumentando en cifras preocupantes, como lo demuestran datos estadísticos de la última encuesta nacional de nutrición realizada por el Ministerio de Salud en el año 2008-2009, los cuales indican que el 8,1% de los niños entre 1 a 4 años presenta problemas de sobrepeso, en los niños de 5 a 12 años el 11,8% tiene sobrepeso y el 9,6% son obesos. En la población adolescente, el sobrepeso representa el 14,7% y la obesidad es del 6,1%. En personas adultas, el porcentaje de sobrepeso y obesidad asciende al 64.5%, tanto en hombres como en mujeres.

Estos datos son alarmantes, ya que nos demuestran que en la actualidad el sobrepeso es una realidad que se carga desde edades muy tempranas, y que está asociada a enfermedades como la diabetes, presión alta, dislipidemias, las cuales son los otros factores de riesgo cardiovasculares

de más importancia. Y es acá donde se destaca la magnitud que conlleva controlar y prevenir la obesidad desde sus inicios, para evitar complicaciones a futuro.

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica con riesgo cardiovascular asociado y una morbimortalidad aumentada. Actualmente el sobrepeso y la obesidad se consideran tan importantes como otros factores de riesgo clásico relacionados con la enfermedad coronaria. El Estudio del Corazón de Framingham demostró que el riesgo de muerte aumenta en 1% por cada 0,45 kg de sobrepeso entre los 30 a 42 años y 2% entre los 50 a 62 años.

El tejido adiposo no solo actúa como almacén de moléculas grasas, sino que sintetiza y libera a la sangre numerosas hormonas relacionadas con el metabolismo de principios inmediatos y la regulación de la ingesta. Asimismo, la obesidad se asocia a numerosos factores de riesgo cardiovasculares como dislipidemia, hipertensión, diabetes, marcadores inflamatorios y estado protrombótico. La pérdida de peso puede evitar la progresión de la placa de aterosclerosis y los eventos coronarios agudos en los sujetos obesos. ( Murillo y Moreno, 2004, p. 32)

La asociación entre obesidad y diferentes formas de enfermedad cardiovascular es diversa, debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que involucran gran cantidad de factores e interactúan de una manera entrelazada. La obesidad puede conllevar a aterosclerosis coronaria, por medio de distintos mecanismos como dislipemia, hipertensión y diabetes mellitus.

Hay diversos estudios poblacionales que demuestran que la obesidad androide representa un factor de riesgo cardiovascular mucho más importante que la obesidad periférica. En el Bogalusa Heart Study se encontró una estrecha correlación entre la obesidad central y el aumento de la presión arterial, incluso en niños.

Se ha demostrado que la acumulación de grasa visceral promueve la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia. Además, esta grasa es más resistente a los efectos de la insulina y más sensible a los efectos metabólicos de las hormonas lipolíticas como los glucocorticoides y las catecolaminas, lo que provoca la secreción de ácidos grasos en el sistema portal y el aumento del sustrato para la producción hepática de triglicéridos. Los adipocitos de esta zona intraabdominal muestran un mayor nivel de lipólisis en respuesta a las catecolaminas. Los ácidos

grasos libres entran en la circulación portal y pasan al hígado, donde inhiben la unión y la aclaración de la insulina.

De acuerdo con Cabrerizo, Ballesteros, Moreno. (2008), en relación con la obesidad e hipertensión arterial se ha estimado que un tercio de los hipertensos son obesos, y que el obeso tiene tres veces más riesgo de desarrollar hipertensión que un sujeto delgado. Por cada 10 libras de ganancia de peso, la presión sistólica se eleva en un promedio de 4,5 mmHg (p. 156).

Los mecanismos por los cuales la obesidad induce la hipertensión arterial son multifactoriales y complejos, interrelacionados unos con otros. En el obeso hay una mayor retención de sodio, un incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mayor resistencia a la insulina y de la actividad del sistema simpático, lo que conlleva a un incremento de los ácidos grasos, angiotensina II, alteraciones renales, leptina, entre otros.

Una reducción de 10 kg en un año está asociada a una reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 1,1%, la glicemia se reduce en 1,6 mmol/L, los triglicéridos en 0,5 mmol/L y un incremento del HDL-Colesterol de 0,1 mmol/L. Una reducción de 1% de HbA1c está asociada a una reducción del 21% de complicaciones de la diabetes, reducción de un 25% de la mortalidad por diabetes, 17% de reducción de mortalidad total, 18% menos de infartos cardiacos y 35% menos de riesgo de microangiopatía. Así mismo, una reducción de 10 kg de peso se asocia con una disminución de la presión arterial diastólica de 3,6 mmHg y de 6,1 mmHg de presión sistólica.

#### **1.2.4. Diabetes Mellitus**

La Organización Mundial de la Salud (2016) define a la Diabetes Mellitus como:

Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.(párr. 1)

La Diabetes Mellitus es considerada un equivalente de riesgo cardiovascular, los pacientes con diabetes son propensos a una serie de factores de riesgo cardiovascular más allá de la hiperglucemia, incluyendo hipertensión y dislipidemia. Debido al alto riesgo asociado con la diabetes, el control agresivo de todos los factores de riesgo es especialmente importante e incluye tanto los cambios de estilo de vida como la intervención farmacológica.

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2012):

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2-4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70–80% de todas las causas de muerte en los sujetos con diabetes y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. (p.44)

De acuerdo a la Caja Costarricense de Seguro Social (2010):

Según la encuesta de factores de riesgo cardiovascular realizada en nuestro país en el año 2010 a personas de 20 años y más, la prevalencia de diabetes fue de un 1,3% y en población diagnosticada 9,5% lo que nos da una prevalencia nacional de 10,8% cifra similar a las encontradas en países como Canadá y Estados Unidos de Norteamérica. (p. 50)

El logro y mantenimiento del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 puede retrasar la aparición o prevenir la progresión de la enfermedad microvascular y, en menor medida, de la enfermedad macrovascular. Por ejemplo, el control intensivo de la glucosa con metformina en el Reino Unido Prospective Diabetes Study (UKPDS) disminuyó la mortalidad por todas las causas, principalmente debido a un menor número de muertes cardiovasculares, en particular las muertes por infarto miocárdico (IM), en un subgrupo de sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

La prueba STOP Hypertension-292 (2000) encontró que el tratamiento de pacientes diabéticos ancianos con diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes o ambos era comparable en eficacia al tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la reducción de la enfermedad cardiovascular. En el estudio HOPE, el 37,5% de los participantes tenían diabetes al ingreso del estudio, y el ramipril redujo significativamente los índices de IM, muerte o ictus, comparados con placebo entre estos pacientes de alto riesgo. El Ramipril también disminuyó el riesgo de complicaciones diabéticas, como nefropatía y la necesidad de diálisis.

Las estatinas también reducen el riesgo de eventos coronarios importantes en pacientes con diabetes y alteración de la glucosa en ayunas. Por ejemplo, el estudio HPS (2003) informó que los pacientes diabéticos tratados con simvastatina 40 mg / d experimentaron una reducción del 27% en el riesgo de eventos coronarios mayores (IC del 95%: 15% a 38%,  $p < 0,0001$ ) y una reducción del 22% (IC del 95%: 13% a 30%,  $P < 0,0001$ ) en comparación con placebo.

### **1.2.5. Dislipidemia**

Los primeros informes que relacionaron el colesterol con la aterosclerosis fueron escritos en 1910, cuando el químico alemán Adolf Windaus (Premio Nobel de Química 1928) descubrió que las placas ateroscleróticas de la aorta tenían 25 veces más colesterol que las aortas normales.

John Gofman, en el Laboratorio Donner (1948), describió la composición de las lipoproteínas y en 1955, en la Universidad de California, separó las lipoproteínas por su densidad y fue el primero en plantear que los ataques cardíacos no solo se correlacionaban con niveles altos de colesterol, sino también con el colesterol contenido en las partículas de LDL-C, y observó que los ataques cardíacos eran menores cuando el HDL-C se encontraba elevado.

La conexión epidemiológica entre colesterol y aterosclerosis coronaria fue firmemente establecida por Ancel Keys, de la Universidad de Minnesota, con el estudio de los 7 países, donde luego de un seguimiento de diez años en una población de 15,000 hombres, la incidencia de ataques cardíacos era linealmente proporcional al nivel de colesterol.

De acuerdo con Caamaño (2011)

La dislipidemia es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del colesterol plasmático, de los triglicéridos o de ambos a la vez, que suele corresponder a un aumento del colesterol LDL, a un incremento del colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y a una disminución del colesterol HDL (p. 3)

Es importante definir los niveles de colesterol que representan un riesgo cardiovascular, citados por este mismo autor; para el colesterol total representa un valor por encima de 240 mg/dl, para el colesterol LDL valores por arriba 190 mg/dl, para el HDL por encima de 60mg/dl y para los triglicéridos por arriba de 500mg/dl.

El aumento del colesterol total (CT) o del colesterol LDL y el descenso del colesterol HDL son considerados como factores de riesgo cardiovasculares modificables, ya que es posible intervenir sobre ellos mediante cambios en el estilo de vida.

Un colesterol total de 250mg/dL aumenta el riesgo cardiovascular al doble, pero si la cifra es de 300 mg/dL, el riesgo se cuadruplica. En un meta-análisis de 38 estudios, se observó que por cada 10% de reducción en el colesterol total, la mortalidad cardiovascular se reduce en un 15% y en un 11% en la mortalidad total.

De acuerdo con Rivara, Ruiz, Lizaraso (2004), el HDL-C es una lipoproteína que juega un papel fundamental en el proceso de aterosclerosis; aproximadamente un cuarto del colesterol total en sangre corresponde a esta lipoproteína. El HDL-C reduce del riesgo cardiovascular y lo hace a través de diversos mecanismos propuestos; el primero de ellos es el denominado transporte reverso del colesterol, a través del cual conduce el colesterol depositado en la pared arterial o en otros tejidos periféricos hacia el hígado. Pero también el HDL-C ejerce un efecto de protección endotelial, tiene propiedades antioxidantes, disminuye la presencia de células inflamatorias en las placas y cuenta con propiedades profibrinolíticas. Por ello, la evidencia demuestra que el HDL-C protege contra el desarrollo de la enfermedad coronaria, ya que niveles bajos de esta lipoproteína elevan el riesgo en forma considerable. (p. 21)

Diversos estudios, tales como el Framingham, MRFIT, han demostrado que la elevación de las cifras de CT se asocia con un aumento de la aparición de eventos cardiovasculares. Este está relacionado de manera concluyente con la aparición de complicaciones coronarias. Estos estudios indican que es posible una reducción del 2-3% en el riesgo de cardiopatía isquémica por cada 1% de disminución en la concentración de colesterol LDL, e indican que por cada mg/dl que se reduce del colesterol HDL, el riesgo relativo de una enfermedad coronaria aumenta en un 2-3%.

En el Helsinki Heart Study, que incluyó 4081 hombres con un nivel medio de colesterol LDL de 188 mg / dL, 5 años de tratamiento con gemfibrozil dio como resultado una reducción relativa del 34% en las muertes cardíacas y de IM mortal y no mortal.

### 1.2.6 Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca (FC) es el número de veces que se contrae el corazón durante un minuto; es decir, cantidad de latidos por minuto. La frecuencia de pulsaciones normal en reposo durante la adolescencia puede variar entre 50 y 60 latidos por minuto y puede llegar a valores de entre 90 y 100.

Otra variable a tomar en cuenta es la frecuencia cardiaca máxima, la cual representa la frecuencia máxima que puede alcanzar el corazón ante un ejercicio físico alto y la cual depende de la edad, puede calcularse mediante la fórmula (1):

$$\text{Frecuencia cardiaca máxima} = 220 \text{ lpm} - \text{edad} \quad (1)$$

Según Zhang, Shen y Qi (2015): “La frecuencia cardiaca en reposo es una variable clínica, familiar y sencilla la cual puede ser modificada por una serie de factores, como la actividad física, el estrés psicológico, el tabaquismo, la ingesta de ácidos grasos omega-3 y los medicamentos” (párr. 1)

La medición de la frecuencia cardiaca en reposo no ha sido recomendada en las guías europeas y americanas sobre la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular. Zhang et al. exponen que las principales razones de esto pueden ser que la magnitud del riesgo con cada incremento de la frecuencia cardiaca en reposo ha sido inconsistente entre los estudios, y que la

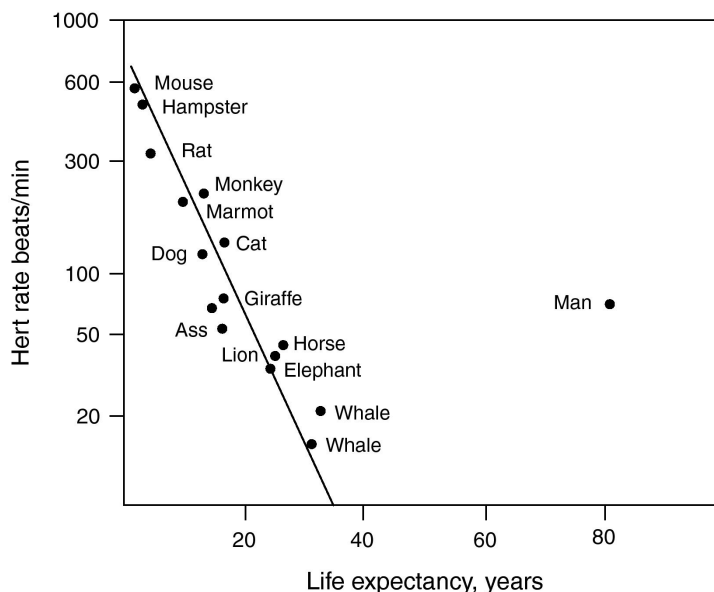
frecuencia cardíaca en reposo no puede ser un predictor independiente, porque la frecuencia cardíaca más alta coexiste con los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular. Esto destaca la importancia del estudio a cavidad sobre esta variable y así determinar la magnitud que representa.

La FC, igual que la presión arterial, presenta una variabilidad extrínseca relacionada con el propio paciente debido a diferentes factores como la actividad física, los niveles de ansiedad, el consumo de fármacos, estrés, alcohol y tabaco, la posición corporal y las condiciones ambientales. Cuando se considera una frecuencia cardíaca deseable u óptima para un paciente individual, los factores demográficos y de medición también deben tenerse en cuenta. Estudios han informado que la FC disminuye con la edad.

