

Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire

Horacio Riojas-Rodríguez, MC, M en C, PhD,⁽¹⁾ Fernando Holguin, MD,⁽²⁾
Antonio González-Hermosillo, MD,⁽³⁾ Isabelle Romieu, MD, MPH, ScD PhD.⁽¹⁾

Riojas-Rodríguez H, Holguin F,
González-Hermosillo A, Romieu I.
Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire.
Salud Publica Mex 2006;48:348-357.

Resumen

Estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre los contaminantes atmosféricos y el incremento en la mortalidad por causas cardiovasculares, en especial en personas con enfermedad cardiopulmonar previa. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales estos padecimientos ocurren no son bien conocidos. Se ha sugerido que una de las vías mediante las cuales las partículas suspendidas respirables y otros contaminantes producen su efecto es alterar la regulación del corazón por el sistema nervioso autónomo. El análisis de los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es un indicador de efecto sobre este mecanismo. En este trabajo se realiza una revisión de las bases fisiológicas de este método, de sus ventajas y limitaciones y de los resultados que se obtienen al relacionarlo con la exposición a contaminantes atmosféricos. A partir del análisis de la literatura disponible, se sugieren alternativas relacionadas con el diseño de los estudios, la selección de poblaciones en riesgo, los métodos para evaluar la exposición y los métodos de análisis estadístico que pueden servir para utilizar mejor el análisis del registro electrocardiográfico ambulatorio en relación con los riesgos cardíacos por exposición a contaminantes atmosféricos.

Palabras clave: contaminación atmosférica; variabilidad de la frecuencia cardiaca; partículas respirables; monóxido de carbono

Riojas-Rodríguez H, Holguin F,
González-Hermosillo A, Romieu I.
Use of heartrate variability as a marker of cardiovascular effects associated with air pollution.
Salud Publica Mex 2006;48:348-357.

Abstract

Epidemiological studies have shown the association between atmospheric pollutants and increase in mortality due to cardiovascular causes, especially in patients with previous cardio-respiratory diseases. However, the pathophysiological mechanisms by which these events take place have not been elucidated. One of the proposed mechanisms by which suspended respirable particles and other pollutants produce their effect is that they modify autonomic heart control. The analysis of changes in heart rate variability (HRV) is an indicator of pollutant effect on this mechanism. The article reviews the physiologic basis of this non-invasive method, its advantages and disadvantages, and the results obtained to date through HRV analysis associated with air pollution. After reviewing the available literature, we suggest alternatives for study design, selection of risk population, exposure assessment methods, and statistical analysis methods that may be used to improve the analysis of the ambulatory ECG record to assess the cardiac risk related to exposure to air pollution.

Key words: air pollution, heart rate variability, respirable particles, carbon monoxide

(1) Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.

(2) Universidad de Emory, Atlanta, EUA.

(3) Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.

Fecha de recibido: 31 de mayo de 2005 • **Fecha de aprobado:** 22 de marzo de 2006

Solicitud de sobretiros: Horacio Riojas-Rodríguez. Departamento de Salud Ambiental, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655, Col. Sta María Ahuacatitlán. 62508 Cuernavaca, Morelos, México.

Correo electrónico: hriojas@correo.insp.mx

Algunos estudios epidemiológicos demuestran los efectos agudos y crónicos de los contaminantes atmosféricos sobre la salud poblacional. Se sabe que las personas mayores de 65 años representan el grupo de mayor riesgo, en especial si padecen enfermedades pulmonares o cardíacas previas. La mortalidad por causas cardiovasculares se relaciona con exposición diaria a material en partículas con diámetro aerodinámico menor de 10 μm (PM10), aun cuando las concentraciones estén por debajo de los límites marcados por los estándares de calidad del aire.^{1,2,3}

De manera global, se calcula que el incremento en la mortalidad relacionada con partículas PM10 es de alrededor de 1.4% por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.⁴ En la Ciudad de México el incremento de estas partículas en 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ se acompañó de un aumento de 1.6% ($IC=0.04-3.12$) en la mortalidad en mayores de 65 años y de 2.2% ($IC=0.0-4.38$) en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.⁵ Un estudio reciente en Estados Unidos refiere un incremento de 0.51% en la mortalidad total y de 0.68% en la mortalidad cardiovascular por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento de PM10.^{6,7}

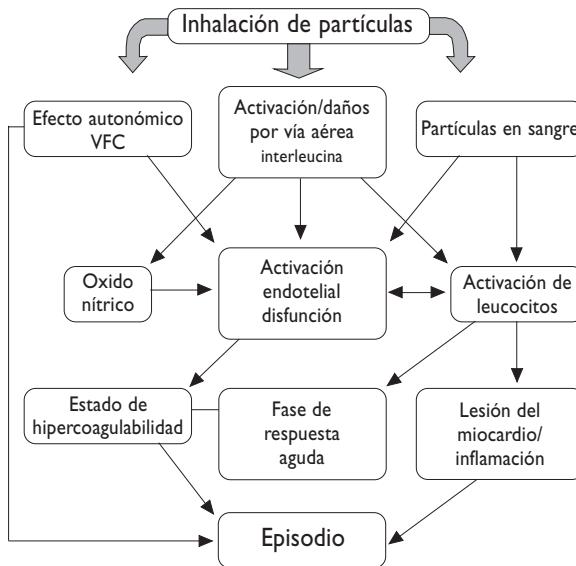
Por otra parte, Schwartz y colaboradores encontraron que la variación diaria de monóxido de carbono (CO) se acompañó de un incremento de 2.79% ($IC=1.89-3.68$) en las admisiones hospitalarias por causas cardíacas por un aumento en la exposición de 1.75 ppm.⁸ Mann informa que un incremento de 1 ppm en el promedio de la concentración de CO de ocho horas se relacionó con un aumento de 3.6% ($IC=1.62-5.63$) en las hospitalizaciones diarias por insuficiencia cardíaca congestiva y de 2.99% ($IC95\%=1.80-4.19$) en el ingreso hospitalario de pacientes con arritmia cardíaca.⁹ Otros estudios comunican una vinculación entre el incremento en las concentraciones de ozono en el aire y el aumento en la mortalidad por diversas causas, en particular, respiratorias y cardiovasculares.¹⁰

Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales los contaminantes mencionados producen una insuficiencia cardíaca potencialmente mortal aún no están del todo claros. Para el caso de las partículas respirables se proponen los siguientes mecanismos:

a) alteraciones en los canales de calcio de los miocardiocitos; b) isquemia miocárdica, ya que el incremento en los aerosoles ácidos irrita las vías respiratorias y provoca broncoespasmo agudo, edema pulmonar, hipoxemia e incremento en la demanda de oxígeno;^{11,12} c) inflamación y disfunción endotelial; en estudios realizados en animales expuestos a emisiones de diesel se ha encontrado inflamación importante de las vías respiratorias,¹³ la cual podría causar disfunción del en-

dotelio, incrementar la coagulabilidad sanguínea y provocar inestabilidad de la placa aterosclerótica, con la consiguiente probabilidad aumentada de que se formen coágulos, y frente a éstos la isquemia del miocardio,^{14,15} y d) alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA).^{14,16} En la figura 1 se representan algunos de estos mecanismos.

Por otra parte, dos mecanismos biológicos bien conocidos podrían ayudar a explicar la relación entre exposición a CO y aumento en el riesgo de sucesos coronarios agudos. a) el monóxido de carbono tiene una afinidad 200 a 270 veces mayor por la hemoglobina que el oxígeno; la carboxihemoglobina resultante desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda. El efecto neto es una disminución en la capacidad de la sangre para transportar y suministrar oxígeno a tejidos vitales como el músculo cardíaco. b) el CO disuelto en el plasma afecta la función metabólica del miocardio, por lo que altera la respiración intracelular al unirse a la oxidasa de citocromo a3. Ambos mecanismos tendrían un efecto negativo sobre la función cardíaca que, en individuos vulnerables, puede llevar a isquemia miocárdica y muerte. También se ha encontrado una relación entre los valores de mo-



Fuente: Referencia 16

FIGURA 1. POTENCIALES RUTAS FISIOPATOLÓGICAS DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES POR INHALACIÓN DE PARTÍCULAS

nóxido de carbono, la elevación de la viscosidad de la sangre y el incremento en la concentración de fibrinógeno.^{15,17}

En este artículo se realiza una revisión de los trabajos recientes que evalúan el efecto de los contaminantes sobre uno de los mecanismos mencionados: la regulación autónoma del corazón.

Bases anatómicas y fisiológicas de la VFC

La frecuencia cardiaca y el sistema cardiovascular en general dependen de manera permanente de la inervación simpática y parasimpática del SNA. El impulso parasimpático se transmite por medio del nervio vago, que tiene su origen en el núcleo motor dorsal y el núcleo ambiguus del sistema nervioso central (SNC) e inerva los nodos sinusal, auriculoventricular, auricular y el miocardio ventricular. El incremento en la actividad parasimpática afecta directamente el nodo sinusal, y disminuye la frecuencia cardiaca; mientras que el aumento en la actividad simpática incrementa la frecuencia cardiaca. A lo largo de las vías respiratorias existen sensores relacionados con la actividad simpática y parasimpática; estos sensores responden a estímulos como la presencia de contaminantes y otros, y esto afecta la variabilidad de la frecuencia cardiaca.^{18,19}

La frecuencia cardiaca en el electrocardiograma se mide utilizando la duración de los intervalos RR. En el registro electrocardiográfico el punto R (dentro del complejo QRS) se refiere al punto positivo de la despolarización ventricular. Las variaciones latido a la-

tido en la duración de los intervalos RR reflejan cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo. Como el análisis de la variación de los intervalos RR incluye solamente los llamados latidos normales, es decir, los que se originan en el nodo sinusal (excluyendo los latidos ectópicos), el término intervalos NN (o intervalos normal a normal) se utiliza para enfatizar este aspecto.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) cuantifica y separa la respuesta cardiaca autónoma en respuesta parasimpática (vagal) y simpática (adrenérgica). La VFC se define como la variación de la distancia entre los intervalos RR y depende de fluctuaciones en la estimulación SNA sobre el corazón. La edad, el reflejo barorreceptor, la respiración, la temperatura y los cambios de postura, entre otros factores, influyen en la VFC.

