

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA.**

**“MUERTE SUBITA CARDIACA EN PACIENTES PSIQUIATRICOS  
HOSPITALIZADOS.”**

**TESIS PRESENTADA EN OPCION AL TITULO ACADEMICO  
DE MASTER EN URGENCIAS MEDICAS**

**Autor: Dr. Joniel Arnoldo Sánchez Márquez.**

**Especialista de Primer Grado en Medicina Interna**

**Tutor: Dr. Jesús Rochet Blanco.**

**Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación**

**Profesor Instructor**

**Master en Ciencias en Urgencias Médicas**

**Ciudad de la Habana, 2007**

**“Año 49 de la Revolución”**

## INDICE:

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
Introducción	1
Antecedentes	1
Actualidad, novedad y objeto de estudio	1
Problema de investigación	7
Hipótesis de trabajo	7
Objetivos	7
Capítulo I. Marco teórico	9
Capítulo II. Estrategia metodológica. Material y método	38
Capítulo III. Resultados	42
Capítulo IV. Discusión de los resultados	58
Conclusiones	70
Recomendaciones	72
Bibliografía	74
Anexos	86

## **ABREVIATURAS**

MSC: muerte súbita cardíaca

CI: cardiopatía isquémica

SICA: síndromes isquémicos coronarios agudos

AOT: alternancia de la onda T

MA-T: microalternancia de la onda T

EEF: estudio electrofisiológico

DAI: Desfibrilador Automático Implantable

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

IMA: infarto miocárdico agudo

RCPC: resucitación cardiopulmonar cerebral

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

CAST: Cardiac Arrhythmia Supresión Trial

SNA: sistema nervioso autónomo

EC: enfermedad coronaria

FV: fibrilación ventricular

TV: taquicardia ventricular

TVM: taquicardias ventriculares monomórficas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

RR: riesgo relativo.

TRC: terapia de resincronización cardíaca.

TRC-D: terapia de resincronización más DAI.

TEP: tromboembolismo pulmonar

PE: prueba de esfuerzo

BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His

BRD: bloqueo de la rama derecha del haz de His

## **SINTESIS**

Estudio longitudinal y retrospectivo de 70 pacientes fallecidos súbitamente por causas cardíacas, entre enero del año 2000 y diciembre del 2005 en el Hospital "Psiquiátrico de la Habana", para evaluar el papel de la enfermedad mental y el tratamiento psicofarmacológico en la causa de muerte. Se examinaron los expedientes clínicos y los protocolos de necropsia. La muerte cardíaca súbita representó 14,2% de los fallecimientos, con predominio del sexo masculino en proporción 2:1. El grupo etario más afectado fue el comprendido entre 55 y 64 años de edad (31,4%), en pacientes con diagnóstico psiquiátrico de esquizofrenia (85,7%). La hipertensión arterial (48,6%), la cardiopatía isquémica (40,0%) y el hábito de fumar (35,7%) fueron los factores de riesgo cardiovascular más comúnmente detectados. Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes fueron los signos de isquemia miocárdica crónica y la prolongación del QT (QTc). El síncope fue la manifestación prodrómica más frecuente. El infarto miocárdico agudo o sus complicaciones representaron en 58,5% de los pacientes la causa de la muerte, y la enfermedad aterosclerótica estuvo presente en 82,9% de las necropsias. Los resultados del estudio sugieren que el tratamiento con psicofármacos, se asocia de manera significativa con la prolongación del intervalo QT. La coexistencia de algún trastorno psiquiátrico puede complicar el diagnóstico, la evolución y el tratamiento de cualquier patología médica, y en el caso específico de la esquizofrenia, esta constituye por sí misma un factor independiente de riesgo de muerte cardíaca súbita en relación con disturbios dependientes de la propia enfermedad y del tratamiento con psicofármacos.

## **INTRODUCCION**

### **Antecedentes**

Diez mil atenienses lucharon contra 20,000 invasores persas en la planicie de Maratón, en septiembre del 490 a.C. De acuerdo con la leyenda, después del triunfo de los griegos, un mensajero ateniense, Filípides, fue enviado de Maratón a Atenas, distante 42 km, para anunciar el triunfo. Dada la noticia, exhausto, el mensajero cayó muerto. Ante este dramático accidente, es dable suponer que Filípides sufría de alguna enfermedad subclínica, v.g; una cardiopatía, causa común de muerte en los atletas de alto rendimiento. Sin embargo, de acuerdo con la leyenda, hay muchas razones para suponer que Filípides estaba en buen estado de salud y condición física. Consecuentemente, es válido suponer que el colapso y muerte del héroe se debieron al agotamiento, seguido de alteraciones fisiológicas severas, consecuencia de la incompleta recuperación del intenso ejercicio realizado la víspera de la batalla de Maratón. <sup>1</sup>

La muerte súbita puede ocurrir a cualquier edad y en personas aparentemente sanas. El soldado griego Pheidippides, que falleció después de correr desde Maratón hasta Atenas en el año 490ac es considerado el primer caso de muerte súbita descrito en la literatura en relación con el deporte. <sup>2</sup>

Aunque la muerte súbita ha quedado establecida como un problema grave de salud en la actualidad, ya había sido descrita y se conocía como tal desde la antigüedad, Leonardo da Vinci, investigador de mente inquieta realizó la autopsia de un amigo que falleció ante él mientras mantenían una conversación, con la intención de obtener un hallazgo que explicara tal suceso. Mac William en 1889 y Lewis en 1915 asociaron la muerte súbita con la fibrilación ventricular y De Boer en 1935 finalmente reconoció la importancia clínica de la fibrilación ventricular (FV) como causa de muerte súbita cardíaca. <sup>3</sup>

### **Actualidad, novedad y objeto de estudio**

Se llama muerte súbita cardíaca (MSC) a la muerte natural inesperada que se produce por causas cardíacas; está precedida por una pérdida brusca de conciencia seguida por el paro cardiorrespiratorio y el fallecimiento del paciente.

El término muerte súbita ha sido usado de distinta manera por epidemiólogos, clínicos, patólogos, y especialistas en medicina legal. No existe unanimidad en cuanto al intervalo de tiempo que debe existir entre el inicio de los síntomas y la muerte para definirla como súbita. Desde el punto de vista clínico, lo más frecuente es considerar como muerte súbita la que ocurre por causas naturales (lo que excluye accidentes, suicidio, envenenamientos.), dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. Se han propuesto otros límites de tiempo (2, 6 y 24 h) para circunstancias específicas como la muerte sin testigos. En el caso de que el paciente se haya encontrado muerto, se considera que esta es súbita si se había visto vivo en buen estado en las 24 horas previas <sup>4</sup>. Esta definición es la que se ha seguido en el presente trabajo.

La muerte súbita de origen cardíaco representa más del 90% de todos los casos de muerte súbita. De las diferentes formas de muerte cardíaca, la súbita adquiere características dramáticas por su forma de presentación y sus implicaciones socioeconómicas, y es la causa más frecuente de mortalidad en los países occidentales <sup>5</sup>. La incidencia real de muerte súbita varía de un país a otro de acuerdo a la prevalencia de la cardiopatía isquémica (CI). En todos los países industrializados se observa una disminución de este parámetro como consecuencia del descenso en la incidencia de la cardiopatía isquémica. Sin embargo, esta todavía es muy alta, y es probablemente el mayor desafío de la cardiología actual.

Es difícil determinar con exactitud la incidencia real de MSC en la población, pero puede estimarse en aproximadamente 3.000.000 casos/año en el mundo y 450.000 en los EE.UU. sin que los importantes esfuerzos realizados para controlar esta epidemia hayan tenido una repercusión apreciable.

Este fracaso está en relación directa con las poblaciones sobre las que se ha actuado. La repercusión sobre el total de la población es escasa debido a que la mayoría de las muertes súbitas ocurren en pacientes que no presentan las características habituales de los ensayos clínicos. Necesitamos conocer mejor qué pacientes son los que presentan un mayor riesgo.

Actualmente, se calcula que 12% de las defunciones que se producen de forma natural son muertes súbitas <sup>6</sup> (< 2 h desde el inicio de los síntomas); de estas el 88% son de origen cardíaco. Si consideramos el límite de 24 h tras el inicio de los síntomas estas proporciones pasan a ser de 32 y 75%, respectivamente. <sup>7,8</sup>

Además, en los pacientes con cardiopatía isquémica es la forma más frecuente de fallecimiento (más de 50% de estos pacientes muere por esta causa en algún momento de la evolución de su enfermedad), <sup>9,10</sup> y constituye la primera forma de presentación de la CI en 19-26% de los pacientes. <sup>11</sup> Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mortalidad por MSC en la primera hora, en un intervalo de edad entre 20 y 64 años, varía, según los países, entre 19 y 159 por 100.000 en varones, y entre 2 y 35 por 100.000 en mujeres. La muerte coronaria es rara entre los 25 y los 44 años (menos del 2 por 100.000 habitantes), y aumenta a partir de esta edad. <sup>12</sup>

Esta estrecha relación con la cardiopatía isquémica hace que los factores de riesgo de presentarla se asocien también con la aparición de muerte cardíaca súbita: 1- Sexo masculino (relación 3:1 con respecto a las mujeres); 2- Cardiomegalia; 3- Obesidad; 4- Tabaquismo (por aumento de la agregación plaquetaria, descenso del umbral de fibrilación miocárdica, aceleración de la frecuencia cardíaca, inducción de un espasmo coronario, incremento transitorio de tensión arterial y aumento de la liberación de catecolaminas; <sup>13</sup> 5- Intolerancia a la glucosa; 6- Hipertensión (puede ser la única enfermedad reconocida como antecedente); 7- Aislamiento Social; 8- Estrés, tal como es entendido por Patitó al citar en su libro la siguiente definición: “un cuadro de descompensación psicosomática causado por estímulos inespecíficos que superan la capacidad adaptativa del individuo”; 9- Sedentarismo; 10- Enfermedad aterosclerótica coronaria (inestabilidad eléctrica, estenosis coronaria importante, función ventricular anormal, constatación de alteraciones electrocardiográficas de la conducción y repolarización en cardiopatía isquémica); 11-Ritmos circadianos (por la mañana donde se produciría una descarga de aminas simpaticomiméticas); 12- Actividad física (aunque tendría para algunos un efecto profiláctico) y 13- Edad: se han observado dos picos : desde el nacimiento hasta los 6 meses (Síndrome de la

muerte súbita infantil), y entre los 45 y 75 años, <sup>14-16</sup> máximo pico de presentación donde corre paralela a la cardiopatía isquémica, siendo más frecuente en los más jóvenes ; en los mayores es habitual el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. En el estudio de Framingham, el 62% de todas las muertes por CI fueron súbitas en los varones de 45 a 54 años. Este porcentaje pasó a ser de 58 y 42% en los varones de 55 a 64 años y 65 a 74 años, respectivamente.

La muerte súbita puede presentarse en pacientes previamente asintomáticos, por lo que el conocimiento del mínimo antecedente es de crucial importancia para su diagnóstico etiológico y tratamiento. A pesar de la condición estresante del escenario clínico y aunque dicha identificación etiológica no pueda realizarse en el momento, es necesario conocer las causas más frecuentes de muerte súbita en poblaciones de edades diferentes.

La cardiopatía isquémica está presente en más del 80 % de los individuos que fallecen de forma súbita, en particular después de los 35-40 años. Antes de los 35-40 años es relativamente frecuente la asociación a miocardiopatía hipertrófica (sobre todo en jóvenes deportistas), <sup>17</sup> y miocarditis en general subclínica. Otras enfermedades asociadas en este grupo de edad, pero en un número pequeño de casos, son la preexcitación tipo Wolff-Parkinson-White (WPW), <sup>18</sup> la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, <sup>19</sup> el prolapso mitral y otras valvulopatías, y las anomalías congénitas de las coronarias.

Un grupo especial lo constituyen los pacientes que fallecen por muerte súbita en los que no se identifica una cardiopatía orgánica. En estos la arritmia final suele ser una fibrilación ventricular primaria. <sup>20</sup> Otro grupo reducido, pero importante, debido a la posibilidad de prevención con fármacos, es el de los pacientes con síndrome de QT largo. <sup>21</sup> Aquí, las arritmias malignas suelen ser Torsades de Pointes. Por último, los pacientes con síndrome de WPW suelen presentar una fibrilación auricular con respuesta ventricular muy rápida que conduce a la fibrilación ventricular.

Es conveniente comentar que las arritmias causales son diversas y pueden variar de acuerdo con la patología subyacente. De acuerdo al estudio de Bayés de Luna, <sup>22</sup> aproximadamente 80% de las muertes súbitas son producto de taquiarritmia, ya



sea taquicardia o fibrilación ventricular, y solamente 20% lo son de una bradiarritmia como ritmos idioventriculares, bloqueos aurículoventriculares ó asistolia. Ese estudio establece la importancia de tratar las taquiarritmias antes de que evolucionen hacia un ritmo “intratable” como la asistolia. Las mejores tasas de supervivencia se encuentran con las taquicardias ventriculares monomórficas (TVM), seguidas de la fibrilación ventricular (FV) y finalmente la asistolia. De estos hallazgos se deriva la importancia de la desfibrilación temprana.

En el ámbito de la Medicina Legal hispano parlante Gisbert Calabuig ubica al final de la lista de causas de muerte súbita correspondientes al Sistema Nervioso Central a “pacientes psiquiátricos, esquizofrénicos generalmente, sometidos a dosis terapéuticas o elevadas de fenotiacinas”; aunque reconoce “que en algunos casos la medicación había sido suspendida hacía tiempo”.<sup>23,15</sup> En la literatura anglosajona es también reconocida la asociación entre la mencionada enfermedad y el aumento en la morbilidad y mortalidad.<sup>24</sup> Ruschena y col. estimaron que el riesgo de muerte súbita es casi 5 veces (intervalo de confianza 95%) más alto que el de la población general debido a enfermedades cardiovasculares.<sup>25</sup> Levkovitz reportó una mayor prevalencia en jóvenes como resultado de asfixia, arritmias, colapso cardiovascular, convulsiones y causas pulmonares.<sup>26</sup> Por su parte Brown encontró que los pacientes esquizofrénicos presentan una tasa más elevada de muertes naturales y no naturales.<sup>27</sup> A pesar de haber reportado Jusic y Lader una posible asociación entre muerte súbita y antipsicóticos, admitieron que el rol de estos últimos en un individuo es aún desconocido.<sup>28</sup> En 1991, Mehtonen y col. examinaron 24.158 autopsias médico legales en Finlandia en un período de tres años, encontrando 49 muertes súbitas en adultos de aparente buena salud que estaban medicados con psicotrópicos.<sup>29</sup> El 90% de las mismas estaban asociadas a fenotiacinas de baja potencia.<sup>29</sup> De todas formas, es muy difícil ante eventos raros como la muerte súbita poder adjudicar a la droga la responsabilidad de la misma. Los pacientes esquizofrénicos por su estilo de vida sedentario, caracterizado por el aislamiento y altos niveles de tabaquismo reúnen factores de riesgo propios para muerte súbita, no habiéndose descartado que la enfermedad en sí misma cause alteraciones del balance del Sistema Nervioso Autónomo que

conduzcan a la muerte.<sup>30-32</sup> Se ha calculado que el riesgo de muerte súbita para individuos que reciben antipsicóticos es 2,39 veces mayor que para los que no los reciben.<sup>32</sup> En otros estudios se ha informado que en esquizofrénicos luego de una década de exposición a antipsicóticos se producen 4 muertes súbitas extra cada 1000 pacientes jóvenes o de mediana edad (11 en pacientes esquizofrénicos y 7 en poblaciones de control).<sup>32</sup> Esta incidencia mayor a favor de la enfermedad puede ser explicada como ya se mencionó por la medicación, la condición mórbida, el tabaquismo, el sedentarismo y el aislamiento.<sup>30-32</sup>

Por otra parte los pacientes psiquiátricos presentan, en ocasiones, síntomas derivados de patología orgánica que pueden ser erróneamente considerados como parte de su proceso psicopatológico. Es muy importante realizar un correcto diagnóstico diferencial entre alteraciones psicopatológicas y síntomas orgánicos lo que no siempre es fácil, bien porque las manifestaciones clínicas de ambos procesos son similares o porque el enfermo psiquiátrico tiene dificultades para expresar con claridad sus síntomas. Estos pueden ser secundarios a innumerables procesos de base orgánica siendo los trastornos cardiovasculares, por su alta prevalencia y mortalidad, los que mayor interés médico-forense plantean. En el caso de la esquizofrenia, la comorbilidad con patología somática es alta. Diferentes autores confirman un marcado incremento de la mortalidad en pacientes esquizofrénicos, tanto para muertes violentas como naturales.<sup>33-38</sup> Los doctores Touriño González y García Santiago han recogido datos de la literatura que establecen que afecta a 46-80% de los pacientes ingresados y entre 23-43% de los ambulatorios. Con frecuencia se ha pasado por alto su reconocimiento y su diagnóstico. Se ha sugerido que los pacientes con esquizofrenia pueden tener una mayor tolerancia al dolor que los sujetos sanos, aunque también sabemos que los neurolépticos pueden reducir la sensibilidad al dolor. Esta dificultad para sentir el dolor, junto con su pobreza de empatía y los síntomas negativos, pueden llevar a que pocos pacientes comuniquen sus problemas físicos, y a que pocos médicos los detecten, sobre todo si la asistencia sanitaria está descoordinada.<sup>39,40</sup> Existen múltiples estudios de mortalidad en pacientes psiquiátricos en general,<sup>41,42</sup> y en esquizofrénicos en particular,<sup>36,37</sup> reportados en la literatura mundial, sin embargo

prácticamente la totalidad de ellos son basados en los informes de los certificados médicos de defunción,<sup>43</sup> en los diagnósticos en el momento del alta hospitalaria y en los informes referidos por los psiquiatras y los médicos generales.<sup>33</sup> Es notorio destacar que en países altamente desarrollados como Francia no existen registros de casos psiquiátricos que permitan estudiar en detalles la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en este grupo de pacientes.<sup>33</sup> De manera general la literatura proporciona muy poca información acerca de la mortalidad por causas específicas basadas en los estudios de autopsias en pacientes psiquiátricos y en el caso de la muerte súbita cardíaca, su frecuencia y asociación con la enfermedad mental y el tratamiento con psicofármacos no ha sido claramente establecido, lo que nos motivó a la realización de este trabajo de tesis para optar por el Título de Master en Ciencias en Urgencias Médicas, con el propósito de dar respuesta al siguiente

<b>Problema de investigación</b>
----------------------------------

¿Qué papel juegan los factores dependientes de la enfermedad mental y el tratamiento con psicofármacos en la etiopatogenia de la muerte súbita cardíaca en pacientes psiquiátricos hospitalizados?
--

### **Hipótesis de Trabajo**

”En los pacientes psiquiátricos hospitalizados la enfermedad mental y el tratamiento con psicofármacos se asocian con un mayor riesgo de morir súbitamente.”

### **Objetivos de la investigación**

1. Determinar la frecuencia de la muerte súbita cardíaca en los pacientes del Hospital ” Psiquiátrico de la Habana” y sus posibles mecanismos etiopatogénicos.
2. Establecer en los pacientes psiquiátricos hospitalizados la relación entre la muerte súbita cardíaca y los factores de riesgo condicionados por la enfermedad mental y el tratamiento psicofarmacológico.

3. Determinar el peso estadístico de la muerte cardíaca súbita coronaria y no coronaria, estableciendo una correlación entre los hallazgos necrópsicos y los encontrados clínica y electrocardiográficamente.

## **CAPITULO I. MARCO TEORICO**

### **1.1 ACERCA DE LA MUERTE CARDIACA SUBITA**

#### **1.1.1 Definición de muerte súbita**

En el ámbito de la medicina legal la Muerte Súbita se define en función de la rapidez y de lo imprevisto de su presentación. Es por esta segunda característica que también se la denomina Muerte Inesperada. Sa y Concheiro<sup>44</sup> la definieron en 1980 como “aquella muerte imprevista, aparentemente de causa natural, pero de patología desconocida, habitualmente rápida, que puede ser, en todo caso, sospechosa de haber tenido eventualmente una causa violenta. La Organización Mundial para la Salud introduce en su definición un criterio cronológico claro y despeja dudas sobre su condición de “muerte natural” al proponerla como “aquella muerte no violenta e inesperada que ocurre dentro de un período de seis horas en un sujeto aparentemente sano o en un sujeto enfermo cuya condición es estable o está mejorando”.<sup>16</sup> Zypes define a la Muerte Súbita Cardíaca como “la muerte inesperada por causas cardíacas, que originan una alteración de la función del corazón que produce la pérdida súbita del flujo sanguíneo cerebral”, ocurriendo la muerte “en el transcurso de una hora del inicio de los síntomas agudos”.<sup>14</sup>

En la actualidad y puesto que la mayoría de las muertes súbitas (90%) son de origen cardíaco, el concepto más extendido de muerte súbita (sinónimo de muerte súbita cardíaca) es el establecido por los cardiólogos: aquella que ocurre naturalmente, inesperadamente, e instantáneamente o dentro de la primera hora del comienzo de los síntomas premonitorios. Al ocurrir sin testigos en un gran número de ellas, la Organización Mundial de la Salud permite incluir aquellas con sintomatología previa en las 24 horas anteriores al fallecimiento. En general, los patólogos cardiovasculares aceptan un periodo máximo de síntomas de 6 horas, y en el caso de no haber testigos, que el fallecido haya sido visto en condición estable en las últimas 24 horas.<sup>45-47</sup> Es necesario tener en cuenta que la MSC puede recuperarse mediante las maniobras de resucitación adecuada y, por tanto, puede ser recidivante.