Pero, además, también presenta una variabilidad intrínseca circadiana, relacionada con los cambios en el tono simpático. Durante el sueño la FC disminuye y durante el día puede presentar dos pequeños incrementos: a última hora de la mañana y a última hora de la tarde. La FC también cambia con la postura, siendo unos 3 latidos / min más alto si se encuentra sentado en comparación con la posición supina.

De acuerdo con Levine (1997), en el mundo animal existe una conocida relación inversa entre la FC y la supervivencia media de cada especie. El ratón, con FC de hasta 500 lpm, vive unos 2 o 3 años. En cambio, la tortuga de las Galápagos, con 6 lpm, tiene una esperanza de vida que supera los 100 años. En la especie humana, desde el punto de vista epidemiológico, ha sido ampliamente demostrada la asociación entre la FC basal elevada y la morbimortalidad cardiovascular, como es ilustrada en la Figura No 2.

**Figura No 2. Relación semilogarítmica entre esperanza de vida y frecuencia cardíaca**



Fuente: Levine,HJ. (1997).Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol.

De acuerdo con Hall ( 2011):

La duración del ciclo cardíaco total, incluidas la sístole y la diástole, es el valor inverso de la Frecuencia cardíaca. Por ejemplo, si la frecuencia cardíaca es de 72 latidos por minuto, la duración del ciclo cardíaco es de  $1/72$  latidos por minuto, aproximadamente 0,00139min por latido, ó 0,8333s por latido. (p. 105)

Es de suma relevancia analizar el efecto de la frecuencia cardíaca en la duración del ciclo cardíaco. El autor mencionado anteriormente destaca que al aumentar la frecuencia cardíaca, la duración de cada ciclo cardíaco disminuye, así como las fases de contracción y relajación. La duración del potencial de acción y el período de contracción también decrece, pero no en un porcentaje tan elevado como en la fase de relajación. El ciclo cardíaco está definido como: “El patrón repetitivo de contracción y relajación del corazón. La fase de contracción se llama sístole y la de relajación diástole”. (Fox, 2011, p. 418)

“Para una frecuencia cardíaca normal de 72 latidos por minuto, la sístole comprende aproximadamente 0,4 del ciclo cardíaco completo. Para una frecuencia cardíaca triple de lo

normal, la sístole supone aproximadamente 0,65 del ciclo cardíaco completo". (Hall, 2011, p.105).

Lo anterior hace referencia a que el corazón que late con frecuencias cardíacas muy rápidas no permanece relajado; es decir, en diástole el tiempo suficiente para permitir un llenado completo del corazón antes de la siguiente contracción, lo que va a originar un aporte insuficiente de sangre al organismo.

### **1.2.7 Consideraciones fisiopatológicas**

De acuerdo con Heusch y Schulz (2007), el aumento de la frecuencia cardíaca, debido a los desequilibrios del sistema nervioso autónomo con mayor actividad simpática o tono vagal reducido, tiene un impacto en la contracción de la perfusión-contracción, que es la dinámica que regula el suministro y la función miocárdica de la sangre. En el corazón sano, el aumento del metabolismo como resultado del aumento de la función contráctil tiene como resultado un aumento del flujo sanguíneo miocárdico y, en menor grado, una mayor extracción de oxígeno. En presencia de enfermedad de las arterias coronarias, el desajuste de la perfusión-contracción se localiza en áreas de suministro inadecuado.

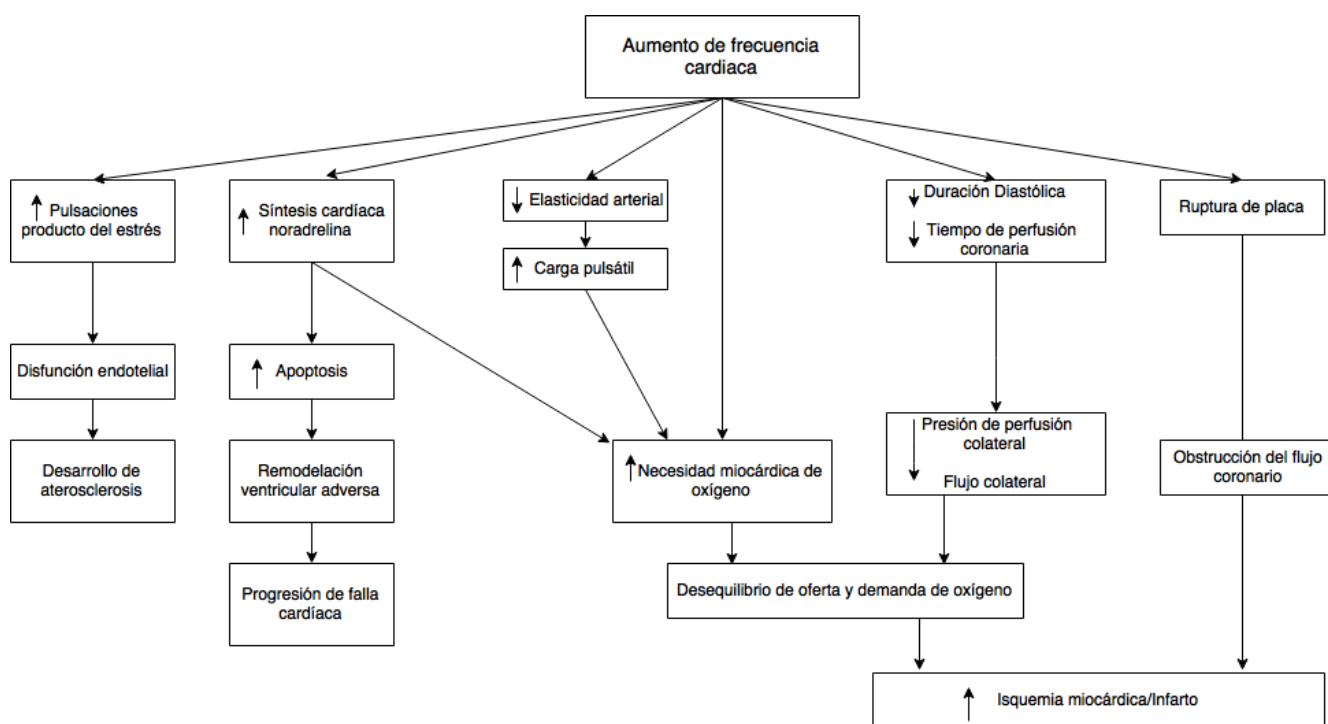
Un aumento de la frecuencia cardíaca no solo da lugar a un aumento de las demandas de oxígeno miocárdico, sino también a un posible deterioro del suministro resultante de una reducción de la presión colateral de perfusión y del flujo colateral. Este desequilibrio puede promover isquemia, arritmias y disfunción ventricular, así como síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca o muerte súbita.

Según Kjekshus y Gullestad (1999), con el aumento de la frecuencia cardíaca, el tiempo de perfusión diastólica disminuye mientras aumenta la demanda de oxígeno miocárdico. El flujo coronario máximo aumenta notablemente durante la diástole, sometiendo las arterias a un estrés de la pared pulsátil. El endotelio sometido a estrés libera hormonas de crecimiento y péptidos vasoconstrictores, y está asociado con un aumento de la agregación plaquetaria y una deficiencia relativa de síntesis de óxido nítrico.

Las frecuencias cardíacas elevadas prolongadas aumentan la síntesis cardíaca de noradrenalina y los niveles de noradrenalina en plasma circulante aumentan. Este aumento en la actividad simpática y los requerimientos de oxígeno miocárdico pueden tener un efecto citotóxico directo sobre los miocitos, aumentando la apoptosis con efectos letales en la remodelación ventricular.

La elasticidad de las arterias mayores se reduce por la elevación de las frecuencias cardíacas, lo que resulta en una mayor carga arterial pulsátil sobre el corazón; por lo tanto, aumenta los requerimientos de energía miocárdica. Además, las frecuencias cardíacas elevadas prolongadas también pueden causar o exacerbar la insuficiencia cardíaca, como se muestra en la Figura No 3.

**Figura No 3 Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el aumento de la FC**



Fuente: Arnold, JM., Fitchett, DH., Howlett, JG., Lonn, EM., y Tardif JC. (2008). Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of CV risk and outcomes. *Cardiol.*

- **Regulación de la frecuencia cardiaca**

De acuerdo con Fox (2011), el corazón presenta un ritmo automático, el cual es el resultado de despolarización diastólica de las células marcapasos en el nodo SA. Los canales de membrana marcapasos se conocen como canales HCN, y estos se abren en respuesta a la hiperpolarización que ocurre al final del potencial de acción precedente. Al abrirse estos canales se permite una difusión hacia adentro de sodio ( $\text{Na}^+$ ); esto produce el estímulo de despolarización para el siguiente potencial de acción.

La noradrenalina proveniente de axones simpáticos y la adrenalina proveniente de la médula suprarrenal; también abren los canales HCN, lo que induce una frecuencia más rápida de despolarización diastólica; es decir, dando por resultado una frecuencia cardiaca más rápida. (p. 445)

Por el contrario, la acetilcolina, que es liberada por terminaciones del nervio vago, se une a receptores de acetilcolina muscarínicos y causa la abertura de canales de potasio ( $\text{K}^+$ ). La difusión hacia fuera de  $\text{K}^+$  contrarresta parcialmente la difusión hacia adentro de  $\text{Na}^+$  a través de los canales HCN, lo que produce una frecuencia más lenta de despolarización diastólica y dando como resultado una frecuencia cardiaca más lenta. (p. 446).

La hiperactividad adrenérgica provoca una frecuencia cardiaca más rápida. La adrenalina, a su vez, es conocida como epinefrina, la cual es una hormona secretada por las glándulas suprarrenales y liberada principalmente como resultado de intensas emociones de ira, miedo o estrés, conocida popularmente como la hormona del estrés, por lo que demuestra que, a la hora de seleccionar una población de adultos jóvenes de edades comprendidas entre los 25 y 40 años, el estrés es un factor implícito. El estrés es una problemática que se vive día con día y que muchas veces la población no sabe cómo responder ante este, provocando grandes repercusiones en la salud.

- **Tratamiento**

Dentro del tratamiento de la frecuencia cardiaca se han utilizado los betabloqueadores como: el bisoprolol y timolol; bloqueadores de los canales de calcio tales como: el verapamilo y diltiazem y otros como la ivabradina. Con esta investigación se pretende ver las ventajas y desventajas que presenta cada grupo farmacológico, para así definir la terapia más adecuada para la disminución de la frecuencia cardiaca en reposo.

### **Betabloqueadores**

Los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. En la actualidad ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares y no cardiovasculares.

La regulación del sistema nervioso se realiza por medio de unas sustancias llamadas “catecolaminas” (adrenalina y noradrenalina). Para ejercer su acción, estas sustancias tienen que unirse a unos receptores localizados en la superficie de las células, llamados “receptores adrenérgicos”. Uno de estos receptores es el llamado receptor beta-adrenérgico, que se encuentra fundamentalmente en el corazón, las arterias y los pulmones. Cuando se estimula este receptor con la llegada de la catecolamina, se elevan la frecuencia cardiaca, la presión arterial y contractilidad cardiaca. Un betabloqueante es un fármaco que bloquea el receptor beta adrenérgico, de tal forma que impide la unión de la catecolamina y evita su estimulación. El efecto final es una reducción de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad (fuerza del corazón) favoreciendo la diástole (llenado) cardiaca y con esto mejorando la función del corazón y el flujo de sangre a las arterias coronarias.( Fundación Española del Corazón, 2012)

### **Bloqueadores de los canales de calcio**

Los Antagonistas de Calcio (AC) son una familia heterogénea de fármacos distribuidos en dos grandes grupos: los dihidropiridínicos (DHP), cuyo prototipo es el nifedipino y los AC no dihidropiridínicos (no-DHP), que incluyen una fenilalquilamina (verapamilo) y una benzotiazepina (diltiazem).

Los AC actúan sobre los canales de calcio dependientes del voltaje de larga duración (tipo L), responsables de las fases tardías del potencial de acción. Estos canales de las células musculares lisas miocárdicas y vasculares son estructuras moleculares complejas, compuestas por 4 subunidades (denominadas  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$  y  $\delta$ ). El poro que permite el flujo intracelular de calcio se localiza en la subunidad  $\alpha 1$  y su apertura se puede ver estimulada por agonistas betaadrenérgicos.

Hay diferentes sitios de unión para los DHP (sitio N), diltiazem (sitio D) y verapamilo (sitio V). La unión de los AC altera el patrón de apertura del canal de calcio, que pasa a abrirse en pequeños intervalos, disminuyendo la cantidad neta total de calcio que entra en el citosol. Es decir, los AC no bloquean, sino que reducen el flujo de calcio a la célula muscular.

Los diferentes sitios de unión confieren propiedades clínicas distintas a los DHP y los no-DHP. Los DHP muestran una mayor afinidad vascular periférica y carecen de efecto clínico sobre la conducción cardíaca. Nifedipino y amlodipino son aproximadamente 10 veces más selectivos para tejido vascular periférico que para tejido cardíaco, al contrario de los no-DHP, que poseen mayor selectividad al tejido cardíaco.

Existe evidencia suficiente sobre la capacidad de los AC para aumentar el flujo diastólico coronario (tanto DHP como no-DHP), mejorando el aporte de oxígeno al miocardio de manera análoga a los nitratos. Por otro lado, los AC consiguen disminuir la demanda miocárdica mediante dos mecanismos: en primer lugar, la disminución de las resistencias vasculares periféricas produce una disminución de la poscarga; en segundo lugar, determinados AC (no-DHP) también tienen propiedades inotrovas y cronotrovas negativas, similares al efecto de los bloqueadores beta (BB). La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el uso de verapamilo frente a DHP se ha demostrado en varios estudios entre ellos el VAMPHYRE. El estudio INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), que comparó una estrategia de tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) basada en verapamilo frente a otra basada en atenolol en una población de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, mostró la equivalencia de ambos tratamientos en cuanto a la prevención de muerte, infarto de miocardio o ictus. (Asúa y Suárez, 2013, pp. 21-22).

