Valor pronóstico de la frecuencia cardiaca en reposo en una población general de pacientes con cardiopatía isquémica crónica: un estudio prospectivo, monocéntrico de cohortes

Martín Ruiz Ortiz, Elías Romo, Dolores Mesa, Mónica Delgado, Cristina Ogayar, Juan Carlos Castillo, Amador López Granados, Manuel Anguita, José María Arizón y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción y objetivos. Nuestro objetivo es evaluar el valor pronóstico de la frecuencia cardiaca en reposo (FCr) en una población general no seleccionada de pacientes con cardiopatía isquémica crónica (CIC).

Métodos. Del 1 de febrero de 2000 al 31 de enero de 2004, se incluyó prospectivamente a 1.264 pacientes ambulatorios con CIC, y se los siguió para eventos mayores (mortalidad, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, ictus e ingreso por insuficiencia cardiaca) para evaluar la asociación de éstos con la FCr (≥ 70 frente a < 70 lat/min).

Resultados. La mediana [p25-p75] de edad fue 68 [60-74] años, y 926 pacientes eran varones (73%); 645 pacientes (51%) presentaron una FCr ≥ 70 lat/min y 619 (49%), FCr < 70 lat/min. Tras una mediana de seguimiento de 25 [12-39] meses, con sólo 7 pacientes perdidos, la probabilidad de eventos fue del 17,48% en pacientes con FCr ≥ 70 lat/min y del 17,67% en pacientes con FCr < 70 lat/min (p = 0,32) y la mortalidad total, del 2,32 y el 2,5% respectivamente (p = 0,56). Tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, presión arterial, ritmo basal, fracción de eyección y tratamiento en la primera visita, no encontramos asociación entre la FCr y la tasa de eventos mayores (*hazard ratio* [HR] = 1,04; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76-1,43; p = 0,79) o la mortalidad total (HR = 1,24; IC del 95%, 0,55-2,81; p = 0,61).

Conclusiones. La FCr no ha sido un factor pronóstico adverso en esta muestra no seleccionada de pacientes con CIC. La importancia pronóstica de la FCr en la práctica clínica habitual podría ser baja en esta población.

Palabras clave: *Enfermedad coronaria estable. Frecuencia cardiaca. Pronóstico.*

Prognostic Value of Resting Heart Rate in a Broad Population of Patients With Stable Coronary Artery Disease: Prospective Single-Center Cohort Study

Introductions and objectives. Our aim was to investigate the prognostic value of the resting heart rate (RHR) in a broad unselected population of patients with stable coronary artery disease (sCAD).

Method. Between February 1, 2000 and January 31, 2004, 1264 ambulatory patients with sCAD were recruited into the prospective study. Patients were followed up for major events (i.e. death, acute coronary syndrome, coronary revascularization, stroke, and hospitalization for heart failure). Associations between these events and the RHR (i.e. ≥70 beats per minute [bpm] versus <70 bpm) were evaluated.

Results. The patients' median age was 68 years (interquartile range [IQR] 60-74 years) and 926 (73%) were male. The RHR was ≥70 bpm in 645 patients (51%) and <70 bpm in 619 (49%). After a median follow-up period of 25 months (IQR 12-39 months), with only seven patients lost to follow-up, the probability of an event was 17.48% in patients with an RHR ≥70 bpm and 17.67% in those with an RHR <70 bpm (*P*=.32) and total mortality was 2.32% and 2.5%, respectively (*P*=.56). After adjustment for age, sex, cardiovascular risk factors, blood pressure, baseline cardiac rhythm, ejection fraction and treatment at first visit, no significant association was found between the RHR and major events (hazard ratio [HR]=1.04; 95% confidence interval [CI], 0.76-1.43; *P*=.79) or mortality (HR=1.24; 95% CI, 0.55-2.81; *P*=.61).

Conclusions. The RHR was not an adverse prognostic factor in this group of unselected patients with sCAD. The prognostic value of the RHR in daily clinical practice could be low in this population.

Key words: *Stable coronary artery disease. Heart rate. Prognosis.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Este trabajo se ha financiado parcialmente con una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología.

Correspondencia: Dr. M. Ruiz Ortiz.
San Adolfo, 18, 3.º A. 14005 Córdoba. España.
Correo electrónico: maruor@gmail.com

Recibido el 27 de noviembre de 2009.
Aceptado para su publicación el 19 de mayo de 2010.

ABREVIATURAS

CIC: cardiopatía isquémica crónica.
FCr: frecuencia cardiaca en reposo.
SCA: síndrome coronario agudo.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios en los últimos años han demostrado que la frecuencia cardiaca en reposo (FCr) es un factor pronóstico adverso en distintos grupos poblacionales: hipertensos[1], diabéticos[2], dislipémicos[3], pacientes tras infarto[4], con insuficiencia cardiaca[5] e incluso población general[6]. En pacientes con cardiopatía isquémica crónica (CIC), la información sobre el valor predictor de eventos de la FCr descansa principalmente en tres amplios estudios: un análisis del registro CASS[7], que incluyó a pacientes con sospecha de enfermedad coronaria referidos para coronariografía hace más de 30 años; un subestudio del ensayo clínico INVEST[8], que incluyó a pacientes hipertensos con CIC aleatorizados a recibir verapamilo o atenolol, y un subanálisis del ensayo clínico BEAUTIFUL[9], que investigó el impacto pronóstico de la FCr en una muestra de pacientes con CIC y disfunción sistólica ventricular izquierda. Aunque los tres estudios ponen de manifiesto el valor pronóstico adverso de la FCr en sus grupos de estudio, las poblaciones que estudiaron son seleccionadas y podrían diferir de los pacientes con CIC habitualmente tratados en la práctica clínica diaria, como reconocen los propios autores en sus publicaciones[7-9]. El presente trabajo pretende evaluar la importancia pronóstica de la FCr en una población general no seleccionada de pacientes con CIC atendidos en la consulta externa de un hospital universitario.

