

## Patología de la muerte súbita

JOSE MILEI

Docente Autorizado de Medicina.  
Jefe de Sección Patología del Hospital  
Instituto de Cardiología.

La muerte súbita (M.S.) comprende a las entidades en las que la muerte se produce dentro de la hora de la aparición de los síntomas, en individuos previamente capaces de desempeñarse relativamente bien en la comunidad.<sup>1</sup>

Los corazones en la cardiopatía isquémica y en pacientes asintomáticos con lesiones ateroscleróticas coronarias muestran clásicamente lesiones coronarias estenóticas y multifocales.<sup>2</sup> Describir estas lesiones es relativamente simple, pero no lo es decidir si ellas han tenido que ver directamente con la M.S. del paciente.<sup>3</sup> Además, paradójicamente, se ha demostrado mayor desarrollo de la circulación colateral en pacientes ateroscleróticos fallecidos por M.S.

Lo realmente cierto es que en la inmensa mayoría de los casos se encuentran lesiones multifocales de tipo arterioesclerótico a nivel coronario. Sin embargo, no todos los pacientes portadores de tal patología fallecen por M.S. o infarto agudo del miocardio (IAM). Las alteraciones coronarias serían "patología de base", pero no determinantes del episodio agudo de M.S. Los hallazgos morfológicos son sólo contrapartida de una alteración electrofisiológica,<sup>4</sup> por lo que veremos a continuación cuáles son los hallazgos a nivel de la fibra miocárdica.

El paciente puede presentar en la autopsia un IAM. En el caso de que sea temprano, es decir, de 0 a 2 días de evolución, recurriremos para el diagnóstico a la relación sodio/potasio, al estudio de las enzimas succínico-dehidrogenasas, a la técnica del nitroblue de Tetrazolium y al Tricrómico de Barbeito-López.<sup>5,6,7</sup>

En cualquiera de estos casos, el paciente fallece súbitamente con o sin signos clínicos y estos últimos se revelarán por el choque cardiogénico, la ruptura cardíaca o por las arritmias. En el caso de que no exista un IAM la lesión hallada por nosotros en alrededor del 95% es la "miocitolisis coagulativa"<sup>8</sup> o "degeneración miofibrilar" (DEM).<sup>9</sup> En la M.S. según diferentes casuísticas están presentes en el 67%<sup>10</sup> y 88%.<sup>11</sup> Esta miocitolisis coagulativa (MC)<sup>10</sup> no es otra cosa que una necrosis por sobreactividad miocárdica, es decir, una muerte "tetánica". La búsqueda sistemática en los macrocortes seriados muestra siempre focos de MC en forma difusa, focales o de comienzo o tempranas.

En la necrosis de coagulación clásica del IAM hay primero lesión mitocondrial y nuclear, sin daño evidente del sistema miofibrilar;<sup>12,13</sup> el daño inicial sería una pérdida de la contractilidad

*Dirección postal:*

Hospital Instituto de Cardiología  
Fundación Hermenegilda Pombo  
de Rodríguez.  
Academia Nacional de Medicina.  
Cnel. Díaz 2423,  
1425 Buenos Aires, Argentina.