## Ivabradina

Unos de los estudios realizados con ivabradina fue el BEAUTIFUL publicado en el 2008, el cual incluyó 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda, que se aleatorizaron a terapia con ivabradina (inicialmente 5 mg cada 12 horas con el objetivo de alcanzar 7.5 mg cada 12 horas si se toleraba) . A los 19 meses de seguimiento, la ivabradina había reducido la frecuencia cardiaca en 6 lpm pero no la muerte cardiovascular o ingreso por infarto o insuficiencia cardiaca. En los pacientes con frecuencias cardiacas iniciales de 70 lpm o mayores, la ivabradina redujo la tasa de ingreso por infarto y la necesidad de revascularización, pero siguió sin tener efecto sobre la muerte cardiovascular .

El estudio SHIFT, publicado en el 2012, consistió en la evaluación del tratamiento con ivabradina en los pacientes con insuficiencia cardiaca, relacionado con el hecho de que la frecuencia cardiaca elevada no solo es un marcador de riesgo, sino también un factor de riesgo modificable con potencial para ser objetivo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica deprimida. Incluyó a 6.558 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ) y ritmo sinusal  $\geq 70$ lpm, observándose un beneficio adicional en la reducción de muerte cardiovascular y en la reducción de las hospitalizaciones por reagudización de la clínica congestiva. Asimismo, tenía un efecto adicional en el proceso de remodelado ventricular y en la calidad de vida, con una tasa muy baja de efectos secundarios.

Estos estudios han sido evaluados mediante el Radio de Riesgo, el cual es conocido en el idioma inglés como el “Hazard Ratio” (HR). Para el análisis de esta investigación resulta fundamental explicar esta variable. El HR es un promedio de las razones de tasas instantáneas en cada momento durante la duración del estudio, y representa la relación de probabilidades de producción del suceso en tratados frente a no tratados en un momento dado. Para ser precisos, la HR es una odds y no una probabilidad, por lo que representa cuánto más probable es que se produzca el suceso a que no se produzca en tratados frente a controles.

Se puede calcular el valor de la probabilidad a partir de la HR aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Probabilidad} = HR / (1 + HR) \quad (2)$$

La interpretación de la HR es similar a la del riesgo relativo, aunque ambas reflejan conceptos diferentes. El valor nulo para la HR es el uno, que indica igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo. Una  $HR > 1$  indica más riesgo de producción en el grupo de intervención y una  $HR < 1$  menor riesgo en el grupo de intervención que en el control.

### **Mecanismo de acción de la ivabradina**

La ivabradina produce un bloqueo selectivo y dependiente de la concentración de la corriente marcapasos ( $I_f$ ) de las células del nodo sinoauricular SA, que se traduce en una disminución de la pendiente de despolarización espontánea y de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, a concentraciones terapéuticas, la ivabradina no parece bloquear otras corrientes iónicas, cardíacas implicadas en el automatismo del SA como las corrientes de entrada de calcio ( $Ca^{2+}$ ), corriente de entrada de Ca a través de los canales L ( $I_{Ca,L}$ ) y corriente de entrada de Ca a través de los canales T ( $I_{Ca,T}$ ). A estas concentraciones tampoco modifica las corrientes de entrada de  $Na^+$  y de salida de  $K^+$ , que presenta rectificación tardía. Ello explica por qué la ivabradina no modifica la velocidad de conducción intracardiaca o la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios auriculares o ventriculares.

Para que la ivabradina produzca un bloqueo de la  $I_f$  debe atravesar la membrana y penetrar en el interior de las células del nodo SA. Una vez en el citoplasma, accede por la boca interna del canal HCN, hasta alcanzar su punto de unión en el interior del poro, e impide el paso de iones a través de él. Por tanto, el bloqueo producido por la ivabradina solo tiene lugar cuando el canal se encuentra en el estado abierto o, lo que es lo mismo, aumenta al hiperpolarizar el potencial de membrana (bloqueo dependiente del voltaje) y cuando se incrementa la frecuencia cardíaca. Este bloqueo dependiente de la frecuencia es de gran interés clínico, ya que su efectividad será máxima en pacientes con taquicardia, a la vez que reduce el riesgo de producir bradicardia.

El carvedilol, un betabloqueante con efecto vasodilatador por bloqueo alfa, también ha sido utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca cuya FC basal era superior a 82 lpm. También el verapamil y el diltiazem, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, mejoran la supervivencia en el paciente postinfartado sin insuficiencia cardíaca.

### **1.3. Patologías cardiovasculares**

#### **1.3.1. Hipertrofia ventricular izquierda**

Schmidt y Schmieder (2007) refieren que el aumento de la masa del ventrículo izquierdo, conocida clínicamente como: “hipertrofia ventricular izquierda” (HVI), es un importante factor de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Se ha demostrado que este impacto es mayor en los varones que en las mujeres. (p. 209)

Milián, Sánchez,Pérez y Olivares (2009):

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es la más prominente evidencia clínica de afectación de los órganos diana causada por la hipertensión en niños y adolescentes, y constituye un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares en el adulto. Esto incluye el aumento del riesgo del infarto del miocardio, fallo cardíaco y muerte súbita. La relación de la obesidad y la presión arterial elevada con el incremento del índice de masa ventricular izquierda ha sido bien demostrada. (párr. 5).

Lo citado anteriormente por los autores demuestra que en la actualidad los factores de riesgo cardiovasculares, como lo es la hipertensión arterial en este caso, deben ser tomados en cuenta desde edades tempranas, ya que pueden conllevar a futuro al desarrollo de patologías como esta y, a pesar de que la hipertensión no es muy frecuente en adolescentes, su incidencia ha ido aumentando en los últimos años.

El diagnóstico de la HVI deber ser, por ende uno de los objetivos primordiales en el correcto manejo del paciente hipertenso. El método de diagnóstico de mayor validez en la actualidad es el electrocardiograma.

Milián et al.(2009) destacan que en la fisiopatología de la HVI intervienen factores hemodinámicos y no hemodinámicos. Y que entre sus complicaciones se encuentran la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita. La regresión de la hipertrofia ventricular izquierda es posible mediante medidas no farmacológicas y farmacológicas. (parr. 8).

De acuerdo con Klingbeil, Schneider, Martus, Messerli y Schmieder (2003), en un metanálisis de 80 ensayos clínicos doble ciego, donde evaluaron los efectos de la terapia antihipertensiva sobre la masa ventricular izquierda, encontraron que los ARA II produjeron la mayor reducción de la masa ventricular izquierda, seguidos por los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la ECA, los diuréticos y los  $\beta$ -bloqueantes. Algunas pruebas también sugieren que las intervenciones para reducir la masa ventricular izquierda pueden disminuir el riesgo de eventos, lo que proporciona un mayor apoyo para la existencia de un continuum cardiovascular.

Estudios han informado sobre la masa ventricular izquierda antes y durante el tratamiento antihipertensivo con la posterior evaluación de eventos cardiovasculares. En comparación con la persistencia o el nuevo desarrollo de HVI, la regresión de HVI se asoció con una marcada reducción en el riesgo de sucesivos eventos cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca. La evidencia del ensayo LIFE también apoya la deducción de que las intervenciones dirigidas a pacientes hipertensos de alto riesgo con HVI pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

Las complicaciones de la HVI son las que conllevan a eventos cardiovasculares fatales, por lo que su tratamiento con antihipertensivos y el seguimiento de medidas no farmacológicas que mejoren la calidad de vida del paciente son fundamentales.

### **1.3.2. Isquemia miocárdica**

De acuerdo a Burgos y Macaya (2007) “La palabra isquemia proviene de la unión de dos palabras griegas: ischo, que significa retirar, y haima, que significa sangre. Como su propio nombre indica significa básicamente que el aporte sanguíneo al miocardio es inadecuado.” (párr. 1)

Es decir, la isquemia ocurre cuando la demanda de oxígeno del músculo cardíaco supera el aporte. Para entender la fisiopatología de la isquemia es necesario analizar los determinantes del aporte y la demanda de oxígeno al corazón, los cuales son explicados por los autores mencionados anteriormente de la siguiente manera:

El corazón necesita energía para mantener sus estructuras y para cumplir con su función que es bombear sangre a los tejidos. Para realizar esto el corazón debe empujar ese volumen de sangre en contra de una presión; este trabajo está en relación directa con el volumen de sangre que debe desplazar y con la presión que debe superar. La demanda de oxígeno aumenta cuando aumenta el trabajo que debe desarrollar.

Burgos et al (2007) menciona que:

En la fórmula del trabajo cardiaco encontramos las variables que pueden hacer que aumenten las necesidades de oxígeno del miocardio. En primer lugar, el volumen de sangre bombeado, que no es otro que el volumen minuto (VM), y en segundo lugar, la presión arterial sistólica. El VM depende del volumen de cada latido y de la frecuencia cardiaca. El VM es el volumen al final de la diástole menos el volumen al final de la sístole. El volumen al final de la diástole depende principalmente del retorno venoso (precarga) y de la rigidez de la pared ventricular (estrés de la pared). El volumen al final de la sístole depende de la capacidad de contracción del músculo cardiaco (contractilidad). Por tanto, las cuatro variables que influyen directamente en el trabajo y el consumo de oxígeno del corazón son: frecuencia cardiaca, presión sistólica, estrés o tensión de la pared del ventrículo y contractilidad miocárdica. (párr. 7)

Es necesario enfatizar de todo lo mencionado anteriormente, que la frecuencia cardiaca probablemente sea la variable más importante en la determinación de las demandas de oxígeno por el miocardio y, por lo tanto, su control adecuado debe ser un objetivo fundamental en el tratamiento de los pacientes con enfermedad isquémica.

El daño que produce la isquemia es la pérdida de la capacidad de contracción de la fibra muscular; este daño se ha demostrado que puede ser reversible y que en el tratamiento se utilizan fármacos que reducen la frecuencia cardiaca por lo mencionado anteriormente.

De acuerdo con Goodman y Gilman (2012), los principales fármacos utilizados son los nitrovasodilatadores, antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta$  y los antagonistas de calcio. Todos estos fármacos mejoran el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio, y

mejoran la irrigación al dilatar los vasos coronarios, disminuir la demanda al aminorar el trabajo en el corazón, o con ambas acciones. (p. 746)

#### **1.3.4. Trombosis coronaria**

Según Farré y Macaya (2008):

La trombosis se puede definir como la aparición de un coágulo dentro del torrente circulatorio o, en términos más científicos, como un trastorno vascular que se presenta cuando se desarrolla un trombo (masa de sangre coagulada) que bloquea de forma total o parcial el interior de un vaso sanguíneo, ya sea una vena o una arteria. (p. 269)

La trombosis, también conocida como “enfermedad aterosclerótica”, puede ocurrir en distintas partes del organismo, pero las partes más afectadas son el corazón y el cerebro. Para nuestra investigación nos centraremos particularmente en la parte cardíaca y para entender cómo ocurre una trombosis es necesario revisar su fisiopatología, para lo cual Vilariño, Esper y Badimón (2004) hacen énfasis en la trombosis como una enfermedad caracterizada por cuatro conceptos: en primer lugar establecen que es una enfermedad difusa ya que pacientes que presentaban un infarto de miocardio tenían un 33% de posibilidades de presentar un accidente cerebrovascular (ACV) en los próximos años; de igual modo un tercio de los pacientes que presentaban un ACV podría padecer un infarto de miocardio; estos autores se basan en el estudio Framingham para establecer lo dicho, ya que este estudio es altamente reconocido a nivel mundial, en el cual se estudiaron 5.209 pacientes durante 10 años.

Como segundo concepto establecen que es una enfermedad heterogénea o multiforme, ya que se pueden encontrar al mismo tiempo lesiones arteriales en distintos estadios de evolución en distintos lechos arteriales de un mismo sujeto, lo cual puede desencadenar en otros problemas cardíacos de alto riesgo.

En el tercer concepto establecen que es más importante la composición que la severidad de las lesiones; clasifican a las placas como vulnerables, las cuales son excéntricas y producen una estenosis menor al 50%, tienen un gran contenido lipídico extracelular separado del lumen

arterial por una capsula delgada, y con abundante infiltración de monocitos/macrófagos y linfocitos T que expresan una actividad inflamatoria intensa, y las cuales son causantes de más lesiones en los territorios carotídeos y vasculares periféricos; por el contrario, las placas fibrosas o estables son más concéntricas, con núcleos lipídicos intracelulares, sin signos de actividad inflamatoria y cubierta por gruesas capas de colágeno.

Y, por último, establecen que se ha involucrado a más de 270 factores de riesgo que participan en la enfermedad aterosclerótica; entre ellos los factores de riesgo clásicos como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes y tabaco.

### **1.3.5. Infarto al miocardio**

Ortiz (2007) define al infarto agudo de miocardio como: “Necrosis o muerte de una porción del músculo cardíaco que se produce cuando se obstruye completamente el flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias.” (p. 259)

Las consecuencias de un infarto al miocardio son severas, y es considerado como una emergencia clínica, ya que la vida del paciente se encuentra en peligro. Las manifestaciones aparecen de forma súbita y el riesgo de muerte o complicaciones graves es elevado. La respuesta al tratamiento va a depender, en gran medida, del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su administración, por lo que es necesario que pacientes con factores de riesgo cardiovasculares lleven un control estricto de sus síntomas para poder establecer tratamientos a tiempo.

Ortiz (2007) destaca las causas que conllevan a un infarto al miocardio, y en él establece que el músculo cardíaco, como se explicó anteriormente, necesita constantemente de un abundante suministro de sangre rica en oxígeno para poder llevar a cabo su tarea, que es el suministro de sangre al resto del organismo. Cuando se erosiona o se rompe una placa de ateroma en la pared de una arteria coronaria, se forma sobre ella un trombo que puede llegar a obstruir de forma completa y brusca la luz de la arteria, interrumpiendo el flujo sanguíneo y dejando una parte del músculo cardíaco sin irrigación. Si el músculo cardíaco carece de oxígeno por mucho tiempo, aproximadamente más de 20 minutos, el tejido de esa zona muere, desarrollándose así un infarto agudo de miocardio.

Por lo explicado anteriormente, en la fisiopatología del infarto al miocardio se observa que está estrechamente relacionado con la formación de placas de ateroma que explicamos anteriormente. Muchos pacientes no presentan ningún síntoma antes de sufrir un ataque al corazón; las placas de ateroma que no obstruyen de manera significativa la luz coronaria pueden pasar inadvertidas por años, provocando que la enfermedad aterosclerótica no sea reconocida hasta el momento brusco de la rotura de la placa, provocando la oclusión completa del vaso, con la siguiente aparición del infarto agudo de miocardio; vemos como todo es un ciclo que va entrelazado, lo cual nos demuestra la importancia de detectar los síntomas para llevar un abordaje adecuado en cada patología.

