

# Hipertensión y riesgo vascular

[www.elsevier.es/hipertension](http://www.elsevier.es/hipertension)



## REVISIÓN

# Frecuencia cardíaca y riesgo cardiovascular

Mariano De La Figuera Von Wichmann<sup>a,\*</sup> y Ernest Vinyoles Bargalló<sup>b</sup>

<sup>a</sup> EAP Sardenya, Barcelona, España

<sup>b</sup> CAP La Mina, San Adrián del Besós, Barcelona, España

Recibido el 15 de septiembre de 2010; aceptado el 1 de octubre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Frecuencia cardíaca;  
Hipertensión;  
Riesgo cardiovascular

### KEYWORDS

Heart rate;  
Hypertension;  
Cardiovascular risk

**Resumen** Una frecuencia cardíaca basal más elevada en la clínica se ha asociado a una mayor morbimortalidad cardiovascular. En gran parte de los estudios, la asociación entre frecuencia cardíaca y mortalidad se mantiene incluso tras ajustar el análisis para múltiples variables, como factores de riesgo cardiovascular, actividad física, función pulmonar, uso de betabloqueantes, tratamiento antihipertensivo, hemoglobina, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. La taquicardia basal sería, por lo tanto, un marcador de enfermedad crónica subclínica o de la propia hiperactividad simpática. Tanto la frecuencia cardíaca clínica como la obtenida por monitorización ambulatoria de presión arterial —especialmente la frecuencia cardíaca nocturna— son útiles para estimar mejor el riesgo del hipertenso.

© 2010 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Heart rate and cardiovascular risk

**Abstract** A higher office basal heart rate has been associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The association between heart rate and mortality in most studies remains even after adjusting for multiple confounding variables such as cardiovascular risk factors, physical activity, lung function, use of beta blockers, antihypertensive treatment, hemoglobin, left ventricular hypertrophy, coronary disease or heart failure. Therefore, basal tachycardia seems to be a marker of subclinical chronic disease or a sign of the sympathetic hyperactivity. Both office heart rate and heart rate obtained by ambulatory blood pressure monitoring —especially nighttime heart rate— are useful to better estimate the cardiovascular risk of the hypertensive patient.

© 2010 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La determinación de la frecuencia cardíaca (FC) por palpación del pulso radial es una de las exploraciones más clásicas en medicina. La FC es un parámetro clínico muy accesible y, actualmente, lo es todavía más por

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [14733mfw@comb.cat](mailto:14733mfw@comb.cat)  
(M. De La Figuera Von Wichmann).

la incorporación progresiva en las consultas de equipos electrónicos de medida de presión arterial, que también estiman simultáneamente la FC. Como veremos a continuación, la medida de la FC aporta una valiosa información pronóstica que puede modificar nuestra actitud terapéutica.

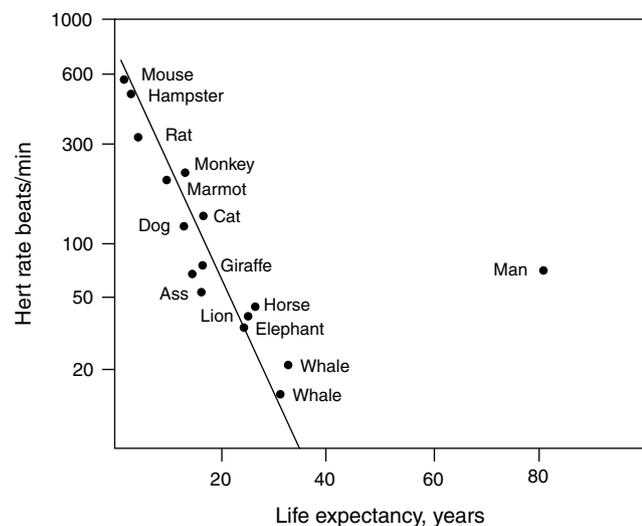
En estudios poblacionales se observa que durante infancia, con el crecimiento, la FC va disminuyendo progresivamente, hasta estabilizarse hacia los 18 años de edad<sup>1</sup>, con una cierta tendencia posterior –según algunos estudios– a disminuir una media de 0,13 latidos/minuto (lpm) por año<sup>2</sup>. La mujer suele tener una FC entre 3 y 7 lpm de media más elevadas que el varón.

