

Relevancia de la muerte súbita cardíaca

Antoni Bayés de Luna,* Anna Kotzeva,* Diego Goldwasser,* Maite Subirana,* María Teresa Puig,* Toni Bayés-Genis,* Juan Cinca,* Rafael Vázquez*

Resumen

La muerte súbita (MS) es de origen cardíaco en aproximadamente 80-90% de los casos y representa uno de los más importantes retos de la cardiología moderna. La evaluación y comprensión de sus características epidemiológicas, clínicas y histopatológicas, pueden llevar a mejores resultados en su manejo. En España fue realizado el estudio multicéntrico MUSA con dos ramas: 1/ EULALIA: Aspectos histopatológicos de la MS y 2/ MUSIC. MS en la insuficiencia cardíaca con el enfoque de identificar grupos de riesgo en la población, mecanismos fisiopatológicos de la MS y marcadores clínicos pronósticos. Las conclusiones preliminares de ambos estudios fueron las siguientes. 1/ Estudio EULALIA: De un total de 121 MS, 109 (90%) fueron de origen cardíaco y de éstos, 45% presentaron características de hipertrofia miocárdica. Los hallazgos histopatológicos revelaron que en sólo 48% de los casos estaba presente la cardiopatía isquémica. En los otros casos de cardiopatía isquémica la MS tenía probablemente origen arritmico relacionado con la presencia de un infarto de miocardio antiguo. Esta diferencia más importante comparada con el estudio Anglosajones. En los 29 casos de síndrome coronario agudo, 18 de éstos presentaban erosión y una combinación de erosión y ruptura de placa. En los casos sin síndrome coronario agudo, fueron encontradas placas estables en 20 y combinación de placas estables y vulnerables en 7 casos. Los siguientes marcadores fueron estadísticamente significativos como predictores de riesgo de MS: antecedentes de infarto de miocardio, redistribución de flujo en la RX de tórax, tamaño de aurícula izquierda > 45 mm, niveles elevados de NT-proBNP y PIP, Bloqueo de rama izquierda en el registro ECG y el índice de masa corporal.

Palabras clave: Muerte súbita. Insuficiencia cardíaca. Marcadores de riesgo.

Key words: Sudden death. Heart failure. Risk markers.

Summary

RELEVANCY OF SUDDEN DEATH OF CARDIAC ORIGIN

Sudden death (SD) is of cardiac origin in approximately 80-90% of the cases and represents one of the most important challenges of the modern cardiology. Evaluation and understanding of its epidemiological, clinical and histopathological characteristics can lead to better results in its management. In Spain was carried a multicenter study MUSA with two arms: 1/ EULALIA: histopathological aspects of SD and 2/ MUSIC: SD in heart failure with focus on identification of population groups at risk, pathophysiological mechanisms of development and clinical prognostic markers. The preliminary conclusions of both studies are the following: 1/ EULALIA trial: From the total 121 sudden deaths, 109 (90%) were of cardiac origin and of these 45% presented characteristics of myocardial hypertrophy. The histopathological findings revealed that in only 48% of cases acute ischemic heart disease was present. In the other cases of ischemic heart disease the sudden death was probably by arrhythmic origin related with the presence of old myocardial infarction. This is the most striking difference compared with Anglo-Saxon studies. In the 29 cases of ACS, 18 had eroded and combination of eroded and ruptured plaques. In the cases of non-ACS plaques were stable in 20, and combination of stable and vulnerable plaques in 7 cases. Statistically significant results as independent predictors of sudden death gave the following markers: history of MI, cephalization of vessels in thorax X-ray, left atrium size > 45 mm, high levels of NT-proBNP and PIP, LBBB on ECG recording and body mass index.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 123-128)

* Institut Catala d'Ciencies Cardiovasculars y Servicio de Cardiología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Correspondencia: Antoni Bayés de Luna, MD, PhD, Institut Catala d'Ciencies Cardiovasculars - Hospital Santa Creu i Sant Pau, St. Antoni Ma. Claret 167, 08025 Barcelona, España tel: +34935565611, fax: +34935565563. E-mail: abayesluna@santpau.es