De acuerdo con Paolasso, Boccanera, Jiménez, Luciardi, Nolé, Quiroga y Ramos (2001), establecen el abordaje para el tratamiento de un paciente con un cuadro de infarto de miocardio en el cual se utilizan antiagregantes plaquetarios, debe someterse a reperfusión con fibrinolíticos, y como terapia adyuvante a la reperfusión se utilizan fármacos antitrombóticos.

Los antiagregantes plaquetarios son fármacos utilizados en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, específicamente de la trombosis arterial; según el mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios, estos se dividen en inhibidores enzimáticos e inhibidores de receptores. En esta investigación nos limitaremos a hablar de los fármacos más utilizados a nivel mundial. Para los inhibidores enzimáticos se encuentra el Ácido acetilsalicílico que, como explican Palomo, Torres, Carrasco, Alarcón y Maragaño (2008), actúa inhibiendo la acción de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Al inhibir la COX-1 disminuye la síntesis de Tromboxanos y como consecuencia la agregación plaquetaria y al inhibir la COX-2, con su efecto antiinflamatorio, disminuye la inflamación vascular en el sitio de la placa ateromatosa.

Dentro de los inhibidores de receptores, los fármacos más utilizados son la ticlopidina y el clopidogrel. La ticlopidina representa una alternativa a la aspirina en los pacientes que crean resistencia a esta. Sin embargo, este fármaco presenta varios efectos adversos no deseados, como lo es la neutropenia marcada, lo cual ha conllevado al reemplazo de este fármaco por el clopidogrel, muy relacionado química y farmacológicamente con el anterior, pero presenta un perfil de efectos secundarios más favorables.

Los fibrinolíticos, de acuerdo con Junker (2013):

Los fibrinolíticos pueden ser divididos en dos grupos:

- a) Activadores “no fibrinoespecíficos” como la SK, la uroquinasa (UK), y la anistreplasa (APSAC). Estos actúan sobre el plasminógeno, tanto el circulante como el unido al coágulo, convirtiéndolo en plasmina. Producen la lisis de la fibrina en el coágulo, pero también generan una importante fibrinogenolisis sistémica, con fibrinogenemia y elevación de los productos de degradación de la fibrina circulantes (PDF).
- b) Los activadores “fibrinoespecíficos” (t-PA, scu-PA, reteplasa, tenecteplasa), que en virtud de su relativa selectividad por el complejo binario plasminógeno-fibrina dan lugar a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar teóricamente al fibrinógeno circulante. (párr. 5)

El uso de estos fármacos de manera adecuada disminuyen la incidencia de infarto de miocardio, por lo que es de suma importancia que los pacientes que presentan factores de riesgo cardiovasculares los utilicen de manera profiláctica y que si, por el contrario, ya han presentado algún cuadro patológico de accidente vascular, lo utilicen para evitar complicaciones a futuro, ya que un segundo episodio de infarto al miocardio conlleva a la muerte en muchas ocasiones.

### **1.3.6. Arritmias**

De acuerdo con Goodman y Gilman (2012): “Cuando hay perturbaciones de la secuencia normal de inicio de impulsos y propagación de los mismos, sobreviene una arritmia”. (p. 820)

Las arritmias varían y se manifiestan desde datos clínicos incidentales, asintomáticos, hasta anormalidades que ponen en peligro la vida. Los ritmos cardiacos anormalmente rápidos son problemas frecuentes que son factibles de tratar con antiarrítmicos. Se han identificado tres mecanismos subyacentes de importancia: automaticidad aumentada, automaticidad desencadenada y reentrada. Los fármacos utilizados para esta patología son los antiarrítmicos, los cuales pueden ser utilizados con dos objetivos: terminación de la arritmia activa o prevención de una arritmia. Los fármacos pueden ser antiarrítmicos al suprimir el mecanismo iniciador o al

alterar un circuito de reentrada. En la reentrada los fármacos concluyen la arritmia al bloquear la propagación del potencial de acción.

Los fármacos antiarrítmicos poseen un mecanismo de acción bastante complejos, por lo que se requiere que los pacientes lleven un control estricto de esta patología y que se realicen a menudo electrocardiogramas, para valorar la evolución de la enfermedad y que se pueda llevar un control adecuado de esta.

Estudios experimentales sugieren que la FC no solo es importante en el desarrollo de isquemia, sino que también influencia episodios isquémicos que disparan arritmias serias. La modulación de la FC puede reducir el riesgo de arritmias que amenazan la vida durante los episodios isquémicos; el efecto beneficioso del betabloqueo en este contexto puede ser mediado primariamente por la reducción de la FC. Una disminución deprimida de la variabilidad se asocia con el riesgo de arritmias que amenazan la vida en paciente con infarto de miocardio.

### **1.3.7. Remodelado**

En la mayoría de los casos, tras un infarto de miocardio, la insuficiencia ventricular progresiva puede tener una evolución variable llamada “remodelación ventricular”, y está relacionada con la cicatriz parietal. Esta cicatriz aparece en más del 90% de los casos después de un IM, incluso tras repermeabilización con trombólisis o angioplastia.

El proceso de remodelación se caracteriza, clínicamente, por aumento de la cavidad ventricular. En la fase aguda, la dilatación ventricular es consecuencia del proceso de expansión del infarto, mientras que la dilatación cavitaria tardía es consecuencia del proceso de hipertrofia excéntrica.

Según Zornoff, Paiva, Duarte Spadaro (2009), la remodelación ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción del ventrículo tras infarto. Al reaccionar a la determinada agresión, las alteraciones genéticas, estructurales y bioquímicas de ese proceso resultarán en deterioración de la capacidad funcional del corazón, a largo plazo, y consecuente apareamiento de las señales y síntomas de insuficiencia cardiaca o muerte súbita. Los mecanismos propuestos para explicar el apareamiento de la disfunción ventricular son

complejos, pero se destacan los que siguen a continuación: cambios en el tránsito de calcio; alteraciones de la vía beta-adrenérgica; alteraciones de las proteínas contráctiles; aumento de la muerte celular; acumulación de colágeno; alteraciones de las metaloproteasas; aumento del estrés oxidativo; déficit energético; alteraciones de las proteínas del citoesqueleto, de la membrana y de la matriz; y alteraciones de la geometría ventricular. Adicionalmente, la remodelación está asociada a mayor prevalencia de ruptura cardíaca, arritmias y formación de aneurismas, tras infarto.(párr. 2).

### **1.3.8. Insuficiencia cardíaca crónica**

Expósito, Jackson, Silva, Ruiz y Villavicencio (2001) definen a la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de la siguiente manera:

La ICC se interpreta actualmente como un síndrome que implica disfunción cardíaca que produce mala perfusión de órganos periféricos en relación con su demanda metabólica, como consecuencia de procesos que afectan, de forma primaria o secundaria, la capacidad del corazón para llenarse o vaciarse adecuadamente. (p. 196).

Estos mismos autores se refieren acerca de la fisiopatología, y refieren que la ICC puede ser valorada como un proceso en el cual un daño miocárdico inicial causa pérdida de miocitos, ya sea por sobrecarga de trabajo, como es el caso de la Hipertensión arterial, o por pérdida de fibras miocárdicas segmentarias, como ocurre en el infarto agudo de miocardio. Esto provoca una sobrecarga de trabajo secundaria al resto de las fibras, lo que desencadena en la célula aumento en la expresión de genes fetales, los cuales son los encargados de codificar la síntesis de proteínas desencadenando hipertrofia y dilatación ventricular. (p. 197)

La sobrecarga de trabajo provoca una mayor pérdida de miocitos en un período que varía según la causa o severidad del daño durante el cual la persona no posee síntomas; esto puede durar años y ser desencadenados a futuro por otros factores. Un elemento a destacar lo constituye la disminución del llenado de la circulación arterial, que provoca la activación de mecanismos neurohumorales, como el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona, los cuales intervienen en la retención de

sodio y agua, provocando vasoconstricción con aumento de la poscarga y, por consiguiente, daño miocárdico. Esto crea un círculo que provoca alta morbilidad y mortalidad, por lo que debe ser tratado desde el inicio para bloquear los mecanismos que mencionamos anteriormente. Los fármacos utilizados en esta patología corresponden a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina conocidos como IECA, los  $\beta$ - bloqueadores, antagonistas de receptores de la angiotensina II, conocidos como ARAII, e inhibidores de aldosterona.

La insuficiencia cardíaca crónica es muy frecuente en ancianos, y representa una de las principales causas de muerte. Esta se acompaña de deterioro físico, funcional, mental y social, con un empeoramiento de la calidad de vida de las personas, provocando tasas de mortalidad bastante altas. Como hemos mencionado anteriormente, para que un paciente sufra de una insuficiencia cardíaca crónica debe haber tenido un historial clínico bastante amplio o haber presentado factores de riesgo cardiovasculares desde jóvenes, para lo cual es esencial que desde edades tempranas estos pacientes sean educados y reciban el tratamiento adecuado, para evitar desenlaces como este.

### **1.3.9. Muerte cardiovascular**

De acuerdo con Morentin y Audicana (2010): “Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad en adultos de mediana edad. Un porcentaje significativo de estas muertes ocurre de forma súbita y afecta a sujetos diagnosticados en vida de determinadas enfermedades, principalmente cardiopatía isquémica.” (párr. 1)

La muerte cardiovascular es el estadio final de una cadena de eventos que conducen al detenimiento cardíaco. En todos los casos hay una serie de factores moduladores o desencadenantes que, actúan sobre el miocardio vulnerable y que precipitan la muerte súbita.

De acuerdo con Alhalabi, Singleton, Oseni, Zhang y Soliman (2016), el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo está asociada con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, por lo que se sugiere que esta variable es probablemente un marcador de bienestar general en lugar de un marcador de salud cardiovascular.

Quintella, Guilliano, Balagopal, Remigio, Virgílio y Mendes (2015) infieren que la frecuencia cardiaca elevada en reposo se asocia con mayores niveles de presión arterial, obesidad abdominal, triglicéridos y glucosa en niños y adolescentes, lo que indica su potencial como herramienta en el riesgo de muerte cardiovascular.

Para evitar la muerte cardiovascular es determinante identificar a los candidatos con alto riesgo; es decir, aquellos pacientes que desde jóvenes presentan factores de riesgo cardiovascular, y en ellos establecer las medidas farmacológicas y no farmacológicas necesarias para establecer un estilo de vida que se ajuste a sus necesidades clínicas. Para esto es necesario referirnos acerca de los factores de riesgo cardiovasculares más importantes y el abordaje de cada uno de ellos.

### **CAPÍTULO III. MARCO METODODOLÓGICO**

En la siguiente sección se analizará el tipo de investigación a realizar, las fuentes de información, criterios de inclusión y exclusión, categorías de análisis, el procedimiento para la obtención y análisis de datos.

#### **Método**

La presente investigación es de carácter bibliográfico; posee un enfoque cualitativo, el cual de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014) posee ciertas características, de las cuales las que se adaptan a nuestra investigación son las siguientes: se plantea un problema, pero no se sigue un proceso definido. Es basado en una lógica y proceso inductivo; se utilizan distintas técnicas para recolectar datos. Es naturalista, ya que estudia los fenómenos y seres vivos en sus contextos; además es interpretativo. (p. 8)

#### **Fuentes de información**

En el desarrollo de la presente investigación se utilizaron bases de datos electrónicas, entre ellas BINASS, EBSCO, PUBMED; en las cuales se encontraron numerosos artículos de validez para el estudio. Se visitaron distintas bibliotecas nacionales, entre ellas: la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Nacional (UNA), de las cuales se obtuvo información de carácter importante.

#### **Criterios de inclusión y exclusión**

Dentro de los criterios de inclusión se contemplan los siguientes:

- Sistema cardiovascular
- Fisiopatología cardiovascular
- Factores de riesgo cardiovasculares
- Regulación de la Frecuencia Cardiaca
- Período comprendido entre los años 2010 y 2017.
- Edades comprendidas entre los 14 y 30 años.

Los criterios de exclusión abarcan todas las fuentes de información que no contemplan los temas mencionados anteriormente o que se encuentran entre un período mayor a diez años.

**Tabla No 1 Categorías de análisis**

<b>Categorías de Análisis</b>	<b>Definición Conceptual</b>
Continuom Cardiovascular.	Nuevo paradigma de las enfermedades cardiovasculares. Hace referencia a que eventos como falla cardíaca e infarto al miocardio son complicaciones bastante tardías en una cadena de eventos que empieza con un número de factores de riesgos cardiovasculares.
Frecuencia cardiaca.	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto es decir, cantidad de latidos por minuto. La frecuencia cardiaca en reposo promedio de un adulto es de 70 latidos por minuto.
Frecuencia cardiaca máxima.	Representa la frecuencia máxima que puede alcanzar el corazón ante un ejercicio físico alto y la cual depende de la edad.
Hazard Ratio.	Representa la relación de probabilidades de producción del suceso en tratados frente a no tratados en un momento dado.
Factores de Riesgo Cardiovasculares.	Se ha reportado que los factores de riesgo cardiovasculares más importantes son: tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias y frecuencia cardiaca elevada.
Patologías Cardiovasculares.	Suceso que ocurre por un conjunto de factores de riesgo cardiovascular. Entre los más importantes se destacan: Hipertrofia ventricular izquierda, trombosis, arritmias e Insuficiencia cardiaca crónica.
<b>Subcategoría</b>	<b>Definición Conceptual</b>

Tabaco.	Numerosas investigaciones han demostrado que el tabaquismo acelera la frecuencia cardiaca, contrae las arterias principales y puede ocasionar alteraciones en el ritmo de los latidos del corazón, ocasionando que el corazón realice un esfuerzo mayor y con esto aumentar el gasto cardiaco. (Texas Heart Instiute, 2016).
Hipertensión arterial.	Cuando la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg, la tensión arterial se considera alta o elevada. (Organización Mundial de la Salud, 2015).
Diabetes mellitus.	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. (Organización Mundial de la Salud, 2016).
Dislipidemia.	Es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del colesterol plasmático, de los triglicéridos o de ambos a la vez, que suele corresponder a un aumento del colesterol LDL, a un incremento del colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y a una disminución del colesterol HDL. (Caamaño, 2011).
Muerte cardiovascular.	Estadío final de una cadena de eventos que conducen al detenimiento cardiaco.
Adultos Jóvenes.	Edades comprendidas entre los 14 y 30 años.