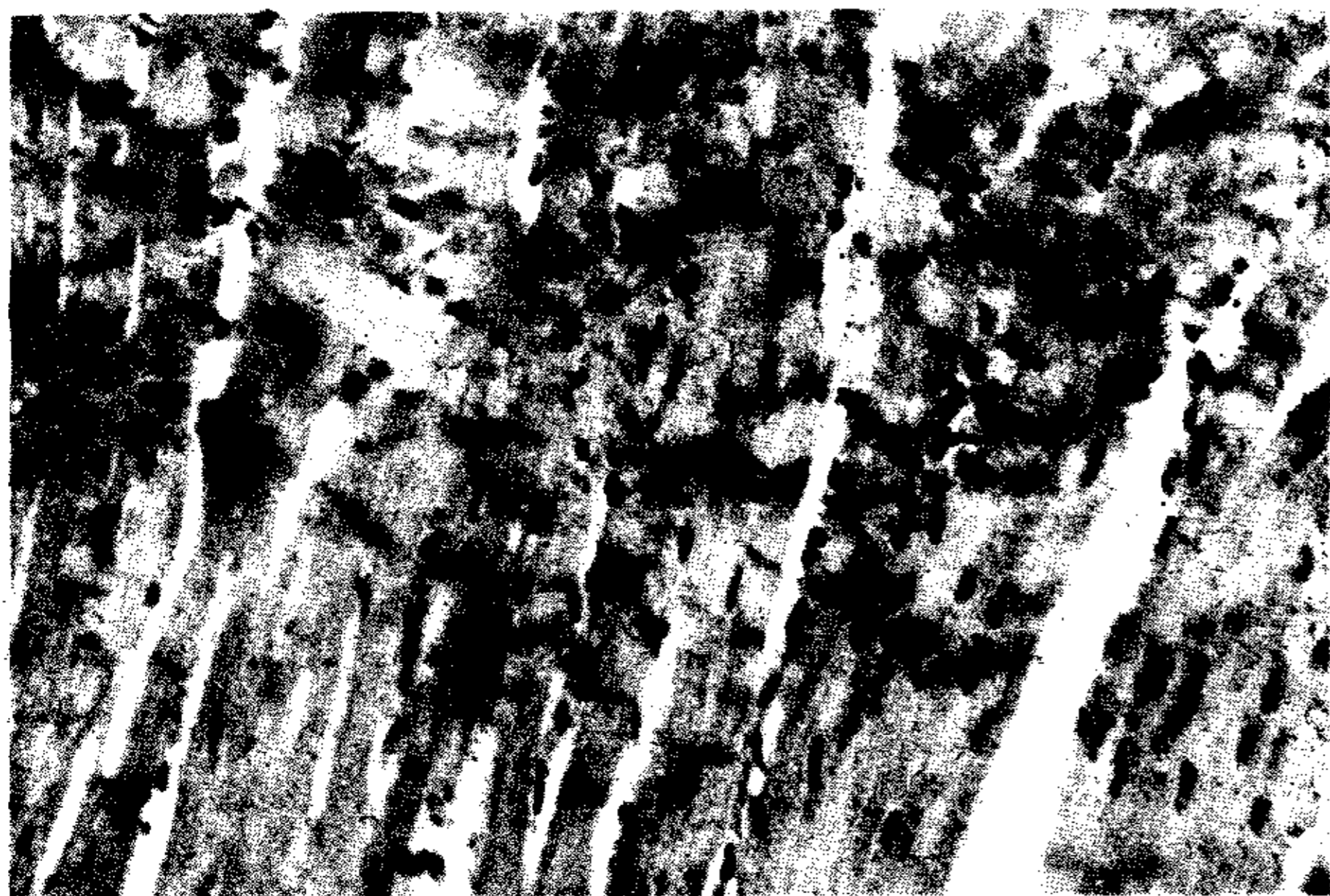


Fig. 1. Miocitolisis coagulativa. Las áreas transversales de mayor coloración son "bandas de contractura". Nótese la progresiva lisis del aparato sarcotubular (H-E x 200).

posiblemente por acidosis intracelular y consiguiente falla de la bomba de calcio para efectuar la contracción.<sup>14,15</sup> La célula miocárdica muere en atonía, con distensión pasiva debido a la presión intraventricular y distensión sistólica.

En cambio, en la MC o DEM, la célula muere en hipercontracción mostrando al principio rexis miofibrilar y bandas de contractura, pero sin daño nuclear, tal como ocurre en los casos de feocromocitoma<sup>16</sup> y la necrosis experimental por catecolaminas,<sup>17,18,19,20,21,22</sup> lo que es muy sugestivo del rol primario de éstas en su génesis. La lesión comienza con una hipercontracción de la fibra muscular o de un segmento, con alargamiento y ruptura de las miofibrillas en otros segmentos o en los adyacentes. Se observan bandas transversas irregulares y anormales, variables en tamaño y forma. Parecen ser el resultado de una coagulación de sarcómeros hipercontracturados (Fig. 1). Hay eosinofilia y las formas alternantes de "rexis" y "picnosis" de las miofibrillas llevan a una desaparición progresiva del aparato contráctil por absorción macrofágica, originando un espacio vacío en cada célula miocárdica.<sup>10</sup>

En la fase temprana del proceso el núcleo es todavía visible y de forma irregular. Con la progresión de la lesión, el complejo núcleo-aloplásmico desaparece, dejando un tubo sarcolemático rodeado por macrófagos cargados con



Fig. 2. "Fibras onduladas". Nótese el cambio de coloración hacia el amarillo con tricómico de Barbeito-López, en el centro de la foto, señalando el daño celular. Por sí solas las fibras onduladas no constituyen elementos de diagnóstico de muerte súbita de origen coronario (x 400).

un pigmento granular de color marrón amarillento.