La VFC se mide utilizando dos métodos: a) las estadísticas en el dominio del tiempo y b) el análisis en el dominio de frecuencia del espectro de poder de la frecuencia cardiaca.^{20,21} Las primeras se obtienen del análisis de las variaciones en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos. Las estadísticas que se incluyen derivan de la medición directa de los intervalos RR (SDNN, SDANN) y de las diferencias entre los intervalos adyacentes (RMSSD, NN50 y pNN50)²² (cuadro I).

El análisis en el dominio de las frecuencias o análisis espectral permite descomponer las variaciones de la frecuencia cardiaca en componentes oscilatorios y definir la amplitud y frecuencia de estos componentes. Con el registro electrocardiográfico se puede analizar el tiempo entre los intervalos RR y construir un

Cuadro I
PARÁMETROS DE MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Análisis en el dominio del tiempo:	Medición de la dispersión de la amplitud del ciclo cardíaco alrededor de su media:
Medida	Interpretación
SDNN (desviación estándar de los intervalos normal a normal en los latidos cardíacos)	Medición global de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
RMSSD (raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias NN)	Ambos tienen gran correlación con las altas frecuencias e indican actividad vagal
pNN50 (porcentaje de la diferencia entre intervalos adyacentes RR que son mayores de 50 msec)	
Análisis en el dominio de las frecuencias:	Análisis espectral mediante análisis autorregresivo y transformada rápida de Fourier:
Altas frecuencias (HF) 0.15 a 0.40 Hz	Se relacionan con la actividad vagal y respiratoria; se correlacionan con RMSSD y pNN50
Bajas frecuencias (LF) 0.04 a 0.15 Hz	Reflejan actividad simpaticovagal; se correlacionan con SDNN
Muy bajas frecuencias (VLF) 0.0033 a 0.04 Hz	Las influyen la termorregulación y el sistema renina-angiotensina; se correlacionan con SDNN

tacograma de la frecuencia cardiaca. A partir del tacograma y mediante algoritmos matemáticos se pueden determinar el número de frecuencias y la amplitud de los componentes oscilatorios. Los algoritmos más utilizados son la transformada de Fourier y el análisis autoregresivo.

El trazo se toma del registro electrocardiográfico ambulatorio (conocido como Holter), el cual se ha utilizado en gran medida para diagnosticar cardiopatía isquémica sintomática o silenciosa. Consiste en la colocación al paciente de electrodos conectados a una pequeña grabadora portátil que registra y guarda el trazo que se analizará posteriormente (figura 2).

Reducción de la VFC y efectos de los contaminantes

Reducción de la VFC como factor pronóstico de mortalidad cardiovascular.

La reducción de la VFC es un factor pronóstico de mortalidad cardiovascular en población de alto ries-

go. Permite estratificar riesgo de muerte en pacientes posinfartados y con insuficiencia cardiaca; además, se correlaciona con progresión de aterosclerosis coronaria. En población sana se ha relacionado con un incremento en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en ancianos²³ y un incremento en la incidencia de infarto del miocardio, muerte súbita e insuficiencia cardiaca en adultos de mediana edad. También se ha vinculado con un incremento en la mortalidad por causas no cardiovasculares, lo cual sugiere que también funciona como un marcador de "mala salud".²⁴

La VFC como herramienta para evaluar los efectos cardiovasculares de la contaminación atmosférica

En el campo de la electrofisiología inicialmente se realizaron estudios para analizar cómo diferentes sustancias (medicamentos, alcohol),^{25,26} condiciones fisiológicas (ejercicio, embarazo),^{27,28} enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica)²⁹ y otros tipos de padecimientos (diabetes)³⁰ podrían generar alteraciones en la regulación autonómica del corazón.