Fuente: elaboración propia.

## **Recolección y análisis de datos**

### **Fase I**

La búsqueda de información se realiza en bibliotecas, bases de datos electrónicas, libros y artículos científicos; se procede con el análisis de la bibliografía consultada para la interpretación de esta. Los conceptos e ideas más importantes se plantean en el marco referencial, utilizando citas textuales de los autores o parafraseo de estos mismos; también se establece el criterio personal en el abordaje del tema.

### **Fase II**

Se procede a organizar la información y se clasifica de acuerdo con los criterios de inclusión; para esto es necesario que coincidan con los objetivos propuestos y que sirva como argumento en el proceso de investigación.

### **Fase III**

Se clasifican los estudios por medio de categorías de análisis de acuerdo con los temas establecidos en la investigación.

### **Fase IV**

Se procede a la valoración y al análisis profundo de la información recopilada, con el fin de determinar su validez para realizar los capítulos IV y V de la presente investigación.

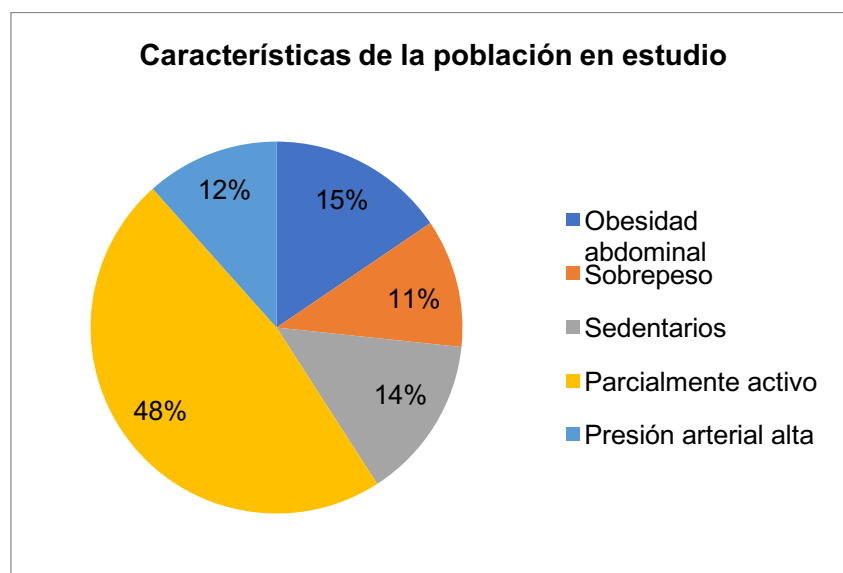
## CAPITULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se desarrollarán tres secciones: las principales causas de aumento de frecuencia cardiaca en reposo para la población seleccionada, los rangos de frecuencia cardiaca en reposo que han implicado un factor de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes, relación entre frecuencia cardiaca elevada en reposo y muerte cardiovascular, así como evaluar las implicaciones terapéuticas de los fármacos reguladores de frecuencia cardiaca, con el fin de dar respuesta a los objetivos propuestos y a la pregunta establecida en la investigación.

### 1. Principales causas de aumento de frecuencia cardiaca

En la Universidad de Pernambuco, Brasil, se realizó un estudio para adultos jóvenes entre 14 y 19 años con un tamaño de muestra de 4619 estudiantes, para conocer las características en adultos jóvenes que propician un aumento de la frecuencia cardiaca en reposo. En la figura No 4 se muestra el gráfico circular con los respectivos porcentajes de las principales causas de aumento de la frecuencia cardiaca en reposo.

**Figura No 4. Características de la población en estudio.**



Fuente: Farah, B.,Christofaro,D.,Balagopal,P.,Cavalcante,B.,Barros,M.,Mendes,R. (2015). Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents.

Primero, un 48% de la población son personas parcialmente activas; eso quiere decir que realiza cinco horas de ejercicio en una semana que es equivalente a 2-3 días a la semana. Un 15% de la población posee obesidad abdominal, la cual es determinada por la circunferencia de la cintura que sobrepase el 10% del promedio dependiendo del sexo y la edad de la persona. Un 14% representa la gente sedentaria. El sedentarismo fue determinado mediante la evaluación diaria de una persona en cuanto al tiempo que pasaba sentada utilizando aparatos electrónicos o sin actividad alguna, calculado de la siguiente manera: 3 horas en la actividad corresponde a una persona medianamente sedentaria, mayor a 3 horas es una persona altamente sedentaria. Un 12% de la población posee HTA y por último el sobrepeso un 11%.

El estudio establecía que las personas con obesidad abdominal, sedentarios y con presión arterial alta poseían frecuencias cardíacas superiores a las personas parcialmente activas y con sobrepeso como tal. La elevación de la frecuencia cardíaca en reposo es dependiente al género y a los factores de riesgo; sin embargo, esta debe ser analizada independiente de ellos. En hombres la obesidad abdominal, el sedentarismo, la actividad física parcial y la HTA son independientes de la frecuencia cardíaca en reposo elevada y en mujeres solo la HTA es independiente de esta variable.

Resultados de estudios indican que la obesidad abdominal está relacionada con más aspectos de variabilidad de la frecuencia cardíaca que la obesidad como tal. Adicionalmente las personas con obesidad abdominal tienden a poseer un aumento de resistencia a la insulina y son más propensos a la inflamación, en comparación con las personas que tienen sobrepeso. Estos resultados sugieren que la obesidad abdominal tiene un fuerte impacto negativo sobre la frecuencia cardíaca en reposo. Se sabe que las células grasas son responsables de la secreción de varias adipocinas, y entre ellas la leptina, la cual es responsable de activar las vías neurales que aumentan la actividad del sistema nervioso simpático y con esto aumentar la frecuencia cardíaca en reposo.

Más del 14% de los hombres adolescentes que presentan dos o más factores de riesgo poseen una variabilidad de la frecuencia cardíaca mayor, en comparación con aquellos que no poseen factores riesgos o que presentan un factor de riesgo. Aproximadamente el 70% de los adolescentes en el presente estudio presentaron dos o más factores de riesgo cardiovascular, y el

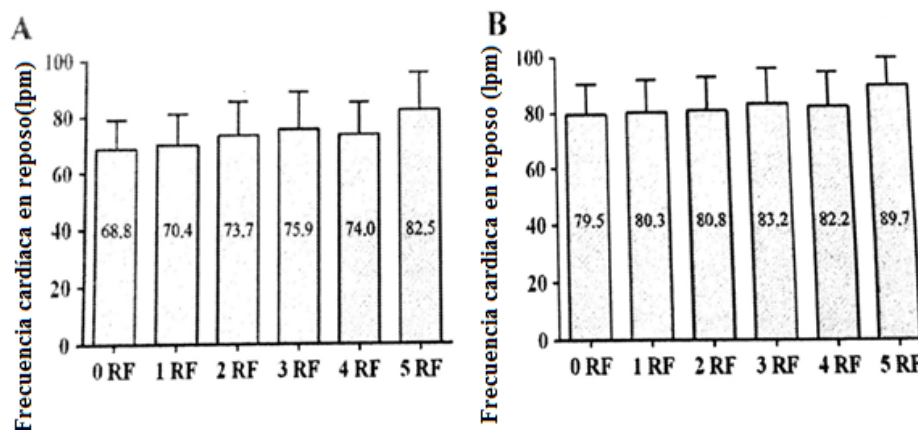
agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular aumentó la probabilidad de adolescentes con una frecuencia cardíaca en reposo elevada. Varios estudios han sugerido una estrecha relación entre la agrupación de factores de riesgo cardiovascular y niveles más altos de marcadores inflamatorios, resistencia a la insulina, peor perfil lipídico y menor capacidad cardiorrespiratoria.

Estos factores también se han asociado con el aumento de la modulación simpática al corazón, lo que probablemente conduce a elevadas frecuencias cardíacas en reposo, y también como un indicador de la reducción del control parasimpático cardíaco, el cual ha sido asociado con varias condiciones como: enfermedades cardiovasculares, diabetes, desórdenes de sueño y problemas emocionales. Curiosamente, para los varones, hay un aumento lineal en la frecuencia cardíaca en reposo con el creciente número de factores de riesgo cardiovascular, mientras que para las niñas sólo los grupos de tres o más factores de riesgo cardiovascular se asociaron con una mayor frecuencia cardíaca en reposo. Estudios previos en adultos también han demostrado tales diferencias de género, pero disminuyeron después de la edad media, tal vez atribuible a la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre la actividad autonómica.

La obesidad infantil y los factores de riesgo cardiovasculares convencionales tienden a persistir hasta la edad adulta. Por estas razones, las intervenciones en el estilo de vida para la modificación de los factores de riesgo CV, tales como la dieta, el ejercicio físico y manejo del estrés y ansiedad debe ocurrir desde edades tempranas para que su repercusión sea menor a futuro. Cuanto más pronto se abarquen los factores de riesgo CV, menores son las probabilidades de que un evento cardiovascular suceda.

Los hombres que tienen mayor número de factores de riesgo tienen un valor promedio de 83 lpm, mientras que las mujeres lo presentan con un promedio de 90 lpm. La figura No 5 muestra la media de la frecuencia cardíaca en reposo estratificado por el número de factores de riesgo. Al ser el gráfico A representativo para los hombres y el B para las mujeres, cabe mencionar que el promedio observado en el gráfico son los latidos por minuto para cada género.

**Figura No 5. Latidos por minuto promedio**



Fuente: Farah, B., Barros, M., Balagopal, B., y Ritti-Dias, R. (2014). Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Adolescent Boys. The journal of Pediatrics.

Lo que ratifica que las mujeres poseen un promedio de 90 lpm y los hombres 83 lpm. El impacto del género es importante a destacar, ya que los artículos evaluados coincidían en esta afirmación. La FC en las mujeres es en promedio de 2 a 7 latidos/min más alto que en los hombres. Esto puede tener varias explicaciones, entre ellas que el corazón de la mujer es más pequeño y liviano; en edad adulta el corazón de un hombre puede llegar a pesar entre 300 y 350 gramos, mientras que en las mujeres alcanza un peso entre 250 gramos. También existe diferencia en los volúmenes cardíacos de ambos sexos. En reposo, las mujeres tienen menor presión y menor volumen de fin de diástole, pero una mayor fracción de eyección (FE).

Sus cavidades ventriculares son más pequeñas, con un llenado diastólico a más baja presión, debido a su mayor distensibilidad ventricular. La pérdida de la distensibilidad por hipertrofia ventricular izquierda explica la más común insuficiencia cardíaca diastólica en ellas. El corazón femenino se contrae a mayor velocidad durante la sístole, en íntima relación con la velocidad de acortamiento del miocito.

El consumo de oxígeno es un 10 a 15% más bajo en las mujeres, y esto obedece a su menor concentración de hemoglobina y volumen sanguíneo. También se ha demostrado que las hormonas sexuales influyen en el depósito de proteínas fibrosas en el miocardio, como colágeno

y elastina. Específicamente, la testosterona los incrementa y los estrógenos los disminuyen, lo que podría explicar la mayor incidencia de ruptura cardíaca post infarto agudo de miocardio y la menor tendencia a la expansión ventricular en la mujer.

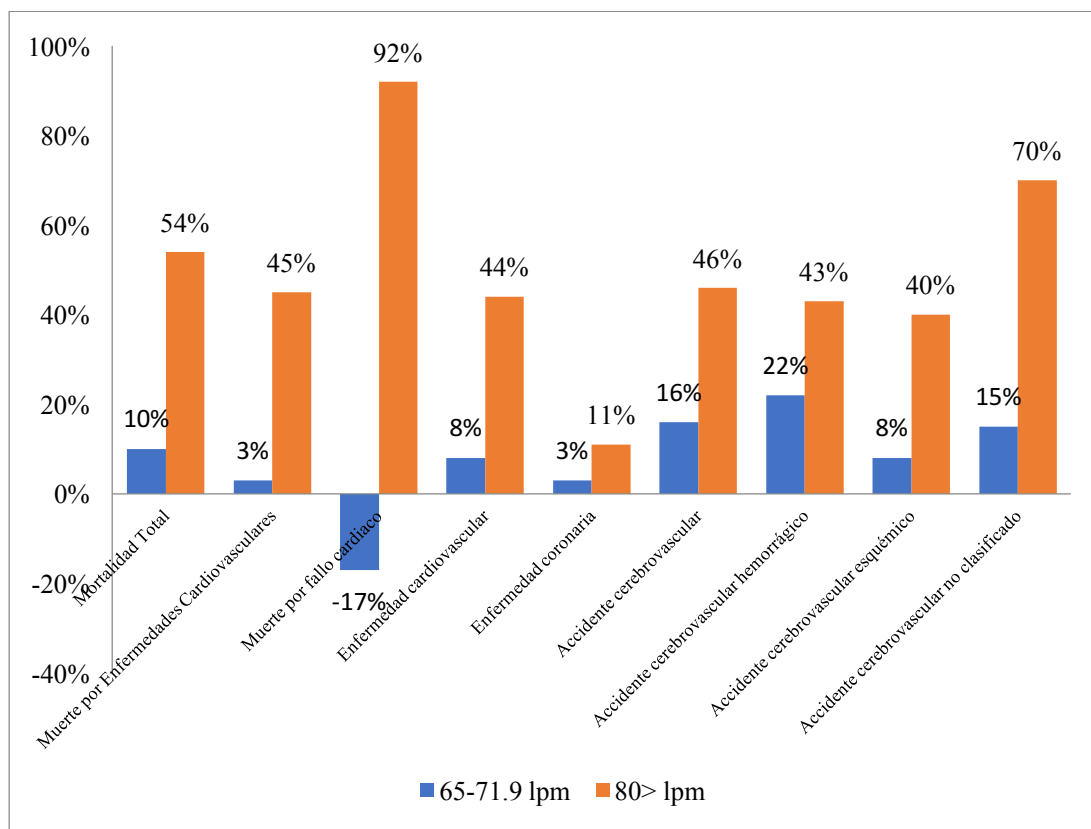
A pesar de que las mujeres poseen FC más elevadas que los hombres la mortalidad ha sido menor para ellas. Según explica la Sociedad Europea de Cardiología el estrógeno está relacionado con niveles más elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL o colesterol bueno) y niveles más bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL o colesterol malo) lo que resulta en una protección adicional para ellas.