Esta estructura residual, de aspecto "alveolar", representa tejido muerto, incapaz de generar disturbios eléctricos, por lo que nos interesan las lesiones de MC "tempranas", reversibles, con lesiones sólo al M.E., con alteraciones bioquímicas capaces de alterar los potenciales de membrana y originar fibrilaciones ventriculares (FV) y M.S. Esta MC o DMF "temprana" tiene extraordinaria importancia, pues está probado que la M.S. es primariamente una anomalía eléctrica que se correlaciona con los éxitos en la resucitación de los pacientes, en los que los ECG y enzimas fueron mudos y que tuvieron durante el seguimiento posterior alta incidencia de FV.<sup>4,23</sup>

La MC se encuentra experimentalmente luego de las infusiones catecolamínicas, en las hipokalemias, en las isquemias transitorias, en la estimulación del S.N.C. y en las descargas de corriente eléctrica.<sup>11</sup> Nosotros la hemos hallado en el 100% de IAM<sup>24,25</sup> y en el 95% de M.S., en otros cuadros patológicos<sup>22</sup> y sólo en el 2,5% de pacientes fallecidos de causas extracardiácas ( $p < 0.001$ ).

En cuanto a las "fibras onduladas" (Fig. 2), descritas en 1926 por Willer,<sup>16</sup> se consideraron en 1974 como diagnósticas de IAM<sup>4</sup> tempranos.<sup>17</sup> Son deformaciones onduladas rítmi-





Fig. 3. Parasimpocito intramiocárdico. Nótese el aspecto periforme, su gran núcleo y sus prolongaciones nerviosas. Inclusión en parafina. Impregnación argéntica (x 400).

camente y estrechadas. Pueden ser de primer orden (fibras simples), de segundo orden (paquetes de fibras paralelas) y de tercer orden (paquetes ondulados de fibras onduladas). Siendo las más típicas las de segundo orden.

Se las encuentra solas o en el límite con un IAM con necrosis de coagulación. Lo más característico de las fibras onduladas es el estrechamiento progresivo y el desflecamiento de los extremos. Se pueden visualizar con frecuencia "bandas de contractura". Debido a la discusión de nivel internacional sobre la validez de las "fibras onduladas"<sup>28,29,30</sup> y su aparición muy frecuente en pacientes fallecidos por causas extracardíacas, como expresión de un estado agónico, nosotros le damos valor sólo cuando presentan alteraciones tintoriales francas para las técnicas de "necrosis-isquemia" (Fig. 2).

Veamos nuestra experiencia sobre las muertes súbitas o tempranas por IAM. Los IAM se han dividido según su evolución en "tempranos" (0 a 2 días), "agudos" (3 a 10 días) y "recientes" (11 a 30 días). En todos se ha medido por planimetría la superficie del IAM y clasificado en menos del 10, menos del 30, menos del 50%, etc. Además, los infartos han sido clasificados en "masivos" cuando en 1 centímetro del diámetro del infarto todas las células estaban necróticas, "confluentes" y "focales". Y a su vez fueron subclasificados en "internos", "transmurales", "subendocárdicos"

y "subendocárdicos y "subepicárdicos". Se observaron dos grupos típicos: unos, que eran "tempranos", es decir, de 0 a 2 días, el 80% de los cuales habían sido M.S. o fallecidos por arritmias dentro de las 24 horas de aparición de los síntomas, tenían menos del 10% de la superficie ventricular tomada, eran "subendocárdicos" o "internos". En cambio, en el otro grupo eran fundamentalmente IAM de 3 a 10 días de evolución, con superficies tomadas entre el 50 y 30%, "transmurales" y éstos eran los que tenían las otras complicaciones diferentes de las arritmias (ruptura cardíaca y choque cardiogénico) y en ellos aparecían trombosis coronarias recientes. Desde el punto de vista estadístico se comprobó que en forma altamente significativa las trombosis coronarias aparecían en una serie de condiciones: infartos grandes, transmurales y con 3 a 10 días de evolución. Por lo tanto, coincidimos con los autores que le atribuyen a la trombosis coronaria un rol secundario en el IAM (trombosis postinfarto)<sup>31,32</sup> y en la M.S.<sup>11,33</sup>

Esto último nos hace preguntarnos si en la producción del IAM o de la M.S. juegan otros mecanismos diferentes que los cambios macroscópicos de los grandes troncos coronarios.<sup>34</sup> En tal sentido se han propuesto a los cambios de la microcirculación. Sin embargo, no se hallaron IAM ni M.S. en casos de anemia falciforme ("sludge"),<sup>35</sup> choque (síndrome de coagulación intravascular diseminada)<sup>36</sup> y púrpura trombótica trombocitopénica (trombosis plaquetaria),<sup>37</sup> todos ellos buenos modelos humanos de obstrucciones múltiples de la microcirculación.

Además, la enfermedad de los pequeños vasos, sin compromiso de los grandes troncos epicárdicos, no es una causa común de enfermedad coronaria. Por lo tanto, preferimos dudar en considerar a los trastornos de la microcirculación como causa de IAM o M.S.

