

## Artículo original

## Valor pronóstico de las frecuencias cardíacas bajas en pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio

Luigi Biasco<sup>a</sup>, Fabienne Foster-Witassek<sup>b</sup>, Dragana Radovanovic<sup>b</sup>, Philip Dittli<sup>a</sup>, Gregorio Tersalvi<sup>c,d</sup>, Hans Rickli<sup>e</sup>, Marco Roffi<sup>f</sup>, Franz Eberli<sup>g</sup>, Raban Jeger<sup>g</sup>, Paul Erne<sup>b</sup> y Giovanni Pedrazzini<sup>a,c,\*</sup><sup>a</sup> Department of Biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Suiza<sup>b</sup> AMIS Plus Data Center, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Suiza<sup>c</sup> Division of Cardiology, Cardiocentro Ticino Institute, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Suiza<sup>d</sup> Division of Cardiology, Luzerner Kantonsspital, Lucerne, Suiza<sup>e</sup> Division of Cardiology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Suiza<sup>f</sup> Division of Cardiology, University Hospital of Geneva, Geneva, Suiza<sup>g</sup> Division of Cardiology, Stadtspital Triemli, Zurich, Suiza

## Historia del artículo:

Recibido el 11 de octubre de 2022

Aceptado el 19 de enero de 2023

On-line el 1 de mayo de 2023

## Palabras clave:

Bradycardia

Ritmo cardíaco

Síndrome coronario agudo

Infarto de miocardio

Resultados

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Las escalas de predicción de riesgo utilizadas en síndromes coronarios agudos (SCA) utilizan modelos incrementales para estimar mortalidad para frecuencias cardíacas (FCs) > 60 lpm. Sin embargo, estudios previos comunicaron una relación no lineal entre la FC y los eventos, lo que sugiere que la FC baja puede tener un papel pronóstico no reconocido. El objetivo fue valorar el impacto pronóstico de las FCs baja en el SCA, definida como frecuencia cardíaca de admisión < 50 lpm.

**Métodos:** El estudio analizó datos del registro AMIS Plus, una cohorte de pacientes hospitalizados con SCA entre 1999 y 2021. El criterio de valoración principal fue la mortalidad hospitalaria por todas las causas, mientras que el compuesto de mortalidad por todas las causas se estableció por eventos cardíacos/cerebrovasculares mayores como secundario. Se adoptó una metodología estadística multinivel para evaluar el papel pronóstico de la FC baja en el SCA.

**Resultados:** Se incluyó a 51.001 pacientes. La estimación cruda mostró una distribución bimodal de las variables resultados primaria y secundaria a FCs bajas y altas. Se observó una relación no lineal entre FCs y mortalidad intrahospitalaria mediante análisis restringido de *spline* cúbico. Una FC entre 50-75 mostró menor mortalidad que FC < 50 lpm (OR = 0,67; IC95%, 0,47-0,99) solo tras el análisis primario multivariado, no confirmado tras análisis múltiples de sensibilidad. Tras la puntuación de propensión emparejada, se hizo evidente el desvanecimiento progresivo del papel pronóstico de la FC < 50 lpm.

**Conclusiones:** Las FCs baja al ingreso en SCA se asocian a una mayor tasa cruda de eventos adversos. No obstante, tras la corrección de las diferencias basales, no se confirmó el papel pronóstico de la FC baja, sino que representa más bien un marcador de morbilidad subyacente. Estos resultados pueden ser clínicamente relevantes para mejorar la precisión de las puntuaciones de riesgo en el SCA.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Prognostic value of low heart rates in patients admitted with acute myocardial infarction

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The risk prediction scores adopted in acute coronary syndromes (ACS) use incremental models to estimate mortality for heart rate (HR) above 60 bpm. Nonetheless, previous studies reported a nonlinear relationship between HR and events, suggesting that low HR may have an unrecognized prognostic role. We aimed to assess the prognostic impact of low HR in ACS, defined as admission HR < 50 bpm.

**Methods:** This study analyzed data from the AMIS Plus registry, a cohort of hospitalized patients with ACS between 1999 and 2021. The primary endpoint was in-hospital all-cause mortality, while a composite of all-cause mortality, major cardiac/cerebrovascular events was set as the secondary endpoint. A multilevel statistical method was used to assess the prognostic role of low HR in ACS.

**Results:** The study included 51 001 patients. Crude estimates showed a bimodal distribution of primary and secondary endpoints with peaks at low and high HR. A nonlinear relationship between HR and in-hospital mortality was observed on restricted cubic spline analysis. An HR of 50 to 75 bpm showed lower

## Keywords:

Bradycardia

Heart rhythm

Acute coronary syndrome

Myocardial infarction

Outcomes

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [giovanni.pedrazzini@eoc.ch](mailto:giovanni.pedrazzini@eoc.ch) (G. Pedrazzini).[@BiascoDr](https://twitter.com/BiascoDr) [@GTersalvi](https://twitter.com/GTersalvi) [@AMIS\\_Swiss](https://twitter.com/AMIS_Swiss)

mortality than HR < 50 bpm (OR, 0.67; 95%CI, 0.47-0.99) only after primary multivariable analysis, which was not confirmed after multiple sensitivity analyses. After propensity score matching, progressive fading of the prognostic role of HR < 50 bpm was evident.

**Conclusions:** Low admission HR in ACS is associated with a higher crude rate of adverse events. Nonetheless, after correction for baseline differences, the prognostic role of low HR was not confirmed. Therefore, low HR probably represents a marker of underlying morbidity. These results may be clinically relevant in improving the accuracy of risk scores in ACS.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abreviaturas

FC: frecuencia cardiaca  
IAM: infarto agudo de miocardio  
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST  
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST  
SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

La frecuencia cardiaca (FC) en reposo es un parámetro fisiológico fácil de determinar, fácil de obtener y de coste bajo en todas las situaciones clínicas. Décadas de investigaciones han evaluado el valor pronóstico de la FC en reposo en las distintas situaciones clínicas, junto con su función como factor de riesgo cardiovascular y metabólico. Su importancia se ha confirmado tanto en personas sanas como en los pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas, como la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes<sup>1</sup>. También se ha identificado el efecto perjudicial del aumento de la FC como factor que favorece la aparición y evolución de la arteriopatía coronaria<sup>2</sup>.

En los pacientes con dolor torácico agudo y sospecha clínica de síndrome coronario agudo (SCA), la FC al ingreso es el primer signo clínico registrado cuando se acude al médico, a menudo antes que cualquier otro parámetro clínico o analítico como la presión arterial, el ECG o los biomarcadores cardiacos.