Los estudios han demostrado que después de la menopausia, las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad del corazón ya que con la declinación de la secreción de estrógenos la mujer queda más expuesta a padecer de enfermedades cardiovasculares. De acuerdo al Texas Heart Institute los ataques cardíacos son, en general, más graves en las mujeres que en los hombres. En el primer año después de un ataque cardíaco, las mujeres tienen una probabilidad un 50 por ciento mayor de morir que los hombres. En los primeros seis años después de un ataque cardíaco, las mujeres tienen una probabilidad casi dos veces mayor de sufrir un segundo ataque.

### **Rangos de frecuencia cardíaca que han implicado un factor de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes**

Para un estudio realizado de 112680 en hombres y mujeres se determinó, mediante la Sociedad Europea de Cardiología, los rangos de latidos por minuto en reposo que generan peligro para la población de adultos jóvenes. Los resultados se muestran mediante el gráfico de barras en la figura No 6.

**Figura No 6 Rangos de Frecuencia Cardiaca en reposo.**



Fuente: Woodward, M., Webster, R., Murakami, Y., Barzi, F., Lam, T., Fang, X., Batty, D., Huxley, R y Rodgers, A. (2012) The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology*.

Para un rango 65-71.9 lpm se reduce en un 17% la probabilidad de una muerte producto de fallo cardiaco. No obstante, las demás situaciones aumentan en: un 10% la mortalidad total, un 3% muerte por enfermedades cardiovasculares, en un 8% la presencia de enfermedades cardiovasculares, 3% en enfermedad coronaria, 16% para accidente cerebrovascular, 22% para riesgo de accidente hemorrágico cerebrovascular, 8% en accidente cerebrovascular isquémico y en un 15% para accidente cerebrovascular no clasificado.

Para un rango de 80 lpm en adelante, la mortalidad total aumenta en un 54%, la muerte por enfermedades cardiovasculares aumenta en 45%, la muerte producto de fallo cardiaco se ve incrementada en un 92%, la presencia de enfermedad cardiovascular aumenta en 44%, la enfermedad coronaria en un 11%, accidente cerebrovascular 46%, el accidente cerebrovascular

hemorrágico aumenta en 43%, el accidente cerebrovascular isquémico en un 40% y un 70% de incremento para accidente cerebrovascular no clasificado.

Es evidente cómo, al incrementar el rango de frecuencia cardíaca en reposo, aumenta en gran medida las probabilidades de riesgo para cada una; esto destaca la importancia de manejar rangos de frecuencia cardíaca normales. Los artículos evaluados coincidían en que el rango adecuado de frecuencia cardíaca en reposo corresponde entre 60-80 lpm, pues se ha observado que por debajo de 60 lpm también se ha notado riesgo cardiovascular y no cardiovascular.

La variable que más se hace notar es la muerte por fallo cardíaco que, como se observa con un rango de frecuencia cardíaca más bajo entre 65-71,9lpm su probabilidad disminuye en un 17%, pero mientras más alto sea el rango, mayor a 80 lpm, esta probabilidad aumenta a un 92%. La muerte por fallo cardíaco puede ser debida a la acumulación de factores de riesgo cardiovasculares que pueden conllevar a un deslance como tal. Esto nos lleva a denotar la importancia del control de la frecuencia cardíaca en reposo como factor de riesgo, y realizar un seguimiento de esta desde edades tempranas, para así disminuir riesgos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares.

### **Relación entre frecuencia cardíaca elevada y muerte cardiovascular**

La frecuencia cardíaca elevada se asocia a morbimortalidad cardiovascular, principalmente por ser un marcador de hiperactividad simpática, conocido como factor de riesgo de ateromatosis y morbilidad y por un efecto directo hemodinámico sobre la pared vascular. Resultados han establecido que el riesgo de mortalidad cardiovascular se ven incrementados en un 8% y 9% por cada incremento de 10 lpm en la frecuencia cardíaca en reposo.

Diversos estudios han analizado la relación potencial entre la elevación de la FC y muerte cardiovascular. Algunos de los mecanismos propuestos se muestran en la tabla No2

**Tabla No 2 Mecanismos patogénicos por los que la elevación de la frecuencia cardiaca se asocia con 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

Fuente: Padiel, L. Salvador, M. y González. (2007). Importancia pronóstica de la frecuencia cardiaca en la población general y en pacientes con enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial. Posibles mecanismos: Revista Española de Cardiología.

Especialmente en pacientes adultos mayores, un incremento de la FC puede ser debido a una enfermedad subyacente no diagnosticada, como lo es la insuficiencia cardiaca o el hipertiroidismo. En la insuficiencia cardiaca, la elevación de la FC es un mecanismo compensador para mantener el gasto cardiaco. 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.

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. 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. 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. En este paradigma el aumento de la FC no sería más que un marcador del incremento del tono simpático y de todas las posibles complicaciones relacionadas con él, que contribuirían a incrementar la mortalidad.

Los estudios analizados coincidían en la relación entre la elevación de la FC y el incremento de la presión arterial. 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, siendo un indicador de riesgo cardiovascular.

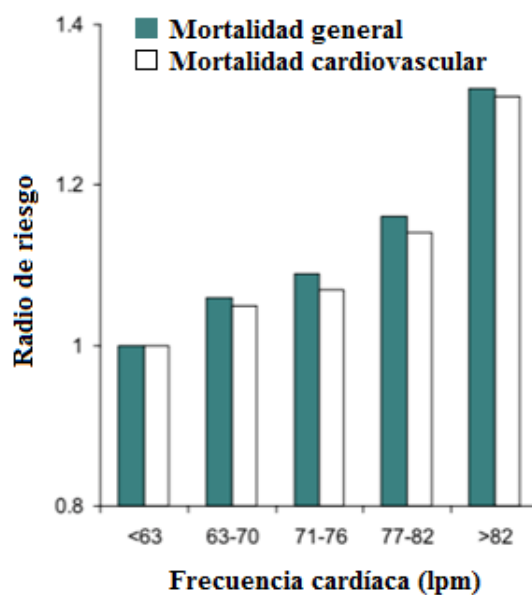
Adicionalmente, un aumento de la FC se ha relacionado con el desarrollo de aterosclerosis y con la aparición de complicaciones ateroscleróticas en animales y en humanos. El aumento de la FC produce un incremento del estrés parietal en el árbol arterial, lo que se ha relacionado con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas a nivel coronario, aórtico e ilíaco. 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.

Mayores necesidades metabólicas del corazón son provocadas por un incremento en la FC, por lo que puede ser de gran riesgo 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 cardiaca partiendo de distintos sustratos, y especialmente de los ácidos grasos y de los hidratos de carbono. El corazón humano late unas 100.800 veces por día, por lo que 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. 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 metabolismo aeróbico, como en la enfermedad coronaria y otros tipos de disfunción ventricular. (Padial y González, 2007, párr. 28)

La asociación de la frecuencia cardiaca elevada en reposo con el riesgo de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular debe ser evaluada como un factor de riesgo aparte de los tradicionales, ya que esta variable ha demostrado ser un predictor de mortalidad a tomar en

cuenta en la población general. Como se muestra en la figura No 7, a medida que aumenta la frecuencia cardíaca aumenta el radio de riesgo.

**Figura No 7. Relación de mortalidad general y mortalidad cardiovascular con frecuencia cardíaca.**



Fuente: Fox, K., Borer, J., Camm, A., Danchin, N., Sendon, J., Steg, G., Tardif, J., Tawazzi, L., Tendera, M. (2007). Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease.

El radio de riesgo (HR), como fue mencionado anteriormente, explica las probabilidades de que un evento suceda; cuando este es mayor a 1 indica más riesgo y menor a uno representa una probabilidad menor, lo que implica que al aumentar la frecuencia cardíaca se plantea un mayor rango de posibilidad de sufrir muerte cardiovascular y no cardiovascular, que depende en gran medida de los factores de riesgo que presente una población pero que debe ser evaluada independientemente.

Ciertos estudios han establecido que la magnitud de la asociación entre la frecuencia cardíaca en reposo y la mortalidad por todas las causas ha sido más fuerte que con la mortalidad cardiovascular, por lo que es importante destacar, ya que resalta la importancia de valorar la frecuencia cardíaca como una variable no solo predispuesta a generar daños cardiovasculares, sino como posible precursora de distintas enfermedades.

Los distintos participantes de cada estudio que desarrollaron mortalidad no cardiovascular, en comparación con los que desarrollaron la muerte por enfermedad cardiovascular, tenían más probabilidad de ser más jóvenes, hombres y con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cáncer. Por el contrario, los que desarrollaron muerte cardiovascular fueron más propensos a tener dislipidemia, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, y un mayor índice de masa corporal, y todos coincidían en que las mujeres presentan una frecuencia cardíaca en reposo superior a hombres.

La similitud de la asociación entre frecuencia cardíaca en reposo y la mortalidad no cardiovascular y cardiovascular puede, en parte, ser debida a la relación bidireccional entre el sistema nervioso autónomo y otros sistemas corporales. En el contexto agudo, el infarto de miocardio, la sepsis, la enfermedad autoinmune activa, el comportamiento sedentario y el estrés psicológico comparten una vía fisiológica común final de frecuencia cardíaca en reposo elevada.

Del mismo modo, la frecuencia cardíaca en reposo elevada puede ser un pronóstico de la enfermedad inminente de cualquiera de los muchos sistemas corporales. Los mecanismos para esto están bien aclarados, incluyendo alteraciones en el tono autonómico, aumento de la actividad metabólica y aumento de la inflamación sistémica.

La frecuencia cardíaca en reposo está relacionada con el pronóstico en entornos de comorbilidades cardiovasculares importantes, como la enfermedad renal, la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar, así como en afecciones no cardiovasculares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

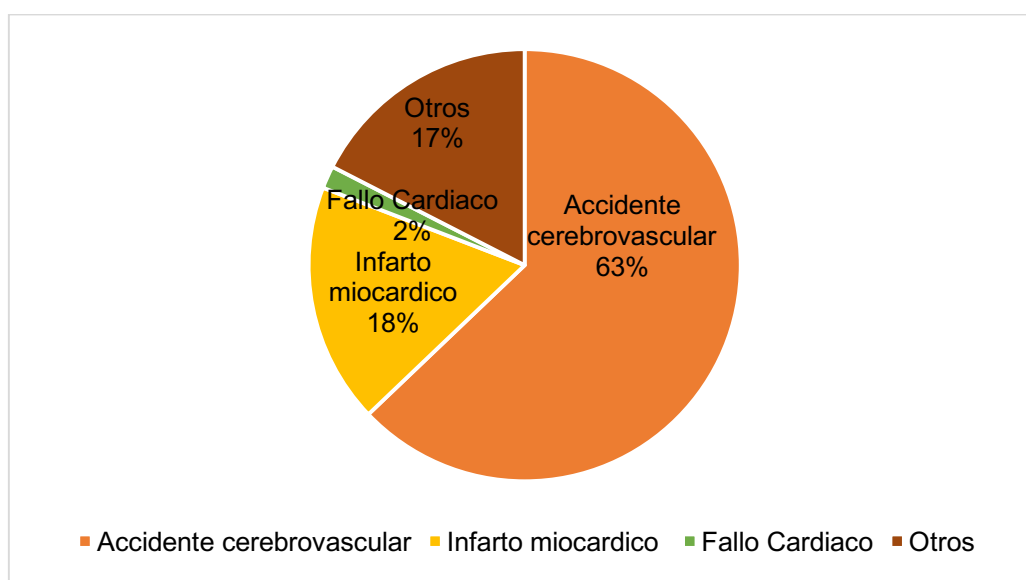
La asociación de la reducción de la frecuencia cardíaca con los resultados puede diferir entre las poblaciones de diferentes riesgos, y una mayor frecuencia cardíaca se debe a diferentes mecanismos fisiopatológicos en diferentes condiciones. Se encontró una relación lineal entre la frecuencia cardíaca en reposo y el riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular, respectivamente.

Se realizó un estudio de 479 muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares en población hipertensa y normotensa. Como se muestra en la Figura No8, se detallan las principales causas asociadas al mismo. 302 personas correspondieron a muerte por accidente

cerebrovascular, 85 por infarto miocárdico, 8 por fallo cardíaco y 84 por otras razones. Cabe destacar que los participantes poseían una frecuencia cardíaca en reposo de:

- 35 personas menos de 60lpm, de las cuales 25 eran hipertensas.
- 109 personas de 60-69 lpm, de las cuales 71 eran hipertensas.
- 152 personas de 70-79 lpm , de las cuales 98 eran hipertensas.
- 116 personas de 80-89 , de las cuales 70 eran hipertensas.
- 67 con más de 90lpm, de las cuales 45 eran hipertensas.

**Figura No 8. Principales causas de muerte cardiovascular**



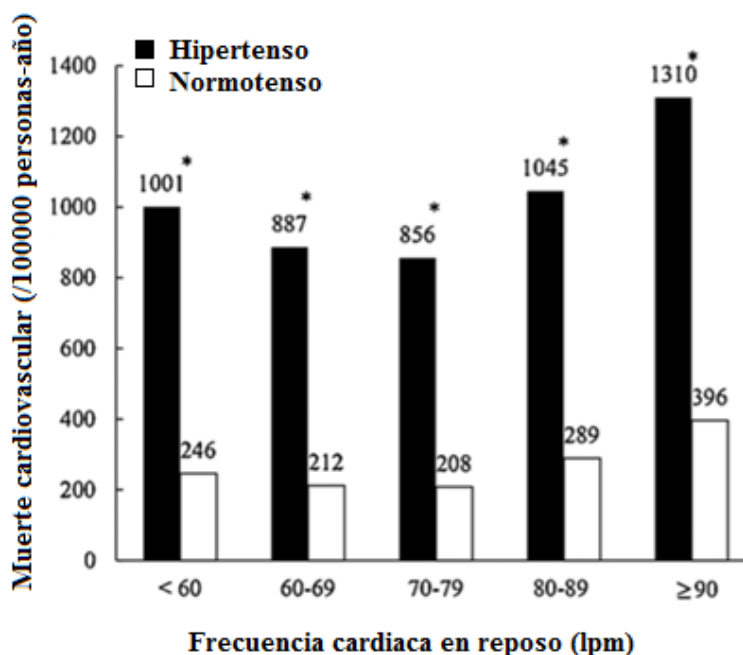
Fuente: Zhang, M., Han,C., Wang,C., Li,L., y Zao,J. (2016). Association of resting heart rate and cardiovascular disease mortality in hypertensive and normotensive rural Chinese. Revista Elsevier

La mortalidad por enfermedad cardiovascular fue significativamente mayor para los participantes hipertensos que los normotensos en todos los grupos de frecuencia cardíaca en reposo. Para los participantes hipertensos y normotensos, la mortalidad por ECV mostró una tendencia significativa con el aumento de frecuencia cardíaca en reposo a partir de 80 lpm en comparación con una de 60-69 lpm.