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, alcohol y tabaco, la posición corporal y las condiciones ambientales<sup>3</sup>. 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.

En el mundo animal existe una conocida relación inversa entre la FC y la supervivencia media de cada especie<sup>4</sup>. 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 (fig. 1). En la especie humana, desde el punto de vista epidemiológico, ha sido ampliamente demostrada la asociación entre la FC basal elevada y la morbilidad cardiovascular (CV). En los próximos apartados vamos a desarrollar con más detalle este punto.

## Condiciones de medida de la frecuencia cardíaca basal

Hace años que las condiciones de medida de la presión arterial están consensuadas, pero en el caso de la determinación



**Figura 1** Relación semilogarítmica entre esperanza de vida y frecuencia cardíaca (reproducido con permiso de Elsevier)<sup>4</sup>.

**Tabla 1** Condiciones de medida de la frecuencia cardíaca basal

Paciente en sedestación, en condiciones confortables de temperatura
Esperar 5 minutos antes de la medida
Palpación radial durante 30 segundos
Determinar al menos 2 veces la frecuencia cardíaca
Los pacientes que realizan automedidas domiciliarias deben registrar también su frecuencia cardíaca

de la FC no ha sido así. Vogel et al, en una revisión de 56 ensayos clínicos, encontraron que la medida de la FC no había sido determinada de manera homogénea ni con la suficiente calidad en la gran mayoría de los estudios<sup>5</sup>. En buena parte de los trabajos publicados, la FC había sido determinada mediante electrocardiograma.

La Sociedad Europea de Hipertensión ha consensado los procedimientos de medida de la FC por palpación, tanto del tiempo de descanso previo (5 minutos), como de la duración de la palpación (30 segundos)<sup>6</sup>. En el documento se recomienda realizar, al menos, dos determinaciones en sedestación (en decúbito, la FC se reduce en 1-2lpm).

Algunos autores encuentran diferencias entre las medidas del médico y las de la enfermera. También entre palpación y determinación mediante equipos electrónicos, especialmente cuando no está presente el personal sanitario<sup>7</sup>. En este caso, en nuestra experiencia, no hallamos diferencias entre ambos métodos de medida, por lo que las lecturas obtenidas por los equipos automáticos, basadas en el método oscilométrico, probablemente también son clínicamente útiles, a excepción de los casos de pacientes con arritmias<sup>8</sup>.

En la tabla 1 se resumen los criterios de consenso para la medida de la FC.

## Frecuencia cardíaca y morbilidad cardiovascular

Una FC más elevada en la clínica se ha asociado a una mayor morbilidad CV en los pacientes del estudio Framingham, en las cohortes de población laboral de Chicago y en otros estudios, tanto en hipertensos como en población general<sup>9-15</sup>, pero también se asocia con una mayor mortalidad global, por causa CV o no<sup>16-22</sup>, incluso con una mayor mortalidad por cáncer<sup>23,24</sup>.

La taquicardia podría representar un signo de enfermedad subyacente; por ejemplo, ser un mecanismo compensador de insuficiencia cardíaca incipiente. Sin embargo, la asociación con la mortalidad se mantiene incluso tras eliminar del análisis de algún estudio los pacientes fallecidos durante los primeros años de seguimiento, con la idea de obviar este posible sesgo, en el que la FC sería un marcador de enfermedad crónica subclínica<sup>25,26</sup>. Además, con la excepción de algunos estudios, la asociación entre morbilidad y FC se confirma para ambos géneros, incluso en edades avanzadas. Sin embargo, la asociación es algo menos consistente en las mujeres.

En relación con los distintos tipos de eventos CV, se demuestra que la taquicardia es una variable predictora

tanto para mortalidad por enfermedad coronaria como para mortalidad por ictus. Algunos estudios encuentran asociación con una, otra o ambas. En el estudio de Framingham también se ha asociado a muerte súbita.

En la mayoría de las cohortes, la FC de los pacientes se clasifica en cuartiles o quintiles. Se suele definir la FC elevada como la del límite inferior del fractil mayor. Los rangos de frecuencias cardíacas elevadas oscilan entre 75 y 99 lpm en poblaciones no ancianas y entre 74 y 84 lpm en ancianos, tal como se puede ver en la [tabla 2](#), que recoge algunos de los estudios de cohortes realizados que demuestran una asociación entre valores elevados de FC y mortalidad por todas las causas.