MÉTODOS

Desde el 1 de febrero de 2000, todos los pacientes consecutivos con CIC revisados en dos consultas ambulatorias de cardiología, de periodicidad semanal, de un hospital universitario fueron incluidos en un estudio prospectivo con el objetivo de conocer el pronóstico de esta enfermedad en nuestro medio y los factores predictores. No hubo criterios de exclusión, salvo la negativa del paciente a participar en el estudio. La atención de esas consultas es responsabilidad personal de dos de los investigadores de este trabajo, y los pacientes fueron remitidos a ellas por sus médicos de atención primaria, servicios de urgencias, planta de hospitalización de cardiología o de medicina interna. Se consideró que los pacientes presentaban CIC si cumplían uno o más de los siguientes criterios de inclusión: antecedentes de síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo de miocardio) o de revascularización coronaria quirúrgica o percutánea, al menos 3 meses antes de la inclusión; historia de dolor torácico con ergometría, estudio de perfusión isotópica o ecocardiograma de estrés compatibles con isquemia; coronariografía con estenosis > 70% del diámetro luminar de un vaso epicárdico y ausencia de valvulopatía grave.

En la visita inicial, se recogieron variables demográficas, clínicas, de exploración física y exploraciones complementarias realizadas. La frecuencia cardiaca se determinó en un electrocardiograma en reposo realizado el día de la visita o durante el mes anterior. Se registró si el ritmo basal era sinusal o fibrilación auricular. Los pacientes fueron manejados a juicio de los médicos responsables, que intentaron seguir las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología y las Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y el American College of Cardiology/American Heart Association para el manejo de la angina de pecho estable[10-12]. No se realizó un análisis formal de adherencia a dichas recomendaciones.

Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa anualmente, y se registró la aparición de los siguientes eventos mayores: muerte por todas las causas, ingreso por síndrome coronario agudo (ingreso hospitalario por dolor torácico anginoso con cambios electrocardiográficos o alteraciones enzimáticas), necesidad de revascularización (no prevista en la valoración inicial), ictus o accidente isquémico transitorio (déficit neurológico de más o de menos de 24 h, respectivamente, diagnosticado por un neurólogo) o ingreso por insuficiencia cardiaca (con al menos 24 h de estancia hospitalaria). Próximos al final del estudio, se intentó completar los datos de seguimiento por medio de la búsqueda en historias clínicas, entrevista telefónica y contacto con médicos de cabecera para intentar reducir al mínimo las pérdidas de datos en el seguimiento. Las causas de la mortalidad se obtuvieron del análisis de los informes médicos de los pacientes que fallecieron en el hospital y de la información facilitada por familiares y médicos de cabecera de los demás pacientes. No se consultaron sistemáticamente los certificados de defunción. El estudio cumplió las recomendaciones de Helsinki para estudios médicos, y los pacientes otorgaron su consentimiento informado para su inclusión en él.

El presente artículo se centra en los pacientes incluidos desde el inicio del estudio (1 de febrero de 2000) hasta el 31 de enero de 2004. Realizamos un análisis retrospectivo de esta cohorte prospectiva de pacientes con el fin de estudiar la asociación de la FCr con la incidencia de eventos mayores y mortalidad.

Análisis estadístico

Todos los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos creada en el programa SPSS v 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los médicos responsables de cada paciente introdujeron los datos. Se comprobó el ajuste a la distribución normal de los datos cuantitativos con el test de Kolmogorov-Smirnov, y se presentan los datos cuantitativos paramétricos como la media ± desviación estándar y los no paramétricos, como la mediana [intervalo intercuartílico p25-p75]. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes. Se establecieron dos subgrupos: pacientes con FCr mayor o igual que la mediana de la población frente a aquellos con FCr inferior a la mediana. Además, se dividió la muestra también en cuartiles según la FCr. La comparación entre estos subgrupos se realizó con el test de la t de Student o el análisis de la varianza para variables cuantitativas paramétricas; con el test de la U de Mann-Whitney o el test de Wilcoxon, según fuera apropiado, para variables cuantitativas no paramétricas; y con el test de la χ^2 para variables cualitativas; se empleó el test exacto de Fisher cuando fue preciso. Se definieron tres objetivos principales: eventos mayores (mortalidad, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, ictus o ingreso por insuficiencia cardiaca), eventos coronarios (síndrome coronario agudo o revascularización coronaria) y mortalidad total. Se estudiaron las asociaciones univariables de los parámetros basales con los eventos por medio de curvas de Kaplan-Meier, empleando el *log-rank test* para la comparación entre subgrupos. También se valoraron con el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Finalmente, se realizaron modelos multivariables con el test de los riesgos proporcionales de Cox en los que se estudiaron como variables dependientes la tasa de eventos mayores, la tasa de eventos coronarios y la mortalidad total, y como variable independiente la FCr, que se evaluó como variable dicotómica (mayor o igual, o menor que la mediana), por cuartiles y como variable continua. Los modelos se ajustaron inicialmente por todas las variables que, en la comparación entre subgrupos de FCr, mostraron diferencias con $p < 0,15$ o habían demostrado importancia pronóstica en el análisis univariable. Finalmente, los modelos fueron depurados, eliminando las variables sin asociación significativa con la variable dependiente por el método de los pasos hacia atrás, con lo que finalmente se dejó en los modelos la FCr y las variables que resultaron predictoras independientes. Se presentan los resultados como *hazard ratio* (HR) y se obtuvieron los intervalos de confianza (IC) del 95%. Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el paquete informático SPSS. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Todo el análisis estadístico tuvo el asesoramiento y la supervisión de epidemiólogos de la Unidad de Apoyo a la Investigación de nuestro centro.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas basales

Se incluyó en el estudio a un total de 1.264 pacientes. La mediana [intervalo intercuartílico] de edad fue 68 [60-74] años. El 73% de los pacientes eran varones. El 9% de los pacientes tenía 50 años o menos, el 31% tenía de 51 a 65 años, el 54% tenía de 66 a 80 años y el 6% tenía más de 80 años. En la primera visita, la mediana de la FCr fue de 70 [60-75] lat/min. Se dividió la muestra en 645 pacientes (51%) que presentaron una FCr ≥ 70 lat/min y 619 (49%) con una FCr < 70 lat/min. En la tabla 1 se puede observar las características basales de ambos grupos, así como las de los distintos cuartiles de FCr. El grupo de pacientes con FCr más elevada tenía edad significativamente mayor, menor porcentaje de varones y mayor frecuencia de diabetes mellitus. No hubo diferencias en cuanto a los criterios de inclusión entre uno y otro grupo. En ambos destaca que había más de un 80% con síndrome coronario agudo (SCA) previo y que más del 40% estaban revascularizados, en su mayoría de forma percutánea. La revascularización quirúrgica fue más frecuente en los pacientes con FCr más elevada y la percutánea, en aquellos con FCr más baja. Más del 80% de los pacientes de ambos grupos se encontraban asintomáticos, y la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, fue mayor en el grupo de mayor FCr. Estos pacientes presentaron también menor frecuencia de ritmo sinusal, mayor tasa de disfunción ventricular izquierda y una fracción de eyección ventricular izquierda significativamente menor. El empleo de fármacos de importancia pronóstica (antiplaquetarios, estatinas, bloqueadores beta) fue menor en los pacientes con FCr más elevada, excepto en cuanto al uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), así como de diuréticos, que fue mayor en este grupo. Los resultados fueron similares al realizar el análisis por cuartiles (tabla 1).

