

Muerte súbita cardiaca en cardiopatías genéticas y esperanzas de prevención

Barry J. Maron

Hypertrophic Cardiomyopathy Center. Minneapolis Heart Institute Foundation. Minneapolis. Minnesota. Estados Unidos.

Las cardiopatías genéticas son la causa de una parte considerable de las muertes súbitas inesperadas en individuos jóvenes¹. El más frecuente de este grupo diverso de trastornos es la miocardiopatía hipertrófica (MCH), que es también la principal causa de muerte súbita en personas jóvenes en Estados Unidos, incluidos los deportistas de competición²⁻⁴. Además, las enfermedades hereditarias menos frecuentes en la población general, como las canalopatías iónicas (es decir, los síndromes de QT largo o corto, el síndrome de Brugada o la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica) y la miocardiopatía/displasia ventricular derecha arritmógena (C/DVDA) explican también una parte considerable de estas muertes^{1,5}.

La expresión fenotípica de estas miocardiopatías genéticas (causa de las taquiarritmias ventriculares sostenidas malignas) es notablemente heterogénea^{2,3,6,7}. La MCH y la C/DVDA constituyen anomalías estructurales que afectan predominantemente a los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente. Por su parte, las canalopatías iónicas se caracterizan por la ausencia de anomalías macroscópicas e histopatológicas, y las taquiarritmias ventriculares primarias con peligro para la vida se deben a mutaciones causales en genes que codifican proteínas reguladoras del transporte de iones a través de la membrana celular (p. ej., sodio, potasio y calcio)⁵.

Dada la temprana edad de las víctimas, con potencial de muchas décadas de vida productiva futura, estos trastornos genéticos constituyen un problema de salud pública con un considerable impacto social (tal vez no apreciado por completo por la co-

munidad médica ni la población general). De hecho, en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Gimeno et al⁸ sustancian este riesgo de muerte súbita inesperada presentando un número considerable (152) de estos episodios (en pacientes con una media de edad de 43 ± 18 años), que constituyen un 18% de los 846 miembros (en gran parte asintomáticos) de 103 familias, predominantemente con MCH, C/DVDA y canalopatías.

Por fortuna, durante los últimos 30 años, la medicina cardiovascular ha asistido al desarrollo del cardioversor-desfibrilador implantable (CDI), que es capaz de incidir de manera efectiva en estas situaciones catastróficas y evitar que se produzca una muerte súbita (fig. 1). En su artículo fundamental sobre los CDI de 1980, Mirowski et al⁹ describieron a 3 pacientes con un riesgo excepcionalmente alto que habían sobrevivido a dos o más paradas cardíacas. Por primera vez se demostró que el desfibrilador implantable actúa de manera espontánea y automática e interrumpe la fibrilación ventricular (FV). Es de destacar que, si bien el CDI no se diseñó inicialmente para pacientes jóvenes con cardiopatías genéticas, sino más bien para la cardiopatía isquémica, 2 de los 3 pacientes iniciales tenían MCH⁹. Sin embargo, en las dos décadas siguientes, no se tuvo en cuenta a los pacientes con MCH y otras cardiopatías hereditarias, en general, para esta estrategia mientras el tratamiento con CDI evolucionaba, y estos dispositivos se comercializaban en todo el mundo principalmente para pacientes ancianos con enfermedad coronaria^{10,11}.

De todos modos, en la última década el tratamiento con CDI se ha aplicado a un número creciente de poblaciones de pacientes jóvenes con cardiopatías genéticas. El impulso más importante es el que se ha producido en la MCH, una enfermedad que causó el 60% de las muertes descritas en el estudio de Gimeno et al⁸. De hecho, la serie más amplia y estadísticamente más sólida de CDI en miocardiopatía hereditaria es un registro retrospectivo/prospectivo, multicéntrico e internacional (42 centros de Estados Unidos, Europa y Australia) con más de 500 pacientes con MCH que presentaban un riesgo de muerte inaceptablemente elevado en todos

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 268-76

Correspondencia: Dr. B.J. Maron.
Hypertrophic Cardiomyopathy Center. Minneapolis Heart Institute Foundation.
920 E. 28th Street, Suite 620. Minneapolis, MN 55407. Estados Unidos.
Correo electrónico: hcm.maron@mhif.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