#### **1.1.2 Epidemiología**

La muerte súbita cardíaca es un problema de salud pública, que en los Estados Unidos de Norteamérica supone alrededor de 300 mil muertes al año, <sup>48</sup> y en la Comunidad Económica Europea cerca de 400 mil. <sup>49</sup> Hasta hace algunos años se trataba de un problema de difícil solución, en vista de que se desconocían muchos de sus aspectos fisiopatológicos. Los avances en el estudio de las arritmias, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca han permitido establecer estrategias de prevención, estratificación de riesgo y finalmente, tratamiento, que dan una perspectiva más amplia, aunque sin resolver a satisfacción muchas de sus interrogantes, no obstante, en general se observa una disminución de esta frecuencia que se relaciona con la disminución de los factores de riesgo, la creación de Unidades Coronarias y el entrenamiento de equipos de reanimación. Los factores de riesgo relacionados con la MSC identifican generalmente el riesgo de desarrollar la cardiopatía estructural que subyace a la muerte súbita. Entre ellos destacan:

- Edad: se observan dos picos: desde el nacimiento hasta los 6 meses (Síndrome de la muerte súbita infantil) y de los 45 a los 75 años.
- Sexo: la MSC al igual que el resto de formas de presentación de la CI, es más frecuente en varones que en mujeres, con una relación de 3 a 1. En las mujeres se aprecia la existencia de un factor hormonal que ejercería una función protectora relacionado con la menarquia.
- Herencia: cuenta como factor predisponente. Por ejemplo el Síndrome de QT largo (cromosomopatía de 11, 7, 3).
- Raza: también se ha visto cierta relación con la raza: aumenta en raza negra, pero la diferencia disminuye con la edad.
- Calidad de las aguas: las aguas duras ejercerían un papel protector. Se ha relacionado también con la presentación de situaciones de hipomagnesemias y sensibilidad de la musculatura lisa vascular.
- Situaciones de estrés: liberación de catecolaminas, lipólisis, liberación de ácidos grasos que se unen al Mg; la disminución de magnesio conlleva a una inestabilidad eléctrica.
- Hipertensión: aumento claro del riesgo. (EM sistólica 4,2 ; diastólica 2,6)

- Dislipidemias: hipercolesterolemia (EM >250 mg/dl 3,7 veces mayor)
- Tabaquismo: mayor efecto nocivo en varones que en mujeres: adhesividad y agregabilidad plaquetarias que facilitan la trombosis coronaria aguda irritabilidad miocárdica, taquicardia, deficiente transporte de O<sub>2</sub> y aterogénesis. (EM 20 cigarrillos diarios el riesgo se triplica)
- Diabetes (EM >120 mg/dl aumenta el riesgo 3,7)
- Obesidad: se ha documentado una relación directa entre esta y el riesgo de MSC.
- Valor del hematocrito: mayor relación en el caso de las mujeres que en los varones, en relación con la viscosidad e hipercoagulabilidad.
- Ejercicio físico: no está claro contra el sedentarismo y otros hábitos desfavorables, pero también algunas situaciones se desencadenan a raíz del ejercicio.
- Factores psicosociales: hábitos tóxicos, costumbres y estrés.
- Alteraciones electrocardiográficas: alrededor de la onda T, anomalías en la conducción intraventricular. Ectopias ventriculares que suelen asociarse a otras patologías, pero pueden tener un valor predictivo en menores de 30 años.
- Disminución de la fracción de eyección (30-40%): valor muy predictivo (suele asociarse a otras patologías).
- Antecedentes de cardiopatía: en varones: hipertrofia ventricular izquierda y persistencia de alteraciones de la conducción. En mujeres: valor más predictivo se centra en el hematocrito.

Factores de riesgo debutantes: estos factores parecen influir de forma importante en el desarrollo de los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), sin embargo no existen evidencias suficientes para incluirlos como factores que modifiquen la conducta terapéutica en ellos.

- Lipoproteína (a)
- Homocisteína
- Factores pro-trombóticos
- Estado de resistencia a la insulina

- Factores pro-inflamatorios

- Aterosclerosis subclínica

### 1.1.3 Causas de muerte súbita cardíaca <sup>50</sup>

#### Patología de las arterias coronarias

- Ateromatosis coronaria.
- Origen anómalo. Estenosis congénita del ostium coronario.
- Arteria coronaria hipoplásica.
- Embolismo coronario.
- Disección coronaria.
- Arteritis.
- Lesión de arterias intramurales.
- Puentes coronarios.
- Vasoespasmo coronario.

#### Enfermedades miocárdicas

- Miocardiopatía hipertrófica.
- Hipertrofia idiopática del ventrículo izquierdo.
- Cardiopatía hipertensiva.
- Miocardiopatía dilatada.
- Miocardiopatía arritmogénica.
- Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, miocarditis, amiloidosis.

#### Enfermedades valvulares

- Estenosis aórtica.
- Prolapso mitral.
- Disfunción de válvula protésica.
- Endocarditis infecciosa.
- Tumores: Mixoma, Fibroelastoma.

#### Sistema de Conducción

- Nodo sinusal: enfermedad de vaso pequeño, hemorragia, fibrosis.
- Nodo AV: tumores, fibrosis, calcificación distrófica.
- Displasia de la arteria del nodo AV.
- Haz de His: discontinuidad anatómica congénita o adquirida.



- Síndromes de preexcitación (Wolff- Parkinson-White).

Muerte súbita en corazones estructuralmente normales

- Síndrome QT largo.
- Síndrome de Brugada.
- Fibrilación ventricular idiopática familiar.
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.
- Distrofia miotónica.
- Commotio cordis.

Al analizar todas las muertes súbitas de origen cardiogénico, se llega a la conclusión de que casi el 80 % de ellas aparece en el contexto de una cardiopatía coronaria conocida o no conocida (antecedentes clínicos, evidencia de SCA al ingreso del paciente si logra sobrevivir, o hallazgos anatomopatológicos). La mayoría de las veces la isquemia desencadena procesos de taquiarritmia ventricular que terminan en fibrilación ventricular, que es la responsable final de la MS.

El 15 –20 % restante ocurre como consecuencia de cardiopatía estructural conocida o no conocida, ya sea congénita o adquirida, como miocardiopatía dilatada, displasia arritmogénica de ventrículo derecho, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatías adquiridas de origen valvular, coronario ,e hipertensiva. En este grupo de pacientes, más heterogéneo con respecto a las edades, la arritmia ventricular sigue siendo causa predominante, pero aparecen también bradiarritmias como causa final de MS (bloqueos, asistolia).

En un porcentaje muy bajo de pacientes, que representa menos del 5 % de todos los casos de MS, no hay causa coronaria ni estructural (descartando fenómenos como miocarditis y TEP) que explique el fenómeno; la gran mayoría de ellos corresponderán a fenómenos eléctricos primarios y en este grupo se incluyen los síndromes de QT largo, Brugada, y WPW con conducción aberrante. Algunos de estos pacientes presentan una historia familiar positiva, que puede ser el único elemento que permita identificarlos como grupo de riesgo.

Sustrato y factores desencadenantes

La MSC se produce por la interacción de factores precipitantes transitorios sobre un sustrato anatómico o funcional (cardiopatía isquémica, miocardiopatías, valvulopatías, cardiopatías congénitas, alteraciones eléctricas primarias o tóxicos) dando lugar a través de diversos mecanismos arritmogénicos (reentrada, automatismo, actividad desencadenada, bloqueo o desacoplamiento celular) al episodio precipitante final que en la mayor parte de los casos es una arritmia ventricular maligna, y en una menor proporción asistolia o disociación electromecánica.

## **1.2 TRATAMIENTO DE LA MUERTE SUBITA CARDIACA**

La magnitud de este problema y el hecho de que en la mayor parte de los casos el episodio final sea una taquiarritmia ventricular maligna explican que buena parte de la investigación cardiovascular se haya dirigido hacia la prevención primaria y secundaria de enfermedades que originan arritmias ventriculares malignas y al tratamiento de ellas.

Clásicamente, los estudios de prevención de muerte súbita se han dividido en primarios y secundarios. Se considera prevención primaria impedir la aparición de arritmias potencialmente mortales, como taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) en pacientes de alto riesgo. Se denomina prevención secundaria a las estrategias para evitar las recidivas en los pacientes que ya han presentado al menos un episodio de arritmia grave (TV y/o FV).

### **1.2.1 Prevención primaria de la muerte súbita cardíaca**

La prevención primaria de la MSC se basa como cualquier estrategia preventiva en la identificación de sujetos en riesgo y en la aplicación de medidas preventivas. Constituye un problema muy complejo por varias razones: en primer lugar, por la diversidad de sustratos, factores desencadenantes y mecanismos que originan la muerte súbita; en segundo lugar, por el hecho de que la mayoría de las víctimas no tienen síntomas o signos que permitan su identificación como sujetos de alto riesgo antes del episodio, y por último, por la dificultad que supone llevar a cabo estudios que analizan el valor de medidas preventivas primarias como la abstención de fumar, la realización de ejercicio físico regular, la reducción del peso, el control de las cifras de presión arterial y de los valores lipídicos en

pacientes sin historia previa de cardiopatía. No obstante, dado que la mayor parte de los casos ocurren en individuos con cardiopatía isquémica, los estudios realizados sobre prevención han prestado una mayor atención a los pacientes con enfermedad arterial coronaria ya demostrada, sobre todo en supervivientes de infarto agudo de miocardio, y a pacientes con disfunción ventricular.

#### 1.2.1.1 Estratificación de riesgo en prevención primaria de muerte súbita

La estratificación de riesgo para la muerte súbita se ha convertido en una necesidad en muchos ámbitos que se ha ido haciendo cada vez más compleja.

Un elemento imprescindible para determinar el riesgo de MSC es conocer el sustrato de la probable arritmia responsable. Esto implica el estudio de las causas estructurales, celulares y bioquímicas para establecer un plan de acuerdo a los datos epidemiológicos conocidos. No todas las herramientas para estratificación tienen las mismas cualidades en todas las enfermedades. Por ejemplo, la variabilidad del RR es útil en pacientes con cardiopatía isquémica, pero aún queda por determinar su importancia y confiabilidad real en casos de cardiomiopatía dilatada. La combinación de elementos puede ser útil para establecer un riesgo lo más próximo posible al real. La medición más fiable hasta el momento y con sus limitaciones, es la fracción de expulsión ventricular (FEV). La correlación que existe entre el grado de disfunción ventricular y la supervivencia es bastante precisa, y se sabe que los pacientes con FEV < 35% tienen tasas de mortalidad que van de 9 a 18% anual de acuerdo a varias series. La prueba de esfuerzo (PE) es una herramienta que ha mostrado cierta utilidad. El ejercicio eleva las catecolaminas circulantes y con ello la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la demanda miocárdica de oxígeno y puede inducir isquemia. Esta última a su vez puede asociarse a la pérdida del potencial de reposo de membrana, heterogeneidad de los períodos refractarios, e incremento del automatismo. El potencial arritmogénico de estos cambios es elevado. La variabilidad del RR (de la frecuencia cardíaca) ha suscitado recientemente gran interés debido a que se trata de una herramienta no invasora que permite evaluar el estado del equilibrio simpático-parasimpático y su influencia en la modulación de la frecuencia cardíaca: la disminución del tono vagal se asocia con una disminución de la

variabilidad y aumento de la frecuencia cardíaca. El ECG de señal promediada tiene utilidad particular en los enfermos con cardiopatía isquémica. Esto se debe a que las áreas perinecróticas muestran retrasos en la conducción eléctrica ventricular que es posible detectar a través de electrocardiogramas con capacidad de amplificación, filtrado y promediado de las señales como postpotenciales tardíos o tempranos. La dispersión del QT sugiere heterogeneidad en la repolarización y con ello en los períodos refractarios. Se ha observado que a mayor dispersión, mayor riesgo de arritmias ventriculares. Sin embargo, aún la medición automatizada del intervalo representa problemas técnicos importantes derivados de la dificultad para delimitar el final de la onda T, con lo que solamente las alteraciones importantes del valor de dispersión, superiores a 100 ms, pueden ser de utilidad. La alternancia de la onda T (AOT) es un marcador efectivo del riesgo de muerte súbita cardíaca. Este parámetro se describe como la variación de morfología y voltaje de la onda T de latido a latido. El estudio electrofisiológico (EEF) tiene la desventaja de ser un procedimiento invasivo, que debe ser limitado a poblaciones consideradas de alto riesgo. La estimulación eléctrica cardíaca para inducir arritmias debe ser llevada a cabo de manera cuidadosa para intentar reproducir la arritmia clínica y no provocar arritmias ventriculares que el paciente no presenta en otras condiciones. Actualmente ha quedado demostrado que el uso de antiarrítmicos no mejora la supervivencia, por lo que la utilidad del EEF como guía de la efectividad del tratamiento farmacológico es limitada; además, las herramientas de medición no invasoras tienen una sensibilidad y especificidad similares. Posiblemente la principal utilidad del estudio electrofisiológico en este momento sea la de conocer las características de las arritmias ventriculares inducidas, que permita una programación eficiente de los dispositivos implantables de desfibrilación (Desfibrilador Automático Implantable: DAI).

De todos los procedimientos no invasivos de estratificación de riesgo en prevención primaria, la microalternancia de la onda T (MA-T),<sup>51</sup> es el que está ofreciendo resultados más interesantes. Recientemente se ha comprobado en registros de Holter que la inestabilidad de la repolarización aumenta en los minutos previos al desarrollo espontáneo de una arritmia ventricular sostenida.<sup>52</sup>

### 1.2.1.2 Terapias disponibles

El tratamiento del paro cardíaco es posiblemente uno de los aspectos más frustrantes en la electrofisiología actual. Pese al advenimiento del DAI, que ha supuesto un gran avance en la prevención de la MSC, aún quedan muchas preguntas por responder. Lo más relevante desde cualquier punto de vista es conseguir un adecuado nivel de prevención primaria para evitar las cardiopatías estructurales, como la isquémica, que son los principales responsables de la MSC. Aquí las campañas de salud cardiovascular tienen un papel primordial. El siguiente aspecto de gran importancia, es enseñar a la población general a administrar reanimación cardiopulmonar y a recurrir a desfibriladores automáticos externos que deben estar disponibles en todas las unidades de salud. La optimización de los servicios de emergencia es también un eslabón fundamental.<sup>53</sup>

Los fármacos antiarrítmicos, en particular los de clase I que se utilizaron profusamente en la década de los ochenta en un intento de prevenir la aparición de arritmias graves, han mostrado desde el estudio CAST que no tienen utilidad en pacientes con cardiopatía estructural. La amiodarona no aumenta la mortalidad pero tampoco la supervivencia. Las poblaciones seleccionadas, principalmente posinfarto parecen tener beneficios cuando se combina el antiarrítmico con un DAI, pero el éxito de la terapia recae fundamentalmente sobre el DAI. Por otro lado, todos los estudios realizados con bloqueadores beta han demostrado que disminuyen la mortalidad global de los pacientes con IM, y también la mortalidad súbita. Esta mejora es adicional al uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).<sup>54</sup> En la última guía de la AHA/ACC se recomienda iniciar con bloqueadores beta en todos los pacientes con IM y prescribirlos indefinidamente.<sup>55</sup> Actualmente se está intentando buscar un papel para los marcapasos y en particular para la resincronización biventricular, sin embargo este tipo de tratamiento, es de utilidad en pacientes muy específicos que deben ser seleccionados entre esas poblaciones de alto riesgo.

La sobreestimulación ventricular homogeniza los potenciales de acción ventriculares y teóricamente disminuye el número de extrasístoles ventriculares y con ello el riesgo de taquiarritmias ventriculares. La aplicación de esta terapia en

pacientes con cardiomiopatía dilatada, fracción de expulsión menor 35% y bloqueo de rama izquierda con QRS superior a 130 ms, mejora la fracción de expulsión, disminuye la insuficiencia valvular mitral, y consigue incluso cierta regresión de los diámetros ventriculares en estos pacientes. Si se agrega un intervalo AV corto que disminuya la presión telediastólica ventricular, incluso con marcapasos bicamerales, la mejoría sintomática puede ser importante. Sin embargo este es un recurso costoso y limitado a pacientes muy seleccionados, con un potencial de prevención para muerte súbita aún no establecido. La única estrategia que ha mostrado efectividad tanto en prevención primaria como secundaria es el DAI. Diseñado por M. Mirowski, fue implantado por primera vez en humanos en 1980 y durante 10 años constituyó la "última terapia" para los pacientes con fracaso terapéutico antiarrítmico. A partir de la publicación del estudio CAST, y con la mejoría en la técnica de DAI, aumentan las implantaciones y comienzan a conocerse los resultados de estudios reducidos, que comunican una mejoría en los pacientes tratados con DAI frente a antiarrítmicos.<sup>56,57</sup> Nuevamente se trata de poblaciones seleccionadas por un alto riesgo de taquiarritmias ventriculares, postinfarto en su mayoría, aunque hay series de pacientes con el Síndrome de Brugada u otras alteraciones en los que el dispositivo modifica de manera importante la sobrevivencia. Las técnicas de ablación por radiofrecuencia han avanzado en cuanto al mapeo de los sitios de origen de las taquicardias, sin embargo este tipo de tratamiento requiere de la valoración de varios aspectos. Tal vez el más importante es que la arritmia sostenida sea tolerada hemodinámicamente, porque no todos los centros cuentan con sistemas de mapeo que permitan rapidez y precisión. Otra limitante es que a veces las extrasístoles ventriculares que pueden mapearse no se originan exactamente en el mismo sitio que la taquicardia. Pese a la aparente carencia de utilidad de los fármacos, las combinaciones de estos con algún dispositivo o terapia de ablación pueden ser de utilidad. Aunque estudios como el MUSTT han mostrado que los beneficios en la supervivencia dependen esencialmente de los desfibriladores, la recurrencia de episodios arrítmicos es menor y de menor intensidad cuando se

usa amiodarona, con lo que se pueden evitar “tormentas eléctricas”, es decir, arritmias incesantes que llevan a descargas repetidas del DAI.<sup>58</sup>

### 1.2.2 Prevención secundaria de la muerte súbita

Los pacientes que ya han presentado un episodio de MSC constituyen un grupo de muy alto riesgo, salvo que aquél estuviera relacionado con factores corregibles como fármacos, alteraciones electrolíticas o cardiopatías susceptibles de corrección quirúrgica. El tratamiento del paciente que ha presentado un episodio de MSC se basa en la evaluación de la causa, el estudio de la presencia y tipo de cardiopatía estructural subyacente, la estratificación del riesgo de recurrencia y la adopción de una estrategia terapéutica acompañada, en caso necesario, de la valoración de la eficacia de la misma. La identificación de un régimen farmacológico que suprima las arritmias ventriculares previamente inducibles es muy variable según las series y oscila entre 20 y 80% de los pacientes que sobreviven a un episodio de parada cardíaca.

En pacientes con FEVI superior a 35-40% y TVMS inducidas mediante estimulación programada, la supresión mediante fármacos o cirugía implica un buen pronóstico. Sin embargo, en pacientes con disfunción severa del ventrículo izquierdo, el pronóstico es malo aunque se suprima la inducibilidad. En el momento actual es desconoce la implicación pronóstica que puede tener la supresión mediante la ablación con radiofrecuencia de las taquicardias inducidas. Las principales opciones terapéuticas disponibles dependen de la existencia o no de cardiopatía estructural, aunque en ambos casos el DAI desempeña un papel predominante.<sup>59</sup>

Por último, una desfibrilación precoz dentro de una eficaz aplicación de la cadena de supervivencia que incluya un rápido reconocimiento de la víctima, una llegada inmediata de personal entrenado que aplique de forma precoz las maniobras de resucitación cardiopulmonar y la posibilidad de llevar a cabo un soporte vital avanzado con prontitud asegurarían una mayor supervivencia de las víctimas de muerte súbita cardíaca.