Datos de seguimiento

Se obtuvieron datos de seguimiento de 1.257 pacientes (99,45%), con sólo 7 pérdidas y un total de 2.719 pacientes-año de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 25 [12-39] meses; 222 pacientes (17,66%) presentaron al menos un evento mayor,

TABLA 1. **Características basales de los pacientes según su frecuencia cardiaca en reposo**

	FCr dicotómica (lat/min)			FCr (lat/min) por cuartiles				
	< 70	≥ 70	p	< 60	60-69	70-74	≥ 75	p
Pacientes, n	617	645		216	403	317	328	
Características demográficas								
Edad (años)	66 ± 10	67 ± 11	0,03	65 ± 10	66 ± 10	67 ± 10	67 ± 10	0,11
Varones, %	76	71	0,03	79	75	72	69	0,08
Factores de riesgo, %								
Hipertensión	53	58	0,06	51	54	54	63	0,04
Diabetes mellitus	26	36	< 0,001	22	28	32	40	< 0,001
Hipercolesterolemia	84	80	0,09	83	84	80	80	0,38
Fumadores (ex fumadores)	6 (38)	7 (37)	0,56	7 (41)	6 (36)	8 (35)	7 (28)	0,6
Historia familiar de cardiopatía isquémica	9	8	0,33	10	9	8	8	0,75
Antecedentes médicos, %								
SCA previo	84	81	0,17	82	85	82	80	0,37
Con elevación del ST	41	42		39	42	42	41	
Sin elevación del ST	43	39	0,79	43	43	40	39	0,68
Revascularización	40	41	0,59	44	37	40	42	0,38
Quirúrgica	10	14	0,02	8	11	11	17	0,01
Percutánea	28	24	0,13	34	25	27	22	0,025
Ambas	2	3	0,21	2	1	2	3	0,5
Angina + isquemia	10	13	0,11	11	9	11	14	0,15
Parámetros cardiacos								
Clase funcional			0,08					0,27
I, %	84	80		84	84	80	80	
II, %	15	19		16	15	18	19	
III-IV, %	1	1		0	1	2	1	
FCr (lat/min)	59 ± 6	76 ± 8	< 0,001	52 ± 4	62 ± 3	70 ± 1	82 ± 8	< 0,001
PAS (mmHg)	128 ± 16	131 ± 15	< 0,001	126 ± 15	129 ± 16	130 ± 15	132 ± 16	< 0,001
PAD (mmHg)	73 ± 9	75 ± 9	< 0,01	72 ± 9	74 ± 9	75 ± 9	75 ± 9	< 0,01
Ritmo basal			0,01					< 0,01
Sinusal, %	96	93		97	96	95	90	
Fibrilación auricular, %	4	7		3	4	5	10	
FEVI (%)	0,58 ± 0,13	0,55 ± 0,14	0,001	0,59 ± 0,12	0,58 ± 0,13	0,55 ± 0,13	0,55 ± 0,15	< 0,01
FEVI ≤ 0,3, %	4	8	< 0,01	3	5	5	11	< 0,01
Tratamiento en la primera visita, %								
Antiagregantes	96	88	< 0,001	96	95	91	85	< 0,001
Nitratos	70	64	0,03	68	71	64	64	0,12
Estatinas	71	62	0,001	71	70	60	63	< 0,01
Bloqueadores beta	71	57	< 0,001	76	68	60	55	< 0,001
IECA/ARA-II	43	52	0,001	37	47	50	55	0,001
Antagonistas del calcio	47	44	0,34	51	45	41	47	0,18
Diuréticos	22	32	< 0,001	19	24	26	37	< 0,001
Digoxina	2	6	< 0,001	2	2	3	9	< 0,001

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FCr: frecuencia cardiaca en reposo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo.
Los datos expresan media ± desviación estándar salvo donde se indique otra cosa.

116 (18,07%) en el grupo de FCr ≥ 70 lat/min y 106 (17,24%) en el de FCr < 70 lat/min (p = 0,69). No hubo diferencias significativas en la tasa de ninguno de los eventos evaluados (tabla 2). Las probabilidades de eventos, estimadas por las curvas de Kaplan-Meier, de uno y otro grupo fueron prácticamente superponibles, del 17,48% en el grupo con FCr más elevada frente al 17,67% en el resto a los 25 meses (p = 0,32) (fig. 1) y la probabilidad de mortalidad total, del 2,32 y el 2,5% respectivamente (p = 0,56) (fig. 2). Los predictores univariables de eventos mayores fueron la diabetes mellitus, la clase funcional > I, la presión arterial diastólica, la fibrilación auricular y el tratamiento con diuréticos y nitratos; los de eventos coronarios, la clase funcional > I, la presión arterial diastólica y la sistólica y el tratamiento con nitratos, y los de mortalidad total, la edad, la presión arterial diastólica, la fibrilación auricular y el tratamiento con bloqueadores beta, diuréticos y digoxina (tablas 3-5).

En el análisis multivariable, los modelos se ajustaron inicialmente por edad, sexo, hipertensión,

TABLA 2. **Eventos en el seguimiento**

	FCr < 70 lat/min (n = 615), n (%)[a]	FCr ≥ 70 lat/min (n = 642), n (%)[a]	p[b]
Muerte	15 (2,44)	18 (2,8)	0,69
CV	9 (1,46)	12 (1,87)	
No CV	5 (0,81)	6 (0,93)	
Desconocida	1 (0,16)	0	0,53
SCA	66 (10,73)	73 (11,37)	0,72
Revascularización percutánea	27 (4,36)	28 (4,39)	0,98
Revascularización quirúrgica	3 (0,49)	7 (1,09)	0,23
Ictus	15 (2,44)	13 (2,02)	0,62
Insuficiencia cardiaca	15 (2,44)	24 (3,74)	0,18
Total	106 (17,24)	116 (18,07)	0,69

CV: cardiovascular; FCr: frecuencia cardiaca en reposo; SCA: síndrome coronario agudo.
[a]Número de pacientes que presentaron al menos uno de los eventos citados.
[b]Obtenida mediante *log-rank test*.