1. Introducción

La muerte súbita (MS) constituye probablemente el reto más importante de la cardiología moderna^{1,2} debido a la forma de presentación y al número grande de casos, se supone que más de 300,000 al año en Estados Unidos.³ Aunque es bien conocido que ocurre frecuentemente en pacientes post-infarto con baja fracción de eyección y en general en presencia de insuficiencia cardíaca, la mitad de los casos aproximadamente ocurren en la población general en individuos usualmente sin cardiopatía evidente (*Fig. 1*). El detectar pues cuáles son los candidatos a presentar una muerte súbita en la población

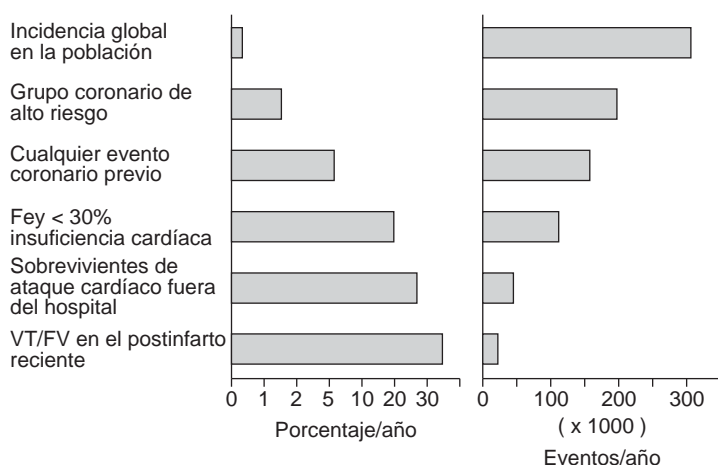


Fig. 1. Relación entre incidencia, número total de casos de muerte súbita y situación clínica del paciente.

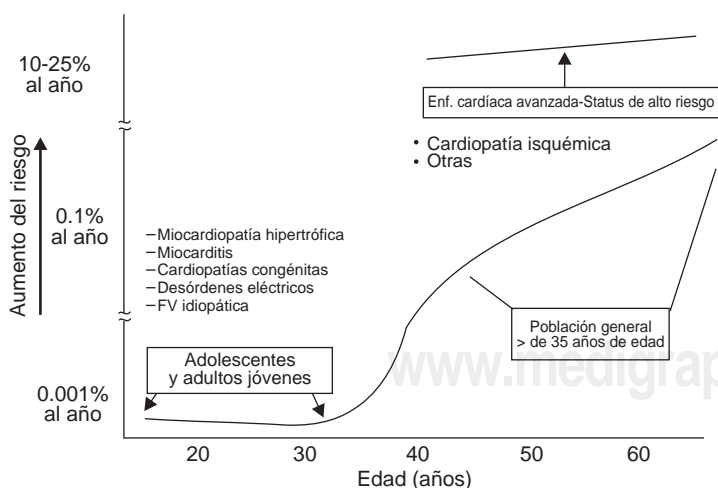


Fig. 2. Curva de riesgo de muerte súbita en función de la edad. Se aprecia el aumento del riesgo de MS en directa relación con la edad a partir de 35 años.

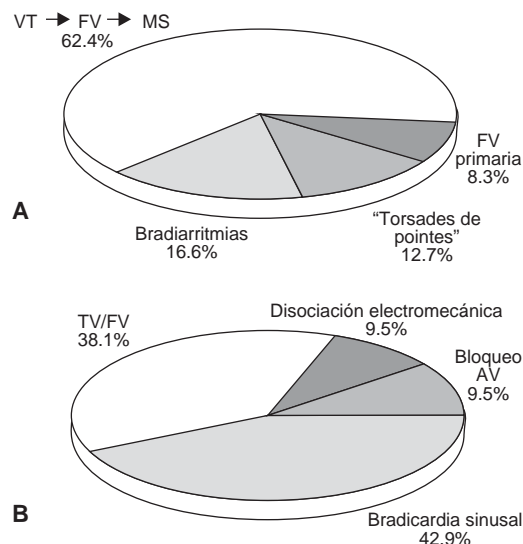


Fig. 3. Arritmia final en casos de muerte súbita e insuficiencia cardíaca. **A)** En pacientes ambulatorios, la mayoría con disfunción ventricular, y registrada mediante la tecnología Holter.⁸ **B)** En pacientes con insuficiencia cardíaca grado IV que murieron súbitamente estando hospitalizados.⁹

general es un gran desafío que tenemos que intentar a solucionar en el futuro.