### 1.3 ESTUDIOS INTERNACIONALES

A partir de la década de los 50 del pasado siglo se iniciaron numerosos estudios epidemiológicos sobre enfermedad cardiovascular, cuyos hallazgos han permitido conocer tanto su distribución, como comprender mejor su etiología. En 1948 comenzó el estudio Framingham, donde se pesquisaron los factores de riesgo de las enfermedades cardíacas. Esta investigación revolucionó la prevención y el tratamiento de las enfermedades del corazón, colocando a disposición de la medicina una gran cantidad de información útil. En población adulta de mediana edad destacan además entre otros el «Pooling Project» y el Estudio de los Siete Países y en ancianos el Honolulu Heart Project y el Cardiovascular Health Study. En fecha mas reciente se comienzan a publicar trabajos con el objetivo de estudiar la incidencia de la MSC en los diferentes grupos poblacionales, los mecanismos por los que diversos sustratos, y factores disparadores o transitorios interaccionan y originan arritmias ventriculares malignas, así como las medidas de prevención primaria y secundaria en la muerte súbita cardíaca, haciendo énfasis en las modalidades diagnósticas para la estratificación del riesgo y el papel de algunas opciones terapéuticas actualmente disponibles.

Estimaciones recientes refieren en torno a 300.000 muertes repentinas cardíacas anuales en los EE.UU. (tasa de mortalidad en torno a 200 por 100.000 habitantes/año) y 150.000 en el oeste de Europa. En España, los datos de un estudio epidemiológico realizado en la ciudad de Valencia evidenciaron una tasa de mortalidad de 38,9 por 100.000 habitantes/año y en Dinamarca constituyó 22% del total de muertes en el año 1984.<sup>6</sup> En la República Mexicana solo se cuenta con información indirecta sobre la incidencia de muerte súbita, calculándose unas 33 mil muertes súbitas anuales.<sup>65</sup>

En Argentina se publicó en el 2006 un subanálisis del estudio PRISMA<sup>61</sup> acerca de la incidencia y variables asociadas con la muerte súbita en la población general. Sobre un total de 642.021 personas se registraron 1.274 muertes. La edad media fue de  $72,5 \pm 17,6$  años y 52,9% eran hombres. Ochenta y un pacientes (6,3%) fallecieron súbitamente, lo cual representa una incidencia en el período estudiado (2 meses) de 0,126/1.000 personas. En el análisis multivariado,



las variables independientes que se asociaron con muerte súbita fueron la edad mayor de 70 años (OR 1,7, IC 95% 1,04-2,77), la dislipidemia (OR 1,8, IC 95% 1,07-3,06), el infarto previo (OR 1,85, IC 95% 1,01-3,55) y recibir medicación cardiovascular (OR 1,98, IC 95% 1,20-3,26). El 49% de los pacientes fallecidos por muerte súbita no tenían antecedentes cardiovasculares y la mayoría de estas muertes fueron extrahospitalarias.

Los datos epidemiológicos sobre la incidencia de MSC en las diferentes poblaciones tienen varias limitaciones que hay que tener en cuenta al interpretar los resultados. Por otro lado, los estudios realizados incluyen intervalos de edad variables, lo que dificulta las comparaciones internacionales.

Dentro de las investigaciones dirigidas a determinar los factores de riesgo para la muerte súbita cardíaca destaca el ya mencionado estudio de Framingham basado en el seguimiento de 5.209 personas de 35-70 años durante 28 años,<sup>62</sup> donde se combinó la presencia de varios factores de riesgo (edad, consumo de tabaco, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, anomalías en el electrocardiograma, capacidad vital, peso relativo y colesterol) para construir un modelo multivariante predictivo de muerte súbita. Según resultados de este estudio, los factores de riesgo más fuertemente asociados con MSC a corto plazo (2 años) son las alteraciones en el electrocardiograma (hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción ventricular) tanto en varones como en mujeres. Por otra parte, los factores de riesgo asociados con una mayor tasa de MSC a largo plazo (28 años) fueron la presencia de CI o insuficiencia cardíaca en los varones y las alteraciones del electrocardiograma anteriormente descritas en las mujeres.

Los avances en la terapia del IAM con la introducción de la trombolisis, la angioplastia primaria y el tratamiento con IECA y betabloqueantes han provocado una reducción en la incidencia de muerte súbita (MS) y taquicardias ventriculares (TV) en la evolución posterior. Sin embargo, la MS sigue constituyendo un grave problema. Los intentos de disminuir la incidencia de muerte súbita en las sociedades occidentales ocupan a numerosos equipos científicos y justifican una abundante literatura médica. En la última década del siglo pasado se publicaron

varios trabajos de forma sucesiva, y cada uno de ellos generaba conclusiones que modificaba la forma de tratar a los pacientes considerados de riesgo.

#### Estudios en prevención y tratamiento de MSC

Numerosos estudios se han realizado con el objetivo de evaluar la eficacia de los recursos terapéuticos disponibles para la prevención primaria y secundaria de la M S C. Con ese propósito han sido valorados los beneficios de la administración a largo plazo de fármacos betabloqueantes en pacientes que han sufrido un IAM, también en varios estudios. Un meta-análisis de 25 ensayos aleatorizados, con más de 23.000 pacientes incluidos, <sup>63</sup> encontró una reducción de 22% en la mortalidad cardíaca global, de 32% en el riesgo de MS y de 27% en la incidencia de reinfarto no fatal. El estudio Beta-Blocker Pooling Project (BBPP), <sup>64</sup> analizó los resultados de nueve ensayos aleatorizados, con un total de 13.679 pacientes. La mortalidad global se redujo en 24% ( $p < 0,0001$ ) en los enfermos tratados con betabloqueantes.

En el estudio MADIT <sup>65</sup> se comparó la utilización del DAI frente a los fármacos antiarrítmicos (fundamentalmente amiodarona) en pacientes con FEVI  $< 35\%$  y en el estudio MUSTT <sup>66</sup> se comparó en pacientes con FEVI  $< 40\%$  la terapia guiada por el estudio electrofisiológico (fármacos antiarrítmicos y, si éstos fallaban, implantación de DAI) frente a terapia no guiada. El MADIT fue detenido de forma prematura cuando en el análisis intermedio de los primeros 196 pacientes se encontró una reducción de la mortalidad de 54% ( $p = 0,009$ ) para el grupo de los pacientes con DAI. A los 4 años de seguimiento, la supervivencia media del grupo portador de DAI fue de 3,7 años, frente a 2,8 años del grupo tratado con antiarrítmicos.

El estudio MUSTT, que no había sido diseñado para evaluar el éxito del DAI, confirmó poco después los hallazgos del estudio MADIT. Este fue publicado en el año 1999, y en el participaron 85 centros de Estados Unidos y Canadá. Incluyó 2202 pacientes entre noviembre 1990 hasta octubre 1996, a los que se le realizó un estudio electrofisiológico. Del total 767 pacientes tuvieron TV inducible; 704 pacientes fueron randomizados: 351 a terapia guiada por EEF y 353 a no recibir terapia antiarrítmica. La fracción de eyección media fue de 30%. A los pacientes

no respondedores a drogas se les implantó un CDI. El estudio evidenció una disminución de la muerte arrítmica/ MSC con la terapia guiada por estudio electrofisiológico, lo que constituía su hipótesis primaria pero se debía claramente al efecto provocado en los pacientes que recibieron un DAI.

En el año 2002 se publica el MADIT II.<sup>67</sup> Este estudio se inició en julio de 1997, e incorporó 1232 pacientes de 76 centros (71 en Estados Unidos, 5 en Europa). En el se planteó directamente la utilidad del DAI en pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio (IAM) y presentaban FEVI  $\leq$  30%. La inclusión en el estudio debía ocurrir al menos 30 días después del IAM ó 3 meses después de una cirugía de revascularización coronaria. Al igual que el anterior estudio MADIT, el estudio fue detenido de forma prematura en noviembre del 2001 cuando se había completado un seguimiento medio de 20 meses debido a que el grupo de portadores de DAI presentaba una mortalidad significativamente menor (14,2 frente a 19,8% en el grupo de tratamiento convencional; RR = 0,65; IC del 95%, 0,51-0,93). El beneficio se obtuvo a expensas totalmente de la reducción de MSC (3,8 frente a 10%) y se comprobó en todos los subgrupos analizados.

Por último, el estudio SCD-HeFT, recientemente publicado,<sup>68</sup> con 2521 pacientes, todos los en clase funcional II o III de la NYHA y FEVI  $\leq$  35%, confirma el beneficio del DAI en pacientes con cardiopatía isquémica, como sugería el estudio MADIT II, y apoya los hallazgos de un estudio más pequeño (DEFINITE)<sup>69</sup> en pacientes con cardiopatía no secundaria a isquemia miocárdica.

En resumen, tras el estudio MADIT, está indicado DAI profiláctico en pacientes con IAM previo, FEVI < 35%, TVNS y TVMS inducible, no suprimible con procainamida. Dicho estudio confirma que se puede identificar a una población de pacientes de alto riesgo arrítmico tras un IAM mediante un EEF realizado a pacientes seleccionados por medio de pruebas no invasivas. Los resultados de otros estudios que utilizan un planteamiento similar (pruebas no invasivas seguidas de EEF), actualmente pendientes de finalización, ayudarán a identificar, de forma más precisa, a pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un DAI profiláctico.<sup>70</sup>

## 1.4 ESTUDIOS NACIONALES

En Cuba se han publicado muy pocos trabajos sobre la muerte súbita cardíaca, casi todos desde la perspectiva del Paro Cardiorespiratorio (PCR) y la Reanimación Cardiopulmonar Cerebral (RCPC). En el año 2000 Falcón Vilaú y colaboradores <sup>71</sup> dieron a conocer un trabajo acerca de la relación entre aterosclerosis y muerte súbita al analizar un total de 237 necropsias de pacientes fallecidos por esta causa según los criterios de la Organización Mundial de la Salud en el Hospital Universitario "Dr. Carlos J. Finlay". De ellos; 73 (30,8 %), 44 del sexo masculino y 29 del femenino, mayores de 15 años, padecían de hipertensión arterial. Se utilizaron como control 113 fallecidos (68 del sexo masculino y 45 del femenino) que murieron de causas no cardiovasculares y sin factores de riesgo aterogénico, y mostraron muy bajo nivel de aterosclerosis. De los fallecidos con hipertensión arterial, 97 % murió antes de llegar al hospital, de los cuales 93,15 % presentó cardiomegalia con un peso promedio de los corazones mayor que 400 g. Las placas fibrosas y las graves fueron las más frecuentemente encontradas en este grupo.

Luejes García y colaboradores <sup>72</sup> en el año 2002 presentaron un estudio sobre la eficacia de la reanimación cardiopulmonar en el Centro de Urgencias Médicas del Hospital Carlos J. Finlay del Municipio Marianao, en el período comprendido de enero a diciembre del 2001 basado en el estudio de 85 pacientes con el diagnóstico de Paro Cardiorespiratorio que ingresaron en las salas del Centro de Urgencias en este período. Concluyeron que los pacientes afectados, reanimados en el Centro de Urgencias se encontraban en edades comprendidas entre 60 y 69 años y todos eran del sexo masculino. Los antecedentes patológicos personales mas frecuentes fueron la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Predominó el paro en asistolia en hipóxicos y en fibrilación ventricular, en pacientes con IMA.

Un estudio realizado por Rubiera Jiménez R et al. <sup>73</sup> tuvo como objetivo evaluar cualitativamente la resucitación cardiopulmonar cerebral (RCPC) en áreas del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", por un período de dos años: enero del 2001 hasta diciembre del 2002. Se estudiaron 110 eventos ocurridos en 95

pacientes. Las causas más frecuentes de PCR fueron el infarto cardíaco, la hipoxia y los trastornos del medio interno. La supervivencia al egreso hospitalario fue de 20%. Se demostró que el tiempo para el primer contrachoque, el de control de la vía aérea y el tiempo total de resucitación, además del ritmo inicial de la PCR, influyeron en la calidad de la capacidad global y cerebral post parada.

Cirión Martínez <sup>74</sup> publicó en el 2005 un estudio con el objetivo de determinar en el Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" durante los años 2002-2004, aquellos fallecidos que se correspondieron con los requerimientos establecidos para ser considerados como una muerte súbita cardíaca de origen coronario, según la revisión de las historias clínicas y los protocolos de necropsia. Se concluyó que la mayor frecuencia correspondió al sexo masculino, entre 60 y 69 años, detectándose el hábito de fumar y la hipertensión arterial en menos del 40%. La coronarioesclerosis moderada y severa como única alteración demostrable se presentó en 50,32% y asociada al infarto agudo del miocardio en 49,7%; en el 7,7% de los casos se produjo ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo con hemopericardio.

Ese mismo año Castro Hevia J A, <sup>75</sup> publicó un estudio sobre 23 pacientes portadores del Síndrome de Brugada diagnosticados y seguidos durante un periodo de siete años, en el Departamento de Arritmología y Estimulación Cardíaca del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. De ellos, 20 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 29-61 años (valor medio 40), 10 sintomáticos, que fueron atendidos en urgencias por presentar paro cardíaco, síncope o episodios presíncopales. Se implantó un DAI a 12 de los pacientes y en un seguimiento entre 7-84 meses, cuatro de ellos presentaron recidiva (TVP y FV) .Concluyeron que se trata de una entidad asociada a una elevada mortalidad, que debuta como una emergencia médica, con un paro cardíaco provocado por arritmias ventriculares malignas sostenidas, o no sostenidas y que debe descartarse ante cualquier hombre, de mediana edad, sin cardiopatía conocida, que haya presentado una parada cardíaca o un síncope. En estos casos se recomienda un minucioso análisis de los electrocardiogramas basales y de ser

necesario realizar pruebas farmacológicas para detectar los casos intermitentes u ocultos.

## **1.5 MUERTE SUBITA CARDIACA EN PACIENTES PSIQUIATRICOS**

### Factores Psicosociales y enfermedad cardíaca

Las especulaciones entre la relación de factores psicosociales y enfermedad coronaria, son tan antiguas como la medicina misma. En 1628, William Harvey, describió por primera vez el sistema circulatorio y observó como las emociones afectaban el corazón. En 1897, William Osler, frecuentemente llamado el Padre de la Medicina Interna, describió al paciente típico con enfermedad cardíaca "como una persona competitiva y ambiciosa, indicadores de cuya máquina está siempre acelerada de antemano".

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en todo el mundo. A su vez, las enfermedades neuro-psiquiátricas constituyen un foco de interés creciente entre los programadores de salud. Ambas patologías provocan daños sistémicos difusos y son causa de muerte prematura. Estas interurrencias suman un riesgo oculto al pronóstico de ambas condiciones.<sup>76</sup>

A lo largo del tiempo, las disciplinas del área de la salud mental han hecho hincapié en la importancia de reconocer y de tratar de manera adecuada los problemas psicológicos de los pacientes con enfermedad médica; sin embargo, también hay lugar para una mayor preocupación por atender los problemas médicos de los pacientes psiquiátricos, una población vulnerable por factores como el estilo de vida sedentario, el estrés, el uso de crónico de medicamentos y el abuso de alcohol y sustancias.<sup>77</sup>

Es importante destacar que se ha observado que los pacientes con esquizofrenia tienen una esperanza de vida 20% menor que el conjunto de la población, y una gran vulnerabilidad a otras enfermedades, como diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras. Además de la asociación encontrada con diferentes enfermedades generales, estos pacientes suelen recibir tratamientos prolongados con ciertos psicofármacos que pueden estar asociados con aumento de peso, dislipidemias,

mayor riesgo de diabetes, formación de cataratas, trastornos del movimiento y disfunción sexual.

**Aumento de peso y obesidad:** Los pacientes con esquizofrenia son más propensos al sobrepeso. Se calcula que la obesidad afecta a 42% de los pacientes con esquizofrenia, mientras que en la población general solo a 27%.<sup>78</sup> Estos hallazgos, sin embargo, deben ser evaluados con mayor cuidado, por cuanto algunos antipsicóticos se han asociado con un aumento de peso. En ese sentido los antipsicóticos de primera generación, como haloperidol, se han relacionado con una menor incidencia de aumento de peso con respecto a los de segunda generación. Por otra parte, el grado de asociación de los distintos antipsicóticos atípicos con la obesidad no son siempre iguales: de hecho, por ejemplo, la clozapina y la olanzapina tienen el mayor potencial en la ganancia de peso de los pacientes, lo que disminuye con el uso de la risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.<sup>79</sup> La obesidad tiene efectos importantes en la esperanza de vida, al ser relacionada con enfermedades como hipertensión, enfermedad coronaria, artrosis, diabetes mellitus tipo 2 e infarto.

**Diabetes:** El paciente esquizofrénico presenta entre dos a cuatro veces mayor riesgo de desarrollar diabetes que la población general y la prevalencia de diabetes tipo 2 se encuentra entre 15% y 18% en la población con esquizofrenia,<sup>80</sup> lo que puede también estar asociado con su propensión al sobrepeso, y con el empleo de antipsicóticos atípicos, en especial la clozapina y la olanzapina. Esta relación se puede explicar en el hecho de que estos medicamentos inducen resistencia a la insulina.<sup>81</sup>

**Hiperlipidemia:** se ha observado una relación entre esquizofrenia y enfermedad metabólica, la cual se asocia con diabetes y enfermedad coronaria, consistente en obesidad abdominal, glicemia en ayunas elevada, TG elevados, bajo HDL e hipertensión.<sup>82</sup> La clozapina eleva las concentraciones de TG, pero no el colesterol total; la olanzapina incrementa ambos, mientras que no se reportan cambios por el uso de risperidona.

**Prolongación del QT:** El intervalo QT en ECG es un parámetro que ha suscitado un enorme interés en razón de la gran cantidad de drogas o enfermedades que

pueden afectarlo y de la conocida asociación entre su alargamiento y el riesgo potencial de desarrollo de arritmias malignas. Este además se ve afectado por el balance hidroelectrolítico y por la frecuencia cardíaca.

El alargamiento del QTc indica prolongación del potencial de acción, lo cual predispone al tejido excitable, en especial células medias del miocardio y de Purkinje, a una posdespolarización temprana. Los factores de riesgo para prolongación del QTc son: drogas con efecto antiarrítmico tipo III (bloqueo de canales de K<sup>+</sup> responsables de la corriente rectificadora tardía), uso concomitante de inhibidores de biotransformación de dichas drogas, hipokalemia, hipomagnesemia, bradicardia, ICC, hipertrofia, isquemia y arritmias cardíacas, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sexo femenino y tercera edad.

Aunque existe una incidencia inexplicable de muerte súbita en esquizofrenia no atribuida a factores farmacológicos, algunos de los antipsicóticos típicos (neurolépticos) y ahora de los antipsicóticos atípicos han sido asociados a diversas alteraciones de la función cardiovascular, señalándose entre las más comunes los trastornos de la conducción intraventricular (bloqueos de rama), y de la repolarización ventricular (prolongación del QT), así como disfunción ventricular izquierda, anormalidades del nodo sinusal, miocarditis, e hipotensión postural. De éstas, la prolongación del intervalo QT, con el riesgo de progresión a una taquiarritmia ventricular potencialmente fatal (Torsades de Pointes), es de particular importancia por su aparición impredecible y su difícil manejo.<sup>83,84</sup>

Otro factor, dependiente de la enfermedad mental que se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular es la depresión. En la actualidad existe suficiente evidencia médica que considera a la depresión como un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria y el infarto de miocardio. Numerosos estudios han planteado la hipótesis de posibles nexos fisiopatológicos entre la depresión y la enfermedad vascular. La disfunción del eje Hipotálamo Hipófiso Suprarrenal, junto a una reactividad plaquetaria alterada incidirían en forma directa sobre la cubierta de los vasos, punto inicial del proceso de arteriosclerosis responsable de los eventos clínicos y su recurrencia.



Otro elemento significativo a criterio del autor, es la poca frecuencia con que la gravedad de un cuadro se relaciona con la sintomatología clínica en estos pacientes, en los cuales es común apreciar, que afecciones severas, y que implican peligro vital inmediato, se manifiestan con una pobre expresión sintomática, lo que dificulta la realización de un diagnóstico certero, y por tanto de un tratamiento precoz, que permita garantizar una mayor probabilidad de supervivencia para el paciente. Si a esto le sumamos la escasez de datos obtenidos a partir del interrogatorio (aspecto vital en la evaluación clínica, al aportar entre 60-70% del diagnóstico) se puede comprender que con frecuencia se omitan comorbilidades y se cometan errores con las lógicas repercusiones en detrimento de la salud, y en ocasiones de la vida del paciente.