En la mayor parte de los estudios citados, la asociación entre FC y mortalidad CV se mantiene incluso tras ajustar el análisis para múltiples variables, como factores de riesgo CV (incluida la presión arterial), actividad física, función pulmonar, uso de betabloqueantes, tratamiento antihipertensivo, hemoglobina, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca.

Ante la evidencia existente, Palatini, de forma acertada, propuso hace más de 10 años revisar el término clásico de "taquicardia" (>100 lpm) para incorporar un nuevo concepto: el de "taquicardia de riesgo", en el que la FC basal sería superior a 85 lpm<sup>27</sup>. Datos recientes de la rama de placebo del ensayo SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine Trial*) realizado en más de 6.500 pacientes con insuficiencia cardíaca, demuestran que una FC basal por encima de 87 lpm aumenta el riesgo de muerte CV y hospitalización<sup>28</sup>.

Sobre la FC y la estimación clínica del riesgo CV, algunas tablas incorporan la FC como una de las variables predictoras en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>29</sup>. Basados en los datos de una cohorte finlandesa, existe una propuesta de incluir la FC basal en las tablas de estimación de riesgo orientadas hacia la prevención primaria CV<sup>30</sup>.

Por lo tanto, podemos concluir que la FC es una variable predictora de mortalidad CV y global, para todas las edades y ambos géneros, independiente de otros factores de riesgo CV.

## Frecuencia cardíaca ambulatoria

Los sistemas de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) y de automedida domiciliaria (AMPA) también permiten conocer los valores de la FC fuera de la consulta, así como su variabilidad. Aunque no son las técnicas de medida ideales, en la práctica, son más accesibles que el Holter electrocardiográfico.

Sabemos que la FC en la consulta es inferior a la media diurna y de 24 horas, pero superior a la nocturna<sup>31</sup>, todo ello seguramente muy en relación con la actividad física. Se ha descrito también la reacción de alerta que pueden presentar algunos pacientes con incremento de la FC en la consulta y, en cambio, con valores ambulatorios inferiores<sup>7</sup>. Sin embargo, el hipertenso con "taquicardia de bata blanca" cuenta con un perfil de riesgo CV más favorable que el resto de hipertensos con FC clínica y ambulatoria elevada<sup>32</sup>.

En el estudio japonés de Ohasama se han descrito una serie de variables que pueden influir en los valores de FC por AMPA: así, la edad más joven, el género femenino, el

tabaquismo y el sedentarismo se asocian a FC más elevadas en la determinación matinal en el domicilio<sup>33</sup>. El mismo estudio encuentra que una FC ambulatoria superior o igual a 70 lpm también predice mortalidad CV, incluso en pacientes con presión arterial sistólica media por AMPA inferior a 135 mmHg<sup>34</sup>.

En el estudio italiano PAMELA los investigadores del mismo no encuentran relación entre la FC, medida en la consulta o ambulatoria, con la mortalidad, aunque los propios autores reconocen que el poder estadístico del estudio es bajo para este objetivo<sup>35</sup>.

En una muestra de pacientes del ensayo clínico Syst-Eur a los que se les realizó una MAPA, la FC ambulatoria y la clínica también predijeron mortalidad<sup>18</sup>.

Tanto la FC media de 24 horas como su variabilidad media (calculada a partir del Holter de 24 horas) son también potentes predictores de mortalidad en el paciente con antecedentes de infarto de miocardio<sup>36</sup>. Sin embargo, un estudio demostró que la variabilidad de la FC determinada por Holter no aportaba información adicional a la propia FC media<sup>37</sup>.

La FC media nocturna —en reposo, durante el sueño— puede considerarse una FC basal más fisiológica. En este sentido, la cohorte japonesa de Ohasama describió un incremento del riesgo a partir de una FC media nocturna de 64 lpm, aunque no se controló el estudio para actividad física o calidad del sueño<sup>38</sup>. Por otro lado, una falta de descenso de la FC por la noche se asocia a mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular, independientemente de los valores tensionales, del patrón no dipper tensional o de patologías concomitantes como la diabetes<sup>39</sup>.

Un dato de difícil interpretación es la constatación de que una FC de 24 horas baja se asocia a un aumento de la masa y del grosor de la pared del ventrículo izquierdo<sup>40,41</sup>.