Por la facilidad, la rapidez y la fiabilidad de su evaluación, por su evidente utilidad clínica y por su naturaleza continua, la FC se ha identificado como uno de los pocos factores capaces de estratificar el pronóstico de los pacientes con SCA al ingreso y, en consecuencia, se incluye en varias escalas de predicción del riesgo clínico, tales como la PURSUIT y la GRACE<sup>3,4</sup>. La guía europea vigente ha destacado la importancia de estas escalas en la práctica clínica y propone utilizar la escala de riesgo GRACE, además de la evaluación clínica, para predecir resultados a corto y largo plazo en los pacientes con SCA<sup>5</sup>.

Aunque la escala GRACE adoptó un modelo gradual para tener en cuenta el impacto pronóstico nocivo de la FC en el SCA, con un aumento progresivo del riesgo de mortalidad hospitalaria y a los 6 meses solo en el caso de una FC > 60 lpm, y se asumió que los pacientes con una FC < 50 lpm corren el mismo riesgo que aquellos con una FC de 60 lpm<sup>4,6</sup>, hay indicios de una relación no lineal entre la FC y la tasa de eventos, con una tasa elevada de episodios evidentes también con las FC bajas.

En particular, en numerosos estudios retrospectivos en los que se describe la relación entre los eventos adversos y la FC al ingreso se informa del patrón conocido como «curva en J», con frecuencias más altas en ambos extremos de la distribución de la FC (FC muy baja y muy alta)<sup>7-11</sup>. Esta observación también se ha confirmado en un análisis *a posteriori* y a gran escala de la iniciativa de mejora de

la calidad del estudio CRUSADE, que incluye datos de 135.164 pacientes<sup>12</sup>.

Sin embargo, la asociación entre la bradicardia y una mayor probabilidad de sufrir eventos a corto plazo sigue siendo esquiva y potencialmente sesgada. Esto se debe a que, incluso en cohortes grandes con SCA, en última instancia no se pudo confirmar la existencia de una asociación por el tamaño relativamente reducido de la muestra de pacientes con una FC baja al ingreso<sup>7,9,11</sup>, por la ausencia de datos apropiados sobre los trastornos de la conducción auriculoventricular asociados<sup>11</sup> y por la presencia de diferencias importantes en los valores iniciales sin las correcciones apropiadas adoptadas para equilibrar el efecto de las características clínicas, con un nuevo impacto pronóstico en los distintos grupos de FC.

En consecuencia, el objetivo del estudio es evaluar la asociación entre la bradicardia al ingreso y las observaciones clínicas en el infarto agudo de miocardio (IAM) en una cohorte grande de pacientes coetáneos incluidos en el registro multicéntrico de IAM en Suiza AMIS Plus.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio y objetivo

El AMIS Plus es un registro prospectivo, de ámbito nacional, iniciado por investigadores que recoge datos clínicos y las observaciones clínicas notificadas por los investigadores de los pacientes con IAM (con o sin elevación del segmento ST) ingresados en más de 84 hospitales suizos, con un registro en curso desde 1997. Los detalles sobre el registro se hallan disponibles *online*<sup>13</sup>. Los centros participantes proporcionan datos que cada uno de los pacientes aporta de forma voluntaria a partir de un cuestionario estándar especializado que incluye más de 300 ítems.

La obtención de los datos, cuya coherencia se comprueba, está centralizada en el Instituto de Epidemiología, Bioestadística y Prevención de la Universidad de Zúrich. El registro fue aprobado por el Comité federal de ética de investigación clínica de Suiza, el Consejo suizo de seguridad de datos y las Comisiones cantonales de ética apropiadas. El presente análisis fue autorizado por el Comité directivo del AMIS Plus. El protocolo del estudio se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki.

El objetivo de este estudio basado en el registro es evaluar la correlación entre la FC < 50 lpm al ingreso y la mortalidad a corto plazo en los pacientes con IAM.

### Población del estudio

En el estudio se incluyó a los pacientes con IAM con o sin elevación del segmento ST (IAMCEST, IAMSEST) incluidos en el registro entre el 1 de enero de 1999 y el 27 de mayo de 2021. El IAM se definió según la definición universal de infarto de miocardio en el momento de inclusión del paciente<sup>14-17</sup>.

Los criterios de exclusión fueron falta de datos sobre la FC al ingreso, indicios de bloqueo auriculoventricular (AV) de grado  $\geq 2$ , taquicardia del QRS ancho, ritmo de marcapasos u otros ritmos sin especificar al ingreso.

Para identificar el impacto clínico y pronóstico de las distintas FC en el momento de acudir al médico, proporcionar un mensaje clínicamente significativo, permitir comparaciones con análisis recientes derivados del registro<sup>7</sup> y verificar, en última instancia, si la suposición de que el riesgo estimado para los pacientes con FC al ingreso  $< 50$  lpm es igual al de los pacientes con FC de 60 lpm, se estratificó a los pacientes en 4 grupos según la FC en el momento del primer registro del ECG (FC  $< 50$ , 50-75, 76-100 y  $> 100$  lpm).

## RESULTADOS

El objetivo principal fue la mortalidad hospitalaria por cualquier causa. El objetivo secundario fue un criterio compuesto de mortalidad por cualquier causa y complicaciones cardíacas graves, como los eventos cerebrovasculares y los infartos recurrentes.

Entre todas las complicaciones hospitalarias obtenidas, las que se tuvieron en cuenta en el presente análisis se definieron como:

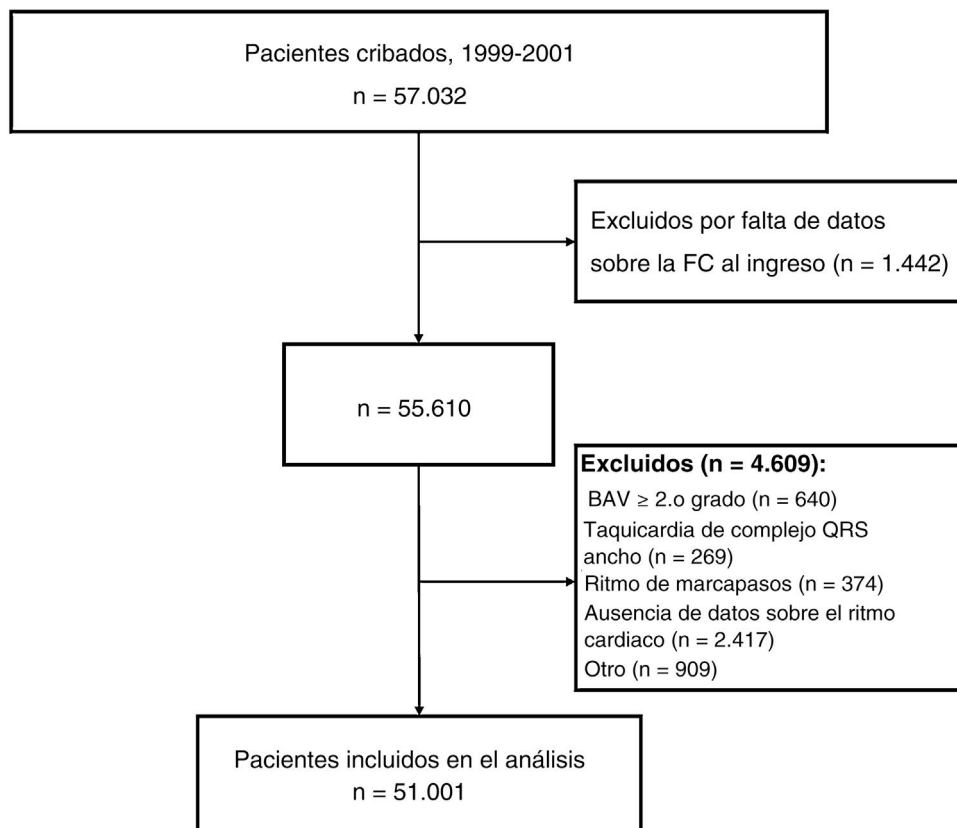
- *Shock* cardiogénico: signos persistentes de hipotensión o edema pulmonar (clase de Killip IV) junto con signos clínicos o analíticos de alteración del gasto cardíaco con hipoperfusión tisular.
- Evento cerebrovascular: cualquier evento neurológico, sea isquémico, trombótico o hemorrágico, confirmado por un neurólogo o en la imagen cerebral.
- Infarto hospitalario recurrente: signos o síntomas clínicos de isquemia con cambios en el ECG indicativos de nueva isquemia

(nuevos cambios en el segmento ST o nuevo bloqueo de la rama izquierda del haz de His) y un incremento identificado recientemente de los biomarcadores cardíacos (definido como un aumento doble de la fracción MB de la creatinina por encima del límite superior de la normalidad o de la troponina por encima de los valores umbral de cada uno de los hospitales en lo que respecta al IAM) tras el evento clínico inicial.

## Análisis estadístico

Los datos se presentan como el porcentaje de casos válidos para las variables categóricas y como media  $\pm$  desviación estándar o medianas [intervalo intercuartílico] para las variables continuas. Las diferencias relacionadas con las características basales se compararon mediante la prueba de la t de Student para datos independientes o la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis, en su caso, y la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson.

En todos los casos, los índices estadísticos se basan en los datos válidos para la variable respectiva. Para verificar en última instancia la asociación entre la bradicardia y el pronóstico en pacientes con IAM, se adoptó un enfoque estadístico a varios niveles. Se evaluó la asociación entre los parámetros clínicos que incluyen la FC y la mortalidad hospitalaria con un enfoque tradicional que reproduce los utilizados en análisis publicados anteriormente<sup>7-11</sup>, basados en análisis univariantes y multivariantes. Se adoptó un enfoque gradual de regresión logística para identificar los factores de predicción de la mortalidad hospitalaria en el conjunto de la población. Para comprobar la solidez de la asociación entre los distintos grupos de FC y el resultado, se hicieron análisis de regresión logística multivariante de sensibi-



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes para su inclusión en el estudio. BAV: bloqueo auriculoventricular; FC: frecuencia cardíaca.

lidad múltiple en los distintos subgrupos de pacientes, y se incluyó o excluyó alternativamente a los participantes con tratamientos en curso (es decir, bloqueadores beta y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos) que pudieran influir en la FC al ingreso y a los pacientes con fibrilación auricular; por último, se adoptó un efecto aleatorio para el centro de estudio.

En los análisis de regresión logística se incluyeron todos los casos con datos completos para las variables consideradas.

Para evaluar la relación entre la FC al ingreso (considerada una variable continua) y el riesgo de mortalidad hospitalaria, también se hizo un análisis adicional de sensibilidad con regresión logística y modelización de la FC con *splines* cúbicos restringidos<sup>18</sup>. Para ajustar el modelo se utilizó un modelo aditivo generalizado con *splines* de regresión penalizados. El resultado fueron 12,47 grados de libertad.

También se llevaron a cabo 3 análisis secuenciales de emparejamiento por puntuación de propensión para corregir los desequilibrios iniciales entre los distintos grupos de FC (es decir, FC

< 50 frente a 50-75 lpm, FC < 50 frente a 76-100 lpm y FC < 50 frente a > 100 lpm).

Para estimar las puntuaciones de propensión, se incluyeron las siguientes 8 características clínicamente apropiadas en una regresión logística con una de las variables dicotómicas del grupo de FC como variable dependiente: edad, sexo, creatinina < 83  $\mu\text{mol/l}$  (dicotomizada en la mediana), reanimación tras parada cardíaca extrahospitalaria, *shock* cardiogénico al ingreso, IAMCEST y toma regular de bloqueadores beta o antagonistas del calcio. Se hizo un emparejamiento 1:1. Cuando hubo valores ausentes para las variables mencionadas, se sustituyeron los datos por imputaciones múltiples mediante ecuaciones encadenadas con 10 iteraciones y la generación de 5 conjuntos de datos.

Se evaluó la eficacia estadística del procedimiento comparando las diferencias medias estandarizadas entre los pacientes emparejados de las 3 muestras. Los resultados de la regresión logística se presentan como *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Un valor de probabilidad de  $p < 0,05$  se consideró

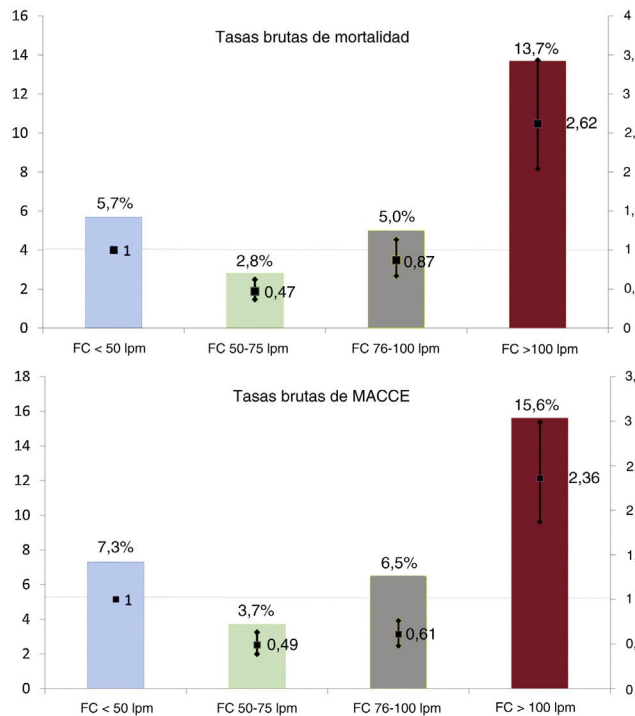
**Tabla 1**  
Características basales estratificadas por FC al ingreso