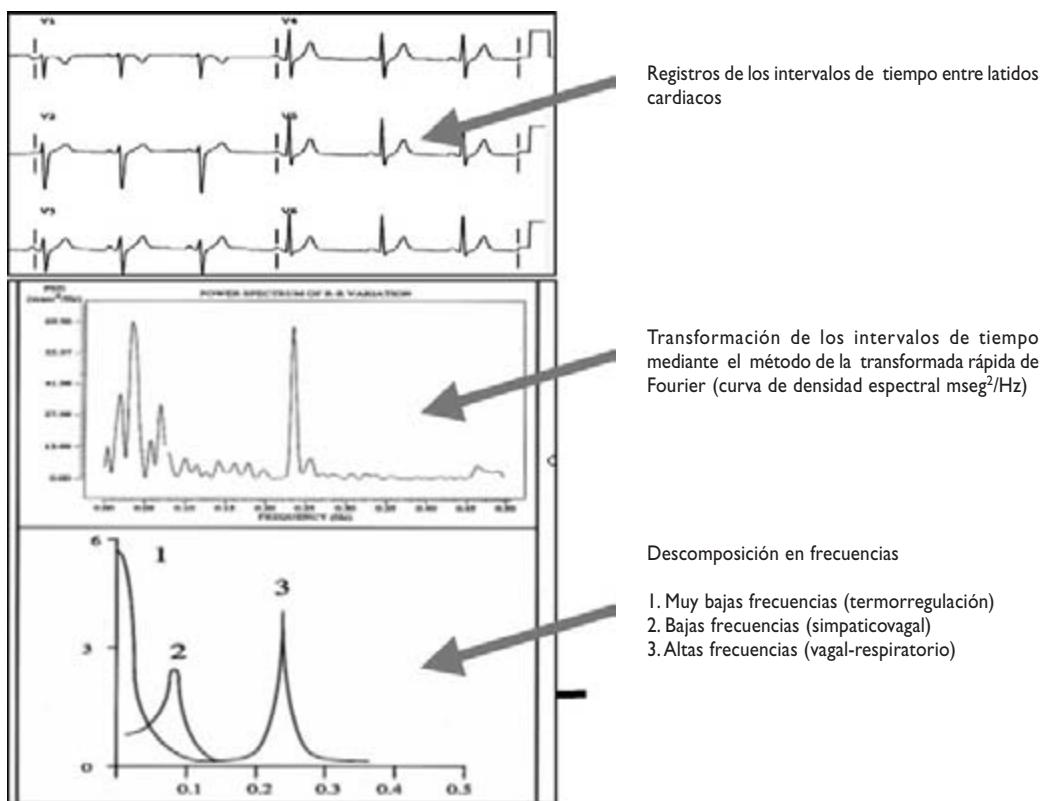


FIGURA 2. TRANSFORMACIÓN DEL REGISTRO DE LATIDOS CARDIACOS EN DIFERENTES FRECUENCIAS

Posteriormente, en un asilo con residentes de la tercera edad, se encontró que la exposición a partículas ambientales estaba relacionada con cambios en la función del sistema nervioso autónomo.³¹ Desde entonces se ha presentado una serie de publicaciones que relacionan la exposición a contaminantes en el aire con fluctuaciones en la VFC.

Diseño de los estudios

Los primeros estudios que se realizaron para evaluar el significado fisiológico de la VFC fueron de tipo experimental en animales. Siguieron los estudios clínicos en condiciones controladas para evaluar los factores ya mencionados y su efecto en la VFC. En relación con los contaminantes, inicialmente se realizaron estudios de tipo transversal en trabajadores con exposiciones crónicas y acumuladas; los hallazgos se compararon con poblaciones semejantes con menores niveles de exposición.³²

El diseño de estudio que más se utiliza en la actualidad es el de panel, que permite dar seguimiento a grupos poblacionales relativamente pequeños con el uso de mediciones repetidas, tanto de la exposición (contaminantes de interés) como de la presentación del padecimiento (cambios en la VFC). Las diferencias entre los estudios se encuentran en los tiempos de seguimiento y en las dimensiones de las ventanas de tiempo para la exposición y el efecto, los cuales varían desde promedios de 24 horas hasta ventanas de cinco o 10 minutos. El uso de determinada longitud en las ventanas de tiempo responde a preguntas de investigación específicas: efectos inmediatos en cinco minutos o menos; de corto plazo en promedios de una hora; efectos diarios; promedios de 24 horas, y efectos acumulados con retrasos de 24 y 48 horas.

Poblaciones de estudio

Los primeros estudios se realizaron en personas mayores de 65 años.^{33,34} Posteriormente se observó que era necesario estratificar las poblaciones por enfermedades específicas, o bien, realizar estudios en poblaciones con el mismo padecimiento. También se han realizado estudios en personas sanas y comparaciones entre sanos y enfermos, tal es el caso del estudio con pacientes con asma.³⁵ La revisión de la literatura permite observar el avance con respecto a la especificidad de los grupos de población estudiados. Es decir, se han incrementado las publicaciones en grupos de sujetos con patologías que se consideran de mayor riesgo, como cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes y asma.

Tamaño de muestra. Con los instrumentos disponibles en la actualidad es posible analizar con detalle los cambios en la VFC, pero su alto costo impide esta posibilidad en un número grande de sujetos. En términos de poder estadístico esta limitante se compensa con el incremento del número de períodos estudiados en cada persona, con el análisis de mediciones repetidas. Modelos estadísticos como el de modelos mixtos o multínivel permiten analizar adecuadamente este tipo de datos y ajustar por disparidades en las condiciones cardiovasculares de cada sujeto.³³

Factores de confusión. Diferentes factores, como el ritmo respiratorio y la posición, influyen sobre la VFC. Por ello, al inicio los estudios se realizaron en condiciones controladas. Por otro lado, otros estudios intentan analizar los cambios en la VFC durante períodos de tiempo en los que los sujetos realizan sus actividades de manera normal. Esto requiere de un mayor esfuerzo en el registro de factores tales como patrones de actividad (cambios de posición, estancia intra y extramuros), alimentación y medicación (uso de bloqueadores beta e hipoglucemiantes).

En los estudios realizados durante los últimos cinco años los modelos de regresión múltiple presentan ajustes por las principales variables de confusión.

Comparación de los resultados entre los estudios

El cuadro II muestra las diferencias entre los estudios que se consideran más consistentes con respecto a las ventanas de exposición, las poblaciones estudiadas, los parámetros de VFC utilizados y los resultados obtenidos. Como se observa, varios estudios han encontrado una relación aguda entre exposiciones ambientales u ocupacionales a partículas respirables con la disminución de la VFC^{36,37} en períodos de horas o con relación al mismo día de las mediciones. En general, se considera que existe evidencia suficiente sobre estos efectos. En algunos estudios, como el de Brauer y colaboradores,³⁸ no se encuentra una relación entre la exposición a contaminantes y cambios en la VFC, quizás debido a limitaciones en el tamaño de las muestras, ya que se incluyeron solamente 16 pacientes con mediciones promedio de 24 horas. Actualmente se avanza en el estudio de la especiación de las partículas para determinar cuáles son los compuestos químicos que ocasionan este efecto.³⁹ Además, nuevos estudios como el de Pope y colaboradores han encontrado relación entre los cambios en la VFC y marcadores biológicos de exposición a partículas, especialmente de inflamación.⁴⁰ En relación con el tamaño de las partículas, recientemente se encontró un vínculo entre las concentraciones de micropartículas (menores de 1 mi-