Por otra parte, es evidente (*Fig. 2*) que el riesgo de presentar muerte súbita está en relación con la edad⁴ debido en gran parte al hecho que aproximadamente el 90% de los casos de muerte súbita son de origen cardíaco y en distintos estudios realizados en Estados Unidos y otros países anglosajones, en su mayoría, (más del 80-85%) la muerte súbita ocurre en pacientes portadores de cardiopatía en general isquémica y/o con disfunción ventricular izquierda, a menudo, acompañados de síntomas de insuficiencia cardíaca.⁵⁻⁷ Sin embargo, como veremos mas tarde, la incidencia de casos de muerte súbita que presentan cardiopatía isquémica en España es mucho menor (< 60%).

2. Muerte súbita e insuficiencia cardíaca

Alrededor del 8-10% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tipos II-III de la NYHA mueren cada año. La muerte súbita cardíaca es responsable de alrededor del 50% de estas muertes. La arritmia final más frecuente que desencadena la MS en estos pacientes es la taquicardia ventricular que desencadena una fibrilación ventricular⁸ (*Fig. 3 A*). Sólo en un 10% de los casos aparece una fibrilación ventricular primaria. En

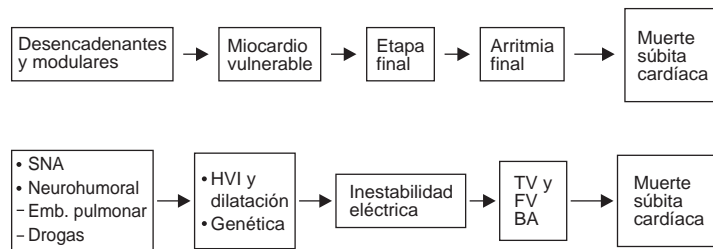


Fig. 4. Mecanismo por el cual se produce la muerte súbita. Cascada de eventos que llevan a la muerte súbita cardíaca.

cambio los pacientes en insuficiencia cardíaca tipo IV de la NYHA la incidencia de muerte es mayor pero el porcentaje de muerte súbita es menor, siendo en estos casos, las bradiarritmias con disociación electromecánica, la arritmia final más frecuente⁹ (Fig. 3 B).

3. Mecanismos de muerte súbita en la insuficiencia cardíaca

Distintos mecanismos desencadenantes favorecidos por factores moduladores, en presencia de un miocardio vulnerable, pueden provocar en un paciente con insuficiencia cardíaca una arritmia que lleva a muerte súbita cardíaca¹⁰ (Fig. 4).

4. Estratificación de riesgo de muerte súbita en el paciente postinfarto

Existen tres factores que influyen en el pronóstico. Son la inestabilidad eléctrica, la disfunción ventricular y la isquemia residual que de forma aislada o conjunta pueden precipitar, respectivamente, arritmias graves, insuficiencia cardíaca y un nuevo accidente coronario. Estas tres complicaciones son las que marcarán el pronóstico de los pacientes postinfarto (Fig. 5).

Para detectar la presencia de inestabilidad eléctrica hemos de estudiar distintos marcadores (extrasístoles ventriculares, alteraciones del siste-

ma nervioso autónomo y la presencia de disfunción ventricular detectada usualmente mediante la fracción de eyección y actualmente con el BNP). Sin embargo, ninguno de ellos ofrece un valor predictivo positivo superior al 20%. Es por ello que creemos necesario realizar un estudio que englobe nuevos marcadores como la presencia de la fibrosis y la realización de un "score" global de todos los parámetros que se estudian mediante la tecnología Holter. Este estudio llamado MUSA va a ser comentado a continuación.

4.1. Estudio español de muerte súbita en el adulto (MUSA)

Consta de dos brazos, el proyecto Eulalia y el proyecto MUSIC (Muerte Súbita en la Insuficiencia Cardíaca). Vamos brevemente a exponer las hipótesis de estos estudios y las conclusiones provisionales de los mismos.