Característica	Todos	< 50	50-75	76-100	> 100	p
Pacientes, n	51.001	1.159	23.153	21.103	5.586	
Edad (años)	66 [56-76]	67 [57-77]	65 [56-75]	66 [56-76]	70 [58-80]	< 0,001
Varones	37.547 (74)	883 (76)	17.531 (76)	15.331 (73)	3.802 (68)	< 0,001
IMC	26,4 [24,1-29,4]	25,9 [23,8-28,7]	26,3 [24,1-29,1]	26,6 [24,2-29,6]	26,3 [23,9-29,4]	< 0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)	77 [66-90]	45 [42-48]	66 [60-70]	85 [80,91]	111 [105-120]	< 0,001
Ritmo cardíaco						< 0,001
Ritmo sinusal	48.368 (95)	1.082 (93)	22.555 (97)	20.223 (96)	4.508 (81)	
Fibrilación auricular	2.633 (5,2)	77 (6,6)	598 (2,6)	880 (4,2)	1.078 (19)	
Parada cardíaca extrahospitalaria	2.426 (4,8)	49 (4,3)	729 (3,2)	1.068 (5,1)	580 (10)	< 0,001
Killip > 2	3.260 (6,4)	85 (7,4)	677 (2,9)	1.313 (6,2)	1.185 (21)	< 0,001
Tipo de SCA						< 0,001
IAMCEST	29.775 (58)	789 (68)	13.206 (57)	12.415 (59)	3.365 (60)	
IAMSEST	21.226 (42)	370 (32)	9.947 (43)	8.688 (41)	2.221 (40)	
IAM anterior	14.034 (35)	483 (55)	6.799 (38)	5.546 (33)	1.206 (28)	< 0,001
Shock cardiogénico	1.633 (3,2)	67 (5,8)	409 (5,8)	618 (2,9)	539 (9,7)	< 0,001
Fumador en el momento del estudio	17.929 (39)	443 (43)	8.210 (39)	7.436 (39)	1.840 (38)	0,037
Hipertensión	29.889 (62)	622 (56)	13.226 (60)	12.553 (62)	3.488 (67)	< 0,001
Dislipemia	28.294 (62)	605 (58)	13.419 (64)	11.507 (61)	2.763 (58)	< 0,001
Diabetes mellitus	9.986 (20)	158 (14)	3.618 (16)	4.570 (23)	1.640 (31)	< 0,001
IMC > 30	9.497 (21)	164 (16)	3.993 (19)	4.262 (23)	1.078 (23)	< 0,001
IAM previo	7.637 (16)	163 (16)	3.596 (17)	2.992 (15)	886 (18)	< 0,001
ICc conocida	1.449 (3,1)	35 (3,4)	437 (2,1)	626 (3,2)	351 (7,0)	< 0,001
EVP	2.334 (5,0)	43 (4,2)	888 (4,2)	1.005 (5,2)	398 (7,9)	< 0,001
ECV	2.601 (5,6)	72 (7,0)	1.063 (5,0)	1.085 (5,6)	381 (7,6)	< 0,001
ICC > 1	10.534 (23)	203 (20)	4.106 (19)	4.499 (23)	1.726 (34)	< 0,001
Ácido acetilsalicílico	16.984 (36)	399 (37)	7.831 (36)	6.801 (35)	1.953 (38)	< 0,001
Bloqueadores beta	13.596 (29)	341 (32)	6.675 (31)	5.169 (27)	1.411 (27)	< 0,001
IECA	9.507 (20)	206 (19)	4.049 (19)	4.012 (21)	1.240 (24)	< 0,001
BCC	6.620 (14)	139 (13)	2.823 (13)	2.828 (15)	830 (16)	< 0,001
ARA-II	7.277 (17)	145 (15)	3.230 (17)	3.129 (18)	773 (17)	0,017
Creatinina $\geq 83 \mu\text{mol/l}$	19.543 (51)	520 (62)	8.476 (49)	8.017 (50)	2.530 (61)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; ICc: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; SCA: síndrome coronario agudo.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

\*Prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis; prueba de la  $\chi^2$  de Pearson.



**Figura 2.** Estimaciones brutas de mortalidad (gráfico superior) y MACCE (gráfico inferior) (barras) y *odds ratio* asociadas (diagrama de caja) entre los grupos estratificados por la FC al ingreso. FC: frecuencia cardíaca; MACCE: eventos cardiovasculares y cerebrales mayores.

significativo. Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas IBM SPSS Statistics versión 27 (IBM Corp., Estados Unidos) y R statistics (versión 4,0,5).

## RESULTADOS

De los 59.354 pacientes incluidos en el registro en el periodo predefinido del estudio, cumplían los criterios de inclusión 51.001 (85%), con una media de edad de 66 (56-76) años. En la [figura 1](#) se muestra el flujo de pacientes. En la [tabla 1](#) se muestran las características clínicas basales estratificadas según la FC al ingreso. En la [tabla 1 del material adicional](#) se enumeran los tratamientos intensivos brindados al ingreso.

Los grupos de FC difirieron en varias de las características basales clínicamente apropiadas, con un impacto conocido de la tasa de eventos adversos a corto plazo, como la tasa de paradas cardíacas extrahospitalarias recuperadas, de *shock* cardiogénico y de cuadro clínico con IAMCEST frente a IAMSEST.

En conjunto, se produjeron 2.525 defunciones hospitalarias, lo que lleva a una mortalidad hospitalaria sin ajustar del 5,0%. La estimación sin ajustar de la mortalidad hospitalaria fue considerablemente distinta entre los diversos grupos de FC, y se reprodujo la llamada «curva en J», con una distribución bimodal de los eventos con tasas mayores a FC al ingreso muy bajas y muy altas.

En el grupo de pacientes con FC < 50 lpm, se produjeron 66 (5,7%) defunciones (referencia), mientras que entre los pacientes con FC de 50-75 lpm se produjeron 642 (2,8%; OR = 0,47; IC95%, 0,37-0,62;  $p < 0,001$ ); en los pacientes con FC de 76-100 lpm, 1.053 (5,0%; OR = 0,87; IC95%, 0,67-1,13;  $p = 0,29$ ) y entre aquellos con FC > 100 lpm, 764 (13,7%; OR = 2,62; IC95%, 2,04-3,43;  $p < 0,001$ ).