En resumen, a diferencia de lo que sucede con la presión arterial ambulatoria, parece que la FC ambulatoria todavía no ofrece claras ventajas con relación a la FC determinada en la consulta. No hay suficiente información sobre los puntos de corte en la FC ambulatoria a partir de los cuales aumenta significativamente la mortalidad. Además, disponemos de muy pocos estudios de cohortes a largo plazo que evalúen su valor pronóstico. Por lo tanto, este es un campo para futuras investigaciones.

## Consideraciones fisiopatológicas

Varios mecanismos podrían explicar la asociación entre la FC y la morbimortalidad CV, a través, entre otros, de una hiperactividad del simpático<sup>42</sup> ([fig. 2](#)). Además, la taquicardia presenta una buena correlación con variables presentes en el síndrome metabólico<sup>2,43,44</sup> (dislipemia, hiperinsulinemia, obesidad, glucemia). Incluso en pacientes que realizan ejercicio físico regular, incrementos de FC basal se asocian linealmente a aumentos de colesterol<sup>45</sup>.

Por otra parte, la taquicardia se relaciona con un deterioro de la elasticidad arterial por un efecto hemodinámico directo sobre la pared arterial, con alteraciones sobre las placas ateroscleróticas<sup>46</sup>. En un seguimiento durante 6 años, se demostró que una elevada FC era un marcador independiente de progresión de rigidez arterial en hipertensos<sup>47</sup>.

**Tabla 2** Estudios de cohortes que relacionan mortalidad y frecuencia cardíaca

Estudio	Seguimiento	Medida FC	Resultados
Levy, 1945 <sup>9</sup>	5 años	Palpación	Incremento de mortalidad CV (FC>99 lpm)
Medalie, 1973 <sup>10</sup>	5 años	No especificado	Incremento de infarto de miocardio (FC>90 lpm)
Chicago-People Gas Co., 1980 <sup>13</sup>	15 años Cohorte laboral	ECG	Incremento de mortalidad global (FC>79 lpm)
Chicago-Heart Association, 1980 <sup>13</sup>	5 años Cohorte laboral	ECG	Incremento de mortalidad global (FC>86 lpm)
Chicago-Western Electric, 1980 <sup>13</sup>	17 años Cohorte laboral	Palpación	Incremento de mortalidad global (FC>89 lpm)
Kannel WB, 1987 <sup>11</sup>	30 años Población general	ECG	Incremento de mortalidad CV (FC>87 lpm)
Gillum RF, 1991 <sup>14</sup>	10 años Población general	Palpación	Incremento de mortalidad global (FC>84 lpm)
Gillmann MW, 1993 <sup>12</sup>	36 años Hipertensos	ECG	Incremento de mortalidad global (FC>84 lpm)
Mensink GB, 1997 <sup>17</sup>	12 años Población general	Registro ruidos Korotkoff	Incremento de mortalidad global (FC>80 lpm)
Palatini P, 1999 <sup>25</sup>	12 años Varones ancianos	Palpación	Incremento de mortalidad CV (FC>80 lpm)
Benetos A, 1999 <sup>15</sup>	18 años Población general	ECG	Incremento de mortalidad global en varones (FC>80 lpm)
Greenland P, 1999 <sup>16</sup>	22 años Cohorte laboral	ECG, pulsómetro	Incremento de mortalidad global por cada aumento de 12 lpm
Kristal-Boneh E, 2000 <sup>24</sup>	8 años Cohorte laboral	ECG	Incremento de mortalidad global (FC>90 lpm)
Fujiura Y, 2001 <sup>19</sup>	18 años Población general (varones)	ECG	Incremento de mortalidad global (FC>90 lpm)
Menotti A, 2001 <sup>26</sup>	10 años Población general (varones)	Palpación ECG	Incremento de mortalidad global por cada aumento de 5 lpm
Palatini P, 2002 <sup>18</sup>	1 año Submuestra del ensayo Syst-Eur	Palpación	Incremento de mortalidad global (FC>79 lpm)
Chang M, 2003 <sup>20</sup>	3 años Población general (mujeres ancianas)	ECG	Incremento de mortalidad global (FC>90 lpm)
Okamura T, 2004 <sup>21</sup>	16,5 años Población general	ECG	Incremento de mortalidad global en menores de 60 años
King DE, 2006 <sup>22</sup>	10,1 años Pre-hipertensos	ECG	Incremento de la mortalidad total (FC>80 lpm)
Cooney <sup>61</sup>	21 años Población general	Palpación	Incremento de la mortalidad CV y coronaria por cada aumento de 15 lpm y con FC>90 lpm
Mao <sup>61</sup>	8,3 años Población general	Palpación	FC>75 lpm

CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca basal; lpm: latidos por minuto..