Como es mostrado en la Figura No9, reafirmamos que a medida que aumenta la frecuencia cardíaca en reposo existe mayor cantidad de muertes por enfermedades

cardiovasculares. Por ejemplo, 1310 personas que poseen más de 90 latidos por minuto mueren por enfermedades cardiovasculares aumentando en un 72% la probabilidad de muerte para una persona hipertensa. Por el contrario, la población que tiene un rango de 60-80 lpm tiene un 34% de probabilidad de sufrir una muerte cardiovascular.

**Figura No 9 Relación de Muerte Cardiovascular y Frecuencia Cardíaca en Reposo en Pacientes Hipertensos y Normotensos**



Fuente: Zhang, M., Han, C., Wang, C., Li, L., y Zao, J. (2016). Association of resting heart rate and cardiovascular disease mortality in hypertensive and normotensive rural Chinese. Revista Elsevier.

El aumento de la frecuencia cardíaca en reposo es un factor independiente asociado con la muerte por ECV para los participantes hipertensos. Se encontró una asociación positiva entre frecuencia cardíaca en reposo y muerte cardiovascular, tanto para pacientes hipertensos como normotensos. Todos estos hallazgos aclaran más que la frecuencia cardíaca en reposo elevada es un predictor independiente de mortalidad por ECV.

Como es observado en el gráfico, frecuencias cardíacas por debajo de 60 lpm también son propicias a que ocurran mayor cantidad de eventos mortales, ya que al presentar un nivel por

debajo de 60 lpm es un indicador de un suministro insuficiente de sangre y de oxígeno a los órganos del cuerpo. Esto puede conducir a la disfunción de los órganos y otros sistemas del cuerpo, como es el sistema inmunológico, propiciando así a que aumenten las muertes.

### **Implicaciones terapéuticas de la Frecuencia Cardíaca**

Dada la importancia de la frecuencia cardíaca en reposo como predictor independiente cardiovascular de mortalidad global, y su contribución a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, esta posee implicaciones terapéuticas. En diversos estudios, los tratamientos para disminuir la frecuencia cardíaca han mostrado beneficios en la reducción de la mortalidad global, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria y con insuficiencia cardíaca crónica. Los principales fármacos utilizados en estos estudios han sido los betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio y la ivabradina.

### **Betabloqueadores**

Se han realizado estudios que confirman que el uso de betabloqueadores disminuye eventos cardiovasculares y no cardiovasculares. Entre ellos se encuentra un metaanálisis publicado por el portal electrónico de la Sociedad Europea de Cardiología, donde respalda que por cada reducción de 10 lpm en la frecuencia cardíaca en reposo se encuentra asociado con un 20% de disminución en el riesgo relativo de todas las causas de mortalidad, mientras que existe una disminución del 30% en el riesgo relativo de las muertes cardíacas, un 39% en la reducción de riesgo relativo por muertes esporádicas, y finalmente una reducción de un 21% de riesgo relativo por infarto de miocardio.

Se realizó un ensayo, llamado “CIBIS II”, demostrando que el uso de bisoprolol mejoró la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, con grandes mejoras en pacientes con frecuencia cardíaca alta después del tratamiento. Este consistía en un ensayo multicéntrico doble ciego controlado por placebo en Europa, donde se inscribieron 2647 pacientes clase III o IV, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 35% o menos. Se asignaron aleatoriamente a los pacientes bisoprolol (n = 1327) o placebo (n = 1320), aumentando progresivamente el fármaco hasta un máximo de 10 mg al día. Los pacientes fueron seguidos por una media de 1-3 años. Este estudio se detuvo tempranamente, después del segundo análisis

intermedio, porque el bisoprolol mostró un beneficio significativo de mortalidad. La mortalidad por todas las causas fue significativamente menor con bisoprolol: ocurrieron 156 muertes (11.8%) frente a placebo, que produjo 228 muertes (17,3%) con un radio de riesgo de 0,6. Hubo significativamente menos muertes súbitas entre los pacientes con bisoprolol que en los que recibieron placebo: 48 (3,6%) frente a 83 (6,3%) muertes respectivamente.

Al hacer contraste con la evidencia en pacientes que presentan enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca crónica, reducir la frecuencia cardiaca en reposo con betabloqueadores de segunda generación como el atenolol, pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y muerte, sugiriendo que no todas las drogas de este grupo pueden considerarse como equivalentes.

Estos hallazgos no fueron encontrados en betabloqueadores de tercera generación, como el carvedilol, que tiene efectos vasodilatadores adicionales ni con los de primera generación, como el timolol, el cual en un ensayo dio como resultado que éste reducía hasta un 42% todas las causas de mortalidad en comparación con el placebo.

### **Bloqueadores de los canales de calcio**

Los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos aportan una serie de ventajas adicionales como su efecto antianginoso por vasodilatación coronaria, su efecto antiarrítmico cronotropo negativo, con reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y su menor incidencia de edemas periféricos.

Los fármacos bloqueadores de los canales de calcio utilizados en la regulación de la frecuencia cardiaca son el verapamilo y diltiazem; ellos disminuyen la respuesta ventricular en reposo y tras ejercicio, pero tienen limitaciones, pues no se recomienda ampliamente su asociación con betabloqueadores o su uso en pacientes con falla cardiaca descompensada ni en aquellos con síndrome de pre-excitación ya pueden acelerar la conducción anterógrada por el haz anómalo y precipitar episodios de fibrilación ventricular. (Negrete y Gil, 2016)

El estudio VAMPHYRE, anteriormente mencionado, tiene como objetivo comparar los efectos de una dihidropiridina de acción prolongada (amlodipino) y una no dihidropiridina

(verapamilo) sobre la función autonómica en pacientes con hipertensión leve a moderada. Un total de 145 pacientes con presión arterial diastólica (PA) entre 95 y 110 mmHg recibieron 8 semanas de liberación sostenida de verapamilo (240 mg) y amlodipino (5 mg) en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y cruzado, ambos después de 4 semanas de placebo. La presión arterial se redujo igualmente de 153/100 mm Hg a 139/91 mm Hg con verapamilo y 138/91 mm Hg con amlodipino. La relación de baja a alta frecuencia (LF / HF), que refleja el equilibrio simpatovagal, fue mayor con amlodipino que con verapamilo. La función barorreflexa fue mejorada por ambos tratamientos. Sin embargo, la sensibilidad barorreflexa (BRS) fue significativamente mayor con verapamil que con amlodipina (8,47 v 8,06 mseg / mm Hg). El nivel plasmático de norepinefrina (NE) fue mayor con amlodipino que con verapamilo (1,59 v 1,32 nmol / L).

La amlodipina induce un cambio en el equilibrio simpatovagal, medido por los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca y el NE plasmático, hacia el predominio simpático comparado con el predominio vagal con el verapamilo. El control autonómico a corto plazo de la PA, evaluado por el BRS, se mejora más eficazmente con el verapamilo que con el amlodipino. Estos efectos contrastantes sobre la función autonómica sugieren que el antagonista del calcio verapamilo puede tener efectos beneficiosos adicionales más allá de la reducción de la PA, en comparación con la dihidropiridina amlodipina.

### **Ivabradina**

Como fue mencionado, el estudio BEAUTIFUL ha demostrado la reducción de frecuencia cardíaca al menos en 6lpm en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda. El estudio SHIFT establece que la reducción de la frecuencia cardíaca con ivabradina disminuye la incidencia de muerte cardiovascular y hospitalización en pacientes con IC. En la Tabla No 3 se muestra un análisis comparativo entre ambos estudios, lo que direccionará a determinar la diferencia entre uno y otro, mediante el rango de peligro de cada categoría.

**Tabla No 3. Análisis comparativo entre el estudio SHIFT y el BEAUTIFUL**

<b>% IVABRADINA</b>				
<b>Resultado</b>	<b>Beautiful (%)</b>	<b>Radio de riesgo</b>	<b>SHIFT (%)</b>	<b>Radio de riesgo</b>
Objetivo Primario	17.2	Reduce un 9%	24	Reduce un 18%
<b>1. Mortalidad</b>				
Total	12.3	Aumenta un 2%	16	Reduce un 10%
Cardiovascular	10	Aumenta un 2%	15	Reduce un 9%
<b>2. Eventos de IC</b>				
Ingresos por IC	9.9	Reduce un 3%	16	Reduce un 26%
Muerte CV/IC	16.2	Reduce un 3%	25	Reduce un 18%
<b>3. Eventos Coronarios</b>				
IAM	3.1	Reduce un 36%	6.3	Reduce un 55%
Revascularización	2.8	Reduce un 30%	5.4	Reduce un 54%

Fuente: González,J., Sánchez, M.,Roubín,S., y Castillo,C. (2012). Estudio SHIFT: papel de la ivabradina en la insuficiencia cardiaca y su importancia en la práctica clínica. Revista Española de Cardiología.

Una vez que se muestran los resultados, para un mayor entendimiento se procede a definir los conceptos utilizados anteriormente en el estudio. Los siguientes se detallan a continuación:

- Objetivo primario: combinación de muerte cardiovascular, ingreso por infarto de miocardio o ingreso por insuficiencia cardiaca.
  1. *Mortalidad*
    - Mortalidad total: cantidad de muertes totales.
    - Mortalidad Cardiovascular (CV): cantidad de muertes por eventos cardiovasculares.
      2. *Eventos de Insuficiencia Cardiaca (IC)*
        - Ingresos por insuficiencia cardiaca: población afectada por insuficiencia cardiaca.
        - Muerte Cardiovascular: cantidad de muertes por eventos de IC.
          3. *Eventos Coronarios*
            - Infarto agudo miocardio: necrosis o muerte de una porción del músculo cardíaco que se produce cuando se obstruye completamente el flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias.
            - Revascularización: operación quirúrgica que consiste en restablecer el riego sanguíneo mediante la inserción de una porción de tejido vivo.

En el estudio BEUTIFUL cuando se analizó al subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca basal  $\geq 70$ lpm, la ivabradina no redujo de forma significativa la incidencia del objetivo primario ni tampoco la de mortalidad total y la de ingresos por IC, pero sí la incidencia de ingresos por infarto de miocardio y la de revascularización coronaria.

En el estudio SHIFT La ivabradina redujo de forma significativa la incidencia del objetivo primario y la de todos los eventos relacionados con la IC, incluida la mortalidad por IC. Incluso se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad total en un 10%. El efecto favorable de la ivabradina se produjo a expensas, sobre todo, de la reducción de ingresos por IC. La incidencia de efectos adversos graves fue baja. Sólo en un 1% de los pacientes hubo que suspender el fármaco por bradicardia.

El estudio SHIFT confirma la importancia de la frecuencia cardíaca en la fisiopatología de la IC y respalda el concepto de que su reducción contribuye significativamente a mejorar el pronóstico de los pacientes con IC sistólica. La frecuencia cardíaca, además de un marcador de mal pronóstico en la IC, es un mediador de la progresión de dicha enfermedad.

Otro de los aspectos clave en la aplicabilidad clínica de los resultados del estudio SHIFT es la excelente tolerabilidad de la ivabradina. Este hecho es de especial relevancia en pacientes con una elevada susceptibilidad a sufrir efectos secundarios indeseables del tratamiento médico, en particular hipotensión y disfunción renal. La bradicardia, que sería una obvia preocupación potencial al añadir un agente para disminuir la frecuencia cardíaca, no alcanzó relevancia cuantitativa ni cualitativa, ya que solo en un 1% de los pacientes hubo que suspender el fármaco debido a esto. Por lo tanto, eficacia y seguridad son los hechos que sin duda determinan la inclusión de la ivabradina en las guías de práctica clínica de IC.

Dentro de las ventajas que presenta la ivabradina, con respecto a los otros fármacos reguladores de presión arterial, es que no modifica la conducción intracardiaca, la presión arterial ni la contractilidad miocárdica, ni siquiera en pacientes con depresión de la función sistólica. Es por esto que se ha convertido en un fármaco de elección para la regulación de esta variable. Sin embargo, siempre debe ser evaluado dependiendo de las condiciones del paciente.

En general se desconoce si la reducción de la FC en el tratamiento de la hipertensión arterial con fármacos antihipertensivos implica también una reducción de la morbomortalidad CV, ya que las únicas evidencias que se han tenido son retrospectivas en pacientes con insuficiencia

cardiaca o cardiopatía isquémica y no en pacientes sanos que presentan frecuencia cardiaca en reposo elevada.

Las distintas familias de fármacos antihipertensivos poseen secuelas sobre la frecuencia cardiaca, ya sea en un incremento o en disminución de esta. En la Tabla No 4 se describen los efectos de algunas familias de fármacos antihipertensivos sobre la FC.

**Tabla No 4. Efecto de fármacos antihipertensivos sobre la frecuencia cardiaca**

Diuréticos	No varía o aumenta la FC
Betabloqueantes	Disminución de la FC
IECA	No varía la FC
ARA-II	No varía la FC
Verapamil, diltiazem	Disminución de la FC
Dihidropiridinas	No varía la FC o aumento de la FC (especialmente las de corta acción)
Bloqueantes- alfa 1-adrenérgicos	Aumento de la FC
Vasodilatadores periféricos	Aumento de la FC
Vasodilatadores centrales	Disminución de la FC
Agonistas de los receptores imidazólicos	No varía la FC
Inhibidores directos de renina	No varía la FC

Fuente: Wichman, M., y Bargalló, E. (2010). Frecuencia Cardiaca y riesgo cardiovascular. Rev. Méd. La Paz v.16 n.2 La Paz

Conocer el efecto de distintos fármacos antihipertensivos sobre la frecuencia cardiaca es fundamental a la hora de escoger el tratamiento para un paciente ya que si él presenta rangos elevados de esta variable, un fármaco que ayude a disminuir los valores resultaría más conveniente e igual para un caso contrario, denotándose así la importancia de conocer los valores de frecuencia cardiaca en reposo de cada paciente, para así considerarla como un factor de gran peso en el tratamiento antihipertensivo.