En general, el objetivo combinado secundario se produjo en 3.157 pacientes, con diferencias significativas en toda la distribución de la FC ( $p < 0,001$  entre grupos). La tasa de cada uno de los

**Tabla 2**

Análisis multivariable de regresión logística: parámetros clínicos independientes asociados con la mortalidad hospitalaria

Variable	OR	IC95%	p
<i>Grupo de frecuencia cardíaca</i>			
< 50 lpm	—	—	
50-75 lpm	0,67	0,47-0,99	0,038
76-100 lpm	1,18	0,83-1,73	0,037
> 100 lpm	2,13	1,48-3,15	<0,001
<i>Edad (por cada aumento de 1 año)</i>	1,08	1,07-1,09	<0,001
<i>Mujeres</i>	1,28	1,13-1,46	<0,001
<i>Creatinina &lt; 83 μmol/l</i>	0,41	0,35-0,47	<0,001
<i>Parada cardíaca extrahospitalaria</i>	4,56	3,76-5,51	<0,001
<i>Shock cardiogénico al ingreso</i>	7,48	6,25-8,96	<0,001
<i>Subtipo de SCA</i>			
IAMCEST	—	—	
IAMSEST	0,71	0,62-0,80	<0,001
<i>Tratamiento crónico con BCC</i>	1,18	1,02-1,36	0,026
<i>Tratamiento crónico con bloqueadores beta</i>	1,19	1,06-1,35	0,004

BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; SCA: síndrome coronario agudo.

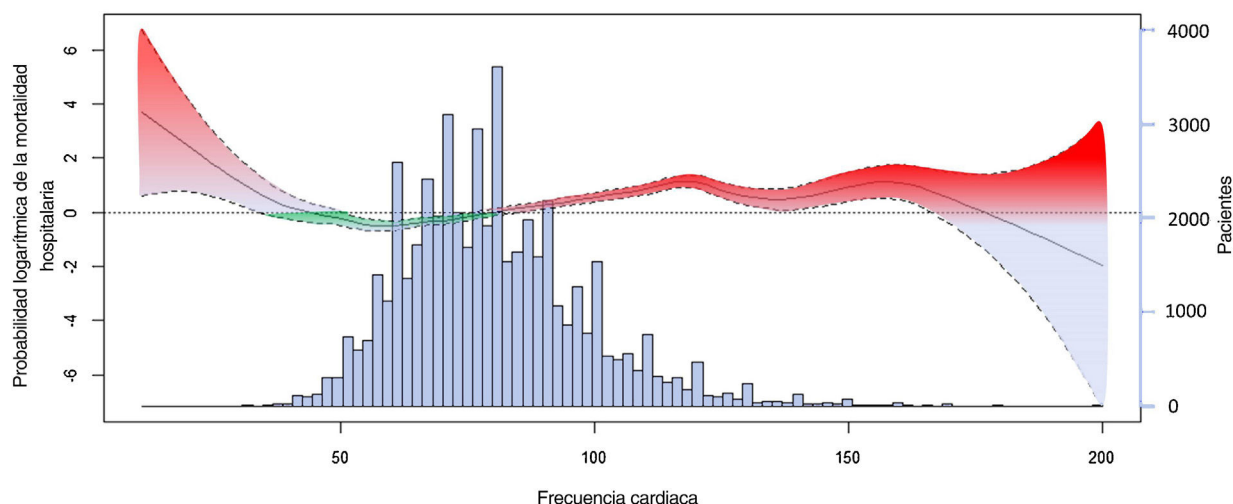
componentes del objetivo secundario mostró diferencias significativas entre los grupos de FC. En la [figura 2](#) se presentan la mortalidad y la tasa de complicaciones cardíacas graves, junto con la OR asociada, estratificada por grupo de FC. En la [tabla 2 del material adicional](#), se dan más detalles de los resultados hospitalarios.

## Indicadores clínicos de la mortalidad hospitalaria

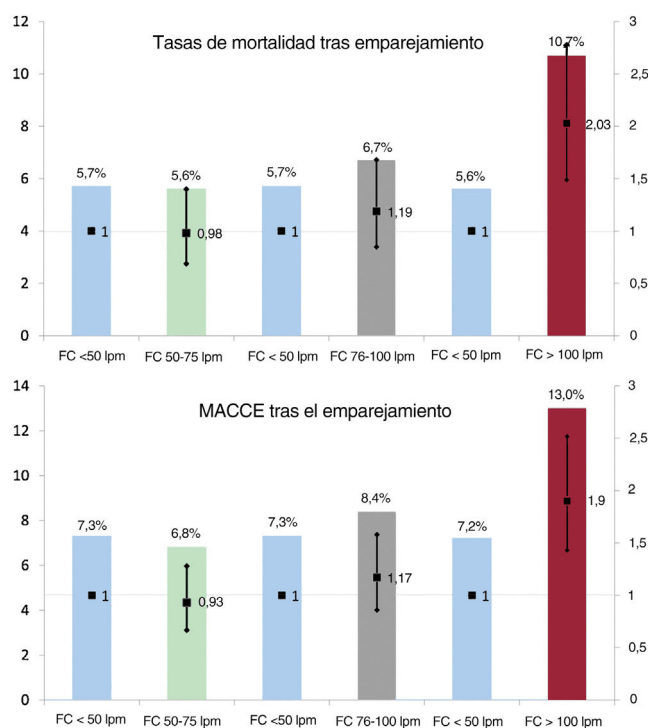
Tras el análisis de regresión logística multivariante, se constató que una FC al ingreso de entre 50 y 75 se asocia de manera independiente con menos mortalidad hospitalaria que con FC < 50 lpm (OR = 0,67; IC95%, 0,47-0,99  $p = 0,038$ ) mientras que una FC > 100 lpm se asocia con un posterior aumento del riesgo de mortalidad (OR = 2,13; IC95%, 1,48-3,15;  $p < 0,001$ ). Otros factores independientes predictivos de una mayor mortalidad hospitalaria fueron la edad, el sexo femenino, la alteración de la función renal, la parada cardíaca extrahospitalaria, el *shock* cardiogénico al ingreso, un cuadro clínico con IAMCEST y el tratamiento crónico con bloqueadores beta o antagonistas del calcio. En la [tabla 2](#) se presentan los resultados del análisis primario de regresión multivariante.

No obstante, los análisis de regresión logística multivariante de sensibilidad múltiple, realizados tras excluir a los pacientes en tratamiento habitual con bloqueadores beta o antagonistas del calcio o adoptar un efecto aleatorio para el centro del estudio, no confirmaron el efecto protector de una FC entre 50 y 75 lpm, que fue escasamente significativo para la mortalidad hospitalaria tras excluir a los pacientes con fibrilación auricular (OR = 0,66; IC95%, 0,45-1,00;  $p = 0,047$ ), aunque se confirmó la función del resto de factores clínicos de predicción identificados en el análisis multivariante principal, como una FC > 100 lpm ([tablas 3-7 del material adicional](#)).