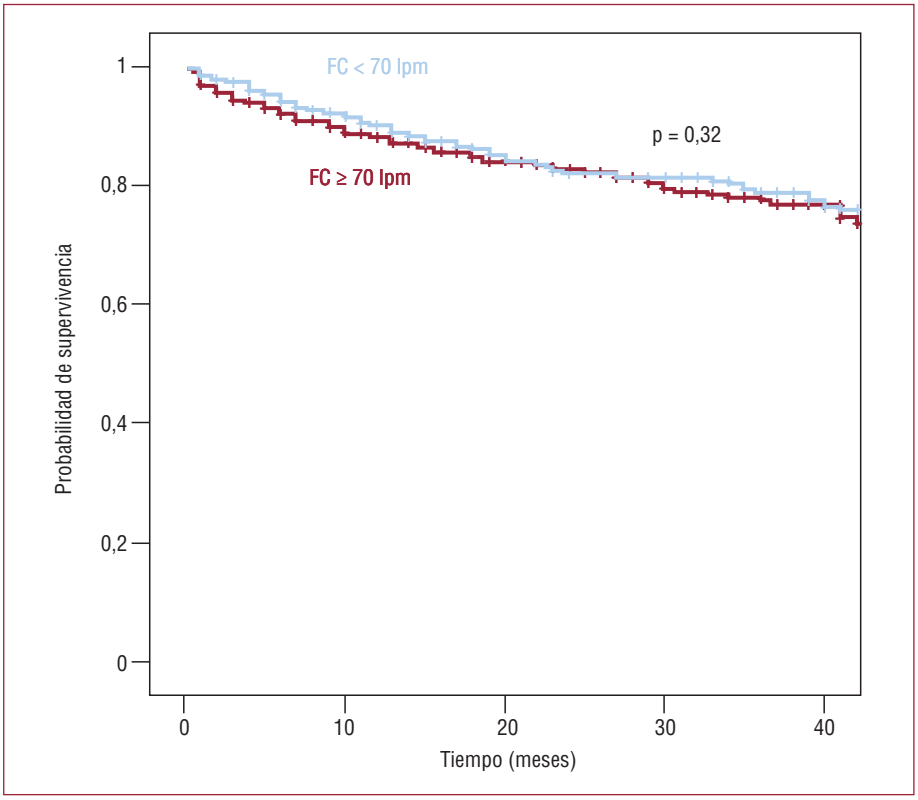

Fig. 1. Probabilidad de supervivencia libre de eventos según la frecuencia cardiaca (FC) basal en reposo (Kaplan-Meier).

diabetes melitus, angina e isquemia en pruebas de imagen como criterio de inclusión, revascularización percutánea o quirúrgica, clase funcional, presión arterial, ritmo basal (sinusal/fibrilación auricular) y tratamiento con estatinas, antiagregantes, bloqueadores beta, IECA o ARA-II, diuréticos, antagonistas del calcio, digoxina y nitratos. Tras depurar los modelos (tabla 6), no encontramos asociación entre la FCr y las tasas de eventos mayores, eventos coronarios o mortalidad total en ninguno de los análisis (con la FCr como variable continua, dicotómica o por cuartiles). Todas las variables incluidas en el análisis multivariable tenían una tasa de valores perdidos inferior al 10%; los casos con todas las covariables completas, que fueron los válidos para los modelos multivariables iniciales, fueron 1.210 (el 96% de la muestra). La fracción de eyección, de la que no contábamos con datos previos al inicio del estudio de un 28% de los pacientes, no se incluyó en los modelos iniciales por tal motivo. Sin embargo, por su asociación con la FCr y por su reconocida importancia pronóstica, realizamos análisis adicionales incluyéndola, con lo cual el número de casos con todas las covariables completas y válidas para el análisis multivariable fue de 869 (el 69% de la muestra). Tampoco en estos modelos encontramos asociación significativa entre la FCr y las tasas de eventos adversos (tabla 6).

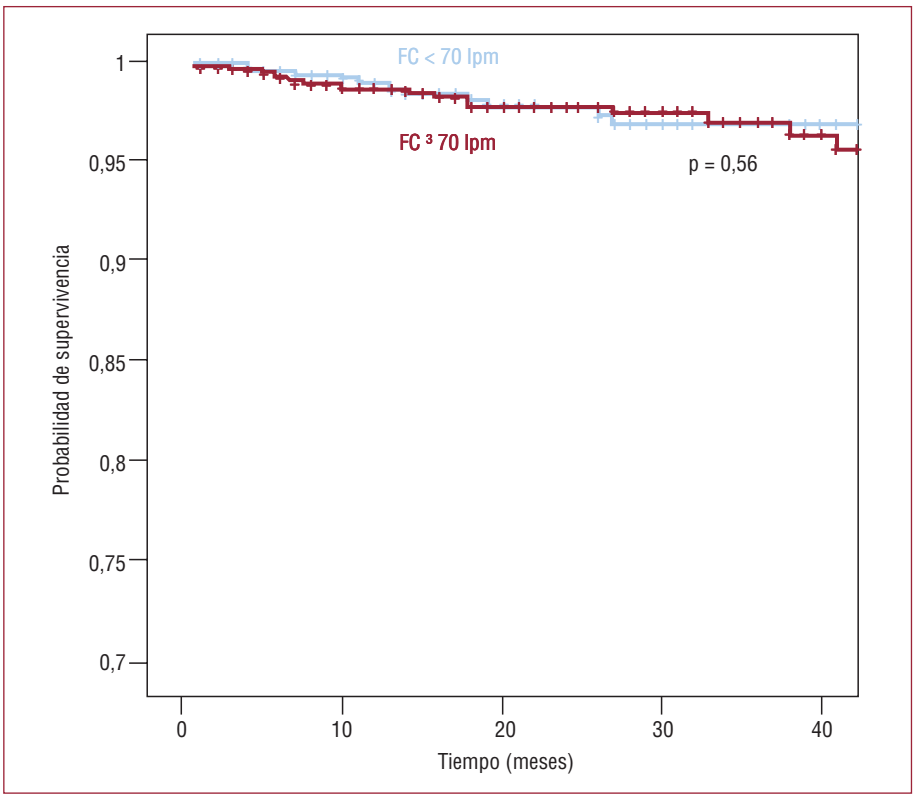

Fig. 2. Probabilidad de supervivencia según la frecuencia cardiaca (FC) basal en reposo (Kaplan-Meier).