Cuadro II
ESTUDIOS SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LOS CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

Autor/año	Diseño	Población de estudio y edad	Duración	Contaminantes	Ventana de tiempo VFC	Resultados	Modelo estadístico
Liao et al., 1999	Panel	26 adultos mayores (65-89)	21 días Diario	PM2.5 (promedio, 24 horas) Intramuros/extramuros	6 minutos en posición supina al día	Reducción de VFC relacionada con el incremento de PM 2.5 el mismo día. RM = 3.08. Tres veces mayor riesgo de tener bajos valores de variabilidad (HF) en días con concentraciones mayores de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Modelos de efectos aleatorios
Gold et al., 2000	Panel	21 adultos mayores (53-87)	4 meses	Extramuros, TEOM monitor de área PM2.5, ozono. Promedios de 1, 4 y 24 horas	25 minutos (5 en descanso, 5 de pie, 5 en ejercicio extramuros y 5 en recuperación) cada semana	Reducción de la VFC medida como RMSSD con PM2.5 (MA, 4 y 1 horas) Aditivo con ozono	Modelos de efectos fijos
Pope CA, 1999	Panel	7 adultos mayores (69 a 89)	29 días/persona	PM10, extramuros	Promedios de 6 y 24 horas	El aumento de las partículas se relacionó con disminución de la VFC medida como SDNN, SDANN e incremento de RMSSD	Modelos de efectos fijos
Magari, S et al., 2001	Panel ocupacional	40 adultos (19-59)	24 horas Continuo	Exposición personal PM2.5 Promedios de 4 horas	Ventanas de 5 minutos VFC	Reducción de la VFC en el parámetro de SDNN en 2.66% por cada 1 mg/m^3	Modelos de efectos mixtos Log10 Medias móviles
Holguin et al., 2003	Panel	34 adultos mayores (64-81)	3 meses Cada tercer día	PM2.5 ozono Promedios de 24 horas	5 min en posición supina	Reducción de la VFC en las altas frecuencias Mismo día PM2.5, efecto aditivo con ozono e hipertensión	Regresión lineal múltiple con ecuaciones de estimaciones generalizadas (GEE)
Pope et al., 2001	Panel	16 adultos no fumadores (21 a 68)	2 horas Alternancia entre áreas de fumar y no fumar	Exposición microambiental a humo de tabaco	8 horas de vigilancia continua. Alternancia entre áreas de fumar y no fumar por 2 horas	Durante los períodos de exposición hubo un decremento de 12% de la VFC medida como SDNN en promedio	Modelos de regresión de efectos fijos
Creason, 2001	Panel	56 adultos (media, 82 años) no fumadores	24 días	PM10 y PM2.5, promedios de 24 horas	Cada tercer día, 6 minutos en posición supina	Relación negativa de PM 2.5 con la VFC medida en los parámetros de las altas frecuencias (AF) (coef. -0.03 transformado en logaritmo de base 10)	Modelos de regresión de efectos mixtos
Magari et al., 2002	Seguimiento de corto tiempo, panel	20 trabajadores sanos (18 a 59)	Promedios de 5 minutos y 3 horas	Promedios de 3 horas	Periodos de 5 minutos	1.4% de reducción de la VFC medida como SDNN por 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM2.5	Modelos de efectos mixtos
Tunnicliffe WVS et al., 2001	Ensayo clínico	12 pacientes asmáticos y 12 sanos (20 a 54)	1 hora de exposición durante dos semanas	200 ppb de SO_2	30 minutos antes de la exposición y una hora durante la exposición con registros de 5 minutos	Los pacientes sanos presentaron un aumento significativo de la VFC mientras que los asmáticos una reducción de la misma medida en el dominio de las frecuencias	Comparación de medias. Pruebas t pareadas
Tarkainen TH, 2003	Panel	6 pacientes con enfermedad coronaria (55 a 68)	24 horas, períodos de 5 minutos tres veces con intervalo de una semana	Personal Monóxido de carbono	Ventanas de 5 minutos durante 24 horas	Aumento significativo de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo mayor de 2.7 ppm de CO	Regresión lineal múltiple con ecuaciones de estimaciones generalizadas (GEE)
Brauer, M. et al., 2001	Panel	16 EPOC (edad promedio 74)	Periodos de 7-24 h	Personal PM10 y PM2.5	Ventanas de 24 horas	No se encontraron resultados consistentes entre exposición a partículas y cambios de la VFC, frecuencia cardiaca o presión arterial	Regresión lineal ajustada con mínimos cuadrados ponderados
Liao D, 1999	Transversal	4 899 adultos entre 45 y 64 años	5 horas en reposo	PM10, SO_2 , NO_2 , CO con vigilancias extramuros	Intervalos de 5 minutos	Disminución de la VFC con aumento de PM10, ozono, dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno en relación con las concentraciones del día anterior. Interacción de ozono con características raciales	Modelos multivariados de regresión lineal
Schwartz J, 2005	Panel	28 adultos (64 a 81 años)	Una vez a la semana por 12 semanas	PM2.5, carbón negro, ozono, monóxido de carbono, promedios de una y 24 horas	25 minutos en diferentes posiciones una vez cada semana	Disminución significativa de la VFC medida como RMSSD por incremento intercuartil de PM2.5 RMSSD y más aún con carbón negro como indicador de partículas emitidas por el tráfico vehicular	Modelo de niveles múltiples