La hiperactividad simpática también se ha asociado a hipertrofia ventricular y vascular, arritmias, trombosis coronaria, activación plaquetar e hipercoagulabilidad<sup>48</sup>.

Por otro lado, tanto la taquicardia basal, como la medida de la variabilidad de la FC<sup>49</sup> o el tiempo de recuperación de la FC tras el ejercicio físico, pueden representar marcadores del incremento del tono simpático. Además, otro marcador de hiperactividad simpática es la presencia de extrasístoles

ventriculares en el electrocardiograma, que en un estudio poblacional también se ha demostrado predictor de mortalidad en el anciano<sup>50</sup>. A su vez, la hiperactividad simpática —mecanismo subyacente a estas evidencias— se ha asociado con la hipertensión arterial y la ateromatosis<sup>51,52</sup>. De hecho, un incremento de la actividad simpática combinado con una reducción del tono vagal tiene efectos arritmogénicos y es una variable predictora de muerte súbita.

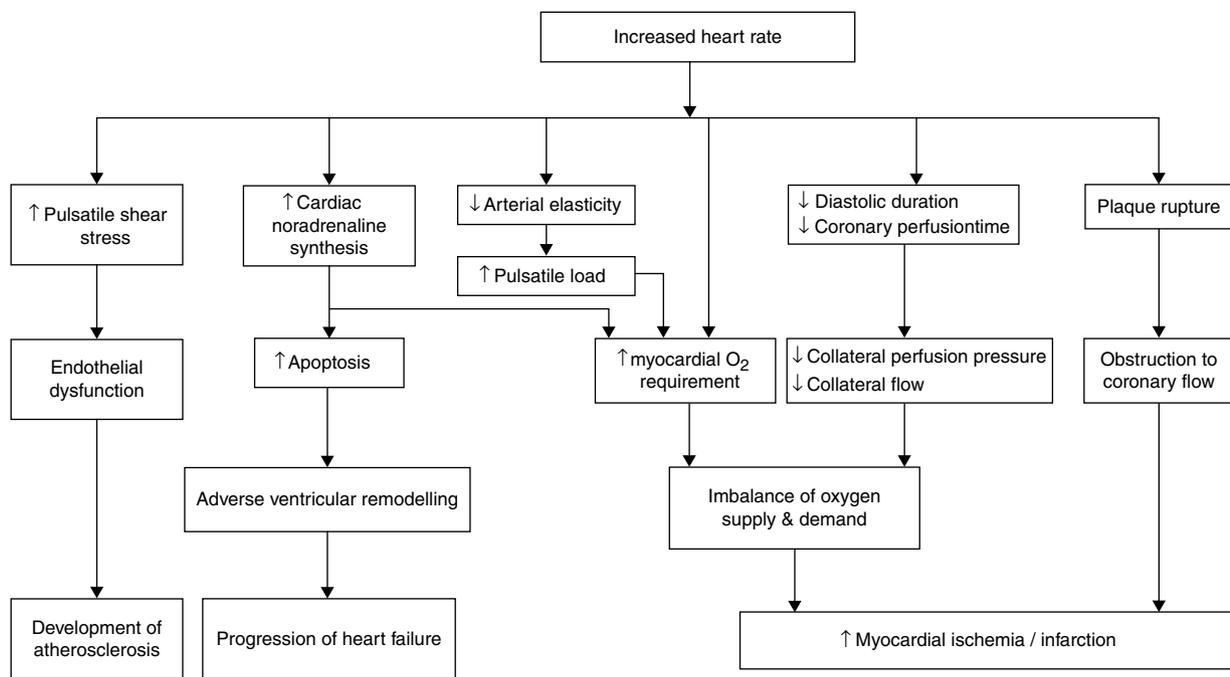


Figura 2 Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el aumento de la FC (tomada de Arnold JM, et al<sup>42</sup>).

En resumen, parece que la FC elevada se asociaría a morbimortalidad CV por dos causas: por ser un marcador de hiperactividad simpática –conocido factor de riesgo de aterosclerosis y morbilidad- y por un efecto directo hemodinámico sobre la pared vascular.