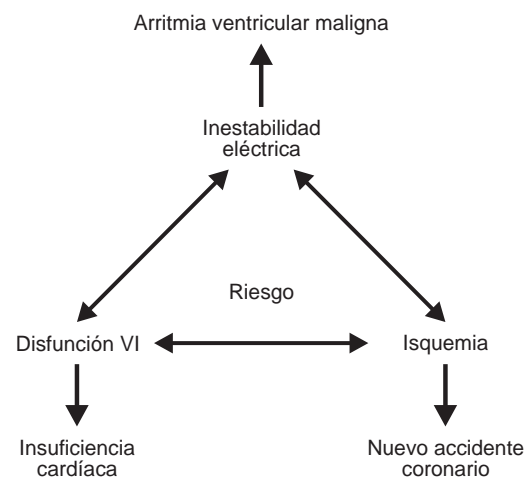


Fig. 5. Relación entre isquemia, disfunción ventricular e inestabilidad eléctrica como factores moduladores y desencadenantes de muerte súbita. Nótese la relación de estos factores entre sí y de cómo la alteración de uno de ellos modifica a los demás.

Tabla I. Comparación clínica de tres grupos de pacientes con muerte súbita.⁸

	Taquicardia ventricular				Bradiarritmias
	Torsades de Pointes		Otras TV		
Nº de casos	13		90		24
Edad media	58.8 ± 6		61.7 ± 11		68.3 ± 4
Sexo masculino	38.4%		76.6%		41.7%
Pacientes coronarios	7.7%		93.3%		57.1%
Sin enfermedad cardíaca	7/13	(53.8%)	0/90	(0.0%)	0/14 (0.0%)
Agentes antiarrítmicos	9/13	(69.2%)	46/90	(51.1%)	4/14 (28.6%)

4.1.1. Proyecto Eulalia

El objetivo del estudio Eulalia es determinar los aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de las víctimas de muerte súbita en el Mediterráneo.

Material y métodos

- Población de 1 a 80 años de edad de Cataluña y Andalucía (Comunidades autónomas españolas) víctimas extrahospitalarias de muerte súbita debida a causas naturales.
- Se practicó autopsia dentro de las primeras 18 horas *post mortem*.
- Los datos epidemiológicos y clínicos fueron recogidos por médicos forenses, de parientes de las víctimas o testigos del evento usando cuestionarios epidemiológicos específicos.
- El corazón fue fijado en formaldehído por perfusión retrógrada y se realizó una evaluación histopatológica sistemática.
- Las arterias coronarias fueron estudiadas mediante secciones seriadas a intervalos de 3 mm luego de su descalcificación, de haber sido necesaria. Cualquier segmento de 3 mm que presentó estrechamientos mayores del 50% ha sido analizado histológicamente. Para hacerlo se realizaron secciones de 5 μ m que fueron teñidas con hematoxilina y eosina.

Tabla II. Hallazgos patológicos – resultados del proyecto Eulalia (n = 121).

	n	%
Enfermedad cardiovascular	109	90
Enfermedad coronaria	60	55
Valvulopatía	6	6
Miocardopatía dilatada	4	4
Diseccción y/o ruptura aórtica	4	4
Tromboembolismo de pulmón	3	3
Miocardopatía hipertrófica	1	1
ARVD	1	1
Hipertrofia ventricular izquierda*	54	45
Otras	28	26
Enfermedad no cardíaca	6	5
Sin hallazgos patológicos	6	5

* Corazón hipertrófico se considera cuando pesa > 500 g en hombres y 450 g en mujeres.

Tabla III. Hallazgos anatomopatológicos: Tipos de placa culpable (Enfermedad coronaria n = 60 casos).

	Casos	
Con síndrome coronario agudo	29	(48%)
Placa erosionada	17	
Placa rota	11	
Placa erosionada y rota	1	
Sin síndrome coronario agudo	31	(52%)
Placa estable	20	
Placa vulnerable	4	
Placa estable y vulnerable	7	