TABLA 3. **Predictores univariables de eventos mayores**

Variable	Tasa de eventos, n/N (%)[a]		p[b]	HR (IC del 95%)[c]	p[c]
	Presente	Ausente			
Varones	158/922 (17,14)	64/335 (19,1)	0,78	0,96 (0,72-1,28)	0,78
Edad				1,01 (0,99-1,03)	0,11
HTA	134/698 (19,2)	88/554 (15,88)	0,12	1,24 (0,95-1,62)	0,12
Diabetes mellitus	84/393 (21,37)	138/858 (16,08)	0,02	1,36 (1,04-1,79)	0,03
Hipercolesterolemia	160/946 (16,91)	39/210 (18,57)	0,54	0,9 (0,63-1,27)	0,54
Historia familiar	18/102 (17,65)	193/1.095 (17,63)	0,67	0,9 (0,55-1,46)	0,67
Tabaquismo activo	17/83 (20,48)	200/1.155 (17,32)	0,22	1,37 (0,83-2,24)	0,22
SCA previo	186/1.037 (17,94)	36/220 (16,36)	0,55	1,11 (0,78-1,59)	0,55
Revascularización	85/507 (16,77)	137/750 (18,27)	0,52	0,92 (0,7-1,2)	0,52
Angina + isquemia	23/141 (16,31)	199/1.116 (17,83)	0,63	0,9 (0,58-1,39)	0,63
Clase funcional II-IV	63/227 (27,75)	159/1.030 (15,44)	< 0,001	1,81 (1,35-2,43)	< 0,001
PAS (mmHg)				0,99 (0,98-1)	0,08
PAD (mmHg)				0,98 (0,97-0,99)	0,03
Fibrilación auricular	20/71 (28,17)	202/1.186 (17,03)	0,01	1,76 (1,11-2,79)	0,02
FEVI				1 (0,99-1,01)	0,51
FEVI ≤ 0,3	13/55 (23,63)	161/852 (18,9)	0,69	1,12 (0,64-1,98)	0,69
Antiagregantes	196/1.149 (17,06)	25/105 (23,81)	0,11	0,72 (0,47-1,09)	0,12
Nitratos	164/843 (19,45)	57/412 (13,83)	< 0,01	1,52 (1,12-2,05)	< 0,01
Estatinas	138/830 (14,63)	84/427 (19,67)	0,08	0,78 (0,60-1,03)	0,08
Bloqueadores beta	137/804 (17,04)	84/451 (18,63)	0,9	0,98 (0,75-1,29)	0,9
IECA/ARA-II	111/600 (18,50)	109/655 (16,64)	0,52	1,09 (0,84-1,42)	0,52
Antagonistas del calcio	114/570 (20)	107/685 (15,62)	0,07	1,27 (0,98-1,66)	0,08
Diuréticos	73/339 (21,53)	149/918 (16,23)	0,04	1,34 (1,02-1,78)	0,04
Digoxina	13/49 (26,53)	208/1.206 (17,75)	0,06	1,71 (0,98-3)	0,06

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio;* HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo.
[a]Número de eventos/número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente.
[b]*Log-rank test.*
[c]Riesgos proporcionales de Cox.

TABLA 4. **Predictores univariables de eventos coronarios**

Variable	Tasa de eventos, n/N (%)[a]		p[b]	HR (IC del 95%)[c]	p[c]
	Presente	Ausente			
Varones	123/922 (13,34)	38/335 (11,34)	0,22	1,26 (0,88-1,81)	0,22
Edad				0,99 (0,98-1)	0,16
HTA	88/698 (12,6)	73/554 (13,18)	0,85	0,97 (0,71-1,32)	0,85
Diabetes mellitus	57/393 (14,5)	104/858 (12,12)	0,25	1,21 (0,88-1,67)	0,25
Hipercolesterolemia	114/946 (12,05)	30/210 (14,29)	0,38	0,84 (0,56-1,25)	0,38
Historia familiar	13/102 (12,75)	142/1.095 (12,97)	0,73	0,9 (0,51-1,6)	0,73
Tabaquismo activo	13/83 (15,66)	146/1.155 (12,64)	0,22	1,37 (0,83-2,24)	0,22
SCA previo	131/1.037 (12,63)	30/220 (13,64)	0,75	0,94 (0,63-1,39)	0,75
Revascularización	62/507 (12,23)	99/750 (13,2)	0,6	0,92 (0,67-1,26)	0,6
Angina + isquemia	24/141 (17,02)	137/1.116 (12,28)	0,13	1,4 (0,91-2,16)	0,13
Clase funcional II-IV	51/227 (22,47)	110/1.030 (10,68)	< 0,001	2,14 (1,53-2,98)	< 0,001
PAS (mmHg)				0,99 (0,98-1)	0,02
PAD (mmHg)				0,98 (0,96-1)	0,02
Fibrilación auricular	8/71 (11,27)	153/1.186 (12,9)	0,68	0,86 (0,42-1,75)	0,68
FEVI				1 (0,99-1,02)	0,64
FEVI ≤ 0,3	8/55 (14,55)	118/852 (13,85)	0,83	0,93 (0,45-1,89)	0,83
Antiagregantes	147/1.149 (12,79)	14/105 (13,33)	0,93	0,97 (0,56-1,69)	0,93
Nitratos	126/843 (14,95)	35/412 (8,5)	0,001	1,9 (1,31-2,76)	0,001
Estatinas	101/830 (12,17)	60/427 (14,05)	0,2	0,81 (0,59-1,12)	0,2
Bloqueadores beta	109/804 (13,56)	52/451 (11,53)	0,17	1,26 (0,91-1,76)	0,17
IECA/ARA-II	74/600 (12,33)	86/655 (13,12)	0,59	0,92 (0,67-1,25)	0,59
Antagonistas del calcio	85/570 (14,91)	76/685 (11,09)	0,07	1,34 (0,98-1,82)	0,07
Diuréticos	36/339 (10,62)	125/918 (13,62)	0,16	0,77 (0,53-1,11)	0,16
Digoxina	6/49 (12,24)	155/1.206 (12,85)	0,96	0,98 (0,43-2,21)	0,96

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio;* HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo.
[a]Número de eventos/número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente.
[b]*Log-rank test.*
[c]Riesgos proporcionales de Cox.