#### Estudios internacionales

En los últimos años cada vez hay más investigaciones que relacionan la mala salud mental con un peor estado físico de los pacientes, sobre todo cardiovascular. De hecho, los investigadores señalan que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es más alta en los pacientes con esquizofrenia que en la población general. Los expertos apuntan dos razones para explicar esta situación. “Por un lado, existen factores de riesgo que están asociados a la propia enfermedad y que podrían tener un origen genético común. Por otra parte, estas personas llevan un tipo de vida más sedentario, hacen muy poco ejercicio y tienen una alimentación menos adecuada”,

Dos de cada tres personas con esquizofrenia presentan hipercolesterolemia y alrededor de una cuarta parte son obesos, según se desprende de los resultados del estudio español RICAVA, que se ha presentado en el último congreso anual de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). Este trabajo muestra que un 27% de los esquizofrénicos tienen niveles altos de triglicéridos y un 17% sufre hipertensión arterial. La presencia de estos factores de riesgo cardiovascular, además de afectar a la calidad de vida de los enfermos, provoca que casi un 20% de los pacientes presenten síndrome metabólico (la combinación de dos o más factores de riesgo cardiovascular).

Se han publicado además, numerosos artículos acerca de la prolongación del QTc inducido por drogas no cardiológicas, en especial los antipsicóticos, y su relación con la Torsade de Pointes, factores condicionantes y muerte súbita. De hecho el tradicional Goodman and Gilman "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 9ª Edición, en su capítulo 18, escrito por Ross Baldessarini, explica "la clorpromacina y otras fenotiacinas de baja potencia pueden tener una acción inotrópica negativa y un efecto antiarrítmico del tipo de la quinidina sobre el corazón. Los cambios ECG incluyen prolongación de los intervalos QT y PR, embotamientos de las ondas T y depresión del segmento ST. En particular la tioridazina produce una alta incidencia de cambios en las ondas QT y T, e incluso en muy contados casos produce arritmias ventriculares y muerte repentina."<sup>85</sup>

#### Medición del QTc y riesgo asociado a QTc prolongado

Para su determinación debe utilizarse un registro multicanal que utilice un papel de velocidad de 50 mm/ segundos. Clásicamente se ha dicho que su medición incluye desde el comienzo de la deflexión Q del complejo QRS hasta el final de la onda T. Sin embargo el problema se ha planteado en torno a la verdadera finalización de la onda T, puesto que muchas veces es seguida por una discreta onda U. Esto se ha subsanado valorándolo en la derivación II donde los vectores de repolarización confluyen en una sola onda (asimilable a una onda T prominente). Entonces se medirá desde la onda Q hasta la porción terminal de la onda T cuando retorna a la línea de base, junto al intervalo RR por un mínimo de 3 latidos consecutivos, y se promedian el QT y los intervalos RR. Bajo circunstancias fisiológicas el intervalo QT se acorta a medida que la frecuencia cardíaca aumenta, razón por la cual debe medirse el QT corregido contra la frecuencia, que se denomina QTc. La fórmula más aceptada es la propuesta por Bazett en 1918 que consiste en una fórmula de regresión, elaborada sobre la base del análisis de 20 hombres y 19 mujeres donde se establece como normalidad 0.37 segundos para hombres y 0,40 segundos para mujeres. Este cálculo se expresa mediante la siguiente fórmula:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ; si bien se han descrito otros valores de referencia: 0,40 y 0,42; 0,46 y 0,47 para hombres y mujeres respectivamente, por simplicidad se suele aceptar como límite estándar una medida de 0,44 segundos cuando el ritmo es sinusal. Pero cuando el

ritmo presenta intervalos RR variados, se le mide luego del último más breve verificándose que en esos casos es más fiable establecer el valor en 0,46 segundos. Se ha establecido que variaciones del QTc de 75 milisegundos (los nuevos ensayos clínicos ponen dicho valor en 60 milisegundos) o aumentos por encima de 500 milisegundos le confieren características claramente anormales. Este intervalo está sujeto a las variaciones del tono simpático/ parasimpático, de modo que durante el sueño el alargamiento es mayor, aunque otros autores le describen una duración máxima al despertar.

En el Registro internacional del Síndrome del QT prolongado, donde se efectuó el seguimiento prospectivo de 1.496 enrolados, se comprobó que aquellos que tienen un QTc de 0,60 segundos (600 milisegundos) casi triplican el riesgo de padecer un evento cardíaco.<sup>91</sup> Estos resultados pueden extrapolarse al QTc inducido por drogas. En este mismo estudio se analizó la presencia de ondas T alternantes, las cuales son indicadoras de arritmias malignas, y se comprobó que la posibilidad de presentarlas guarda relación con la prolongación del intervalo QTc, donde aquellos que presentaban uno mayor de 0,60 segundos desarrollaban ondas T alternantes más frecuentes, síncope más graves y paros cardíacos.<sup>91</sup> Por lo tanto el riesgo de arritmias malignas ventriculares guarda relación exponencial con la duración del QTc.<sup>86</sup> En pacientes con infarto de miocardio la prolongación del QTc es un indicador pronóstico de hiperactividad simpática y de mal pronóstico en la evolución, Además se asocia con una disminución del umbral de fibrilación ventricular luego de oclusión coronaria. En un estudio epidemiológico de seguimiento durante 28 años de 3091 sujetos aparentemente sanos se demostró que prolongaciones moderadas (0,44 segundos) y severas (más de 0,44 segundos) constituyen predictores de muerte súbita arrítmica en hombres y mujeres.<sup>87</sup> Este grupo de investigadores concluye que el QTc contribuye en forma independiente al riesgo cardiovascular por un desbalance autonómico.<sup>87</sup> En esta misma dirección apunta el estudio prospectivo de Algra, de 6693 pacientes seguidos con ECG de 24 horas en los que registraron 245 casos de muerte súbita, y demostró que aquellos que presentan una frecuencia cardíaca mínima mayor de 65 latidos por minuto tienen riesgo doble de padecer muerte súbita con respecto a

los que presentan una frecuencia menor.<sup>88</sup> Este trabajo concluye que la baja actividad parasimpática incrementa el riesgo de muerte súbita en forma independiente con respecto a otros factores de riesgo.<sup>88</sup>

#### QTc largo, Torsión de Puntas, muerte súbita y Antipsicóticos Típicos

En 1963 se publicó el primer reporte de muerte súbita asociado a tioridazina (previo a la descripción de la Torsión de Puntas) que consistió en la comunicación de dos casos fatales en dosis de 1500 mg y 3600 mg/día respectivamente, más 26 casos de pacientes con cambios en la onda T (aún en dosis de 200 mg).<sup>89</sup> En los dos óbitos el ECG final demostró bloqueo con taquicardia ventricular. En dicho trabajo también se reportaron arritmias producidas por clorpromacina (taquicardia supraventricular) y bloqueos de rama, ondas T y U con ATC (nortriptilina y amitriptilina).<sup>90</sup> El haloperidol, neuroléptico del grupo químico de las butirofenonas, de alta potencia, es una droga que desde 1958 se utiliza no solo en el ámbito de la psiquiatría sino también en el de la terapia intensiva, y numerosos reportes señalan su asociación con prolongación de QTc, Torsión de Puntas y muerte súbita en dosis terapéuticas, sobredosis, vías de administración oral e intravenosa en pacientes psiquiátricos.<sup>91-93</sup> Otros neurolépticos que fueron también involucrados en la prolongación del QTc, Torsade de Pointes y muerte súbita son la clorpromacina, trifluoperazina, droperidol, proclorperazina, flufenacina y pimozida (40 reportes de eventos cardíacos serios, 16 de los cuales fueron fatales entre 1971-1995).

La asociación entre Torsade de Pointes y los antipsicóticos quedó demostrada por los resultados de los estudios Cardiac Arrhythmia Supresión Trial (CAST I, 1989), y (CAST II, 1991). Desde entonces ha quedado claro que estos fármacos son peligrosos en casos de bloqueos de conducción, patología isquémica y sobredosis. En relación con esta última entre los años 1970 y 1980 se informaron más de mil muertes anuales.<sup>94</sup> Además amitriptilina, desipramina, imipramina, clomipramina y doxepina fueron todas asociadas a prolongación de QTc; reportándose incluso muerte súbita con la imipramina, desipramina y la clomipramina.<sup>94, 95, 90</sup>

QTc largo, Torsión de Puntas, muerte súbita y Antipsicóticos Atípicos

En 1996 The Lancet publicó un breve reporte donde informaba que la FDA había presentado evidencia sobre la capacidad del sertindole de prolongar el QTc y conducir a Torsades de Pointes y muerte súbita.<sup>96</sup> Hacia junio de dicho año, se habían registrado 27 muertes, de las cuales 16 se correlacionaban con eventos cardíacos sobre un total de 2.194 pacientes que habían participado de los estudios multicéntricos.<sup>96</sup> En 1998, luego de que la droga hubiera sido aprobada en Europa, el Comité sobre Seguridad de Medicamentos del Reino Unido, basándose en la evidencia de 36 muertes sin causa aparente y 13 arritmias severas pero no fatales suspendió la venta de dicha droga.<sup>96</sup> A dosis terapéuticas el mencionado fármaco prolongaba el intervalo QTc en un promedio de 22 milisegundos, con una incidencia de intervalos QTc por encima de 500 milisegundos del 7.8%.<sup>34</sup>

Un estudio que utilizó los criterios actuales de cardioseguridad comparó la capacidad para prolongar el QTc de: ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, tioridazina y haloperidol, y demostró que la primera prolongó el intervalo 14 milisegundos más que todas excepto que la tioridazina.<sup>34</sup> Esta última, en cambio fue la que más prolongó el QTc, y contrario a la evidencia previa risperidona lo hizo en mayor medida que el haloperidol.<sup>34</sup> No se ha reportado hasta el momento actual prolongación del QTc en relación con el empleo de olanzapina y quetiapina.<sup>34,97</sup> Con respecto a la clozapina es importante destacar que la cardiotoxicidad esta relacionada con miocarditis.<sup>98</sup>

Si bien es cierto que se han publicado numerosos trabajos sobre los efectos adversos de los neurolepticos, estos no resultan de utilidad para determinar la verdadera incidencia (porcentaje de nuevos casos) o prevalencia (porcentaje del total) de la prolongación del intervalo QTc, puesto que están basados por lo general en reportes de casos o en el estudio de poblaciones muy heterogéneas donde el número de pacientes que reciben la medicación es reducido, y las muestras no son representativas de la población que se desearía estudiar (pacientes esquizofrénicos medicados con antipsicóticos). El único neuroleptico que ha demostrado estar asociado en forma significativa al alargamiento del QT es la tioridazina.

Actualmente se recomienda la medición del intervalo QTc en los pacientes sometidos a tratamiento con antipsicóticos, calculado por cualquiera de las fórmulas propuestas (siendo la más aceptada la mencionada de Bazett), y se ha descartado la dispersión del QT como medida útil, puesto que sólo variaciones de más de 100 milisegundos resultan en indicación confiable de trastornos en la repolarización. Para algunas drogas se ha sugerido la inclusión de la onda U como parte de la T en la medición del QTc.<sup>99</sup>

Más riesgo cardíaco entre los enfermos de esquizofrenia

Un nuevo estudio, cuyos resultados se publican en "Archives of General Psychiatry",<sup>100</sup> aporta más evidencias, concretamente sobre la conexión entre los síntomas de depresión y la aterosclerosis. El trabajo, asegura que la depresión favorece el engrosamiento y endurecimiento de las arterias, signo temprano de enfermedad coronaria. La investigación va más allá y ha concluido que son los síntomas físicos de este trastorno de la mente, como la pérdida de apetito y la fatiga, los que deterioran las arterias.

El estudio estadounidense se basa en 324 personas con edad media de 60 años. Al inicio del estudio se examinó a los participantes exhaustivamente para evaluar su estado arterial. Se realizaron análisis para conocer el nivel de ciertos factores de riesgo como el colesterol alto, la hipertensión, o ultrasonidos para conocer el estado de engrosamiento de las arterias. También respondieron a cuestionarios para conocer su estado mental, comprobar si tenían ansiedad, hostilidad o ira. Tres años después se repitieron las pruebas. Se observó que los que padecían síntomas depresivos más acusados habían desarrollado un mayor engrosamiento de la arteria carótida. Tras conocer esta relación decidieron separar los síntomas de depresión en dos categorías: las físicas (como fatiga o falta de apetito) y las afectivas (tristeza, pesimismo). Solo las primeras resultaron tener relación con la aterosclerosis. Los resultados mostraron que la depresión, pero quizá no la ansiedad ni la ira, pueden estar envueltas en el inicio y/o progreso de la aterosclerosis. Ahora, los investigadores quieren estudiar la interacción de los síntomas somáticos con los emocionales en los riesgos de enfermedad cardíaca.

Otro estudio, también publicado en el mismo número de "Archives of General Psychiatry", ahonda en la salud física de las personas con enfermedad mental grave, como esquizofrenia, trastorno bipolar o delirante. Los resultados apoyan otros trabajos anteriores, que concluyeron, que los pacientes con enfermedad mental grave tienen muchos más problemas de salud física que la población general.

Científicos de la Universidad Royal Free en Londres evaluaron a 46.136 individuos de Reino Unido con enfermedad mental. Los que tenían entre 18 y 49 años resultaron tener 3,22 veces más riesgo de morir por alguna dolencia cardíaca y 2,53 de morir por un infarto cerebral. Los que superaban los 75 años tenían 1,05 veces más tendencia a morir por problemas de corazón y 1,34 veces más que los sanos de su misma edad de morir de un ictus. "En general, este aumento del riesgo se atribuye al estilo de vida poco saludable, los efectos secundarios de los antipsicóticos y el aislamiento social", señalan los autores de este segundo trabajo. "Los pacientes con enfermedad mental severa que no estaban tomando antipsicóticos mostraron mayor riesgo de enfermedad coronaria e infarto cerebral que los controles", comentan. "Aunque", puntualizan, "aquéllos que tomaban estos medicamentos tenían un riesgo mayor".

#### Estudios nacionales

En Cuba, se han realizado revisiones anteriores muy valiosas sobre la mortalidad en pacientes psiquiátricos, basadas en estudios de autopsias,<sup>101,102</sup> en las que se evidencia que las enfermedades del aparato circulatorio ocupan el primer lugar, entre las causas de muerte en estos pacientes. Franco Salazar et al. estudiaron 2410 pacientes fallecidos autopsiados de un total de 2609 defunciones ocurridas en el Hospital Psiquiátrico de la Habana en el período comprendido entre el 1ro de enero de 1985 y el 30 de junio del 2003. En esta investigación se hace referencia al efecto nocivo del tratamiento psicofarmacológico, relacionándolo con una mayor mortalidad por broncoaspiración-asfixia-muerte súbita, y con estados de hipercoagulabilidad que favorecen los fenómenos tromboembólicos. Se destaca también el inconveniente de la prolongada hospitalización, asociada a un mayor deterioro psicosomático e incremento de la morbilidad.<sup>103</sup>

En el año 2004 Barrios Grillo E <sup>104</sup> dio a conocer un trabajo sobre la mortalidad en la esquizofrenia, basado en la revisión de las historias clínicas y los protocolos de autopsia de 1663 pacientes fallecidos en el Hospital Psiquiátrico de la Habana, entre el 1ro de enero de 1985 y el 30 de junio del 2003. En este estudio la mayoría de las defunciones se registraron en las edades comprendidas entre los 55 y 64 años (30,6%), predominando el sexo masculino: 921(55,4%). Las enfermedades del Sistema Circulatorio y Respiratorio, constituyeron las primeras causas de muerte.

Un año después González Pal et al. <sup>105</sup> publican un estudio donde se comparan las causas de muerte en pacientes con epilepsia y psicosis asociada con las señaladas en esquizofrénicos y pacientes sin enfermedad psiquiátrica. Para ello, se analizaron los protocolos de 2471 necropsias realizadas en el Hospital "Psiquiátrico de La Habana" desde octubre de 1970 hasta diciembre de 2003, de las cuales, 2203 correspondían a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 268 a pacientes con psicosis asociada a epilepsia. Fueron incluidas en este estudio las necropsias de 540 pacientes sin enfermedad mental conocida fallecidos en el Hospital Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán."

Los resultados denotan una frecuencia similar de enfermedades respiratorias y cardiovasculares en los pacientes con epilepsia, y un predominio de afecciones cardiovasculares en los esquizofrénicos y población general (mayor proporción en estos últimos). Otro dato interesante relacionado con este estudio, es el referido al promedio de edad de los pacientes fallecidos en cada grupo: epilepsia + psicosis (51,8), esquizofrenia (62,3), población general (72,4). En esta investigación se señala la ocurrencia frecuente de muerte súbita en la epilepsia.

Otro estudio relacionado con la mortalidad en pacientes psiquiátricos institucionalizados fue presentado por Barrios Grillo y colaboradores <sup>106</sup> en el VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica (2005). Este se basó en el estudio de 385 autopsias realizadas en el Hospital Psiquiátrico de la Habana desde el 1ro de enero del 2000 al 31 de diciembre del año 2004 (Se incluyeron sólo los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en cualquiera de sus modalidades). Se determinó que 24,7% fallecieron por muerte súbita; la mayor



parte de las cuales ocurrió en el grupo etario comprendido entre los 65 y 74 años, con predominio del sexo masculino, ocupando los primeros lugares la muerte súbita cardíaca (32.6%), el tromboembolismo pulmonar (20%), y la broncoaspiración alimentaria (19%). La hipertensión arterial (38%), la cardiopatía isquémica (28%), y la diabetes mellitus (17%) constituyeron los antecedentes patológicos mas frecuentes. El tabaquismo estuvo presente en 50% de los fallecidos. En esta investigación se plantea la posible relación del empleo de psicofármacos con la muerte por arritmia cardíaca, tromboembolismo pulmonar y asfixia.

Sin embargo, no se reportan con anterioridad estudios sobre la muerte súbita cardíaca en estos pacientes, avalados por la información que aporta el material necrópsico y relacionados con el empleo de psicofármacos y otros factores de riesgo inherentes a la enfermedad mental.

## **CAPITULO II. MATERIAL Y METODO**

Este capítulo contiene la estrategia metodológica que se empleó para la realización de la investigación, con el propósito de dar respuesta al problema planteado y cumplimentar los objetivos propuestos.

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de 70 pacientes fallecidos por muerte súbita cardíaca, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud, de un total de 494 autopsias realizadas en el departamento de anatomía patológica del Hospital "Psiquiátrico de la Habana" desde el 1ro de enero del año 2000 al 31 de diciembre del año 2005.

Se revisaron todas las historias clínicas y los protocolos de autopsias. El diagnóstico psiquiátrico fue establecido por un equipo de especialistas nunca inferior a tres psiquiatras, que siguieron criterios aceptados internacionalmente con arreglo al Glosario Cubano para la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales. Para la caracterización patomorfológica y morfométrica de la lesión aterosclerótica en la muerte súbita, se utilizó el sistema aterométrico (SA).

Se recogieron en una planilla confeccionada al efecto (anexo 1) los datos referentes a edad, sexo, diagnóstico psiquiátrico, tratamiento psicofarmacológico, duración de la hospitalización, factores de riesgo cardiovascular, hallazgos en estudios electrocardiográficos, donde se incluyó la medición del intervalo QT(QTc) y exámenes radiológicos previos, duración del evento final, descripción del cuadro clínico, lugar del fallecimiento, diagnóstico clínico, concordancia clínico-patológica, causa de muerte [directa, intermedia y básica] y otros hallazgos anatomopatológicos de interés en relación con la causa de muerte.

No se realizaron estudios enzimáticos o electrocardiográficos durante el evento final, lo cual estuvo determinado entre otros factores por la escasez y atipicidad de los síntomas prodrómicos, y por la interpretación que hizo del cuadro el personal médico o paramédico que asistió al paciente.

Los datos obtenidos fueron tabulados, codificados y analizados con el programa computacional SPSS 11.0 (SPSS Inc. Septiembre 2001). Las pruebas estadísticas utilizadas fueron: Prueba exacta de Fisher, Chi-cuadrado, aproximación de Wolf y Análisis de varianza (ANOVA) según correspondiera. Los resultados se presentan

en tablas y gráficos, se comparan con la bibliografía consultada y se emiten conclusiones.