## Tratamiento antihipertensivo y frecuencia cardíaca

A pesar de los datos epidemiológicos presentados, todavía no disponemos de evidencias incuestionables sobre los beneficios potenciales de una reducción de la FC sobre el riesgo de enfermedad CV. En un reciente ensayo que analizó el impacto de un control más o menos estricto de la FC en pacientes con fibrilación auricular permanente, la incidencia de la variable principal (muerte CV, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ictus, hemorragias y arritmias graves), fue similar en ambos grupos<sup>53</sup>. Por otro lado, el mencionado estudio SHIFT ha demostrado que la reducción de la FC con ivabradina disminuye la incidencia de muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>54</sup>.

Ahora bien, cuando un paciente hipertenso precisa tratamiento farmacológico: ¿conocer su FC basal puede ayudarnos a decidir el grupo farmacológico antihipertensivo? Como ya se ha comentado, desconocemos si la reducción de la FC en la hipertensión arterial - con fármacos antihipertensivos - implica también una reducción de la morbimortalidad CV. Las únicas evidencias que tenemos son retrospectivas en pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. En ambos casos, los betabloqueantes -que disminuyen la FC - han demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad CV<sup>55,56</sup>. El carvedilol, un betabloqueante con efecto vasodilatador por bloqueo alfa, mejoró la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca cuya FC basal era superior a 82 lpm<sup>57</sup>.

También el verapamil y el diltiazem, calcioantagonistas no-dihidropiridínicos, mejoran la supervivencia en el paciente postinfartado sin insuficiencia cardíaca<sup>58</sup>.

En la tabla 3 se describen los efectos de algunas familias de fármacos antihipertensivos sobre la FC. Sin embargo, además de los tratamientos farmacológicos, los cambios en los estilos de vida pueden resultar tan o más beneficiosos y reducir también la FC (dieta hipocalórica, supresión del hábito tabáquico, ejercicio físico). De todos ellos, sin duda el más eficaz es la práctica regular de ejercicio físico, que consigue una importante mejora del tono simpático, reduce la FC, los niveles de presión arterial y otros componentes

Tabla 3 Efectos sobre la frecuencia cardíaca de los fármacos antihipertensivos

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-alfa1-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

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

del síndrome metabólico<sup>59</sup>, pero también la mortalidad en todos los grupos de edad y niveles tensionales<sup>60</sup>.

En resumen, en la hipertensión arterial sólo disponemos de evidencias indirectas de que la reducción de la FC puede disminuir la mortalidad CV. La mayoría de los estudios publicados son retrospectivos y con sesgos que dificultan la interpretación. En algún subgrupo de hipertensos con una FC basal superior a 85 lpm podría resultar útil el uso de betabloqueantes, especialmente los más cardioselectivos, o de calcioantagonistas no dihidropiridínicos, siempre y cuando tengamos en consideración también las patologías concomitantes y el riesgo de inducir diabetes en sujetos con síndrome metabólico, en el caso de los betabloqueantes<sup>61</sup>. Y siempre tener en cuenta los beneficios de la práctica regular de ejercicio físico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo CV en la Infancia y Adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. *An Esp Pediatr*. 1995;43: 5–10.
- Palatini P, Julius S. Heart rate and the CV risk. *J Hypertens*. 1997;15:3–17.
- Kristal-Boneh E, Harari G, Weinstein Y, Green MS. Factors affecting differences in supine, sitting, and standing heart rate: the Israeli CORDIS study. *Aviat Space Environ Med*. 1995;66:775–9.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1104–6.
- Vogel CU, Wolpert C, Wehling M. How to measure heart rate? *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:461–6.
- Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*. 2006;24:603–10.
- Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987;9: 209–15.
- Vinyoles E, Blancafort X, López-Quiñones C, Arqué M, Brau A, Cerdán N, et al. Blood pressure measurement in an ambulatory setting: concordance between physician and patient self-measurement. *J Hum Hypertens*. 2003;17:45–50.
- Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA*. 1945;129:585–8.
- Medalie JH, Kahn HA, Neufeld HN, et al. Five-year myocardial infarction incidence. II. Association of single variables to age and birth place. *J Chronic Dis*. 1973;26:329–49.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, Cupples LA. Heart rate and CV mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113:1489–94.
- Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J*. 1993;125:1148–54.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1980;112:736–49.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J*. 1991;121:172–7.
- Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33:44–52.
- Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for CV and nonCV mortality. *Am J Epidemiol*. 1999;149:853–62.
- Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause. CV and cancer mortality. *Eur Heart J*. 1997;18:1404–10.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement D, 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.
- Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs Jr DR, Hirai Y, Imaizumi T. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:495–500.
- Chang M, Havlik RJ, Corti MC, Chaves PH, Fried LP, Guralnik JM. Relation of heart rate at rest and mortality in the Women's Health and Ageing Study. *Am J Cardiol*. 2003;92:1294–9.
- Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P, et al. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J*. 2004;147:1024–32.
- King DE, Everett CJ, Mainous 3rd AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:796–800.
- Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW. Heart rate, physical activity, and mortality from cancer and other nonCV diseases. *Am J Epidemiol*. 1993;137: 735–48.
- Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with CV, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J*. 2000;21:116–24.
- Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for CV death in elderly men. *Arch Intern Med*. 1999;159:585–92.
- Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Feskens E, Giampaoli S, Tervahauta M, et al. CV risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. Finland, Italy, Netherlands, Elderly. *Eur Heart J*. 2001;22:573–9.
- Palatini P. Need for a revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertens*. 1999;33:622–5.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al., on behalf of the SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:886–94.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al., GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727–33.
- Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Joulevi A, Dudina A, Graham I. Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. *Eur Heart J*. 2010;31:2141–7.
- Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens*. 1995;13:1377–90.
- Vinyoles E, de la Figuera M, Bosom M, González C, Moreno N, Pacheco V. Frecuencia cardíaca y taquicardia clínica aislada en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:568–72.
- Yamaguchi J, Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Ohmori K</ET-AL>. Factors affecting home-measured resting heart