DISCUSIÓN

Al igual que otros estudios previos[7-9], el nuestro ha detectado diferencias significativas en las características basales de los pacientes según su FCr, con un perfil de riesgo más desfavorable, en general, para aquellos con FCr más elevada (mayor frecuencia de diabetes mellitus, mayor edad, presión arterial más elevada y menor empleo de estatinas, aspirina y bloqueadores beta). Sin embargo, no hemos encontrado una asociación significativa entre la FCr y la tasa de eventos mayores o la mortalidad total en esta muestra de más de 1.200 pacientes con CIC seguidos durante más de 2 años y tratados en las consultas externas de un hospital universitario de nuestro país, incluso después de ajustar por las variables con diferencias significativas en la visita inicial. Cuando menos parece sorprendente, a la vista de la abrumadora cantidad de datos a favor de un papel pronóstico adverso de la FCr en otras poblaciones[1-6] y los estudios previos en poblaciones similares[7-9]. Una primera razón de estas diferencias con dichos trabajos puede residir en que los estudios publicados hasta la fecha en CIC se refieren a poblaciones muy seleccionadas, que quizá no reflejen la práctica clínica habitual. Como podemos ver en la tabla 7, los estudios previos difieren de nuestra serie en varios puntos importantes. El primero de los trabajos, un análisis del estudio CASS[7], incluyó a pacientes con sospecha de enfermedad coronaria referidos a coronariografía, en un periodo que concluyó hace 30 años. La media de edad relativamente joven (53 años), la escasa proporción de diabéticos y el bajo empleo de medicación con influencia pronóstica configuran una población diferente de la de nuestro trabajo. Los otros dos estudios han basado sus conclusiones en grupos de pacientes reclutados para ensayos clínicos, con el posible sesgo de selección que ello puede acarrear. Así, en el estudio INVEST[8], las mujeres y los hipertensos están en una proporción superior a lo esperable en una población con CIC y la tasa de revascularización es relativamente baja, así como el empleo de medicaciones de impacto pronóstico. En el análisis del ensayo BEAUTIFUL[9], aunque el tratamiento médico es adecuado, se ha seleccionado una población en especial alto riesgo, pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. No en

TABLA 5. **Predictores univariables de mortalidad total**

Variable	Tasa de eventos, n/N (%)[a]		p[b]	HR (IC del 95%)[c]	p[c]
	Presente	Ausente			
Varones	23/922 (2,49)	10/325 (3,08)	0,79	0,9 (0,43-1,9)	0,79
Edad				1,07 (1,03-1,12)	0,001
HTA	21/698 (3,01)	12/554 (2,17)	0,35	1,4 (0,69-2,86)	0,35
Diabetes mellitus	12/393 (3,05)	21/858 (2,45)	0,56	1,24 (0,61-2,51)	0,56
Hipercolesterolemia	21/946 (2,22)	6/210 (2,86)	0,6	0,78 (0,32-1,94)	0,6
Historia familiar	3/102 (2,94)	28/1.095 (2,56)	0,99	1 (0,3-3,3)	0,99
Tabaquismo activo	3/83 (3,61)	29/1.155 (2,51)	0,43	1,61 (0,49-5,28)	0,43
SCA previo	30/1.037 (2,89)	3/220 (1,36)	0,19	2,22 (0,68-7,28)	0,19
Revascularización	10/507 (1,97)	23/750 (3,07)	0,26	0,65 (0,31-1,38)	0,26
Angina + isquemia	1/141 (0,71)	32/1.116 (2,87)	0,15	0,23 (0,03-1,67)	0,15
Clase funcional II-IV	10/227 (4,41)	23/1.030 (2,23)	0,1	1,87 (0,89-3,94)	0,1
PAS (mmHg)				0,99 (0,97-1,01)	0,41
PAD (mmHg)				0,96 (0,92-0,99)	0,03
Fibrilación auricular	6/71 (8,45)	27/1.186 (2,28)	< 0,01	3,5 (1,45-8,48)	< 0,01
FEVI				0,98 (0,96-1,01)	0,14
FEVI ≤ 0,3	2/55 (3,64)	25/852 (2,93)	0,93	1,07 (0,25-4,52)	0,93
Antiagregantes	27/1149 (2,35)	5/105 (4,76)	0,18	0,52 (0,20-1,36)	0,18
Nitratos	23/843 (2,73)	9/412 (2,18)	0,53	1,28 (0,59-2,77)	0,53
Estatinas	18/830 (2,17)	15/427 (3,51)	0,12	0,58 (0,29-1,16)	0,12
Bloqueadores beta	14/804 (1,74)	18/451 (3,99)	0,03	0,47 (0,23-0,94)	0,03
IECA/ARA-II	17/600 (2,83)	15/655 (2,29)	0,54	1,24 (0,62-2,48)	0,54
Antagonistas del calcio	18/570 (3,16)	14/685 (2,04)	0,29	1,46 (0,73-2,94)	0,29
Diuréticos	16/339 (4,72)	17/918 (1,85)	< 0,01	2,59 (1,31-5,12)	< 0,01
Digoxina	4/49 (8,16)	28/1.206 (2,32)	0,01	1,23 (0,95-1,36)	0,02

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio;* HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo.
[a]Número de eventos/número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente.
[b]*Log-rank test.*
[c]Riesgos proporcionales de Cox.

vano estas diferencias se traducen en el pronóstico general de estas poblaciones, con una mortalidad total del 6,31% al año en el grupo placebo del BEAUTIFUL, frente al 2,24 y el 2,89% en el registro CASS y en el estudio INVEST, y el 1,24% en nuestra serie. Por lo tanto, podría ser que en poblaciones con más bajo riesgo, el impacto pronóstico de la FCr fuera menor.