El análisis restringido del *spline* cúbico, ajustado por edad, sexo, creatinina < 83 μmol/l, parada cardíaca extrahospitalaria, *shock* cardiogénico al ingreso, tipo de SCA y tratamiento crónico con bloqueadores beta o antagonistas del calcio reveló una relación compleja y no lineal entre la FC y la mortalidad hospitalaria ([figura 3](#)). El valor de  $p$  para el término FC suavizada fue < 0,001.



**Figura 3.** Análisis restringido del *spline* cúbico para modelar la relación entre la frecuencia cardíaca y la probabilidad logarítmica de la mortalidad hospitalaria, ajustada por edad, sexo, creatinina < 83  $\mu\text{mol/l}$ , parada cardíaca extrahospitalaria recuperada, *shock* cardiogénico al ingreso, subtipo de síndrome coronario agudo y tratamiento crónico con bloqueadores beta o antagonistas del calcio. El histograma de barras muestra la distribución de los valores de la frecuencia cardíaca.



**Figura 4.** Análisis del emparejamiento por puntuación de propensión: tasas de mortalidad hospitalaria y de MACCE (barras) y *odds ratio* asociadas (diagramas de caja) entre los grupos emparejados y estratificados según la FC al ingreso. FC: frecuencia cardíaca; MACCE: eventos cardiovasculares y cerebrales mayores.

### Análisis de emparejamiento por puntuación de propensión

Se hicieron 3 análisis secuenciales de emparejamiento por puntuación de propensión: se emparejó a los pacientes con FC < 50 lpm con pacientes en FC 50-75 lpm, FC 76-100 lpm y FC > 100 lpm. Se identificaron 1.159, 1.159 y 1.158 pares emparejados respectivamente.

En las figuras 1-3 del material adicional se presentan las diferencias medias estandarizadas anteriores y posteriores al

emparejamiento por puntuación de propensión. Tras dicho emparejamiento, no se observaron diferencias en las tasas de mortalidad hospitalaria de los grupos con FC al ingreso < 100 lpm.

En los grupos emparejados, se constataron 66 eventos mortales (5,7%) entre los pacientes con FC < 50 lpm, 65 (5,6%) entre aquellos con FC 50-75 lpm (OR = 0,98; IC95%, 0,69-1,40;  $p = 0,936$ ), 78 (6,7%) entre aquellos con FC 76-100 lpm (OR = 1,19; IC95%, 0,85-1,68;  $p = 0,302$ ) y 125 (10,7%) en el grupo con FC > 100 lpm (OR = 2,03; IC95%, 1,49-2,78;  $p < 0,001$ ).

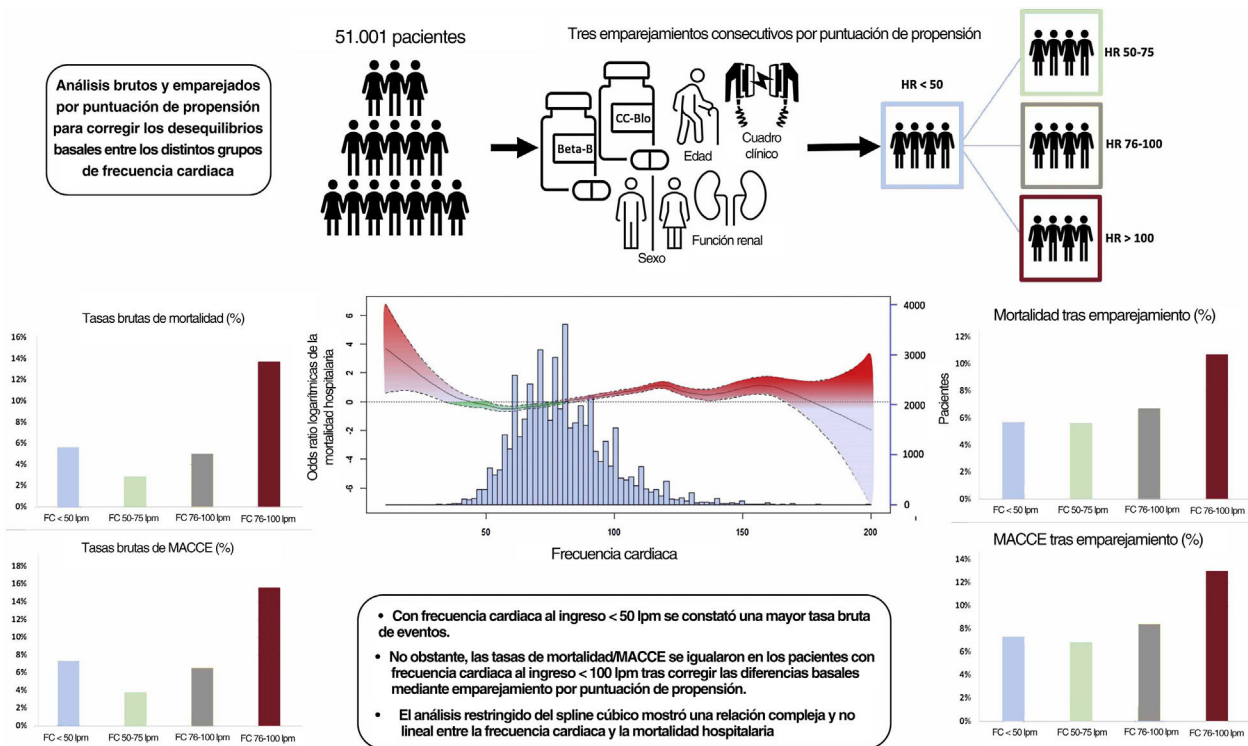
Se registraron 83 complicaciones cardíacas graves (7,3%) entre los pacientes emparejados con FC < 50 lpm, 78 (6,8%) en el grupo con FC 50-75 lpm (OR = 0,93; IC95%, 0,67-1,28;  $p = 0,683$ ), 96 (8,4%) en el grupo con FC 76-100 lpm (OR = 1,17; IC95%, 0,86-1,58;  $p = 0,312$ ) y 147 (13,0%) entre aquellos con FC > 100 lpm (OR = 1,90; IC95%, 1,43-2,52;  $p < 0,001$ ). En la figura 4 se presentan las tasas de mortalidad y de complicaciones cardíacas graves junto con las OR asociadas y estratificadas por grupo de FC. En la tabla 8 del material adicional se presentan más detalles sobre los resultados observados en los grupos emparejados.