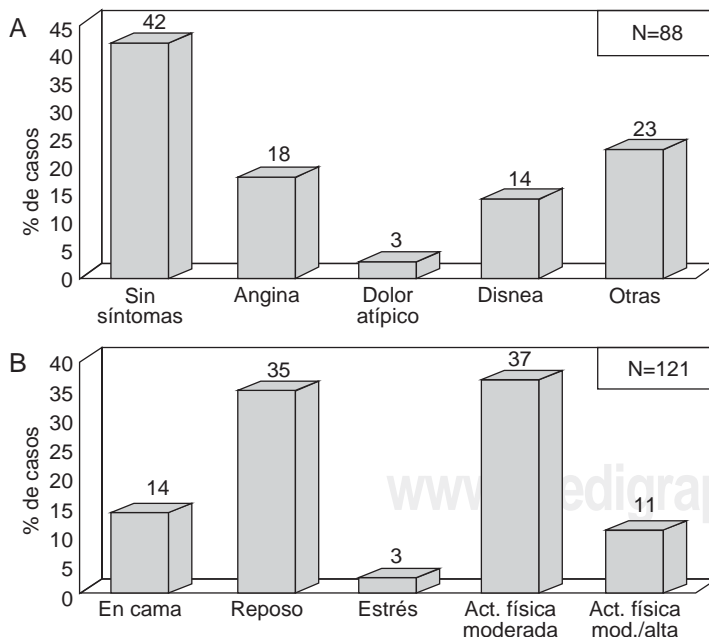


Fig. 6. Resultados preliminares del Proyecto EULALIA. **A)** Síntomas clínicos presentados. **B)** Circunstancias de la muerte.

- Las placas arteroescleróticas coronarias fueron clasificadas como estables, vulnerables, rotas y erosionadas.
- Las estenosis de las placas arteroescleróticas fueron analizadas mediante histomorfometría digital.

Resultados

En las Tablas II y III y en las Figs. 6 y 7 se presentan los resultados epidemiológicos y anatomopatológicos del estudio.

Conclusiones

Las más importantes son las siguientes:

- La incidencia de enfermedad coronaria, como causa de muerte súbita, en la zona del Mediterráneo, es menor (55%) que en los países anglosajones (80-90%).¹¹
- En nuestro estudio, se encontró una gran incidencia de hipertrofia ventricular (45%).

Esto podría deberse a la alta prevalencia de hipertensión arterial (49% en víctimas de muerte súbita vs 25-30%¹² en la población general).

Debido a la alta incidencia de hipertrofia ventricular que se encontró, se modificó la metodología del estudio en el sentido de realizar una segunda serie de 100 casos sin perfusión de las arterias coronarias para poder evaluar el grado de hipertrofia/fibrosis miocárdica de una forma más exacta.

4.1.2. MUSIC – Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca

Como ya hemos dicho, ninguno de los parámetros clásicos evaluados aisladamente para conocer el riesgo como marcador de mal pronóstico presenta un valor predictivo positivo (VPP) alto (menos del 20%). Como consecuencia se puede considerar que sería muy conveniente establecer nuevos marcadores de riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto sistólica como diastólica en clase funcional II-III con el ánimo de incrementar el VPP que nos dan los predictores de riesgo clásicos.

La hipótesis del estudio es la siguiente:

- 1) Se necesitan más de 1,000 pacientes con clase funcional NYHA II-III con un seguimiento de tres años.

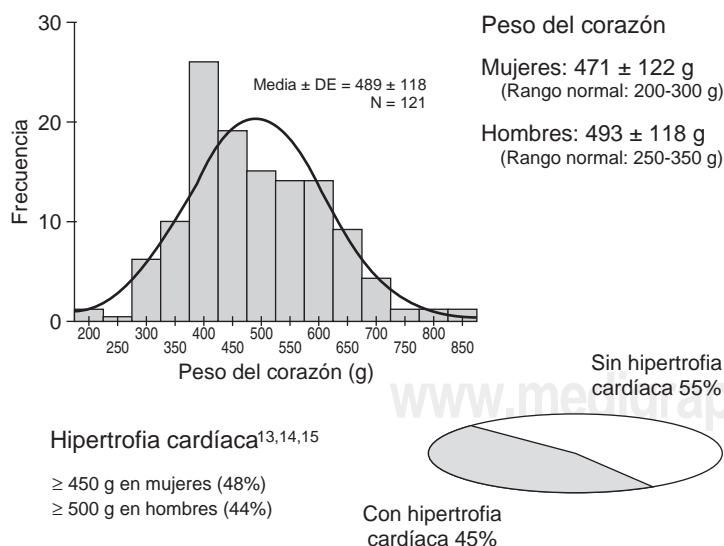


Fig. 7. Resultados preliminares del Proyecto EULALIA: Peso del corazón. Nótese la alta incidencia de hipertrofia cardíaca hallada en estos pacientes.