crómetro) y los valores de VFC; el efecto es más grande en las personas mayores que en la población joven y sana.⁴¹ Por su parte, Schwartz y colaboradores encontraron un efecto mayor en las partículas compuestas por carbón negro que son parte de las PM2.5.⁴² Además se ha observado variabilidad en respuesta entre individuos y parece que algunos factores nutricionales, como deficiencia en ácidos grasos polinsaturados (n-3 PUFA),⁴³ y algunas características genéticas pueden incrementar la susceptibilidad a contaminantes atmosféricos.⁴⁴

La evidencia de efecto no es tan clara cuando se trata de otros contaminantes como los gases. En varios estudios el dióxido de azufre y el monóxido de carbono mostraron no tener consecuencias significativas sobre la VFC. En uno de ellos, sin embargo, se encontró un efecto en pacientes asmáticos por exposición a dióxido de azufre.³⁵ En otro Tarkiainen encontró alteraciones en el sistema autonómico relacionadas con la exposición a monóxido de carbono en pacientes isquémicos.⁴⁵ Finalmente, en un estudio reciente se encontró una relación entre exposición personal a monóxido de carbono y disminución de la VFC en pacientes isquémicos.⁴⁶ De nuevo, el efecto de los contaminantes depende de las poblaciones de estudio y de las ventanas de tiempo consideradas. Cabe señalar que las mediciones de estos contaminantes no han sido tan precisas como las mediciones de exposición a partículas respirables.

En relación con el ozono se ha encontrado que éste disminuye de manera significativa la VFC⁴⁷ y que además existe una interacción entre partículas y ozono.^{36,48}

En un estudio transversal con base poblacional en el que participaron alrededor de 5 000 personas se encontró la relación entre las concentraciones ambientales del día previo con los valores medidos de la VFC para Ozono, PM10, dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno.⁴⁹

Otro aspecto relevante para la salud pública ha sido el vínculo que se establece entre el humo del tabaco y la disminución de la VFC. Pope y colaboradores realizaron un estudio en el que compararon los valores de la VFC entre áreas de fumar y no fumar dentro de un aeropuerto y encontraron diferencias significativas.⁵⁰

Limitaciones y diferencias entre los estudios

En principio, parecería que la VFC es una herramienta ideal para los estudios epidemiológicos y toxicológicos, ya que es un método no invasivo que proporciona información a un costo relativamente bajo. Sin embar-

go, deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos para su interpretación y generalización.

Disparidad en las condiciones cardiovasculares de los pacientes incluidos. La respuesta autonómica puede variar ampliamente dependiendo del grado de enfermedad cardiaca subyacente. En los casos de disfunción ventricular o después de infarto del miocardio puede haber una pérdida de los componentes ritmicos de la VFC que podría no detectarse por medio de análisis lineales estándar.⁵¹ En pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada se ha descrito una reducción paradójica de las bajas frecuencias al momento de realizar maniobras que desencadenan una respuesta adrenérgica; este fenómeno se ha relacionado de manera inversa con la mortalidad.^{52,53} Igualmente, los pacientes diabéticos tienen, por principio, deficiencias en el control autónomo del corazón. Otra limitante importante es que el valor pronóstico de la VFC no está bien establecido en sujetos sin infarto previo.

Diferencias en los métodos para evaluar la exposición. Los primeros estudios utilizaron mediciones con monitores extramuros para relacionarlos con cambios en la VFC. Posteriormente se empezaron a utilizar monitores intramuros hasta llegar, cuando ha sido posible, a monitores personales. Sin embargo, el reto actual consiste en medir de manera simultánea y personal todos los contaminantes que se supone pueden tener una relación con la VFC, al tiempo que se realiza el registro electrocardiográfico ambulatorio.

Diferencias en los métodos de análisis estadísticos. En relación con la forma como se maneja y analiza el registro electrocardiográfico que se obtiene del ECG ambulatorio, se puede afirmar que todos los estudios revisados siguen los procedimientos estándar referidos en el documento generado por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología.⁵⁴ Los métodos de análisis de VFC para obtener resultados se han ido mejorando en la medida en que los programas de computadoras se han vuelto más rápidos y precisos. Existen acuerdos básicos para analizar los registros, como es el hecho de reportarlos bien sea en el dominio de tiempo o de frecuencias.

Los modelos estadísticos que se utilizan para analizar relaciones con contaminantes (modelos mixtos o ecuaciones lineales generalizadas) suponen una linealidad en este proceso, y por lo tanto utilizan como variable dependiente los valores normalizados de los parámetros de la VFC (logaritmo natural o logaritmo base 10). Sin embargo, actualmente en el campo de la fisiología cardiaca hay indicios de que estos procesos

pueden ser no lineales o caóticos, por lo que los análisis estadísticos podrían cambiar en el futuro.⁵² De hecho, algunos autores han encontrado que los modelos no lineales pueden ser más sensibles para detectar cambios en la VFC.⁵⁵ Es de esperar un mayor desarrollo de estos modelos y de programas estadísticos que permitan ampliar su aplicación.