#### Definición de las variables empleadas en la investigación

VARIABLES	ESCALA DE CLASIFICACIÓN	DEFINICIONES OPERACIONALES SEGÚN ESCALA DE CLASIFICACIÓN
Distribución por edades	35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 85-	Se agruparon en los grupos definidos. Ningún paciente tuvo menos de 35 años
Sexo	Masculino Femenino	Se definen según pertenencia a uno u otro sexo según datos tomados de la historia clínica hospitalaria
Diagnóstico psiquiátrico	Presente Ausente	Según diagnóstico recogido en la historia clínica, en relación con la enfermedad mental del paciente
Tratamiento psicofarmacológico	Si No	Si recibió o no tratamiento con psicofármacos y el tipo de agente empleado.
Duración de la hospitalización	< 5 años > 10 años	De acuerdo al tiempo que permaneció hospitalizado el paciente según datos obtenidos en la historia clínica
Factores de riesgo cardiovascular	Presente Ausente	Antecedentes de factores de riesgo coronario(antecedentes personales de enfermedades crónicas no trasmisibles y hábitos tóxicos) recogidos en la historia clínica del paciente
Hallazgos en estudios electrocardiográficos	Presente Ausente	Basados en el análisis e interpretación de los resultados de estos estudios y la descripción de los que fueron

y radiológicos previos		sugestivos de enfermedad cardiovascular subyacente
Prolongación del intervalo QT	Presente Ausente	De acuerdo al análisis del electrocardiograma donde se midió el intervalo QT corregido según frecuencia cardíaca (QTc) según fórmula Bazett donde $QTc = QT / \sqrt{RR}$ , considerándose alargamiento patológico cuando este sobrepasó los 460 milisegundos
Manifestaciones clínicas	Presente Ausente	Síntomas y signos que precedieron a la muerte en los pacientes en los que el evento final fue presenciado, de acuerdo a los datos obtenidos de la historia clínica
Duración del evento final	- < 1 hora - 1- 2 horas - > 2 y < 4 horas - 4-6 horas -vivo y en buen estado en las 24 horas previas	Tiempo transcurrido en horas desde el comienzo aparente del cuadro clínico hasta el fallecimiento ( si el paciente fue encontrado fallecido fue incluido en el estudio si se encontraba vivo y en buen estado en las 24 horas previas)
Lugar del fallecimiento	-Servicio de Psiquiatría -Servicio de medicina -Durante el traslado	Según el lugar donde el médico declara fallecido al paciente de acuerdo a los datos tomados de la historia clínica
Diagnóstico clínico [ causa de muerte	I M A Bronconeumonía	De acuerdo al diagnóstico emitido como causa de muerte por el médico

según planteamiento clínico]	Muerte súbita Edema pulmonar agudo Tromboembolismo pulmonar Broncoaspiración alimentaria Hemorragia cerebral [Se especifica el diagnóstico clínico en cada caso]	que realizó el certificado defunción
Concordancia clínico patológica	Presente Ausente	Presente cuando la causa de muerte (diagnóstico clínico) coincidió con el diagnóstico anatomopatológico; y ausente cuando no existió coincidencia
Causa de Muerte	Directa Intermedia Básica	De acuerdo a los datos tomados de la revisión de los protocolos de necropsia en cada paciente y la definición de cada una de ellas
Otros hallazgos anatomopatológicos	Presente Ausente	Se consideraron hallazgos que no incidieron directamente en la muerte pero que fueron de interés por mostrar evidencias de daño vascular previo, por ejemplo: estasis crónico hepático y pulmonar, nefroangioesclerosis hialina

### CAPITULO III. RESULTADOS

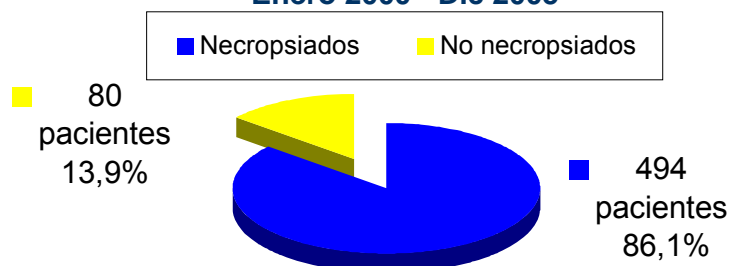
En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en la investigación en tablas y gráficos.

El porcentaje de necropsias en el Hospital Psiquiátrico con respecto al número de fallecimientos fue de 86,1% en el período estudiado (tabla I).

**Tabla I. Defunciones en el Hospital Psiquiátrico de la Habana (2000-2005) y proporción de pacientes necropsiados y no necropsiados.**

Fallecidos	No.	%
Necropsiados	494	86,1
No necropsiados	80	13,9
Total	574	100,0

**Fig 1. Proporción de necropsias en el HPH en el período Enero 2000 - Dic 2005**



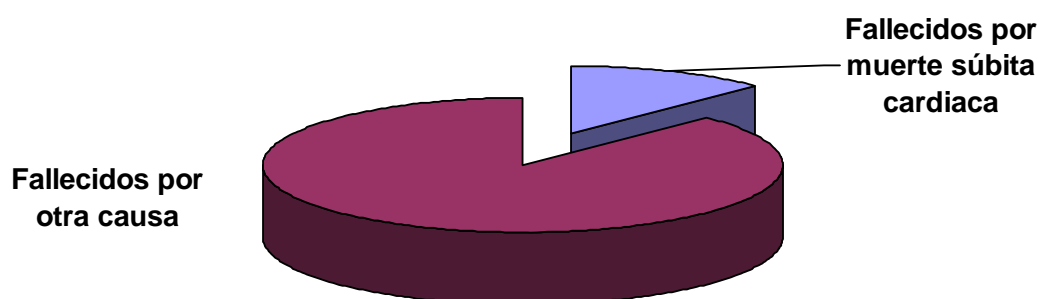
En este período se le realizó estudio necrópsico a 86,1% de los pacientes fallecidos.

La muerte súbita cardíaca constituyó la causa del fallecimiento en 14,2% de los pacientes como se aprecia en la tabla II.

**Tabla II. Muerte súbita cardiaca en pacientes fallecidos necropsiados en el Hospital "Psiquiátrico de la Habana". Enero 2000-Diciembre 2005.**

<b>Fallecidos necropsiados</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Fallecidos por otras causas	424	85,8
Fallecidos por muerte súbita cardiaca	70	14,2
<b>Total</b>	<b>494</b>	<b>100,0</b>

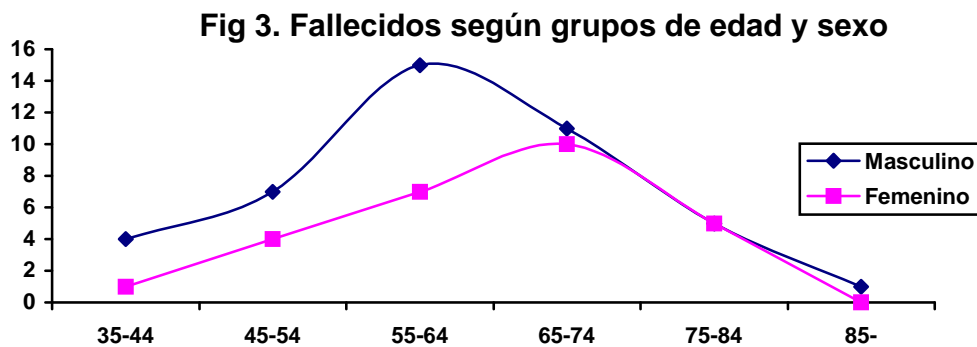
**Fig 2. Muerte súbita cardiaca en pacientes necropsiados en el HPH Enero 2000 - Dic 2005.**



**Tabla III. Distribución según grupos de edad y sexo de los 70 pacientes fallecidos por muerte súbita cardiaca.**

<b>Grupos de Edad</b>	<b>Masculino</b>		<b>Femenino</b>		<b>Total</b>	
	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
35-44	4	5,7	1	1,4	5	7,1
45-54	7	10,0	4	5,7	11	15,7
55-64	15	21,4	7	10,0	22	31,4
65-74	11	15,7	10	14,3	21	30,0
75-84	5	7,1	5	7,1	10	14,3
85 -	1	1,4	-	-	1	1,4
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>61,4</b>	<b>27</b>	<b>38,6</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

<sup>+</sup> Calculados en base al total de pacientes



La tabla III evidencia que el mayor número de fallecimientos ocurrió en varones (61,4%). Al analizar la edad podemos constatar que predominó la comprendida entre los 55-64 años para los hombres (21,4%) y 65-74 años para las mujeres (14,3%). El 45,7 % de los pacientes de ambos sexos fallecieron después de los 65 años. El promedio de edad general fue de 63,2 años (61,8 para los hombres y 65,4 para las mujeres).

En cuanto a la enfermedad mental predominó el grupo de los enfermos esquizofrénicos (85,7%). En segundo lugar se encontró el retraso mental (4,3%). Otros diagnósticos psiquiátricos menos frecuentes fueron: melancolía involutiva, psicosis maniaco depresiva, psicosis asociada a aterosclerosis cerebral, dependencia alcohólica y trastorno mental no psicótico (tabla IV).

**Tabla IV. Diagnóstico psiquiátrico y muerte súbita cardíaca.**

Diagnóstico Psiquiátrico	No.	%
Esquizofrenia	60	85,7
Retraso mental	3	4,3
Melancolía Involutiva	2	2,9
Trastorno mental no psicótico	2	2,9
Psicosis asociada a aterosclerosis cerebral	1	1,4
Psicosis maniaco depresiva	1	1,4
Dependencia alcohólica	1	1,4
Total	70	100,0

Fisher P= 0.001 Ods ratio = 134 95% intervalo de confianza. 35.202 a 510 con aproximación de Wolf



En la tabla V puede apreciarse la duración de la hospitalización en los pacientes incluidos en este estudio. Se observa que 80,0% de los pacientes estudiados han permanecido hospitalizados durante por lo menos 10 años.

**Tabla V. Duración de la hospitalización y muerte cardíaca súbita**

<b>Duración de la hospitalización</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Menos de 10 años	14	20,0
Mas de 10 años	56	80,0
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

Fisher F = 0.0001261. Odds Ratio) 0.06250 95% Intervalo de confianza: 0.02730 a 0.1431, se utilizó aproximación de Wolf

**Tabla VI. Tratamiento psicofarmacológico y muerte cardíaca súbita**

<b>Tratamiento psicofarmacológico</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Neurolépticos derivados de las fenotiacinas + neurolépticos derivados de las butirofenonas	28	40,0
Neurolépticos derivados de las fenotiacinas aislados	22	31,6
Neurolépticos derivados de las fenotiacinas + hipnóticos	6	8,6
Neurolépticos derivados de las fenotiacinas + ansiolíticos	5	7,1
Neurolépticos derivados de las fenotiacinas + antidepresivos tricíclicos	3	4,3
Antidepresivos tricíclicos aislados	2	1,4
Neurolépticos derivados de las fenotiacinas + antidepresivos + ansiolíticos	1	1,4
Neurolépticos derivados de las butirofenonas aislados	1	1,4
Neurolépticos derivados de las butirofenonas + hipnóticos	1	1,4
Neurolépticos derivados de las Butirofenonas + ansiolíticos	1	1,4
Sin tratamiento con psicofármacos	1	1,4
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

ANOVA F= 0.000 P= 1.0000 (NS)

La tabla VI muestra todos los tipos y combinaciones de psicofármacos empleados en los pacientes estudiados. Los neurolepticos se utilizaron en 95,7 de los pacientes, solos o en combinación con otros psicofármacos. En relación con los esquemas de tratamiento predominó la combinación de neurolepticos derivados de las fenotiacinas + neurolepticos derivados de las butirofenonas (40,0%) seguido de los neurolepticos derivados de las fenotiacinas aislados (31,4%). Otros esquemas que incluyeron neurolepticos fueron utilizados con menor frecuencia. Los antidepresivos tricíclicos se emplearon en 6 pacientes (8,6%), ya sea aisladamente o asociados a neurolepticos.

Es de destacar que se utilizaron simultáneamente dos o más neurolepticos derivados de las fenotiacinas en 24 de los pacientes estudiados y sólo en un paciente (1,4%) no se empleó ningún tipo de psicofármaco.

**Tabla VII. Tipos de neurolepticos utilizados**

<b>Tipo de neuroleptico</b>		<b>No.</b>	<b>%<sup>+</sup></b>
Derivados de las Fenotiacinas	Clorpromacina	27	40,3
	Tioridazina	23	34,3
	Levomepromacina	17	25,3
	Trifluoperazina	13	19,4
	Flufenacina	10	15,0
Derivados de las Butirofenonas	Haloperidol	31	46,3

ANOVA F= 0.000 P=1.0000 (NS)

<sup>+</sup> Calculados en base al total de pacientes

Como puede observarse en la tabla VII se utilizaron con mayor frecuencia los neurolepticos derivados de las fenotiacinas con relación al otro grupo farmacológico. Los fármacos mas empleados en orden de frecuencia fueron el haloperidol seguido de la clorpromacina, tioridazina, levomepromacina, trifluoperazina, y por último la flufenacina.

En relación con los factores de riesgo coronario en 48,6% de los pacientes se recogieron antecedentes de hipertensión arterial. Presentaron antecedentes de

cardiopatía isquémica 40,0% de los enfermos y de diabetes mellitus 14,3%. Se encontró el hábito de fumar en 35,7% de los pacientes y la obesidad en 10,0%. En 14 pacientes (20,0%) no se recogieron en la historia clínica evidencias de factores de riesgo, y en 30 (42,8%) eran varios los factores de riesgo asociados (tabla VIII).

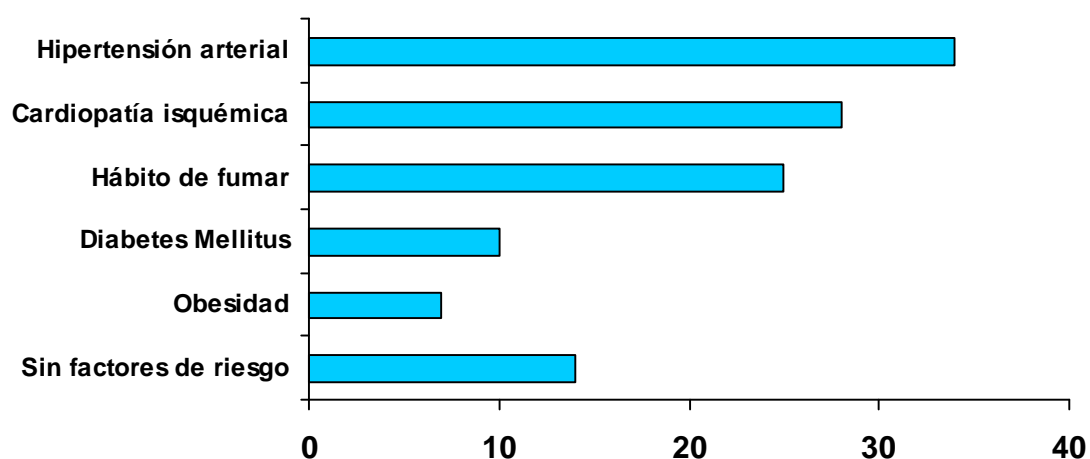
**Tabla VIII. Factores de riesgo coronario y muerte súbita cardiaca.**

<b>Factores de riesgo coronario</b>	<b>No.</b>	<b>%<sup>+</sup></b>
Hipertensión arterial	34	48.6
Cardiopatía isquémica	28	40.0
Habito de fumar	25	35.7
Diabetes mellitus	10	14.3
Obesidad	7	10.0
Sin factores de riesgo detectables	14	20.0

<sup>+</sup>Calculados en base al total de pacientes

<sup>++</sup> Tres de los pacientes fallecidos tenían realizados estudios de lípidos que resultó normal

**Fig 5. Factores de riesgo coronario y muerte súbita cardiaca**



**Tabla IX. Hallazgos en estudios electrocardiográficos realizados previamente al evento final y muerte cardiaca súbita**

Hallazgos electrocardiográficos	No.	% <sup>+</sup>
Signos de isquemia miocárdica crónica	25	39,0
Prolongación del intervalo QTc <sup>++</sup>	20	31,2
Desviación axial izquierda	12	18,8
Taquicardia sinusal	8	12,5
Bradicardia sinusal	7	10,9
Extrasistoles supraventriculares	7	10,9
Trastornos de la conducción intraventricular	6	9,4
Patrón de infarto miocárdico antiguo	5	7,8
Fibrilación auricular con respuesta ventricular normal	1	1,6
Trazado normal	4	6,3

<sup>+</sup> Calculados en base a 64 fallecidos

<sup>++</sup> Se incluyó la medición del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) según fórmula Bazett donde  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ , por considerarse relevante en esta investigación, considerándose alargamiento patológico cuando este sobrepasó los 460 milisegundos

La tabla IX permite constatar los hallazgos electrocardiográficos en los 64 pacientes a quienes se les realizó este estudio previo al evento final, resultando en 4 pacientes normal (6,3%) mientras que en 60 pacientes se evidenciaron alteraciones (93,7%).

En 25 pacientes (39,0%) se comprobaron trastornos de la repolarización ventricular característicos de isquemia miocárdica crónica, que resultaron predominantemente difusos. En 20 pacientes (28,6%) se constató alargamiento del QTc. Se evidenció algún trastorno del ritmo como taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares ó fibrilación auricular en 23 pacientes (35,9%). Los trastornos de la conducción se detectaron en 6 pacientes (9,4%). determinados por la presencia de BRIHH (1,6%) y BRD (7,8%).

En cinco enfermos existía patrón electrocardiográfico compatible con infarto miocárdico antiguo y en 12 pacientes se constató desviación axial izquierda.

A ninguno de los pacientes fallecidos se le realizó electrocardiograma o investigación de isoenzimas cardíacas durante el cuadro final.

**Tabla X. Psicofármacos empleados en los 20 pacientes en los que se comprobó prolongación del QTc en el electrocardiograma**

<b>Psicofármacos utilizados</b>	<b>No.</b>	<b>%<sup>†</sup></b>
Tioridazina	7	35,0
Flufenacina	5	25,0
Haloperidol	5	25,0
Trifluoperazina	4	20,0
Clorpromacina	3	15,0
Levomepromacina	3	15,0
Amitriptilina	3	15,0
Imipramina	1	5,0

<sup>†</sup>Calculados en base a 20 pacientes

Como se aprecia en la tabla X la prolongación del QTc estuvo asociada con mayor frecuencia a la utilización de la tioridazina (35,0%). Con menos frecuencia se encontró la flufenacina y el haloperidol (25,0%), seguidos de la trifluoperazina (20,0%). La clorpromacina, levomepromacina y la amitriptilina, fueron utilizadas cada una en 15,0% de estos pacientes; y la imipramina se empleó en un paciente (5,0%).

De los 70 pacientes estudiados, 38 tenían realizada una radiografía de tórax, previo al evento final evidenciándose en 24 (63,1%) alteraciones sugestivas de enfermedad cardiovascular y en otras 14 (36,9%) el estudio resultó normal.

Los hallazgos sugestivos de enfermedad cardiovascular fueron: ateromatosis aórtica (62,5%), cardiomegalia (58,3%) y en un paciente (4,2%) signos de congestión pulmonar (tabla XI).

**Tabla XI. Hallazgos radiológicos sugestivos de enfermedad cardiovascular y muerte súbita cardíaca**

Hallazgos Radiológicos	No	% <sup>+</sup>
Ateromatosis aórtica	15	62,5
Cardiomegalia	14	58,3
Signos de congestión pulmonar	1	4,2

<sup>+</sup>Calculados en base a 24 pacientes

<sup>++</sup>No se le realizó estudio radiológico de tórax durante el cuadro final a ninguno de los pacientes incluidos en este estudio.

**Tabla XII: Tiempo transcurrido entre el comienzo aparente del cuadro clínico y el fallecimiento.**

Tiempo transcurrido	Total	%
Menos de 1 hora	21	30,0
Entre 1 y 2 horas	11	15,7
Mayor de 2 horas y hasta 4 horas	9	12,9
Mayor de 4 horas y hasta 6 horas	4	5,7
Vivo, en buen estado en las 24 horas previas	25	35,7
Total	70	100,0

La tabla XII nos muestra que 25 de los pacientes (35,7%) fueron encontrados muertos, (pacientes que estaban vivos y en buen estado en las 24 horas previas). Fallecieron en la primera hora 21 pacientes (30,0%) y 11 en la segunda hora a partir del comienzo aparente del cuadro clínico (15,7%). La duración del cuadro final fue mayor de 2 horas y hasta 4 horas en 9 pacientes (12,9%) y entre 4 y 6 horas en 4 pacientes (5,7%).

**Tabla XIII. Lugar del fallecimiento y muerte cardíaca súbita**

Lugar del fallecimiento	No.	%
Servicio de psiquiatría	43	61,4
Servicio de medicina	25	35,7
Durante el traslado	2	2,9
Total	70	100,0

+ No se pudo evaluar la hora de la muerte porque un porcentaje alto de los fallecimientos no fueron presenciados. En los pacientes en que se describe el cuadro final, este ocurrió con mayor frecuencia en horas de la mañana en el periodo transcurrido entre las 7:00 a.m. y las 12:00 m.