Estudios previos, como el INVEST[8], refieren una incidencia de arritmia del 6,6% en su población, y este factor se asoció significativamente a un peor pronóstico, pero el artículo no especifica el tipo de arritmia. El estudio BEAUTIFUL[9] sólo incluyó a pacientes en ritmo sinusal y el registro CASS no aporta información al respecto. En nuestro estudio, la frecuencia de fibrilación auricular como ritmo basal fue mayor en los pacientes con FCr más elevada y resultó un predictor univariable de eventos mayores y mortalidad total. Sin embargo, tras incluir esta variable en los análisis multivariables iniciales, no tuvo impacto en los resultados.

El presente estudio es un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes de inclusión y seguimiento prospectivos. Aunque esta serie no se diseñó específicamente para evaluar el valor pronóstico de la frecuencia cardiaca, este dato se recogió de forma estandarizada en todos los pacientes. Por otro lado, la metodología es idéntica a la empleada en los análisis del registro CASS[7] y del estudio INVEST[8]. Sólo el análisis del grupo placebo del BEAUTIFUL[9] tenía el análisis del impacto pronóstico de la FCr como un objetivo preespecificado.

Nuestro trabajo emplea el electrocardiograma en reposo para establecer la FCr. Ciertamente, la FC es una magnitud con amplias variaciones durante el día y depende de múltiples circunstancias, por lo cual es difícil aceptar que una medida puntual en un momento determinado pueda reflejar adecuadamente tan compleja variable. De hecho, los ajustes de medicación antianginosa, uno de cuyos objetivos es obtener FCr relativamente bajas, deben basarse más bien en la media de una serie de mediciones que en una estimación puntual. Sin embargo, todos los estudios que han investigado el valor de la FCr en el pronóstico de pacientes con CIC han utilizado una medida puntual, bien obtenida en la exploración física[7,8], bien en el electrocardiograma[9].

TABLA 6. **Relación de la frecuencia cardiaca en reposo con los eventos mayores y coronarios y mortalidad en los modelos multivariables finales**

	Modelos no ajustados por FEVI			Modelos ajustados por FEVI	
	Tasa de eventos, n/N (%)[a]	HR (IC del 95%)[b]	p[b]	HR (IC del 95%)[b]	p[b]
Eventos mayores					
FCr (continua)	222/1.257 (17,66)	1,01 (0,99-1,02)	0,26	1,01 (0,99-1,02)	0,26
FCr (dicotómica)					
< 70 lat/min	106/615 (17,24)	1 (referencia)		1 (referencia)	
≥ 70 lat/min	116/642 (18,07)	1,12 (0,85-1,47)	0,42	1,04 (0,76-1,43)	0,79
FCr (cuartiles)					
< 60 lat/min	35/215 (16,28)	1 (referencia)		1 (referencia)	
60-69 lat/min	71/400 (17,75)	0,98 (0,65-1,48)	0,93	0,93 (0,59-1,48)	0,77
70-74 lat/min	52/315 (16,51)	1,05 (0,68-1,62)	0,83	0,91 (0,56-1,49)	0,71
> 74 lat/min	64/327 (19,57)	1,16 (0,76-1,76)	0,5	1,08 (0,67-1,75)	0,74
Eventos coronarios					
FCr (continua)	161/1.257 (12,81)	1,01 (1-1,02)	0,16	1,01 (0,99-1,02)	0,36
FCr (dicotómica)					
< 70 lat/min	75/615 (12,2)	1 (referencia)		1 (referencia)	
≥ 70 lat/min	86/642 (13,4)	1,21 (0,88-1,66)	0,24	1,12 (0,78-1,61)	0,55
FCr (cuartiles)					
< 60 lat/min	28/215 (13,02)	1 (referencia)		1 (referencia)	
60-69 lat/min	47/400 (11,75)	0,89 (0,55-1,42)	0,62	0,71 (0,42-1,21)	0,21
70-74 lat/min	42/315 (13,33)	1,1 (0,67-1,79)	0,71	0,87 (0,51-1,5)	0,62
> 74 lat/min	44/327 (13,46)	1,14 (0,71-1,85)	0,59	0,94 (0,55-1,6)	0,81
Mortalidad total					
FCr (continua)	33/1.257 (2,63)	1,01 (0,98-1,04)	0,61	1,01 (0,97-1,04)	0,65
FCr (dicotómica)					
< 70 lat/min	15/615 (2,44)	1 (referencia)		1 (referencia)	
≥ 70 lat/min	18/642 (2,8)	1,26 (0,61-2,58)	0,53	1,24 (0,55-2,81)	0,61
FCr (cuartiles)					
< 60 lat/min	3/215 (1,4)	1 (referencia)	0,35	1 (referencia)	0,35
60-69 lat/min	12/400 (3)	1,92 (0,53-6,91)	0,32	5,01 (0,65-39,77)	0,12
70-74 lat/min	7/315 (2,22)	1,73 (0,44-6,78)	0,43	4,53 (0,54-37,92)	0,16
> 74 lat/min	11/327 (3,36)	2,29 (0,62-8,41)	0,21	4,68 (0,57-38,27)	0,15

FCr: frecuencia cardiaca en reposo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio;* IC: intervalo de confianza.
[a]Número de eventos/número de pacientes en cada grupo de frecuencia cardiaca con datos de seguimiento (para frecuencia cardiaca continua, el total de la serie con datos de seguimiento).
[b]Riesgos proporcionales de Cox.

Otra posible explicación es un tamaño de muestra insuficiente. Como vemos en la tabla 7, los estudios previos han incluido un número de pacientes entre 5.438 y 24.913, mucho mayor que el de nuestro estudio. Nosotros no realizamos un cálculo muestral previo a la investigación, sino que hemos utilizado la información de una amplia base de datos, diseñada para estudiar el pronóstico de la CIC en nuestro estudio, al igual que otros trabajos[7]. De tener en cuenta las tasas de eventos mayores y mortalidad encontradas en pacientes con FCr < 70 lat/min en nuestra serie (el 17,24 y el 2,44% en 2 años, respectivamente), con un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y una magnitud del efecto esperado que podría cifrarse en un riesgo relativo en torno a un 35-40% para los pacientes con FCr elevada (el estudio BEAUTIFUL[9] encontró, en pacientes con FCr ≥ 70 lat/min, un riesgo relativo del 34% para muerte cardiovascular, el 53% para ingreso por insuficiencia cardiaca, el 46% para infarto de miocardio y el 38% para revascularización coronaria), habrían sido necesarios entre 1.138 y 1.456 pacientes para detectar diferencias significativas en los eventos mayores, y entre 9.770 y 12.450 pacientes para observarlas en la mortalidad total (riesgos relativos esperados del 40 y el 35% respectivamente). Nuestra serie incluyó a 1.264 pacientes, por lo que parece claramente insuficiente para detectar diferencias en cuanto a la mortalidad total y algo justa para haber encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de FCr en cuanto a los eventos mayores.