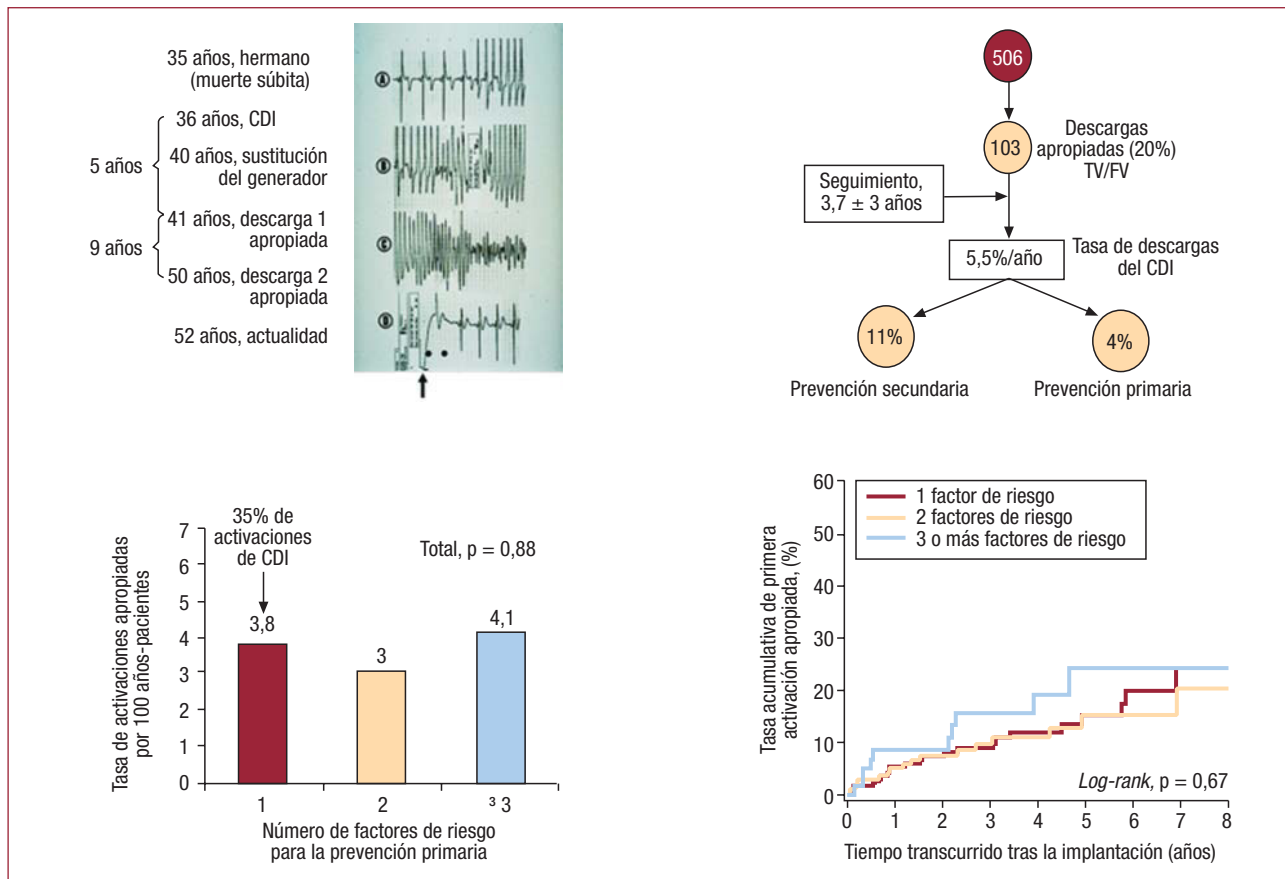


Fig. 1. Prevención de la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. Arriba a la izquierda: electrograma intracardiaco obtenido a la 1.20 durante el sueño, 5 años después de la implantación. Registro correspondiente a un varón de 35 años con miocardiopatía hipertrófica al que se implantó un cardioversor-desfibrilador implantable (CDI) profiláctico por antecedentes familiares de muerte súbita y grosor extremo del tabique ventricular. A: taquicardia ventricular (TV) que se inicia de forma brusca, aparentemente sin provocación, a 200 lat/min; B: el desfibrilador detecta la TV y se carga; C: la TV evoluciona a fibrilación ventricular (FV); D: el desfibrilador emite una descarga de 20 J (flecha) que restablece de forma inmediata el ritmo sinusal. Se produjo una secuencia prácticamente idéntica 9 años después, también durante el sueño; el paciente tiene ahora 53 años y está asintomático (tomado de Maron et al¹³; reproducido con permiso de la Massachusetts Medical Society). Arriba a la derecha: diagrama de flujo que resume los resultados obtenidos con el CDI en 506 pacientes con MCH de alto riesgo de un registro multicéntrico internacional de CDI¹². Abajo a la izquierda: tasas de activación del CDI en pacientes a los que se implantó el dispositivo con fines profilácticos por un único factor de riesgo. En la miocardiopatía hipertrófica, un solo factor de riesgo mayor en el perfil clínico individual del paciente basta para considerar el empleo de un CDI en prevención primaria. Abajo a la derecha: tasas acumulativas de la primera activación apropiada del CDI en pacientes con 1, 2 o al menos 3 factores de riesgo a los que se implantó con fines de prevención primaria (tomado de Maron et al¹²; reproducido con permiso de la American Medical Association).

los casos y a los que sus especialistas cardiovasculares implantaron un CDI con fines de prevención primaria o secundaria (fig. 1)¹². Este registro de CDI estaba formado predominantemente por pacientes sin síntomas de insuficiencia cardiaca limitantes o con síntomas leves, y eran pacientes relativamente jóvenes (media de edad, 41 años en el momento de la implantación), con edades similares a la edad de muerte de los pacientes del estudio de Gimeno et al⁸. En un seguimiento medio de tan sólo 3,7 años, se produjeron descargas apropiadas del dispositivo por FV o taquicardia ventricular (TV) rápida en un 20% de los pacientes (fig. 1), con una proporción de casos de implantación respecto a vidas salvadas de 5:1. La tasa de descargas apropiadas del CDI fue del 5,5%/año en pacientes con