La mayoría de los pacientes (61,4%) falleció en las salas de psiquiatría según se muestra en la tabla XIII.

**Tabla XIV. Manifestaciones clínicas (síntomas premonitorios) y muerte súbita cardiaca.**

<b>Manifestaciones Clínicas</b>	<b>No.</b>	<b>%<sup>+</sup></b>
Pérdida repentina de la conciencia	22	48,9
Disnea	16	35,6
Sudoración	8	17,8
Frialdad	6	13,3
Dolor torácico	5	11,1
Taquicardia	5	11,1
Hipotensión arterial	4	8,8
Depresión de conciencia	4	6,7
Excitación psicomotriz	3	4,4
Ansiedad	2	4,4
Cianosis	2	2,2
Crepitantes bibasales	1	2,2
Injurgitación yugular	1	2,2

+Calculados en base a 45 pacientes en los cuales se presenció el cuadro final.

Con relación a los síntomas premonitorios presentados por los pacientes en los que se presenció el evento final, los resultados se muestran en la tabla XIV, donde se observa que la pérdida repentina de la conciencia constituyó la forma de presentación clínica mas frecuente (48,9%). Otras manifestaciones frecuentemente encontradas fueron disnea (35,6%), sudoración (17,8%), frialdad (13,3%), dolor torácico (11,1%), y taquicardia (11,1%). Signos tales como hipotensión arterial (8,8%), depresión de conciencia (8,8%), excitación psicomotriz (6,7%) ansiedad

(4,4%) cianosis (4,4%) crepitantes bibasales (2,2 %) e injurgitación yugular (2,2%), resultaron menos frecuentes.

**Tabla XV: Causa de muerte según planteamiento clínico.**

<b>Causa de muerte según planteamiento clínico</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Infarto miocárdico agudo	39	55,7
Bronconeumonía bacteriana	17	24,2
Muerte súbita	10	15,6
Edema agudo del pulmón	1	1,4
Tromboembolismo pulmonar	1	1,4
Broncoaspiración	1	1,4
Hemorragia cerebral	1	1,4
Total	70	100,0

En la tabla XV se señala la causa de muerte según planteamiento clínico. En nuestra revisión encontramos que en cuanto a las causas de muerte el diagnóstico clínico que con mayor frecuencia se planteó por el médico que realizó el certificado de defunción fue el de IMA (55,7%), seguido de la bronconeumonía bacteriana (24,2%) y la muerte súbita (15,6%). Afecciones tales como el edema agudo del pulmón de origen cardiogénico, el tromboembolismo pulmonar, la broncoaspiración alimentaria y la hemorragia cerebral fueron señalados como causa de muerte en un menor número de enfermos.

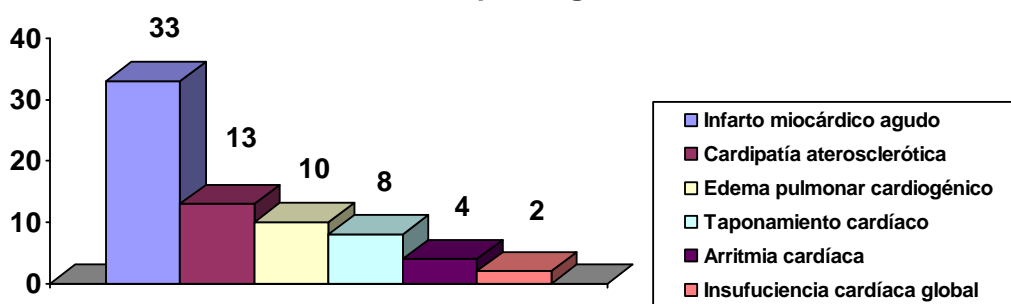
En 69,9% de los pacientes estudiados existió concordancia clínico patológica.



**TABLA XVI. Causa directa de muerte según hallazgos anatomopatológicos.**

Causa directa de muerte	No.	%
Infarto miocárdico agudo	33	47,2
Cardiopatía aterosclerótica	13	18,6
Edema pulmonar cardiogénico	10	14,3
Taponamiento cardíaco	8	11,4
Arritmia cardíaca	4	5,7
Insuficiencia cardíaca global	2	2,9
Total	70	100,0

**Fig 6. Causa directa de muerte según hallazgos anatomopatológicos**



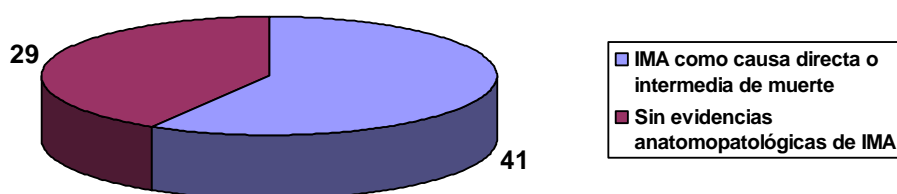
Según se evidencia en la tabla XVI, la revisión de los protocolos de necropsia de los pacientes fallecidos por muerte súbita cardíaca mostró que el infarto miocárdico agudo constituyó en la mayoría de los casos la causa directa de muerte (47,2%), seguido de la cardiopatía aterosclerótica (18,6%). Otros hallazgos considerados como causa directa de muerte fueron: edema pulmonar cardiogénico (14,3%), taponamiento cardíaco (11,4%), arritmias cardíacas (5,7%) e insuficiencia cardíaca global (2,9%).

En tres de los cuatro pacientes en los que se encontró como causa directa de muerte el taponamiento cardíaco éste fue secundario a infarto miocárdico agudo con rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo y en un enfermo fue ocasionado por la rotura de un aneurisma disecante del cayado aórtico; en todos los casos asociado a hemopericardio.

**Tabla XVII. Evidencias de IMA en el estudio necrópsico.**

<b>Evidencias de Infarto Miocardio Agudo</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
IMA como causa directa o intermedia de muerte	41	58,5
Sin evidencias anatomopatológicas de IMA	29	41,5
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

**Fig 7. Evidencias de IMA en el estudio necrópsico**



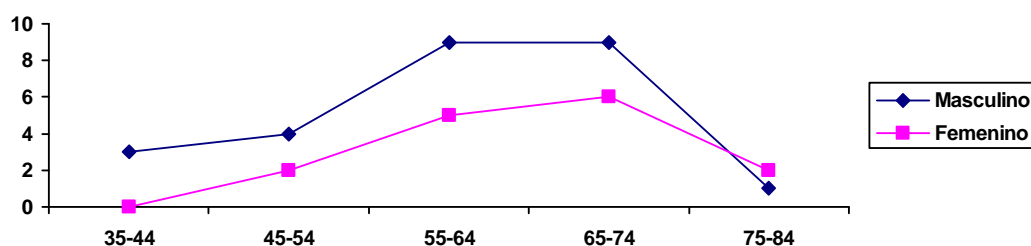
Se observa en la tabla XVII que en 58,5% de los pacientes fallecidos por muerte súbita cardíaca se constató la presencia de IMA ya sea como causa directa (47,1%), ó intermedia de muerte (11,4%).

**Tabla XVIII. Distribución del IMA por grupos de edad y sexo.**

<b>Grupos de Edad</b>	<b>Masculino</b>		<b>Femenino</b>		<b>Total</b>	
	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
35-44	3	7,3	-	-	3	7,3
45-54	4	9,8	2	4,8	6	14,6
55-64	9	21,9	5	12,2	14	34,1
65-74	9	21,9	6	14,6	15	36,6
75-84	1	2,4	2	4,8	3	7,3
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>63,4</b>	<b>15</b>	<b>36,6</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

<sup>+</sup> Calculados en base a 41 pacientes con IMA comprobado en el estudio necrópsico

**Fig 8. Distribución del IMA por grupos de edad y sexo**



La tabla XVIII pone de manifiesto que el IMA fue mas frecuente en las edades comprendidas entre los 55 y los 74 años de edad para ambos sexos (70,7%) con un evidente predominio del sexo masculino (63,4%) sobre el femenino (36,6%) para todas las edades.

**Tabla XIX. Localización del IMA.**

Localización del IMA	No.	% <sup>+</sup>
Cara posterior del VI	12	29,3
Isquemia miocárdica aguda difusa	10	24,4
Tabique IV	4	9,8
Cara posterior del VI y tabique IV	4	9,8
Cara anterior y tabique IV	2	4,9
Cara anterior del VI	2	4,9
Totalidad de la pared libre del VI y tabique IV	2	4,9
Cara postero lateral y punta del VI	1	2,4
VI a nivel de la punta	1	2,4
VI a nivel de la punta y tabique IV	1	2,4
Anteroseptal y cara posterior del VI	1	2,4
Totalidad de la pared libre del VI	1	2,4
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

<sup>+</sup> Calculados en base a 41 pacientes con IMA.

La tabla XIX muestra que en los pacientes que presentaron IMA, predominó la localización en cara posterior del ventrículo izquierdo (29,3%) seguido en orden

de frecuencia por el infarto del tabique IV (9,8%) y de la cara anterior y tabique IV (9,8%). Un total de 14 pacientes (34,2 %) mostraron compromiso del tabique IV. En 10 pacientes (24,4%) se comprobó la existencia de isquemia miocárdica difusa sin evidencias de necrosis lo cual posiblemente se debió a la rapidez con que se presentó la muerte evitando la instalación de otras manifestaciones histopatológicas.

**Tabla XX. Evidencias de infarto miocárdico antiguo en el estudio necrópsico.**

<b>Evidencias de infarto miocárdico antiguo</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Como causa intermedia de muerte	11	15,7
Como un hallazgo necrópsico no relacionado con la causa de muerte	4	5,7
Sin evidencias necrópsicas de infarto antiguo del miocardio	55	78,6
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

Con relación a la evidencia de infarto miocárdico antiguo en el estudio necrópsico, la tabla XX muestra que se comprobó su presencia en 15 pacientes (21,4%) considerándose en 11 de ellos (73,3%) causa intermedia de muerte, mientras que en 4 pacientes (26,7%) se señaló como un hallazgo necrópsico no relacionado directamente con la muerte.

**Tabla XXI. Localización del infarto miocárdico antiguo**

<b>Localización</b>	<b>No.</b>	<b>%<sup>+</sup></b>
Cara posterior del VI	9	60,0
Cara anterior del VI	3	20,0
Cara postero lateral del VI	2	13,3
Cara posterior del VI y tabique IV	1	6,7
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>

Análisis de varianza (ANOVA) no diferencia  $F=0.000$ ;  $P= 1$  no significativo

<sup>+</sup> Calculados en base a 15 pacientes.

En la tabla XXI se observa que la pared posterior del VI fue la localización mas frecuente para el infarto miocárdico antiguo (60,0%). En 20,0% de los pacientes

este se localizó en la cara anterior y en 13,3% en la cara posterolateral del V I. En un paciente la cara posterior y tabique interventricular fueron las afectadas.

**Tabla XXII. Otros hallazgos anatomopatológicos de interés.**

<b>Hallazgos anatomopatológicos</b>	<b>No.</b>	<b>%<sup>†</sup></b>
Enfermedad aterosclerótica generalizada	58	82,9
Estasis crónico pulmonar	34	48,6
Estasis crónico hepático	30	42,9
Enfisema pulmonar	27	38,6
Congestión y edema pulmonar	21	30,6
Nefroangioesclerosis hialina	18	25,7
Hipertrofia ventricular izquierda	14	20,0
Hipertrofia y dilatación cardíaca global	8	11,4
Cardiomegalia global	7	10,0
Esclerosis vascular pulmonar	7	10,0
Estasis crónico esplénico	5	7,1
Infarto miocárdico antiguo	4	5,7
Hemorragias intraalveolares	4	5,7
Trombosis mural del VI	4	5,7
Infiltración grasa del miocardio	3	4,3
Trombosis mural del VD	2	2,9
Bronconeumonía focal	2	2,9
Congestión y edema cerebral ligero - moderado	2	2,9

<sup>†</sup>Calculados en base al total de pacientes

Como puede observarse en la tabla XXII, 82,9% de los pacientes mostró evidencias de aterosclerosis en los tres troncos principales. Otros hallazgos frecuentes fueron el estasis crónico pulmonar (48,6%) y hepático (42,9%). El enfisema pulmonar se comprobó en 38,6% de los pacientes, la congestión y edema pulmonar en 30,6%, la nefroangioesclerosis hialina en 25,7% y la hipertrofia ventricular izquierda en 20,0% de los pacientes.

## **CAPITULO IV. DISCUSION**

En este capítulo se discuten los resultados del presente estudio al comparar los mismos con los publicados por otros autores y seguir el orden de presentación del capítulo precedente.

En nuestro país y debido a las profundas transformaciones socioeconómicas realizadas por la revolución a partir de 1959 se han erradicado enfermedades como el paludismo, la fiebre tifoidea, y otras, que cobraban muchas vidas en los pacientes psiquiátricos hospitalizados, al establecerse un cambio radical en las condiciones de vida y el destino de estos enfermos. Se puede apreciar actualmente como las causas de muerte en estos pacientes se asemejan cada vez más a las del resto de la población, salvo en algunas particularidades propias de este tipo de enfermo referidas a la enfermedad mental y su tratamiento.

Varios autores coinciden al señalar que el riesgo de muerte de estos enfermos aumenta a partir de su primer ingreso con respecto a la población general y que en los pacientes esquizofrénicos se ha registrado un aumento del riesgo de aterosclerosis y muerte súbita.

Es el Hospital "Psiquiátrico de la Habana" el mayor existente en Cuba para la atención de enfermos mentales con 4000 camas y posee el mayor número de pacientes atendidos e ingresados en el país; constituye además centro referencial en epilepsia, esquizofrenia, rehabilitación del enfermo mental y adicciones. En el se encuentra el único departamento de anatomía patológica especializado en la realización de necropsias a los pacientes psiquiátricos con un volumen de 3449 autopsias realizadas de un total de 3807 pacientes fallecidos en los últimos 35 años y un índice de necropsias superior al 90% ,lo que conlleva a que una investigación sobre la muerte cardíaca súbita en los pacientes hospitalizados realizada en este centro, y donde se evalúan aspectos tales como la frecuencia, comportamiento de los factores de riesgo clásicos para enfermedad coronaria, influencia de los factores dependientes de la enfermedad mental y el tratamiento con psicofármacos, así como las formas de presentación o síntomas premonitorios y la correlación clínico-patológica-electrocardiográfica en todos los fallecidos por muerte cardíaca súbita, represente adecuadamente a los enfermos mentales

institucionalizados en nuestro país y pueda servir como punto de referencia para emprender estudios posteriores sobre el tema.

La frecuencia de la muerte cardíaca súbita en nuestro estudio fue alta (14,2%) en correspondencia con lo reportado por otros investigadores.<sup>25,26</sup> En relación con las características demográficas se pudo apreciar que el grupo etario más afectado fue el de 55-64 años para los hombres (21.4 %) y entre los 65-74 años para las mujeres (14.3 %). El 45.7 % de los pacientes de ambos sexos fallecieron después de los 65 años coincidiendo con otros estudios realizados en pacientes mentalmente sanos.<sup>72</sup> En relación con el sexo en el presente estudio se comprobó un predominio del sexo masculino sobre el femenino (relación 3:1) sobre todo antes de los 70 años mostrando en edades más avanzadas similar frecuencia para ambos sexos, lo que puede ser debido a la mayor mortalidad en edades más precoces en el sexo masculino como se describe en la literatura actual. En el estudio de Framingham, 62% de todas las muertes por cardiopatía isquémica fueron súbitas en los varones de 45 a 54 años. La mayoría de las investigaciones publicadas reconocen que la muerte súbita cardíaca, al igual que el resto de las formas de presentación de la Cardiopatía Isquémica, es más frecuente en varones que en mujeres, sobre todo, en el grupo de población más joven, con una relación de 7 a 1 en la población de 55-64 años, y de 2 a 1 en la población de 65-74 años. Se calcula que el 75-90% de los casos de muerte súbita se presentan en varones. El promedio de edad de los fallecidos en esta investigación fue de 63.2 años (61.8 para los hombres y 65.4 para las mujeres). En el estudio de González Pal y colaboradores,<sup>105</sup> fue de 62.3 en esquizofrénicos, para todas las causas de muerte.

Con relación a la enfermedad mental, casi la totalidad de los fallecidos (85.7%) estaban diagnosticados como esquizofrénicos lo que se justifica por el mayor número de pacientes con esta afección en la población de nuestro hospital; no obstante, este porcentaje resulta significativo sobre todo al comparar este estudio con otros que evalúan la mortalidad por otras causas en este tipo de pacientes. Franco Salazar G et al.<sup>102</sup> analizaron las causas de muerte en 710 pacientes psiquiátricos fallecidos en un periodo de 10 años(1970-1980), donde la enfermedad

esquizofrénica representó 44,5 % del total de todos los diagnósticos psiquiátricos y 13 años después Chalons Gutiérrez A <sup>107</sup> publicó un estudio sobre el tromboembolismo pulmonar en 184 pacientes fallecidos, de los cuales 46,7 % eran esquizofrénicos en sus diversas modalidades, lo cual denota, en el estudio presente, una elevada proporción de esquizofrénicos en comparación con otros diagnósticos.

Referente a la duración de la hospitalización el mayor porcentaje de los pacientes que fallecieron por muerte cardíaca súbita permanecieron hospitalizados por al menos 10 años lo cual se traduce en un mayor tiempo de exposición al tratamiento con psicofármacos con un incremento en el riesgo de padecer sus efectos adversos en especial en los pacientes con historia de enfermedad coronaria o con factores de riesgo tales como hipertensión arterial, desórdenes del ritmo cardíaco, diabetes, fumadores y pacientes con edad avanzada. Además, la larga estadía hospitalaria indica por lo general una enfermedad psiquiátrica prolongada donde el patrón habitual de evolución de la esquizofrenia es el que sigue episodios repetidos con síntomas positivos y negativos, con recuperación incompleta intercrisis y establecimiento de un déficit cognitivo permanente, donde con frecuencia es necesario el empleo de dosis elevadas de antipsicóticos para el control de los síntomas, todo lo cual hace al enfermo más vulnerable al deterioro progresivo desde el punto de vista psicosomático característico en esta enfermedad a lo que se suma la influencia de otros factores de riesgo, como el aislamiento social, el sedentarismo, el tabaquismo, y las alteraciones autonómicas propias de la enfermedad. Sobre el particular no existen estudios publicados que vinculen la duración de la hospitalización y/o la evolución de la enfermedad mental con la muerte cardíaca súbita en estos pacientes.

Al referirnos al tratamiento es necesario señalar que dentro de las hipótesis planteadas para explicar la mayor incidencia de muerte súbita cardíaca en estos pacientes se consideró el empleo de psicofármacos y su relación con marcadores de disfunción autonómica a través de la prolongación del intervalo QT (QTc). En este estudio se utilizaron psicofármacos en 69 de los 70 pacientes (98.5%) con un amplio predominio de los neurolépticos lo cual estuvo relacionado con el mayor



por ciento de pacientes esquizofrénicos en nuestra casuística, aunque llamó la atención que estos fueron también empleados en el tratamiento de otros trastornos mentales como el retraso mental y la psicosis asociada a aterosclerosis cerebral. Otro dato significativo fue el hecho de que la combinación de dos o más neurolepticos muchas veces asociados a otros psicofármacos fue el esquema de tratamiento más frecuente. Los neurolepticos más utilizados fueron: haloperidol, clorpromacina, tioridazina, levomepromazina, trifluoperazina y flufenacina. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) también fueron empleados aunque con menor frecuencia, comprobándose en general una excesiva utilización de los antipsicóticos, también en relación con las dosis, asociándose en 28.6% de los fallecidos con un alargamiento patológico del intervalo QTc y lo que este parámetro representa como un predictor de arritmias ventriculares malignas que pueden conducir a la muerte súbita.<sup>23</sup> Los doctores Touriño González y García Santiago<sup>40</sup> recogen un estudio prospectivo realizado en Irlanda, en pacientes ingresados, en el que se pudo excluir el suicidio como causa de muerte, y se encontró que la variable más asociada a un aumento del riesgo de muerte era el uso combinado de varios antipsicóticos

A pesar de la certeza, avalada por múltiples estudios internacionales<sup>23, 34 40, 84</sup> acerca de la relación psicofármacos-prolongación del QT-arritmias ventriculares-muerte súbita, en Cuba no se han publicado hasta ahora trabajos sobre el tema.