Finalmente, nuestro estudio no es el único que no ha encontrado asociación entre la FCr y el pronóstico. En el Systolic Hypertension in Europe Trial[13] sólo se encontró relación entre ambas variables en

TABLA 7. **Características generales y pronóstico de los pacientes de los estudios CASS, INVEST, BEAUTIFUL y nuestra serie**

	CASS[7]	INVEST[8]	BEAUTIFUL[9]	HRS
Pacientes, n	24.913	22.192	5.438	1.264
Seguimiento (años)	14,7	2,7	1,6	2,1
Población	Registro, remitidos para coronariografía	Ensayo clínico	Ensayo clínico	Consulta externa de cardiología
Inclusión	1975-1979	1997-2001	2004-2006	2000-2004
Edad (años), media	53	66	65	68
Varones, %	76	48	83	73
Hipertensión arterial, %	42	100	71	56
Diabetes mellitus, %	11	28	37	31
Revascularización previa, %	ND	27	52	40
Fracción de eyección	0,59	ND	0,32	0,56
Hipolipemiantes, %	4	37	74	66
Bloqueadores beta, %	44	50	87	64
Antiagregantes, %	7	57	94	92
Mortalidad/año, %	2,24	2,89	6,31	1,24

pacientes ancianos con hipertensión sistólica del grupo placebo, pero no en el grupo que recibió tratamiento, que presentó tasas de eventos menores, lo cual parece abundar en la idea de que el impacto pronóstico de la FCr es menor cuanto menor es el riesgo de eventos.

Limitaciones de nuestro estudio

En primer lugar, la inclusión de los pacientes la realizaron sólo dos cardiólogos de nuestro hospital, en consultas de periodicidad semanal, lo que explica la lenta tasa de reclutamiento. Dado que ambas consultas atendían a pacientes cardiológicos no seleccionados, remitidos sin restricción por sus médicos de atención primaria, urgencias o planta de hospitalización, creemos que nuestro estudio refleja la realidad de la población con CIC atendida en nuestro centro, que no tiene por qué ser representativa de los pacientes atendidos en otros hospitales de nuestro país. Serían necesarios estudios multicéntricos a escala nacional para poder responder con propiedad a la cuestión de si nuestros resultados son válidos para estas poblaciones. En segundo lugar, como hemos discutido anteriormente, quizá la muestra o la tasa de eventos hayan sido relativamente bajas para obtener resultados estadísticamente significativos. En este sentido, llama la atención que la mayoría de las HR de la tabla 6 son > 1, llegando incluso a 2,29 en el caso del cuartil de FCr más elevada con relación a la mortalidad total, lo que indicaría un posible mayor riesgo con FCr altas, aunque con unos amplios IC, lo cual podría indicar que el número de acontecimientos registrado es insuficiente para proporcionar un adecuado poder estadístico. Sin embargo, en nuestra opinión, nuestros hallazgos sí que pueden ser clínicamente relevantes, porque indican que quizá el impacto pronóstico en poblaciones en bajo riesgo podría ser cuantitativamente pequeño. En tercer lugar, no ha podido ajustarse el impacto de la fracción de eyección en la muestra completa porque carecíamos de dicho dato en el 28% de los pacientes en el momento de la inclusión, limitación compartida con otros estudios[7]. En cuarto lugar, nuestro estudio no ha realizado un análisis exhaustivo de las causas de muerte y, debido a ello y al reducido número de eventos, no hemos realizado un análisis separado de la mortalidad cardiovascular. Por último, no se ha podido considerar en el análisis multivariable los cambios que con el tiempo han podido experimentar variables de importancia pronóstica, como el tratamiento médico o la tasa de control de los factores de riesgo cardiovascular, sino que nos hemos ceñido a los datos de la visita inicial, al igual que otros artículos similares al nuestro.

CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio no ha demostrado asociación significativa entre la FCr y el pronóstico en una amplia muestra no seleccionada de pacientes con CIC tratados en un hospital de nuestro país. La importancia pronóstica de la FCr en la práctica clínica habitual podría ser baja en esta población. Aunque es posible que algunos efectos no hayan resultado estadísticamente significativos por falta de poder estadístico, y que series más amplias y con más acontecimientos podrán aportar una información más completa y fiable sobre el tema; nuestro estudio invita a ser cautelosos en sobrestimar el impacto pronóstico de la FCr en pacientes con CIC con bajo riesgo de eventos y aguardar al resultado de estudios con

muestras mayores, centrados en poblaciones no seleccionadas y con tratamientos adecuados, antes de generalizar los resultados obtenidos en poblaciones específicas, con más alto riesgo.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a la Dra. Elisa Muñoz Gomariz, de la Unidad de Apoyo a la Investigación de nuestro centro, su inestimable colaboración en el análisis estadístico de los datos, así como a las diplomadas en enfermería Inmaculada Muñoz Álamo, Mercedes Ortiz Funes y M. Dolores Lara Lara su imprescindible y paciente labor en la consulta de cardiología, sin la cual este estudio no podría haberse realizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. J Hypertens. 2008;26:18-25.
2. Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, et al. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. Diabetologia. 2007;50:186-94.
3. Macfarlane PW, Norrie J; on behalf of WOSCOPS Executive Committee. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: Experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. J Electrocardiol. 2007;40:101-9.
4. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandsart A, et al; for the OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). Eur Heart J. 2007;28:1409-17.
5. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009;150:784-94.
6. Aboyans V, Criqui MH. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? J Clin Epidemiol. 2006;59:547-58.
7. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26:967-74.
8. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). Eur Heart J. 2008;29:1327-34.
9. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL investigators Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:817-21.
10. Fernández Palomeque C, Bordají Mayor JL, Concha Ruiz M, Cordo Mollar JC, Cosín Aguilar J, Magriñá Ballara J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina estable. Rev Esp Cardiol. 2000;53:967-96.
11. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 1997;18:394-413.
12. Gibbons RJ, Abrams j, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Disponible en: www.acc.org/clinical/guideline/stable/stable.pdf
13. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med. 2002;162:2313-21.