Conclusiones

La contaminación atmosférica es uno de los principales problemas de salud ambiental en México y se vincula con enfermedades cardiovasculares, que se encuentran entre las primeras causas de morbilidad, con tendencia creciente. El análisis de los cambios en la VFC parece ser una buena herramienta para evaluar los riesgos en personas sensibles y para vigilar su estado de salud. Sin embargo, es necesario avanzar en la estandarización de los métodos de medición tanto de la exposición a contaminantes como de la propia variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Una conclusión derivada de los estudios que se revisaron consiste en que, de manera general, existe un consenso en que las partículas respirables tienden a disminuir los valores de VFC. Un total de nueve estudios de panel parecen confirmar esta hipótesis. El efecto mayor se encuentra en los valores de las altas frecuencias, relacionadas con el control parasimpático. El efecto sobre las bajas y muy bajas frecuencias aún está en discusión, al igual que su significado fisiopatológico. El ozono ha mostrado tener un efecto similar, además de un efecto aditivo con las partículas respirables.

En relación con el monóxido de carbono y el dióxido de azufre, las pruebas son menos concluyentes. En este campo es necesario llevar a cabo más investigaciones utilizando mejores métodos de monitoreo de los contaminantes. No está totalmente dilucidado el significado de la relación entre contaminación atmosférica y VFC con respecto al riesgo cardiovascular, el mecanismo biológico de daño, la respuesta fisiológica y el valor predictivo sobre la mortalidad. Algunas preguntas continúan sin respuesta: ¿Cuál es la contribución relativa de otros contaminantes, además de las partículas? ¿Es el tamaño de las partículas o su composición lo que afecta mayormente la regulación del corazón por el sistema nervioso autónomo? ¿Cuál es el significado de los estudios con resultados negativos? ¿Cuál es la interpretación de estos cambios en personas sanas? ¿Cuál es la población con más alto riesgo?

En relación con la pregunta de si debería de seguirse utilizando el análisis de la VFC para evaluar los efectos de la exposición a la contaminación atmosférica

sobre la salud cardiovascular, se pueden señalar algunas ventajas y desventajas.

Ventajas. La VFC puede proporcionar información pronóstica útil, y puede ayudar a identificar poblaciones susceptibles a los efectos cardiovasculares relacionados con la contaminación; es un método no invasivo y relativamente barato. Además, la VFC puede ayudar a entender la interacción entre la inhalación –inflamación pulmonar– y la función cardiaca.

Desventajas. Debido a la controversia en torno al significado de los parámetros de la VFC, no es posible determinar el significado de la respuesta en términos fisiológicos o fisiopatológicos; es necesario realizar estudios de cohorte para entender si las fluctuaciones diarias en respuesta a la exposición se traducen en un incremento del riesgo cardiovascular.

Referencias

1. Schwartz J, Dockery DW. Increased mortality in Philadelphia associated with daily air pollution concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:600-604.
2. Pope CA. 3rd, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment?. [Review]. *Environ Health Perspect* 1995;103:472-480.
3. Borja-Abrutto VH, Loomis DP, Bangdiwala S, Shy CM, Rascon-Pacheco RA. Ozone, Suspended Particulates, and Daily Mortality in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1997;145:258-268
4. Evans J, Levy J, Hammit J, Santos-Burgoa C, Castillejos M. Health benefits of air pollution control. En: Molina L, Molina M. *Air Quality in the Mexico Megacity. An integrated assessment*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002
5. Borja-Abrutto VH, Castillejos M, Gold DR, Bierzwinski S, Loomis D. Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico City, 1993-1995. *Environ Health Perspect* 1998;106(12):849-855.
6. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 94(Pt 2): 5-79.
7. Aga E, Samoli E, Touloumi G, Anderson HR, Cadum E, Forsberg B, et al. Short-term effects of ambient particles on mortality in the elderly: results from 28 cities in the APHEA2 project. *Eur Respir J* 2003; 40 (Suppl):S28-33.
8. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 1999;10(1):17-22.
9. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP Jr, Lugg MM, et al. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect* 2002;110(12):1247-1252.
10. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, et al. Acute Effects of Ozone on Mortality from the «Air Pollution and Health: A European Approach» Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1080-1087.
11. Ito K, Thurston GD, Hayes C, Lippmann M. Associations of London, England, daily mortality with particulate matter, sulfur dioxide, and acidic aerosol pollution. *Arch Environ Health* 1993; 48: 213-220.