- rate in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 2005;18:1218–25.
34. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, et al. Prognostic value of home heart rate for CV mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 2004;17:1005–10.
  35. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Casana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111:1777–83.
  36. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm Aj, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study *J Am Col Cardiol.* 1996;27:270–6.
  37. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O, Wachtell K, et al. Heart rate vs. heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:168–73.
  38. Hozawa A, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, et al. Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2008;26:1571–6.
  39. Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa J, Pickering TG, Schwartz JE, Shimada K, et al. Nocturnal nondipping of heart rate predicts cardiovascular events in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2009;27:2265–70.
  40. Armario P, del Rey RH, Sanchez P, Martin-Baranera M, Torres G, Julia J, et al. Determinants of left ventricular mass in untreated mildly hypertensive subjects: hospitalet study in mild hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12:1084–90.
  41. Zakopoulos NA, Ikonomidis I, Vemmos KN, Manios E, Spiliopoulou I, Tsivgoulis G, et al. Twenty-four-hour heart rate and blood pressure are additive markers of left ventricular mass in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2006;19:170–7.
  42. Arnold JM, Fitchett DH, Howlett JG, Lonn EM, Tardif JC. Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of CV risk and outcomes? *Can J Cardiol.* 2008;24 Suppl A:3A–8A.
  43. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities. A study with mixture analysis in three populations. *Hypertension.* 1997;30:1267–73.
  44. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension.* 2005;45:1072–7.
  45. Bonaa KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study. *Circulation.* 1992;86:394–405.
  46. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104:1477–82.
  47. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J-M, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation.* 2002;105:1202–7.
  48. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 1:19–27.
  49. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:514–22.
  50. van Bommel T, Vinkers DJ, Macfarlane PW, Gussekloo J, Westendorp RG. Markers of autonomic tone on a standard ECG are predictive of mortality in old age. *Int J Cardiol.* 2006;107:36–41.
  51. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 2:S100–2.
  52. Albaladejo P, Asmar R, Safar R, Benetos A. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Hum Hypertens.* 2000;14:137–41.
  53. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al., RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363–73.
  54. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al., on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–85.
  55. CIBIS-II Investigators Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
  56. Flather MD, Shibata MC, Andrew JS, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenk A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and CV hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215–25.
  57. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–55.
  58. Messerli FH, Hansen JF, Gibson RS, Schechtman KB, Boden WE. Heart rate-lowering calcium antagonists in hypertensive post-myocardial infarction patients. *J Hypertens.* 2001;19:977–82.
  59. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174:801–9.
  60. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med.* 1986;314:605–13.
  61. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension. Implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs.* 2006;66:133–44.