Es bien conocida la importancia de la determinación de los factores de riesgo cardiovasculares en la muerte súbita cardíaca, al constituir la cardiopatía isquémica su causa más frecuente. En este estudio se investigaron estos factores de riesgo clásico, constatándose que fue el antecedente de la hipertensión arterial el más frecuente al estar presente en 34 de los 70 pacientes. Se recogieron antecedentes de cardiopatía isquémica crónica en 28 de los fallecidos. El hábito de fumar siguió en orden de frecuencia encontrándose en 25 de los pacientes lo que a criterio del autor está muy por debajo de la verdadera frecuencia con que se presenta en este tipo de pacientes, pero la obtención de un dato más confiable está limitada por las dificultades que se plantean en cuanto a la recepción de información útil a partir del interrogatorio. De los 70 pacientes estudiados 10 tenían

antecedentes de diabetes mellitus todos ellos del tipo II y 7 eran obesos. Muy importante es determinar la presencia de dislipidemia como factor de riesgo coronario, sin embargo en este estudio no fue un dato estadísticamente significativo ya que sólo tres de los pacientes tenían realizados estudios de colesterol y triglicéridos, y en todos los casos estos mostraron cifras normales. El autor considera que este resultado plantea una limitación para el estudio presente y que se debe tener en cuenta para la realización de investigaciones en el futuro. Resultó interesante constatar que en 20% de los fallecidos no se detectaron factores de riesgo en la revisión de la historia clínica lo que parece estar relacionado como se señaló anteriormente con la escasez de datos obtenidos en el interrogatorio. Por último se señala que en 42,8% de los pacientes eran varios los factores de riesgo asociados, lo que adquiere gran relevancia en estos casos, considerando que la combinación de muchos factores de riesgo puede traducirse en algo más que un simple efecto aditivo.

Estudios recientes señalan que dos de cada tres personas con esquizofrenia presentan hipercolesterolemia y alrededor de una cuarta parte son obesos.<sup>108</sup>

Por otro lado los malos hábitos higiénicos y de salud (sedentarismo, dieta, abandono de los hábitos con higiene escasa), la mayor tolerancia al dolor, los síntomas negativos que dificultan la búsqueda de atención, el escaso cumplimiento del tratamiento, la mayor coincidencia de la enfermedad también para otras patologías, la falta de coordinación entre los servicios de medicina y de psiquiatría, no tener en cuenta en muchas ocasiones efectos indeseables e interacciones de los psicofármacos, el mal uso de antipsicóticos (polifarmacia, dosis excesiva), y la mala atención al paciente psiquiátrico en otros servicios médicos, constituyen a juicio del autor, factores que provocan un aumento de patología somática y mortalidad en los pacientes esquizofrénicos.

El electrocardiograma es un valioso instrumento para el estudio de las enfermedades cardiovasculares al aportar información acerca del sustrato anatómico o funcional presente en cada caso. De los 70 pacientes fallecidos por muerte súbita cardíaca, 64 tenían realizado un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones previo al evento final. Los hallazgos más significativos fueron los

signos de isquemia miocárdica crónica (25 pacientes), y los trastornos del ritmo cardíaco tales como: bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, fibrilación auricular con respuesta ventricular normal y extrasístoles supraventriculares (23 pacientes). Los trastornos de la conducción intraventricular se detectaron en seis pacientes, en cinco pacientes existía patrón electrocardiográfico compatible con infarto miocárdico antiguo constatándose desviación axial izquierda en 12 pacientes y resultando normal el estudio en otros cuatro. En el presente estudio se incluyó como parámetro independiente la medición del intervalo QT corregido para la FC(QTc) según fórmula de Bazett donde  $QTc = QT / \sqrt{RR}$  considerando la creciente evidencia acerca de que algunos psicofármacos del grupo de los neurolépticos así como los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar la duración del QT, lo cual conduce a anomalías en la despolarización y repolarización del miocardio y predispone a un elevado riesgo de arritmias ventriculares (típicamente la taquicardia helicoidal o Torsades de Pointes) que se traducen clínicamente en síncope o muerte súbita. Según algunos autores el valor del parámetro en si es relativamente dudoso por cuanto se desconoce a partir de que duración del QTc existe riesgo de arritmia ventricular pero en la práctica se considera alarmante si rebasa los 450 milisegundos y se sabe que por encima de los 500 milisegundos existe un alto riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita. Para este estudio se consideró alargamiento patológico del QTc si este fue superior a 460 milisegundos en ambos sexos. La prolongación del Q-T corregido (QTc) puede reflejar un trastorno primario de la repolarización de fibras miocárdicas: isquemia en sentido electrofisiopatológico, así como una disminución de la concentración de cationes intracelulares: esencialmente kalocitopenia y magnesiocitopenia.<sup>109</sup> El mecanismo por el cual los psicofármacos ejercen esta acción se ha relacionado con su interacción con el bloqueo de canales del potasio. Cuando un medicamento induce prolongación del QT es potencialmente capaz de originar Torsades de Pointes. Desde el año 1922, Gallavardin<sup>110</sup> describió por primera vez una taquicardia ventricular caracterizada por paroxismos ventriculares con rotación cíclica progresiva de la punta del QRS alrededor de una línea de base imaginaria que fue posteriormente denominada Torsades des Pointes por Dessertenne.<sup>111</sup> Se

evidenció alargamiento patológico del QT en 28,4% de los pacientes que tenían realizado el estudio. Los psicofármacos que se asociaron con mayor frecuencia a prolongación del QTc fueron los neurolépticos, y entre ellos la tioridazina seguida de la flufenacina y el haloperidol. Con menor frecuencia se registró esta anomalía al emplear trifluoperazina, clorpromacina ó levomepromazina. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) también se asociaron pero con menor frecuencia a la prolongación del QT, aunque en general fueron menos utilizados. El empleo de dos o más psicofármacos y un tiempo de hospitalización mayor de diez años, estuvieron relacionados de manera significativa con este hallazgo. Se consideró que el análisis de los hallazgos electrocardiográficos fue significativo para el alargamiento del QTc en correspondencia con lo que plantean los estudios realizados actualmente acerca de la relación entre este parámetro y el empleo de psicofármacos. Además se evidenció una elevada frecuencia de isquemia miocárdica crónica y trastornos del ritmo cardíaco, que constituyen parámetros morfofuncionales y de disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) considerados como marcadores de inestabilidad eléctrica y, por tanto, de miocardio vulnerable para la muerte súbita cardíaca. En los pacientes en quienes se comprobó la presencia de un infarto miocárdico antiguo, existió una buena correlación entre el sitio anatómico y la indicación electrocardiográfica del área de infarto.

Todo esto le confiere a estos hallazgos un valor predictivo en relación con su posible asociación con los mecanismos etiopatogénicos de la muerte súbita cardíaca en los pacientes estudiados.

Uno de los principales problemas presentes en la evaluación de la prolongación de QT es la medición y por tanto constituye una de sus limitaciones. La dificultad para identificar el inicio del QRS y el final de onda T puede resultar determinante y variar sustancialmente de un explorador a otro. Puede resultar de mucha utilidad modificar la velocidad de corrido del papel del ECG a 50 ó 100 mm/s, de igual forma puede resultar eficaz el aumento de la amplitud.<sup>112,113</sup>

Otro examen evaluado fue la radiografía de tórax, realizada en 54,3% de los pacientes mostrando alteraciones sugestivas de enfermedad vascular previa en

63,1% de estos, donde la ateromatosis aórtica y la cardiomegalia fueron los hallazgos mas frecuentes.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el fallecimiento es un parámetro necesario en el estudio de la muerte súbita cardíaca. No existe unanimidad en cuanto al intervalo de tiempo que debe existir para definirla como súbita aceptándose actualmente desde menos de una hora hasta 24 horas en el caso de que el paciente se halle encontrado muerto, y siempre que se cumplan los criterios clínicos y anatomopatológicos aceptados internacionalmente para definirla como muerte súbita cardíaca. En este estudio, para una mejor comprensión, se establecieron 4 subgrupos, comprobándose que la mayoría de de pacientes fallecieron en las primeras 2 horas (45,7%) y de ellos en la primera hora 30%. Un porcentaje elevado de los enfermos se encontraron muertos(los incluidos en el grupo de los pacientes vivos y en buen estado en las 24 horas previas (35.7%). La gran cantidad de pacientes fallecidos incluidos en este subgrupo se debió a las particularidades dadas por su enfermedad mental donde se señalan la gran tolerancia al dolor así como la dificultad en la búsqueda de ayuda, elementos que los hacen mas vulnerables a padecer y morir por este tipo de eventos. Se calcula que aproximadamente 12,5% de las defunciones que se producen de forma natural son muertes súbitas (< 2 h desde el inicio de los síntomas); de éstas el 88% son de origen cardíaco. Si se considera el límite de 24 h tras el inicio de los síntomas estas proporciones pasan a ser de 32 y 75%, respectivamente. <sup>6</sup>

Relativo al lugar del fallecimiento, muy significativo a criterio del autor resultó comprobar que la mayoría de las muertes (61,4%), ocurrieron en el servicio de psiquiatría, y sin haber recibido el paciente algún tipo de asistencia médica, lo que se debió fundamentalmente a la dificultad en la búsqueda de atención característica de estos enfermos, la sintomatología escasa y abigarrada, y la gran tolerancia al dolor (en el caso del IMA) entre otros factores ya señalados en este estudio, todo lo cual dificulta el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

La poca frecuencia de síntomas prodrómicos hace que la muerte súbita aparezca muchas veces como evento final lo que hace más difícil su prevención.

Acerca de las manifestaciones clínicas que precedieron a la muerte fueron en general escasas, debido en gran medida a que en 25 de los pacientes no se presenciaron la muerte. En los enfermos en los que el evento final ocurrió ante testigos, fue el síncope (48.9%) la manifestación prodrómica más frecuente, seguido de la disnea. Otros signos menos frecuentes fueron la sudoración, frialdad, taquicardia, hipotensión arterial, depresión de conciencia, excitación psicomotriz, ansiedad, cianosis, crepitantes bibasales e injurgitación yugular. El dolor torácico asociado o no a otras manifestaciones se comprobó solo en cinco de los pacientes lo cual resulta significativo teniendo en cuenta la elevada frecuencia del IMA como causa de muerte súbita en este estudio. Al compararlo con otros estudios se constata que estos muestran resultados similares al señalar la escasez de síntomas prodrómicos en la muerte súbita cardíaca. Pineda Nava G<sup>114</sup> en un estudio realizado en el 2004 sobre la muerte súbita en los deportistas encontró que la tercera parte de los pacientes presentó algún tipo de síntomas prodrómicos entre los que se encontraron dolor precordial, mareos, palpitaciones, disnea, pre-síncope y síncope. Este último se señala como la manifestación que más estrechamente se relaciona con la muerte súbita y es la que requiere mayor atención. Otros estudios sobre muerte súbita en pacientes mentalmente sanos reportan que con mucha frecuencia y pese a tratarse de pacientes sometidos a una vigilancia estrecha, la muerte súbita les sorprende en situación ambulatoria, sin dar tiempo a recibir asistencia médica que evite la muerte tras la parada cardíaca. Recientemente Wellens y col<sup>115</sup> demostraron que en un 1/3 de los pacientes con MSC no existían síntomas previos.

Rico García A et al,<sup>39</sup> en el 2002 presentaron el caso de un paciente de 31 años de edad, diagnosticado de esquizofrenia paranoide, en tratamiento con olanzapina, e historia de varios ingresos hospitalarios por ingesta medicamentosa, que fue hallado muerto en la cama por los familiares que referían que durante las 24 horas anteriores se había quejado de molestias retroesternales, que fueron consideradas como secundarias a su proceso psiquiátrico por lo que no se solicitó asistencia médica. En este caso, un trastorno psiquiátrico perfectamente diagnosticado y tratado (esquizofrenia paranoide) se asocia a una cardiopatía

isquémica (comorbilidad) que debuta con un infarto agudo de miocardio. No obstante, la sintomatología somática manifestada por el paciente es atribuida al proceso psicopatológico, produciéndose la muerte por taponamiento cardíaco secundario a la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo sin llegar a recibir la atención médica requerida.

La principal diferencia de esta investigación con otras donde se describen los síntomas premonitorios de la MSC radica en la población estudiada refiriéndose estas fundamentalmente, salvo por algunos reportes aislados, a la población mentalmente sana. No se han reportado hasta ahora estudios acerca de la expresión clínica de la muerte súbita cardíaca en pacientes psiquiátricos.

Otro parámetro evaluado en este estudio fue la relación entre la causa de muerte según planteamiento clínico y la que evidenció el estudio necrópsico, constatándose que existió concordancia clínico-patológica en la mayoría de los pacientes (62.9%), sobre todo para el IMA, aunque el autor reconoce que en un número significativo de pacientes el diagnóstico se realizó por exclusión, y no basado en el análisis de las evidencias clínicas como lo demuestra la revisión de las historias clínicas.

Al analizar las causas de muerte según los hallazgos anatómo-patológicos no fue una sorpresa comprobar que en la mayoría de los fallecidos la causa directa de la muerte fue el IMA (47.2%). Una estenosis coronaria por placas de ateroma con reducción de la luz arterial en más del 75% se definió como cardiopatía aterosclerótica, que constituyó en 18.6% de los pacientes la causa de muerte. Otros cuatro pacientes murieron como consecuencia de un taponamiento cardíaco, en tres de ellos secundario a IMA y rotura de la pared libre del VI con hemopericardio y en un paciente por rotura de un aneurisma disecante del cayado aórtico. Un total de 20 pacientes no presentaron evidencias anatómo-patológicas de IMA u otros hallazgos que pudieran asociarse directamente a una importante disminución del riego sanguíneo coronario. En relación con el papel porcentual que tiene la isquemia como causa desencadenante de la muerte súbita los estudios internacionales muestran resultados variables, donde la evidencia de lesiones coronarias activas en presencia de MS oscila según diversos autores

entre 20 y 95%.<sup>116</sup> Esto está en relación con diferencias metodológicas de selección de pacientes. Recientemente, Burke et al,<sup>117</sup> encontraron que la incidencia de trombosis coronaria aguda en pacientes que fallecen súbitamente es de aproximadamente el 50%. Por otra parte, Hinkle y Thaler<sup>118</sup> encontraron que en los casos de muerte súbita cardíaca sólo en un 1/3 de los mismos, ésta ocurría en el contexto clínico de un accidente coronario agudo en ocasiones silencioso.

Otro hallazgo significativo fue que 12 de los pacientes en los que se comprobó prolongación del QT no presentaban en la historia clínica antecedentes convincentes de cardiopatía isquémica y el estudio necrópsico no mostró infarto reciente o disminución importante del flujo sanguíneo coronario, lo que plantea la siguiente interrogante:

¿Que papel corresponde a la prolongación del intervalo QT en la génesis de las arritmias ventriculares que conducen a la muerte súbita en estos pacientes?

Independientemente de que en la inmensa mayoría de los pacientes que fallecen súbitamente, de causa cardíaca, hay que buscar una enfermedad arteriosclerótica de las coronarias, existe otro grupo reducido, pero importante, que se corresponde con la denominación de muerte súbita cardíaca arrítmica en individuos con corazón estructuralmente normal donde se incluyen a los pacientes con síndrome de QT largo congénito o adquirido, y donde entre otras causas se señala el empleo de algunos psicofármacos.

A criterio del autor los resultados de esta investigación aportan elementos que ayudarán a esclarecer algunas incógnitas, pero aún quedan aspectos sin aclarar. Estas son interrogantes que quedan abiertas para futuras investigaciones.

Otros de los propósitos de esta investigación fue determinar la frecuencia del IMA en los pacientes fallecidos, independientemente de su relación con la causa de muerte, comprobándose en 58.5% de los fallecidos (ya sea como causa directa o intermedia de muerte), con una mayor incidencia entre los 55 y 74 años (70.7%) y predominio del sexo masculino en proporción 2.1 con respecto al femenino.

Finalmente algunos hallazgos anatomopatológicos, aunque no relacionados directamente con la muerte fueron de interés en esta investigación, destacándose entre ellos la presencia de enfermedad aterosclerótica generalizada en la mayoría



de los pacientes(82.9%),lo cual denota un daño vascular generalizado .Otros hallazgos de interés son los que mostraron la presencia de un fallo cardíaco congestivo tanto agudo como crónico como son la presencia de hemorragias intraalveolares, la congestión y el edema pulmonar, y el éstasis crónico pulmonar, hepático y esplénico. El hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda, cardiomegalia global, e hipertrofia y dilatación cardiaca global en una proporción elevada de pacientes constituyeron a su vez evidencias anatomopatológicas de un sustrato anatómico que representa un marcador de miocardio vulnerable, en relación con la aparición de un accidente arrítmico primario mortal.

## CONCLUSIONES

- La muerte cardíaca súbita supone una proporción sustancial de las defunciones en pacientes psiquiátricos hospitalizados.
- Tener entre 55 y 64 años, la pertenencia al sexo masculino, los antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, y el hábito de fumar constituyen, en estos pacientes, los factores de riesgo clásicos más frecuentemente relacionados con esta afección.
- La evaluación del perfil lipídico no representó un elemento estadísticamente significativo.
- Se constató una elevada frecuencia en el uso combinado de varios antipsicóticos.
- El tratamiento con psicofármacos, se asocia de manera significativa con la prolongación del intervalo QT, (que es más frecuente con el empleo del neuroléptico tioridazina) lo cual contribuye de forma independiente al riesgo cardiovascular, por su conocida asociación con el desarrollo de taquiarritmias ventriculares malignas (Torsades de Pointes), que conducen a fibrilación ventricular y muerte súbita.
- La coexistencia de algún trastorno psiquiátrico puede complicar el diagnóstico, la evolución y el tratamiento de cualquier patología médica, y en el caso específico de la esquizofrenia, esta constituye por sí misma, factor de riesgo para muerte cardíaca súbita.
- La hospitalización prolongada se relaciona con un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita.
- En un porcentaje importante de casos la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad cardíaca.
- La mayoría de las muertes ocurren dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas.
- El síncope constituye la manifestación clínica que con mayor frecuencia precede a la muerte súbita cardíaca.

- Se comprobó que la muerte súbita de origen cardíaco ocurre especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, sobre todo en la fase aguda del infarto o en los pacientes posinfarto.
- En el estudio necrópsico constituyeron hallazgos significativos por su elevada frecuencia, la gravedad y extensión de las lesiones ateroscleróticas, y sus consecuencias orgánicas.
- Los hallazgos necrópsicos, recogidos en forma sistemática, y analizados de manera exhaustiva, particularmente en los cuadros de muerte súbita, son determinantes en la investigación de dicha entidad y necesarios para desarrollar planes de prevención y tratamiento.

## RECOMENDACIONES

- Promover una mayor investigación en este campo.
- Se recomienda evitar la hospitalización prolongada a través de la derivación a la atención primaria de pacientes con trastornos mentales menos graves.
- Realizar un estudio sobre prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en pacientes psiquiátricos institucionalizados a nivel nacional.
- Garantizar prácticas de rehabilitación temprana en los pacientes con cardiopatía isquémica.
- Establecer métodos de vanguardia para identificar y diagnosticar pacientes con riesgo de muerte súbita cardíaca con el empleo de modalidades clínicas, de imagen y bioquímicas, haciendo énfasis en la detección temprana de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa que permita una terapéutica intervencionista.
- Desarrollar una comprensión del tratamiento farmacológico adecuado y óptimo de los pacientes cardiológicos.
- Promover el traslado inmediato al servicio de referencia de tratamiento de los casos con IMA sospechado.
- Dotar a los hospitales psiquiátricos de equipos de desfibrilación, de eficacia y seguridad reconocidas.
- Asegurar la continuidad de la formación del personal relacionado con la atención a estos pacientes y específicamente en Soporte Vital. Está demostrado que la RCP prehospitalaria ayuda a disminuir la mortalidad, y su aprendizaje no requiere más recursos que los humanos, tiempo y dedicación.
- Es importante tener presente que no hay fármacos sin efectos adversos, sino que existen ponderaciones dinámicas entre riesgos y beneficios. La gravedad de la esquizofrenia justifica la utilización de medicamentos con

efectos adversos de potencialidad letal, inclinando la balanza hacia el lado de los beneficios, requiriéndose para su uso racional de medidas de precaución. Se recomienda que los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con antipsicóticos sean estudiados inicialmente con:

- Evaluación de antecedentes de síncope recurrente.
  - ECG basal y de control.
  - Medición de valores de potasio y magnesio en plasma.
  - Utilizar fármacos ahorradores de potasio ó corregir el déficit de electrolitos en los casos de terapéuticas con diuréticos.
- Si se constata prolongación del QT no formular tioridazina, pimozida y pesioridazina en pacientes con antecedentes cardíacos, síncope, muerte súbita en la familia o síndrome de QT prolongado congénito. Considerar la disponibilidad de una alternativa terapéutica de mayor seguridad.
- Serán necesarios más estudios para aclarar los principales factores de riesgo médico en pacientes con enfermedades que se acompañan de psicosis y resumir las recomendaciones para lograr su seguimiento y valoración integral.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Rangel A. Muerte súbita: El caso Filípides, heraldo de Maratón; Rev Mex. Cardiol 2006; 17 (3): 132-6.
2. Estes M. Sudden death in young athletes (letter). N Engl J Med 1995; 333: 380-1.
3. Colín Lizalde L. Muerte súbita: El papel del estudio electrofisiológico. Archivos de Cardiología de México. Vol. 72 Supl. 1/Enero-Marzo 2002:539-46.
4. A. Bayés de Luna. Muerte súbita cardíaca .1<sup>er</sup> congreso virtual de cardiología [en línea]. [Citado 19 de febrero del 2007].URL disponible en: <http://pcvc.sminter.com.ar/cvirtual/cvirtesp/cientesp/chesp/chc5703c/cbayes.htm>
5. Kannel WB, McGee DL, Scharzkin A. An epidemiological perspective of sudden death: 26 years follow-up in the Framingham study. Drugs 1984; 28 (supl I): 1.
6. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. Rev Esp Cardiol. 1999; 52(9):717-25 Documento descargado de <http://www.revespcardiol.org> el 13/12/2006.
7. Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. An epidemiological study of sudden and unexpected deaths in adults. Medicine 1967; 46: 341.
8. Schatzkin A, Cupples L, Heeren T, Morelock S, Kannel WB. Sudden death in the Framingham Heart Study: differences in the incidence and risk factors by sex and coronary disease status. Am J Epidemiology 1984; 120: 888-99.
9. Kannel WB, Schatzkin S. Sudden Death: Lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 14-8.
10. Pérez G, Marrugat J, Sunyer J, Sala J. Mortalidad cardíaca súbita en las comarcas de Girona. Med Clin (Barc) 1992; 99: 489-92.
11. Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. Epidemiological study of sudden and unexpected deaths due to arterioclerotic heart disease. Circulation 1966; 34: 1056-68.
12. Organización Mundial de la Salud. Informe Técnico 726. Muerte Cardíaca Súbita. Ginebra: OMS 1985; 3-26.
13. Kannel WB, Thomas HE. Sudden coronary death: the Framingham study. Ann NY Acad Sci 1982; 382: 3-21.

14. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 19° Edición. McGraw-Hill/Interamericana 1992.
15. Gisbert Calabuig JA. 5° Edición. Masson. Barcelona 1998.
16. Patitó JA. Medicina Legal, Ediciones Centro Norte. 1° Edición, Buenos Aires, Argentina, 2000.
17. Maron BJ, Fananapazir L. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85:157-63.
18. Torner P, Brugada P, Smeets J, Bayés de Luna A. y cols. Ventricular fibrillation in the Wolff- Parkinson-White syndrome. *Euro Heart J* 1991; 12:144-50.
19. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129.
20. Kudenchuck PJ, Cobb LA, Greene HL, Fahrenbruch CE, Sheehan FH. Late outcome of survivors of out-of-hospital cardiac arrest with left ventricular ejection fraction >50% and without significant coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1991; 67:704-8.
21. Schwartz PJ, Locati E. The idiopathic long QT syndrome: Pathogenetic mechanisms and therapy. *Euro Heart J* 1985; 6:103.
22. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclerq J. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157cases. *Am Heart J*, 1989; 117:151-9.
23. Toro Martínez E. Muerte súbita inducida por antipsicóticos: aspectos farmacológicos y médico-legales. ALCMEON. Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica [En línea] abril de 2004 [citado 2007 feb 10] Año XIV, Vol. 12, N°2. Disponible en: [http://www.alcmeon.com.ar/11/42/07\\_ToroMartinez.htm](http://www.alcmeon.com.ar/11/42/07_ToroMartinez.htm)
24. Joslassen RC, Schindler V. Medical comorbidity and schizophrenia: editor's introduction. *Schizophrenic Bull* 1996; 22: 411-2.
25. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH, Palmer S, Browne C, Wallace C. Sudden death in Psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998; 172:331-6.
26. Levkovitz Y, Levy A, Levin Y, Neuman M. Sudden death in Psychiatric patients. *Harefuah* 1990; 119:323-6.

27. Brown S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 56:21-5.
28. Jusic N, Lader M. Post-mortem antipsychotic drug concentrations and unexplained deaths. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 787-91.
29. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H: A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatrica Scand* 1991; 84: 58-64.
30. Agelink M, Majewski T, Wurthmann C, Luckas K, Ulrich H, Linka T, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacologic* 2001; 21 (1): 8-13.
31. Bouchard RH, Demers MF, Simoneau I, Alméras N, Villeneuve JB, Mottard JP, Cadrin C, Lemieux I, Després JP. Atypical antipsychotics and cardiovascular risk in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharm* 2001; 21 (1): 110-11.
32. Glassman AH, Bigger JTh. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
33. Osby V, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm country, Sweden. *Schizophrenic Revs* 2000; 29(1-2):21-8.
34. Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenic patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephalic* 1999; 25(4):329-37.
35. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatric* 1993;16(3):183-9.
36. Tabbane K, Juober R, Spadone C, Poirier MF, Olie JP. Mortality and cause of death in schizophrenia. Review of the literature. *Encephalic* 1993; 19(1):23-8.
37. Kuperman S, Black DW, Burns TL. Excess mortality among formerly hospitalized child psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 5(3):277-82.
38. Bralet Mc, Yon V, Loas G, Noisette C. Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. *Encephale* 2000; 26(6):32-41.



39. Rico García A, García Gallardo P A, Lucena Romero J. et al. Muerte súbita cardíaca en un paciente esquizofrénico: ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo por infarto agudo de miocardio: Exposición de un caso y revisión de la literatura. Cuad med forense. [online]. oct. 2002, no.30 p.51-59. [citado 19 Febrero 2007], Disponible en la World Wide Web:  
<[http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-76062002000400005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062002000400005&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 1135-7606.
40. Touriño R, García M<sup>a</sup> L. Esquizofrenia, comorbilidad con enfermedades médicas y mortalidad. Interpsiquis 2003.  
<http://www.psiquiatria.com/articulos/psicosis/9461/>
41. Hitosugi M. Retrospective analysis of the forensic autopsy cases of psychiatric patients. Med Sei Law 2001; 41(1):89.
42. Salazar-Fraile J, Gomez Bneyto M, Perez Hoyos S, Hurtado Navarro I. Mortality among psychiatric patients referred to the mental health services in Valencia . Soc Psychiatric Epidemiology 1998; 33(5):224-9.
43. Black DW. Iowa record-linkage study: death rates in psychiatric patients. J Affect Disord 1998; 50(2-3):277-8.
44. Villanueva E, Concheiro L, Suárez-Peñaranda. Problemas tanatológicos médico-legales. En: Medicina legal y toxicología. 5ed. Editor: JA Gisbert Calabuig. ED Masson. Barcelona, 1998. pp: 194-218.
45. Thiene G, Basso C, Corrado D. Cardiovascular causes of sudden death En Silver MD, Gotlieb AL, Schoen FJ, editors. Cardiovascular Pathology, 3<sup>a</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2001. pp. 326-74.
46. Virmani R, Burke A, Farb A, Atkinson JB. Cardiovascular Pathology. Major Problems in Pathology, Philadelphia: ED WB Saunders Company; 2001. 2nd Ed.pp 140-42.
47. Carratalá F, Ortiz Criado JM, Blasco C, Molina Aguilar P. Patología coronaria no arteriosclerótica como causa de muerte súbita en adultos. Casuística del Instituto de Medicina Legal de Valencia (1997-2005). Cuad Med Forense 2005; 11(42):307-16.

48. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En Braunwald E. ed. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine 4<sup>o</sup> ed. Philadelphia, Saunders Co. 1992:756-89.
49. Mont L. Muerte súbita. Conferencia magistral, V curso de Cardiología para Médicos Internistas: Una visión dual. Septiembre 20 al 22, 2001, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
50. Aguilera Tapia Beatriz, Suárez Mier M<sup>a</sup> Paz. Documento presentado en el Curso Corto de Patología Forense: Hallazgos en muerte súbita cardíaca. XXI Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Madrid, del 29 al 31 de mayo de 2003.
51. García-Alberola A, Merino JL. Arritmias y electrofisiología cardíaca. Temas de actualidad en Cardiología 2006. Rev Esp Cardiol [serie en Internet]. 2007 Febrero [citado 2007 mar 10]; {60}:33-40.  
<[http://www.revespcardiol.org/cgi\\_bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio\\_fulltext\\_pident=13099711](http://www.revespcardiol.org/cgi_bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio_fulltext_pident=13099711)> ISSN: 1579-2242
52. Shusterman V, Goldberg A, London B.. Upsurge in T-wave alternant and no alternating repolarization instability precedes spontaneous initiation of ventricular tachyarrhythmias in humans. Circulation. 2006; 113:2880-7.
53. Porrez Aracama J M, P Marco Garde. Muerte súbita cardíaca y MADIT II: Revisiones. Medicina Intensiva (serie en Internet). 2003 Junio [citado 2007 feb 10]; 27(06):410-16. Disponible en: [http://db.doyma.es/cgi\\_bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista\\_fulltext\\_pident=13049938](http://db.doyma.es/cgi_bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_fulltext_pident=13049938)
54. Gheorghide M, Goldstein S.  $\beta$ -blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation 2002; 106:394-8.
55. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1581-3.
56. Fogoros RN, Fiedler SB, Elson JJ. The automatic implantable cardioverter-defibrillator in drug-refractory ventricular tachyarrhythmias. Ann Intern Med 1987;

107:635-41.

57. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1353-61.

58. Curtis AB, Bigger JT, Di Marco JP, Anderson JL. Epicardial cardioverter-defibrillators do not cause postoperative arrhythmias. The CABG Patch Trial Investigators. *Coronary Artery Bypass Graft. Am J Cardiol* 1998; 82: 1114-17.

59. [Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA](#). Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2003 Mar 18; 138 (6):445-52. PMID: 12639076.

60. Asensio E. et al. Muerte súbita, conceptos actuales. *Gac Med Mex* Vol. 141 No. 2, 2005:89-98.

61. Muratore C, Belziti C, López J G, Di toro D, Mulassi A, Sinclair C, et al. Incidencia y variables asociadas con la muerte súbita en una población general. Subanálisis del estudio PRISMA. *Rev argent Cardiol* 2006[citado 2007 feb 25]; 74(6):441-46. Disponible en:

<http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2006/74-65.pdf>

62. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.

63. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-93.

64. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group *Euro Heart J* 1988; 9: 8-16.

65. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al.. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40.

66. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G.. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999;341:1882-90.

67. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al.. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346:877-83

68. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-37.

69. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al.. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004; 350:2151-8.

70. García García J, Serrano Sánchez JA, del Castillo Arrojo S, Cantalapedra Alsedo JL, Villacastína J, Almendrala J. et al. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria Rev Esp Cardiol 2000; 53: 440 -62  
ISSN: 1579-2242.

[http://www.revespcardiolo.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?pid=9348](http://www.revespcardiolo.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=9348)

71. Falcón Vilaú L, Taquechel Tusiente N, Barriuso Andino A, Castillo Herrera J A, Fernández-Brito Rodríguez J E. Aterosclerosis y muerte súbita: impacto patomorfológico y morfométrico de la hipertensión en las arterias coronarias. Rev Cubana Invest Biomed 2000; 19(2):137-43.

72. Luejes García, Gutiérrez Gutiérrez L. Iodo Hernández O, Cruz Torán C A, Cristo Pérez O. Tornes Alonso K. Preanimación Cardiopulmonar: Resultados en el centro de urgencias médicas; Hospital Militar Universitario Carlos J. Finlay

73. [Rubiera Jiménez R, Parellada Blanco J, J Santos Gracia J, Río Vázquez V, Joanes Fiol J. Evaluación de la Resucitación Cardiopulmonar y Cerebral intrahospitalaria. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. \[http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2\\\_3\\\_03/mie06303.htm\]\(http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2\_3\_03/mie06303.htm\)](#)

74. Ciri3n Mart3nez G. R, Herrera P3rez M. A. Cardiopat3a isqu3mica como causa de muerte s3bita en los a3os del 2002-2004 en el hospital universitario "Abel Santamar3a Cuadrado". 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatom3a Patol3gica.2005 Oct {citado 2006 dic20}; pp. 1-15. Disponible en:[http://www.conganat.org/7congreso/final/vistaImpresion.asp?id\\_trabajo=424](http://www.conganat.org/7congreso/final/vistaImpresion.asp?id_trabajo=424)
75. Castro Hevia J A. S3ndrome de Brugada. ¿Una emergencia m3dica? departamento de Arritmolog3a y Estimulaci3n Cardiac. Instituto de Cardiolog3a y Cirug3a Cardiovascular. en:[http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2\\_1\\_03/mie10103.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_1_03/mie10103.htm)
76. Posadas Escudero J Depresi3n mayor: Reflexiones hist3ricas y marco te3rico de su relaci3n con enfermedades cardiovasculares. pp 36-40.pdf.
77. Jord3n V, Uribe Restrepo. Problemas m3dicos en pacientes con esquizofrenia: hacia un abordaje integral.Revisi3n de temas pp 7-14. Publicado en el cuaderno n3mero: 25 de Marzo - 2005 .Disponible en: <http://www.psiquiatria.org.co/php/docsEnlaces/172113Problemasesquizofrenia.pdf>
78. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1999;60:215-20.
79. Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon BJ. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2005;5:3.
80. Dinan T, Peveler R, Holt R. Understanding schizophrenia and diabetes. Hosp Med. 2004 Aug;65(8):485-8.
81. Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus: an overview of the literature. Pharmacopsychiatry. 2004 Jan;37(1):1-11.
82. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004; 6(4):152-8.
83. Mount Sinai Conference. Physical Health Monitoring of Patients UIT Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004;161:1334-49.
84. Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Gury C, Hurley R, et al. Cardiac safety in

schizophrenia group: minimizing the risks associated with QTc prolongation in people with schizophrenia. A consensus statement by the Cardiac Safety in Schizophrenia Group *Encephale*. 2002 Nov-Dec; 28 (6 Pt 1):552-62.

85. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. McGraw interamericana 9ª Edición; Buenos Aires, 1996.

86. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS y col. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-44.

87. Schouten E, Decker J, Meppelink P, Kok F, Vandenbroucke, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84:1516-23.

88. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. Heart Rate Variability from 24-hour Electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88:180-85.

89. Kelly HG, Fay JE, Lavery SG: Thioridazine hydrochloride: its effects on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89:546-54.

90. Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB. *Am J Cardiol* 1976; 37 (2): 223-30.

91. Fayer SA. Torsade de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacology* 1986; 6(6): 375-76.

92. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Asuki N, Matsuzaki I, Yonezawa Y. The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharm* 2001; 21(3): 257-61.

93. Sharma ND, Rosman HS, Desmond Panhi I, Tisdale JE. Torsades de Pointes Associated with Intravenous Haloperidol in Critically Ill Patients. *The American Journal of Cardiology* 1998; 81: 238-40.

94. Glassman AH: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Ann Rev Med* 1984; 35: 503-11.

95. Baker B, Dorian P, Sandor P y col. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:15-21
96. Barnett AA. Safety concerns over antipsychotics drug, sertindole. *The Lancet* 1996; 348: 256.
97. Czekalla J, Beasley ChM, Dellva MA, Berg P, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patient with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001. 62:3, 191-98.
98. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23(3): 215-28
99. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000 Aug; 21(15): 1216-31.
100. Cada vez hay más evidencia sobre el vínculo entre la depresión y los problemas cardiacos. fuente: archives of general psychiatry. 2007 feb <http://www.psiquiatria.com/areas/depresion/comorbilidad/>
101. Franco Salazar G, Gálvez L. La Clínica del paciente mental. Redacción de Ciencias Médicas. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1984. -5
102. Franco Salazar G. Causas de muerte en 1000 pacientes mentales fallecidos en el Hospital psiquiátrico de la Habana entre los años 1970-1984. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana* 1985; XXVII (3):351-64.
103. Franco Salazar G, et al. Morbiletalidad en la esquizofrenia. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana* 2004; 1(1)
104. Barrios Grillo E. La mortalidad en la esquizofrenia, *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana* 2004; 1(1) Disponible en: <http://www.psiquiatricohph.sld.cu/hph0104/hph07104.htm>
105. [González Pal S](#), [Barrios Grillo E](#), [Franco Salazar G](#), [Franco Odio S O](#). Causas de muerte en pacientes con epilepsia y psicosis asociada. Comparación

con pacientes esquizofrénicos y pacientes no Psiquiátricos. Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana 2005; 2(1). Artículo original

106. Barrios Grillo E, Díaz Tamayo Saco M, Dueñas Mojena D, González González. M de los A. Muerte Súbita en la esquizofrenia. VII congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica y I congreso de preparaciones virtuales por internet. Del 1 al 31 de octubre del 2005.

107. Chalons Gutiérrez A. Fenómenos tromboembólicos en enfermedades mentales, Boletín MINSAP. Hospital Psiquiátrico de la Habana, 1982.

108. Se observan elevados niveles de colesterol y obesidad en los esquizofrénicos. FUENTE: JANO ON-LINE. 2006 MAY

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=44490>

109. De Micheli A, Medrano G A, Iturralde P. En torno al valor clínico del electrocardiograma. Archivos de Cardiología de México. Revisión de temas cardiológicos 2003; 73 (1): 38-45. (Disponible en formato PDF)

110. Gallavardin L. Extra-systolic ventriculaire a paroxysmes tachycardique opposes variable. Arch Mal Coeur 1922;15:298.

111. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variable. Arch Mal Coeur 1966; 59:263.

112. Surawics B. Will QT. Dispersion play a role in clinical decision-making? Cardiovasc Electrophysiology 1996;7(8):777-84.

113. Zayas Molina R, Díaz Garriga RE, Dorantes Sánchez M. Dispersión del intervalo QT: un predictor de arritmias ventriculares malignas. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 2000; 14(2):116-23. (Formato PDF)

114. Pineda Nava G. Muerte súbita en el atleta: Revista digital-Buenos Aires. 2004; 10 (70): 1-8. URL disponible en [http:// www.efdeportes.com/](http://www.efdeportes.com/)

115. Wellens et al. Out-of- Hospital Cardiac Arrest in the 1990. A populations-based study in the Maastrich area on incidence, characteristics and survival. Am Coll Cardiol 1997; 30: 1500-5.

116. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med 1984; 310:1137.



117. Burke et al. Coronary Risk factors and Plaque morphology in patients with coronary disease duryn suddenly. N Engl J Med 1997; 336: 1276-82.
118. Hinkle LE, Thaler HT. Clinical in patients with acute ischemic heart disease classification of cardiac deaths. Circulation 1982; 3: 457-64.

## **ANEXO I**

### **Planilla de recolección de datos :**

Número de necropsia

Historia clínica

Edad

Sexo

Diagnóstico psiquiátrico

Tratamiento psicofarmacológico

Duración de la hospitalización

Factores de riesgo cardiovascular

Tratamiento médico

Hallazgos electrocardiográficos (en estudios realizados previos al evento final)

Hallazgos radiológicos

Otros complementarios útiles

Hora de comienzo del cuadro clínico aparente

Hora del fallecimiento

Lugar del fallecimiento

Descripción del cuadro clínico

Impresión diagnóstica

Procederes diagnósticos

Procederes terapéuticos

Causa de muerte (diagnóstico clínico)

Concordancia clínico patológica

Conclusiones anatomopatológicas (causa directa, intermedia y básica)

Otros hallazgos anatomopatológicos

## ANEXO II

### DEFINICIONES

Causa directa de muerte (CDM): Enfermedad o estado patológico que produjo la muerte directamente. Debida a, o como consecuencia de...

Causa intermedia de muerte (CIM): Causas, antecedentes o estados morbosos que produjeron la causa arriba consignada. Debida a, o como consecuencia de la...

Causa básica muerte (CBM): La enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte, ó las circunstancias del accidente o violencia que produjo la lesión fatal.

Causa contribuyente (CC): Otros estados patológicos significativos que contribuyeron a la muerte, pero no relacionados con la enfermedad o estado morbozo que la provocó.

Correlación clínico patológica: Evaluación de la coincidencia diagnóstica, de los principales planteamientos clínicos que resultaron causa de muerte, para lo cual se analizan independientemente la CBM y la CDM, y se clasifican como Total (T), Parcial (P), No Coincidente (N) e Insuficiente (I).

Riesgo: Medida que refleja la probabilidad de que ocurra un daño.

Factor de Riesgo: Atributo o característica que se identifica en grupos poblacionales e individuos y que incrementa la probabilidad de que en ellos ocurra o se produzca el daño.

Infarto agudo del miocardio: Necrosis miocárdica isquémica habitualmente ocasionada por la reducción súbita de la irrigación sanguínea coronaria.

Enfermedad aterosclerótica: cuando existen lesiones ateromatosas en aorta, coronarias y cerebrales.