### DISCUSIÓN

Disponer de una gran base de datos de pacientes con IAM y un alto nivel de detalle permitieron investigar la función pronóstica de la bradicardia al ingreso, un parámetro que se suponía que estaba asociado de por sí con un impacto pronóstico nocivo en el IAM.

Según los informes de varios análisis previos basados en el registro, se produjo una mayor tasa sin ajustar de eventos adversos en los pacientes con FC al ingreso < 50 y > 76 lpm, comparados con los pacientes con FC 50-75 lpm, lo que reproduce una distribución bimodal de los eventos, a la que también se hace referencia como la «relación de la curva en J»<sup>7,912</sup>.

No obstante, el análisis restringido del *spline* cúbico destacó una relación más compleja entre la FC al ingreso y la mortalidad hospitalaria. Según nuestros datos, aunque esta relación no puede simplificarse demasiado como una curva en J, se constató cierto grado de linealidad en los pacientes con FC entre 50 y 100 lpm, que dan cuenta de la amplia mayoría de los pacientes con SCA reales. Curiosamente, incluso cuando se analizó la FC como una variable continua, puede afirmarse cierto efecto protector de la FC comprendida aproximadamente entre 50 y 75 lpm, confirmado



**Figura 5.** Figura central. Visión general de un método multinivel con 3 enfoques estadísticos que evalúa la función pronóstica de una FC baja en el SCA e incluye los análisis sin ajustar, los análisis restringidos de los *splines* cúbicos y los análisis de emparejamiento por propensión. FC: frecuencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio; MACCE: eventos cardiovasculares y cerebrales mayores.

por las estimaciones negativas de la OR logarítmica para la mortalidad hospitalaria.

Aunque el ominoso impacto de la taquicardia (FC > 100 lpm) se confirmó claramente en los análisis de sensibilidad múltiple realizados, la señal que corroboraba una función pronóstica independiente en la bradicardia se debilitó cuando se ajustó para múltiples covariables clínicamente apropiadas. Los diversos análisis de regresión logística realizados tras incluir o excluir de manera secuencial a los pacientes en tratamiento médico con fármacos de efecto cronotrópico negativo, tales como los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio, no confirmaron la relación independiente entre la FC < 50 lpm y la mortalidad hospitalaria, aunque se mantuvieron escasamente significativos tras excluir a los pacientes con fibrilación auricular.

Cuando se comprobaron los grupos análogos emparejados por variables clínicas apropiadas, como la edad, el sexo, la presencia de alteración renal, el tratamiento crónico continuo y el cuadro clínico (parada cardíaca extrahospitalaria, *shock* cardiogénico al ingreso e IAMCEST), la tasa de eventos hospitalarios se igualó entre los grupos con FC < 100 lpm. Tras la corrección apropiada de las diferencias clínicas de los valores basales, apropiados desde el punto de vista pronóstico, mediante el emparejamiento por puntuación de propensión (figura 5), fue evidente una debilitación progresiva de cualquier función pronóstica independiente atribuible a una FC < 50 lpm, junto con la relación de la curva en J entre la FC al ingreso y ambos objetivos primario y secundario.

La relación gradual directa entre la FC y los eventos adversos en los pacientes con SCA, adoptada en la escala GRACE de predicción del riesgo (que estima un aumento gradual del riesgo de eventos del 30% por cada aumento de 30 lpm en la FC)<sup>4-6</sup> fue cuestionada originalmente por Parodi et al.<sup>9</sup> en 2010 al evaluar el impacto pronóstico de la FC al ingreso en 2.477 pacientes con IAMCEST tratados con intervención coronaria percutánea entre 1997 y el 2007. Tras excluir a los pacientes que acudieron a la consulta con

bloqueo AV y fibrilación auricular, se vio que en los pacientes con FC < 60 lpm (n = 388) la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses era mayor que la de los pacientes con FC 60-79 lpm. No obstante, no pudo confirmarse definitivamente la relación entre la bradicardia y la mortalidad, puesto que no se consideró que la bradicardia fuera un factor independiente de predicción de la mortalidad.

Tras esta prueba inicial, Bangalore et al.<sup>12</sup> publicaron en 2010 un análisis sobre los 135.164 pacientes con IAMCEST incluidos a principios del 2000 en la iniciativa CRUSADE de mejora de la calidad. El escaso número de variables obtenidas en el estudio CRUSADE no permitió obtener detalles apropiados en relación con la concomitancia de bradiarritmias, bloqueos AV, taquiarritmia auricular o ventricular o tratamiento médico en curso. Cuando se estratificó según la FC en la primera consulta médica, surgieron diferencias significativas en todas las características basales. No obstante, se constataron tasas ajustadas más altas del criterio de valoración combinado de mortalidad por cualquier causa, reinfarcto no mortal e ictus entre los pacientes con FC al ingreso < 50 lpm comparados con aquellos con FC 60-100 lpm (OR = 1,61; IC95%, 1,23-2,10).

En 2016, en otro subanálisis derivado del proyecto EURHOBOP sobre 10.374 pacientes con SCA ingresados entre 2008 y 2010 en 58 hospitales europeos, se describió una relación en forma de J entre la FC al ingreso y la mortalidad, en el que las FC menor y mayor conferían el mayor riesgo<sup>11</sup>. Esta observación fue corroborada por las asociaciones significativas constatadas entre la FC < 40 lpm y las estimaciones sin ajustar de la mortalidad, en pacientes tanto con IAMCEST como con IAMSEST (IAMCEST, OR sin ajustar = 4,3; IC95%, 1,4-13,2; IAMSEST, OR sin ajustar = 11,0; IC95%, 2,3-51,5). No obstante, los análisis ajustados atenuaron claramente esta asociación (IAMCEST, OR = 1,7; IC95%, 0,5-6,1; IAMSEST, OR = 4,7; IC95%, 1,0-23,6). Tampoco en este caso se proporcionaron detalles sobre la presencia de alteraciones de la conducción u otras arritmias asociadas<sup>11</sup>.

Más recientemente, Perne et al.<sup>7</sup> notificaron los resultados observados en 6.168 pacientes incluidos de manera prospectiva entre 2008 y 2014 en el Registro de la unidad de dolor torácico de Alemania y los estratificaron según 4 grupos de FC distintos, lo que confirmó la relación de la curva en J entre la FC al ingreso y las estimaciones sin ajustar de la mortalidad y las complicaciones cardíacas graves. De nuevo, la ausencia de detalles apropiados respecto al tratamiento médico concomitante al ingreso no permitió confirmar esta hipótesis, lo que llevó a los autores a proponer que una FC inferior no produciría resultados peores, sino que más bien serviría como marcador de un mayor riesgo.