una media de edad de tan sólo 44 años. En los pacientes más jóvenes (≤ 20 años) en el momento de la implantación del CDI, la implantación se realizó en gran parte con fines de prevención primaria y hubo casi un 30% de activaciones apropiadas del CDI en pacientes cuya edad media era de 18 ± 4 años (es decir, un 7% anual). La tasa de activaciones apropiadas del CDI en la prevención secundaria (implantación después de una parada cardiaca) fue de un 11% anual y en la prevención primaria (basada tan sólo en factores de riesgo), del 4% anual (fig. 1). Estas cifras son similares a la tasa de muertes súbitas descrita en centros de referencia terciarios del periodo previo a los CDI^{2,3}. En la actualidad, varios estudios monocéntricos de CDI en poblaciones con MCH también han puesto de manifiesto la capa-

cidad de salvar vidas que tiene esta estrategia, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria¹⁴⁻¹⁷. De hecho, la experiencia inicial del uso de CDI en la MCH¹³ motivó un uso más amplio y eficaz del desfibrilador en esa enfermedad¹⁴⁻¹⁷, y lo mismo ocurrió en los pacientes jóvenes con C/DVDA, síndrome de Brugada y síndrome de QT largo¹⁸⁻²⁴. Lamentablemente, Gimeno et al⁸ no indican si en sus pacientes con estas enfermedades se contempló la posibilidad de un tratamiento con CDI.

Es de destacar que la prevención primaria de las cardiopatías genéticas, generalmente en pacientes jóvenes asintomáticos con factores de riesgo convencionales, es conceptualmente diferente de la prevención primaria en la cardiopatía isquémica tras un infarto de miocardio con fracción de eyección deprimida^{10,11}. Además, las estrategias de estratificación del riesgo dirigidas a la selección de los pacientes para el uso de CDI en prevención primaria difieren considerablemente en las distintas enfermedades cardíacas hereditarias, dada la evidente heterogeneidad de la expresión fenotípica y de los mecanismos arritmogénicos^{2,3,6,7}. Como la MCH es la más frecuente de estas enfermedades y también la más antigua, por lo que respecta a su identificación clínica, su algoritmo de estratificación del riesgo puede considerarse probablemente más maduro y establecido (fig. 1)¹⁷. Sin embargo, las diversas enfermedades arritmógenas hereditarias tienen en común la falta de un claro factor de riesgo cuantitativo y predominante (a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad coronaria) debido a la variabilidad de expresión que presentan y la imposibilidad de combinar ensayos aleatorizados con una potencia estadística elevada en estos trastornos relativamente infrecuentes¹⁷.