12. Samet JM, Zeger SL, Berhane K. Particulate air pollution and daily mortality. Replication and validation of selected studies. The phase I report of the Particle Epidemiology Evaluation Project. *Res Rep Health Eff Inst* 1995;75:1-37.
13. Ulfvarson U, Dahlqvist M, Sandstrom T, Bergstrom B, Ekholm U, Lagerstrand L, et al. Experimental evaluation of the effect of filtration of diesel exhaust by biologic exposure indicators. *Am J Ind Med* 1995;27:91-106.
14. Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. Ambient Particle Inhalation and the Cardiovascular System: Potential Mechanisms. *Environmental Health Perspectives* 2001;109(Suppl 4).
15. Peters A, Doring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997;349:1582-1587.
16. Utell MJ, Frampton MW, Zareba W, Devlin RB, Cascio WE. Cardiovascular effects associated with air pollution: potential mechanisms and methods of testing. *Inhal Toxicol* 2002;14(12):1231-1247.
17. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000 Dec;57(12):818-822.
18. Widdicombe J, Lu-Yuan L. Airway Reflexes, Autonomic Function, and Cardiovascular Responses. *Environ Health Perspect* 2001;109(Suppl 4):579-584.
19. Zaza A, Lombarda F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovascular Res* 2001;50:434-442.
20. Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
21. Malik M, Camm AJ. Heart Rate Variability. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1995.
22. Gallo J, Farbizar J, Alvarez D. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. IATREIA, 1999;12:2.
23. Tsuji H. Reduced heart rate variability and mortality in an elderly cohort. *Circulation* 1994;90:878-883.
24. Dekker J. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol* 1997;145:899-908.
25. Yoge Y, Ben-Haroush A, Kaplan B. Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(3):259-260.
26. Ryan JM, Howes LG. Relations between alcohol consumption, heart rate, and heart rate variability in men. *Heart* 2002;88(6):641-642.
27. D'Andrea A, Limongelli G, Caso P, Sarubbi B, Della Pietra A, Brancaccio P, et al. Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3):177-184.
28. Javorka M, Zila I, Balharek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(8):991-1000.
29. Hennersdorf MG, Niebich V, Perings C, Strauer BE. Chemoreflex sensitivity as a predictor of arrhythmia relapse in ICD recipients. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3):169-175.
30. Burger AJ, D'Elia JA, Weinrauch LA, Lerman I, Gaur A. Marked abnormalities in heart rate variability are associated with progressive deterioration of renal function in type I diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3):281-287.
31. Liao D. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999;107:521-525.
32. Bortkiewicz A, Gadzicka E, Zmyslony M. Heart rate variability in workers exposed to medium-frequency electromagnetic fields. *J Auton Nerv Syst* 1996;5:59(3):91-97.
33. Creason J, Neas L, Walsh D, Williams R, Sheldon L, Liao D, et al. Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study. *J Expo Anal Env Epidemiol* 2001;11(2):116-122.
34. Liao D. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999;107:521-525.
35. Tunnicliffe W. The effect of sulphur dioxide exposure on indices of heart rate variability in normal and asthmatic adults. *Eur Respir J* 2001;17:604-608.
36. Holguin F, Téllez-Rojo MM, Hernández M, Cortez M, Chow JC, Watson JG, et al. Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology* 2003; 14(5): 521-527.
37. Magari S. Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation* 2001;104:986-991.
38. Brauer M, Ebelt ST, Fisher TV, Brumm J, Petkau AJ, Vedral S. Exposure of chronic obstructive pulmonary disease patients to particles: respiratory and cardiovascular health effects. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11(6):490-500.
39. Magari S. The association of particulate air metal concentrations with heart rate variability. *Environ Health Perspect* 2002;110:875-880.
40. Pope CA 3rd, Hansen ML, Long RW, Nielsen KR, Eatough NL, Wilson WE, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect* 2004;112(3):339-345.
41. Chan CC, Chuang KJ, Shiao GM, Lin LY. Personal exposure to submicrometer particles and heart rate variability in human subjects. *Environ Health Perspect* 2004;112(10):1063-1067.
42. Schwartz J, Litonjua A, Suh H, Verrier M, Zanobetti A, Syring M, et al. Traffic related pollution and heart rate variability in a panel of elderly subjects. *Thorax* 2005;60(6):455-461.
43. Romieu I, Tellez-Rojo MM, Lazo M, Manzano-Patino A, Cortez-Lugo M, Julien P, et al. Omega-3 fatty acid prevents heart rate variability reductions associated with particulate matter. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1534-1540.
44. Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Weiss S, et al. Glutathione-S-transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles: gene-by-drug-by-environment interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1529-1533.
45. Tarkiainen TH, Timonen KL, Vanninen Ej, Alm S, Hartikainen JE, Pekkanen J. Effect of acute carbon monoxide exposure on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23(2):98-102.
46. Riojas-Rodríguez H, Escamilla-Cejudo JA, González-Hermosillo JA, Téllez-Rojo MM, Vallejo M, Santos-Burgos C, et al. Personal PM(2.5) and CO exposures and heart rate variability in subjects with known ischemic heart disease in Mexico City. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006;16(2):131-137.
47. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101(11):1267-1273.
48. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ Health Perspect* 2005;113(3):304-309.
49. Liao D, Duan Y, Whitsel EA, Zheng ZJ, Heiss G, Chinchilli VM, et al. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population based study. *Am J Epidemiol* 2004;159(8):768-777.
50. Pope CA 3rd, Eatough DJ, Gold DR, Pang Y, Nielsen KR, Nath P, et al. Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environ Health Perspect* 2001;109(7):711-716.

51. Makikallio T. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1999;83:880-884.
52. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000;101:8-13.
53. Eckberg D. Sympathovagal balance: A critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-3232.
54. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
55. Wu ZK, Viikman S, Laurikka J, Pehkonen E, Iivainen T, Huikuri HV, Tarkka MR. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(1):109-113.