Tabla IV. Predictores independientes de muerte cardiovascular.

Predictores independientes	Valor estadístico p
Historia de infarto de miocardio	< 0.005
Redistribución de flujo en Rx tórax	0.01
Tamaño de aurícula izq. > 45 mm	0.01
NTproBNP (+1000 ng/L)	< 0.0001
Fibrilación auricular	< 0.02
Bloqueo de rama izquierda en el ECG	0.005
Índice de masa corporal < 25	< 0.005

- 2) La mortalidad estimada anual es del 10%, con por lo menos un 40% de estas muertes debidas a muerte súbita.

- 3) Se esperan 90 muertes en el seguimiento a tres años de estos pacientes. Cuando se haya alcanzado este número de casos de muerte súbita se podrán estudiar 9 variables, que se describen a continuación, con valor independiente para evaluar a los pacientes:

- a) Variables clínicas (edad, sexo, Fracción de eyección del VI);
- b) Variables electrocardiográficas (frecuencia cardíaca, duración del complejo QRS, "score no invasivo" basado en distintos parámetros obtenidos con el registro Holter) y
- c) Marcadores bioquímicos (proBNP, medición sanguínea de niveles de procolágeno I (PIP) como marcador de fibrosis, parámetros de función renal).

Aunque aún no se han completado los tres años de seguimiento, podemos ya presentar resultados de estudios intermedios que son los siguientes (*Tabla IV*).

Conclusiones preliminares

Como predictores independientes de muerte cardiovascular se han encontrado los siguientes: a) la historia de infarto de miocardio, b) redistribución de flujo en la RX de tórax, c) tamaño de la aurícula izquierda mayor de 45 mm; d) proBNP; e) niveles de PIP elevados; f) ritmo y frecuencia cardíaca, g) bloqueo de rama izquierda; h) el índice de masa corporal; i) los parámetros TO y TS derivados del estudios de la turbulencia cardíaca. También podemos afirmar que el registro de 20 min es casi tan útil como el de Holter de 24 horas en cuanto al valor pronóstico.

Referencias

1. LOWN B: *Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology*. Am J Cardiol. 1979; 43(2): 313-28. Review.
2. GOLDSTEIN S, ET AL. *Sudden cardiac death*. Futura Publ 1994.
3. GUINDO J, BAYÉS GJA, DOMINGUEZ DE ROZAS JM, FIOI M, VINOLAS X, BAYÉS DE LUNA A: *Sudden death in heart failure*. Heart Failure Reviews. 1997; 1(4): 249-260.
4. MYERBURG RJ, SPOONER PM: *Opportunities for sudden death prevention: directions for new clinical and basic research*. Cardiovasc Res 2001; 50(2): 177-85. Review.
5. KJESBUS J: *Arrhythmias and mortality in congestive heart failure*. Am J Cardiol 1990; 65(19): 421-48I. Review.
6. COSIN J, BAYES DE LUNA A: *Card Risk Factors* 1991; 1: 194.
7. BRAUNWALD: *Heart Disease*. Saunders 2001, p. 898
8. BAYES DE LUNA A, COUMEL P, LECLERCQ JF: *Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases*. Am Heart J 1989; 117(1): 151-9.
9. LUU M, STEVENSON WG, STEVENSON LW, BARON K, WALDEN J: *Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure*. Circulation 1989; 80(6): 1675-80.
10. BAYES-GENIS A, VINOLAS X, GUINDO J, FIOI M, BAYES DE LUNA A: *Electrocardiographic and clinical precursors of ventricular fibrillation: chain of events*. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6(5): 410-7.
11. MOSS A. IN BAYES, COSIN, BRUGADA, NAVARRO. *Sudden Cardiac Death*. Kluwer Publ. 1991, p.13
12. MASIA J, PAVESI M, COVAS M, AUBO C, ELOSUA R: *High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators*. J Epidemiol Community Health 1998; 52(11): 707-15.
13. HUDSON R: *Structure and function of the Heart*. In: *Cardiovascular Pathology*. Vol. 1: London, Edward Arnold, 1965.
14. GRANT RP: *Architectonics of the heart*. Am Heart J 1953; 46(3): 405-31.
15. LINZBACH AJ: *Heart failure from the point of view of quantitative anatomy*. Am J Cardiol 1960; 5: 370-82.

www.medigraphic.com