De todos modos, hay pocas o ninguna duda respecto al uso de CDI en prevención secundaria tras una parada cardíaca en cualquier cardiopatía hereditaria. Los CDI profilácticos son la estrategia más utilizada de tratamiento primario en la prevención de la muerte súbita en pacientes con MCH, CVDA y síndrome de Brugada con riesgo considerado inaceptablemente alto; sin embargo, el tratamiento médico con bloqueadores beta sigue teniendo un papel importante como tratamiento profiláctico de primera línea en muchos pacientes con un síndrome de QT largo de alto riesgo⁷.

Es preciso señalar que las tasas generales de implantación de CDI difieren considerablemente en función del país y del sistema de asistencia sanitaria, debido a diversos factores culturales, sociales y económicos, y este hecho influye inevitablemente en las estrategias de prevención primaria de la muerte súbita en la MCH y otras enfermedades cardíacas hereditarias²⁵. Las tasas generales de implan-

tación en Estados Unidos superan ampliamente las de los países de Europa occidental (en 2-5 veces) y son muy superiores a las del Extremo Oriente, Oriente Medio y Europa del este. Aunque estas distancias se están reduciendo, las diferencias en la utilización de los CDI plantean claramente la posibilidad de que pacientes con cardiopatías genéticas y un mismo nivel de riesgo que residen en diferentes países puedan no tener el mismo acceso a los CDI profilácticos ni la misma oportunidad de prevención de la muerte súbita.

En el año 2010 se cumplen ya 30 años desde la introducción de los CDI en la práctica clínica por Mirowski y Mower⁹ y 10 años desde que los CDI se promueven y se utilizan sistemáticamente (y con éxito) en pacientes jóvenes con MCH^{13,17}. Hoy está ampliamente aceptado que los CDI son uno de los avances más importantes que se han producido en la medicina cardiovascular en la presente era. La introducción de CDI en poblaciones de pacientes con MCH y otras cardiopatías arritmógenas constituye un nuevo paradigma para la práctica clínica. Los desfibriladores implantables aportan la única protección absoluta contra la muerte súbita, gracias a que interrumpen de manera efectiva la TV/FV, con lo que modifican la evolución natural de la enfermedad y brindan la oportunidad a muchos pacientes jóvenes de alcanzar una longevidad normal o casi normal y aspirar legítimamente a una vida larga y productiva pese a tener un sustrato arritmogénico impredecible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Chaitman B, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. American Heart Association Scientific Statement: Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;109:2807-16.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA*. 2002;187:1308-20.
3. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-713; *Eur Heart J*. 2003;24:1965-91.
4. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the U.S., 1980-2006. *Circulation*. 2009;119:1085-92.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council of Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and

- Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
6. Basso C, Corrado D, Marcus F, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289-300.
 7. Viskin S, Halkin A. Treating the long-QT syndrome in the era of implantable defibrillators. *Circulation*. 2009;119:204-6.
 8. Gimeno JR, Oliva MJ, Lacunza J, Alberola AG, Sabater M, Martínez-Sánchez J, et al. Características de la muerte súbita en las cardiopatías hereditarias. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:268-76.
 9. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implantable automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303:322-4.
 10. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al; for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.
 11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber D, Cannom D, et al; for the MADIT II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
 12. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Outcomes of patients with implantable cardioverter-defibrillators for prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405-12.
 13. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-73.
 14. Jayatilleke I, Doolan A, Ingles J, McGuire M, Booth V, Richmond DR, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93:1192-4.
 15. Woo A, Monakier D, Harris L, Shah P, Wigle ED, Rakowski H, et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93:1044-5.
 16. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1118-26.
 17. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009 [en prensa].
 18. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108:3084-91.
 19. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Labordeire J, Mizon-Gérard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome. A multicenter study. *Circulation*. 2006;114:2317-24.
 20. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1843-52.
 21. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia G-B, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2007;28:334-44.
 22. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion C, Drenckhahn J, Norman MW, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:400-8.
 23. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson MS, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:337-41.
 24. Proclemer A, Ghidina M, Facchin D, Rebellato L, Corrado D, Gasparini M, et al. Use of implantable cardioverter-defibrillator in inherited arrhythmogenic diseases: data from Italian ICD registry for the years 2001-6. *PACE*. 2009;32:434-45.
 25. Camm A, Nisam S. The utilization of the implantable defibrillator—a European enigma. *Eur Heart J*. 2000;21:1998-2004.