En la población de adultos jóvenes se debe destacar la importancia de la adherencia al tratamiento ya que en algunas situaciones lograr que este tipo de población se mantenga al día con su medicación es un desafío que deben enfrentar los farmacéuticos, por lo que se debe realizar

conciencia en ellos y educarlos de que si no se ataca una frecuencia cardiaca en reposo elevada esta puede ser causante de serias repercusiones a futuro. A la hora de la dispensación de estos medicamentos es fundamental que se le explique a los pacientes las repercusiones que puede conllevar una toma inadecuada de ellos.

Además de los tratamientos farmacológicos, los cambios en el estilo de vida pueden resultar bastante beneficiosos en la reducción de la frecuencia cardiaca, como lo son una dieta hipocalórica, supresión del tabaco y ejercicio físico. De todas ellas, sin duda alguna el más eficaz es la práctica regular del ejercicio físico, que consigue una importante mejora en el tono simpático, reduciendo la FC, niveles de presión arterial y otros componentes del síndrome metabólico, pero también la mortalidad en todos los grupos de edad y niveles tensionales.

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Este capítulo da inicio con el desarrollo de las conclusiones, a las cuales se llegó después de realizar el análisis de la investigación. Subsiguientemente se abarcará sobre las recomendaciones necesarias para que en el futuro el tema pueda ser más estudiado y que de él se obtenga información valiosa tanto para profesionales de salud como para la población general.

### **Conclusiones**

Hay abundante evidencia epidemiológica de la FC asociada con el riesgo de mortalidad en la población general, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Los resultados mostrados ponen de manifiesto un papel predictivo de la frecuencia cardiaca en reposo elevada en la anticipación de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad prematura, relacionadas a pacientes con hipertensión, enfermedades cardiovasculares y fallos cardiacos.

La frecuencia cardiaca ha sido también un factor de riesgo para mortalidad por distintas causas, ya que se ha denotado que el control de esta se ve influenciado por distintos sistemas y que puede afectar otros órganos.

Un rango óptimo de frecuencia cardiaca en reposo se encuentra entre 60-80 lpm

De acuerdo con los artículos evaluados, una frecuencia cardiaca en reposo mayor a 80 lpm se ha visto asociada a mayor mortalidad.

El impacto del género es importante a destacar, ya que los artículos evaluados coincidían en que la FC en las mujeres es en promedio de 2 a 7 latidos/min más alto que en los hombres.

Ensayos clínicos indican que los beneficios de los betabloqueadores y los inhibidores de los canales de calcio en todas las enfermedades cardiovasculares se dan en mayor parte debido a una disminución de la frecuencia cardiaca. Esto es reforzado por recientes estudios en inhbidores seleccionados como la ivabradina.

La aparición de fármacos como la ivabradina, capaces de reducir de forma selectiva la FC sin afectar a la presión arterial, permite un mejor tratamiento de nuestros pacientes.

### **Recomendaciones**

La frecuencia cardiaca debe ser evaluada como un factor de riesgo independiente, ya que el mismo evidencia que es capaz de producir muerte por causas cardiovasculares y no cardiovasculares.

La frecuencia cardiaca y su modulación debe ser considerada seriamente en documentos de guías cardiovasculares.

Se le debe brindar una educación adecuada a la población de adultos jóvenes sobre las repercusiones que puede conllevar una toma inadecuada de los fármacos reguladores de FC, para así lograr una adherencia al tratamiento por parte de ellos.

Se debe llevar un control de la frecuencia cardiaca desde edades tempranas, para así determinar si esta puede ser considerada como un factor de riesgo en la calidad de vida de la persona y evitar complicaciones a futuro.

Las intervenciones en el estilo de vida para la modificación de los factores de riesgo CV, tales como, la dieta, el ejercicio físico, manejo del estrés y ansiedad debe ocurrir desde edades tempranas para que su repercusión sea menor a futuro. Mientras más pronto se abarquen los factores de riesgo CV menores son las probabilidades de que un evento cardiovascular suceda.

Es momento de que los profesionales en salud presten más atención a la elevación de la FC como un factor de riesgo cardiovascular en nuestros pacientes.

El farmacéutico debe conocer las complicaciones que implica tener frecuencias cardiacas en reposo elevadas, y darles un correcto manejo para mejorar la salud de la población.

## Referencias

- Asúa, D. y Suárez, C. (2013). Diferencias y similitudes entre los bloqueadores de los receptores del calcio (antagonistas del calcio): Revista ELSEVIER.
- Burgos, J. y Macaya, C. (2007). Fisiopatología del miocardio isquémico. Importancia de la frecuencia cardíaca: Revista Española de Cardiología. Recopilado de: <http://www.revespcardiol.org/es/fisiopatologia-del-miocardio-isquemico-importancia/articulo/13108449/>
- Caamaño, F. (2011). Dislipidemia y Factores de Riesgo Cardiovascular. Sociedad Mexicana para el Estudio de la Hipertensión Arterial. Revista Lancet. Recuperado de: <http://www.lancet.mx/FASCICULOS/Monografias/Dislipidemia%20y%20factores%20de%20riesgo.pdf>
- Cabrerizo L, Rubio MA, Ballesteros M, Moreno C. Complicaciones asociadas a la obesidad. Revista Española Nutrición Comunitaria. 2008;14(3):156-162.
- CIBIS-II. Investigators Committes. (1999). The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Recuperado de: <https://www.Ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023943>
- Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., y Peto, R. (Junio 2003). Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361: 2005–2016
- Corder, A. (2015). Estudio SPRINT: Revista Española de Cardiología. Doi: 373:2103-2116.
- Chobanian, A., Bakris, G., Black, H., Cushman, W., Green, L., Izzo, J., Jones, D., Materson, B., Oparil, S., Wright, J., y Roccella, E. (2003) the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>

- Expósito, J., Jackson, L., Silva, N., Ruiz, J., Villaviencio, J. (2001). INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: Revista Médica Cubana. Doi: 195-211.
- Farah, B., Barros, M., Balagopal, B., y Ritti-Dias, R. (2014). Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Adolescent Boys. The journal of Pediatrics. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.065>
- Farah, B., Christofaro, D., Balagopal, P., Cavalcante, B., Barros, M., Mendes, R. (2015). Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents. DOI 10.1007/s00431-015-2580-y
- Farré, A., Macaya C. (2008). Libro de salud cardiovascular. Recuperado de: [http://www.fbbva.es/TLFU/microsites/salud\\_cardio/mult/fbbva\\_libroCorazon\\_cap29.pdf](http://www.fbbva.es/TLFU/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap29.pdf)
- Fox, S. (2011). Fisiología Humana. México: McGraw-Hill.
- Fox, K., Borer, J., Camm, A., Danchin, N., Sendon, J., Steg, G., Tardif, J., Tawazzi, L., Tendera, M. (2007). Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.079
- Fuster, V y Ibáñez, B. (2008). Diabetes y enfermedad cardiovascular: Revista española de Cardiología, Volumen 8.
- González, J., Sánchez, M., Roubín, S., y Castillo, C. (2012). Estudio SHIFT: papel de la ivabradina en la insuficiencia cardíaca y su importancia en la práctica clínica: Revista Española de Cardiología. Vol. 12 Núm. Supl. A DOI: 10.1016/S1131-3587(12)70034-1
- Goodman, L., Gilman, A. (2012). Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill.
- Hall, J. (2011). Tratado de Fisiología Médica. España: ELSERVIER.
- Hansson, L., Lindholm, L.H., Niskanen, L., Lanke, J., Hedner, T., Niklason, A., Luomanmäki, K., Dahlöf, B., de Faire, U., Mörlin, C., Karlberg, B.E., Wester, P.O., y Björck, J.E. (Febrero 1999). Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial, 353(9153):611-6.

- Hernández, R., Fernández, C., Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill.
- Heusch, G., y Schulz, R. (2007) The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischaemia. *Eur Heart J Suppl.:(Suppl F)*: F8–F14.
- Junker, G. (2013). Tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio: *Revista Uruguaya de Cardiología*. Doi: 1688-0420.
- Kjekshus, J., y Gullestad, L. (1999) Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J. Suppl.1(Suppl H)*:H64–9.
- Klingbeil, AU., Schneider, M., Martus, P., Messerli, FH., y Schmieder, RE. (Julio 2003) A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension, *115(1)*:41-6.
- Koskinen, T., Kahonen, M., Jula, A., Laitinen, T., Jarvinen, L., Viikari, J., Valimaki, I. y Raitakari, O. (2008) Short-term heart rate variability in healthy young adults The Cardiovascular Risk in Young Finns Study: *Revista Elsevier*. doi: 10.1016/j.autneu.2008.10.011.
- Lefrandt, J., Heitmann, J., Sevre, K., Castellano, M. y Smit, A. (2001). The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE Study, *American Journal of Hypertension*, Volume 14, Issue 11.
- Lindholm, LH., Hansson, L., Ekbom, T., Dahlöf, B., Lanke, J., Linjer, E., Schersten, B., Wester, PO., y Hedner, T. (2000) de Faire U; for the STOP Hypertension-2 Study Group. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens.*; 18: 1671–1675.

- Ministerio de Salud, (2011). Análisis y Determinantes Sociales de la Situación de Salud. Capítulo IV. Costa Rica. Recuperado de:  
[https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre\\_ministerio/memorias/memoria2012/UMI\\_analisis\\_determinantes\\_sociales\\_2011.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2012/UMI_analisis_determinantes_sociales_2011.pdf)
- Millián, J., Sánchez, R., Pérez A., Olivares, D. (2009). Hipertrofia ventricular izquierda y factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes hipertensos. Recopilado de:  
<http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v81n2/ped04209.pdf>
- Muñoz, G. (2010). El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Avances Cardiol. Recuperado de:  
[http://svcardiologia.org/es/images/documents/Avance\\_Cardiologico/art\\_vol\\_30\\_2010/Vol\\_30\\_1\\_2010/07.AnzolaG3821.pdf](http://svcardiologia.org/es/images/documents/Avance_Cardiologico/art_vol_30_2010/Vol_30_1_2010/07.AnzolaG3821.pdf)
- Organización Mundial de la Salud, (2015). Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. Recuperado de: <http://www.who.int/features/qa/82/es/>
- Organización Mundial de la Salud, (2016). Diabetes. Recuperado de:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- Padial, L. Salvador, M. y González. (2007). Importancia pronóstica de la frecuencia cardiaca en la población general y en pacientes con enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial. Posibles mecanismos: Revista Española de Cardiología.
- Palomo, I., Torres, C., Carrasco, R., Alarcón, M., Maragaño, P. (2009). ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS: MECANISMOS DE ACCIÓN Y RIESGOS ASOCIADOS AL USO: Revista de la Facultad de Química farmacéutica. Recopilado de:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v16n1/v16n1a16.pdf>
- Paolasso, E., Baccanera, V., Jiménez, M., Luciardi, H., Nolé, F., Quiroga, W., Ramos, H. (2001). Manejo y Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con Supradesnivel del Segmento ST. Recopilado de: <http://www.fac.org.ar/1/cientifica/consensos.php>
- Porth, C. (2011). Fundamentos de Fisiopatología. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins.

- Poutvinski, V. (2003). Aplicaciones clínicas del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. (Tesis Doctoral). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Ramírez, K. (2016). Sobrepeso y Obesidad: Situación Actual en Costa Rica. Recuperado de: <http://www.retopaiscr.com/blog/problemáticas/sobrepeso-y-obesidad-situación-actual-en-costa-rica>
- Sánchez, G., López, J., y Suárez, A. (2016). Efectos de un programa de actividad física intensa en la tensión arterial y frecuencia cardiaca de adolescentes de 12-15 años. Doi: <http://www.revistas.una.ac.cr/index.php/mhsalud/article/view/8978/10305>
- Shahrestani, S., Stewart, E., Quintana, D., Hickie, A., y Guastella, A. (2014). Heart rate variability during adolescent and adult social interactions: A meta-analysis: Revista Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.12.012>.
- SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991; 265: 3255–3264.
- Swedberg, K., Komadja, M., Bohm, M., Borer JS, Ford, I., y Dubost-Brama, A. (2010) Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet.;376:875-85.
- Packer, M., Bristow, MR., y Cohn, JN. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med.
- Texas Heart Institute. (2016). El tabaquismo y el corazón. Recuperado de: [http://www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/HSmart/smoking\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/HSmart/smoking_sp.cfm)
- Tortosa, A. (s.f.) Sistema Cardiovascular: Anatomía. Col·Legi Oficial Infermeres I Infermers. Infermera Virtual. Universidad de Barcelona. [Archivo de PDF]. Recuperado de <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/100/Sistema%20cardiovascular.pdf?1358605522>

- Varela, S., y Chacón. (2016). El farmacéutico y su rol en la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico en San José en febrero, 2016. (Tesis Doctoral). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Verdecchia, P., Angeli, F., Borgioni, C., Gattobigio, R., de Simone, G., Devereux, RB., y Porcellati, C. (2003) Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 16: 895–899.
- Wang, A., Chen, S., Zhou, Y., Wu, Y., Xing, A., Luo, Y., y Liu, X. (2014). Resting Heart Rate and Risk of Cardiovascular Diseases and All-Cause Death: The Kailuan Study. *Revista PLOS ONE.* doi: 10.1371/journal.pone.0110985.
- Wichman, M., y Bargalló, E. (2010). Frecuencia Cardíaca y riesgo cardiovascular. *Rev. Méd. La Paz* v.16 n.2 La Paz.
- Woodward, M., Webster, R., Murakami, Y., Barzi, F., Lam, T., Fang, X., Batty, D., Huxley, R. y Rodgers, A. (2012) The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology* DOI: 10.1177/2047487312452501 [ejpc.sagepub.com](http://ejpc.sagepub.com)
- Zhang, M., Han, C., Wang, C., Li, L., y Zao, J. (2016). Association of resting heart rate and cardiovascular disease mortality in hypertensive and normotensive rural Chinese. *Revista Elsevier.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.07.015>
- Zornoff, L. Paiva, S., Duarte, D., y Spadaro, J. (febrero 2009). Remodelación ventricular postinfarto de miocardio: conceptos e implicaciones clínicas. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000200013>