Todos los datos mencionados son difíciles de interpretar debido a la falta de información apropiada sobre la concomitancia de trastornos de la conducción AV, un factor con un impacto conocido en los resultados a corto plazo<sup>19</sup>. Además, la validez externa de las observaciones se vio limitada por la falta de detalles sobre los antecedentes o la toma de fármacos con un efecto cronotrópico negativo previo al ingreso, el reducido número de pacientes incluidos en las distintas categorías de FC, la baja tasa de eventos en los grupos con una FC más baja, el uso no simultáneo de regímenes terapéuticos y la ausencia de un ajuste estadístico apropiado para equilibrar las diferencias clínicas basales y las relacionadas con el SCA entre los distintos grupos de FC.

En consecuencia, el presente análisis, que informa sobre un colectivo amplio de pacientes coetáneos con SCA analizados tras la corrección estadística apropiada en busca de diferencias entre los distintos grupos de FC, reforzado por los resultados de todos los análisis de sensibilidad que también evalúan la FC como una variable continua, proporciona información clínicamente apropiada para resolver el dilema de la curva en J.

### Limitaciones

Los resultados deberían interpretarse en el contexto de las siguientes limitaciones. En primer lugar, los eventos fueron notificados por los investigadores de cada centro y no fueron adjudicados por un comité clínico independiente. Segundo, solo estuvieron disponibles los datos de seguimiento de un pequeño porcentaje de pacientes y no se dispuso de datos para evaluar el impacto pronóstico a largo plazo de una FC baja, un objetivo que iba más allá del alcance del presente análisis. Tercero, las puntuaciones sobre el riesgo clínico recomendadas en la guía vigente (la escala GRACE, por ejemplo), no pudieron estimarse con los datos disponibles en el registro. Cuarto, dada la naturaleza observacional del estudio, no puede excluirse la presencia de factores de confusión como explicación de nuestros resultados. Debido al diseño del registro, no se dispuso de datos que habrían permitido identificar y excluir a los pacientes con marcapasos, aparte de aquellos con un cuadro clínico de ritmo de marcapasos al ingreso. No obstante, se hicieron varios ajustes para corregir los factores de confusión identificados clínicamente. Por último, aunque se obtuvieron considerables datos relacionados con el tratamiento médico en curso al ingreso, no se dispuso de datos sobre la ivabradina, la digoxina o la amiodarona.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con una FC al ingreso < 50 lpm muestran mayores tasas sin ajustar de eventos adversos hospitalarios que aquellos con FC entre 50 y 100 lpm. Sin embargo, la señal que corrobora una asociación independiente entre la bradicardia al ingreso y la mortalidad a corto plazo es débil y no se confirmó tras corregir apropiadamente las diferencias basales por emparejamiento por puntuación de propensión. La asociación compleja y no lineal entre la FC y la mortalidad hospitalaria en el análisis restringido del *spline* cúbico cuestiona la exactitud predictiva de las puntuaciones

de predicción del riesgo basadas en modelos lineales, habitualmente utilizados en el SCA.

### FINANCIACIÓN

El registro AMIS Plus está financiado por subvenciones ilimitadas de la Swiss Heart Foundation y de Abbot AG, Amgen AG, AstraZeneca AG, Bayer (Schweiz) AG, Biotronik AG, Boston Scientific AG, B. Braun Medical AG, Daiichi-Sankyo/Lilly AG, Cordis Cardinal Health GmbH, Medtronic AG, Novartis Pharma Schweiz AG, Sanofi-Aventis (Schweiz) AG, SIS Medical AG, Terumo AG, Vascular Medical GmbH, todas en Suiza, y el grupo de trabajo suizo de cardiología intervencionista. Los patrocinadores no desempeñaron ningún papel en el diseño, la obtención de datos, el análisis o la interpretación del registro.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

L. Biasco, P. Dittli y G. Pedrazzini diseñaron el estudio y redactaron el manuscrito. F. Foster-Witassek y D. Radovanovic obtuvieron y analizaron los datos, realizaron el análisis estadístico e hicieron una revisión crítica del manuscrito. G. Tersalvi, H. Rickli, M. Roffi, F. Eberli, R. Jeger y P. Erne hicieron una revisión crítica del manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado la presentación del documento.

### CONFLICTO DE INTERESES

Por la presente se declara que todos los autores asumen la responsabilidad de todos los aspectos relacionados con la fiabilidad y la ausencia de sesgo de los datos presentados y de su discutida interpretación. Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En los pacientes con SCA, las puntuaciones de predicción del riesgo utilizan modelos progresivos para estimar la mortalidad con FC > 60 lpm, lo que iguala el riesgo de una inferior FC al estimado en los pacientes con una FC de 60 lpm.
- No obstante, en numerosos estudios se ha descrito una relación de curva en J con una mayor tasa bruta de eventos con FC baja o alta.
- Así pues, si se confirma, la función pronóstica no identificada de la bradicardia en el IAM podría dificultar la exactitud de las predicciones clínicas y basadas en la puntuación de riesgo.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Existe una relación compleja y no lineal entre la FC al ingreso y la mortalidad hospitalaria.
- Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, la tasa de eventos hospitalarios fue similar entre los grupos con FC < 100 lpm al ingreso.
- Una FC baja al ingreso no se relaciona con un impacto pronóstico independiente, sino que más bien representa un marcador de morbilidad subyacente.



## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.01.008>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:823–830.
2. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni AP. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:38–45.
3. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101:2557–2567.
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–2353.
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
6. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425.
7. Perne A, Schmidt FP, Hochadel M, et al. Admission heart rate in relation to presentation and prognosis in patients with acute myocardial infarction. Treatment regimens in German chest pain units. *Herz*. 2016;41:233–240.
8. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VErampil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29:1327–1334.
9. Parodi G, Bellandi B, Valenti R, et al. Heart rate as an independent prognostic risk factor in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2010;211:25525–25529.
10. Salwa P, Gorczyca-Michta I, Wozakowska-Kaplon B. The relationship between admission heart rate and early prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2015;73:177–182.
11. Jensen MT, Pereira M, Araujo C, et al. Heart rate at admission is a predictor of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: Results from 58 European hospitals: The European Hospital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:149–157.
12. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J*. 2010;31:552–560.
13. AMIS plus website. Disponible en: [www.amis-plus.ch](http://www.amis-plus.ch). Consultado 19 Ene 2023.
14. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502–1513.
15. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525–2538.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–269.
18. Gauthier J, Wu QV, Gooley TA. Cubic splines to model relationships between continuous variables and outcomes: a guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:675–680.
19. Aguiar Rosa S, Timoteo AT, Ferreira L, et al. Complete atrioventricular block in acute coronary syndrome: prevalence, characterisation and implication on outcome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:218–223.