En ausencia de un IAM temprano, la miocitólisis coagulativa aparece como la lesión principal en la muerte coronaria repentina. Se la ha vinculado a liberación de catecolaminas.<sup>22</sup>

Hemos efectuado diversas experiencias tra-

tando de reproducir dicha lesión en monos y ratas. La inyección intraperitoneal de 2 mg de ISP en el "cebus paraguayenses" (mono capuchino), de peso alrededor de 1 kg, produce a los 5 minutos desnivel inferior del ST, que persiste hasta los 20 minutos, en que el animal es sacrificado, comprobándose en las autopsias extensas zonas subendocárdicas de MC "temprana" y aspecto "alveolar" y presencia de "fibras onduladas"<sup>38</sup> semejantes morfológicamente a las lesiones en la M.S. en humanos.

Por otro lado, alrededor de 300 ratas "wistar", formando parte de diferentes trabajos,<sup>17,18,19,20,21,22</sup> fueron inyectadas con isoproterenol (ISP) a la dosis de 10 mg/kg/peso más 5 microcuries de ISP, marcado con tritio (ISP-H<sub>3</sub>), sacrificados a los 5 y 30 minutos, 24 y 72 horas. Se les efectuó los siguientes estudios: a) M/O: técnica para "necrosis-isquemia"; b) técnicas histoquímicas: succínico-hidrogenasas y fosfatasas ácidas; c) radioautografía con el método del stripping film y d) microscopía electrónica.

Brevemente, los hallazgos fueron positividad para las técnicas de "isquemia", ya a los 5 minutos, a los 30 minutos "bandas de contractura" y "degeneración fibrilar", miocitolisis de aspecto alveolar a las 24 horas. El depósito del ISP-H<sub>3</sub> se efectuó como "estrías", sobre el sarcolema de fibras dañadas ya desde los 5 minutos y 30 minutos.

Las enzimas succínico-deshidrogenasas estaban aumentadas difusamente y disminuidas en las zonas lesionadas, y la microscopía electrónica mostró desde los primeros estudios hipercontracción y reducción de la longitud de los sarcómeros y "bandas de contractura". A los 30 minutos se agregó la aparición de fragmentación fibrilar.

Estos hallazgos sugirieron una rápida acción del ISP sobre la membrana (radioautografía), con activación de la bomba de calcio, exageración de la excitación-contracción ("bandas de contractura"), pérdida progresiva de uniones de alta energía (aumento de las succínico-deshidrogenasas y luego depresión y alteraciones mitocondriales) y finalmente muerte celular semejante a la miocitolisis coagulativa.

En realidad, las catecolaminas determinan un

aumento masivo en la entrada de Ca a través de la membrana, con depleción de fosfatos de alta energía.<sup>39,40</sup> Aunque un desequilibrio iónico mayor y hormonal debe considerarse como causa agravante.

La inhibición de las lesiones por catecolaminas por acción de algunos fármacos desacoplantes del mecanismo de excitación-contracción, como la prenilamina,<sup>19</sup> apoyan la teoría de que una exageración en el mecanismo de activación de la bomba de calcio sería la génesis de dichas lesiones.

¿Cómo se relacionan estas lesiones experimentales de MC provocadas por catecolaminas con las halladas en la M.S.? Ya Reichenbach hace años había sugerido la secreción local de noradrenalina. Nosotros tenemos sugerencias morfológicas en humanos, estudiando miocardios en M.S. con la técnica de Faccio (impregnación argéntica combinada con el Tricómico de Barbeito-López),<sup>41</sup> de la importancia capital del plexo permisial de Herlach-Hoffman. A nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas se segregaría noradrenalina que por sobreestimulación local llevaría a la MC. La noradrenalina actuaría directamente sobre la membrana con activación del AMP cíclico, entrada de calcio, contracción desmesurada, pérdida de uniones de alta energía y producción de bandas de contractura.

Lo detallado hasta aquí explica las M.S. por fibrilación ventricular (80% de las M.S.) pero no las producidas por ritmos lentos tales como bradicardia sinusal extrema, bradicardia de la unión y ritmo idioventricular (20%).<sup>42</sup> En estos casos, nuevamente el estudio de los nervios cardíacos con técnicas de impregnación argéntica y las enunciadas a lo largo de este trabajo nos podrán explicar sobre la función que cumplen los parasimpatocitos (Fig. 3) en pleno espesor miocárdico (¿secreción local inadecuada de acetilcolina?).<sup>43</sup>

Esto nos lleva a recalcar el hecho de que aún estamos lejos de poder integrar todos los factores que actúan en la producción de la M.S. de origen coronario, ya que la interacción entre el compartimento aparentemente estanco "lesión de base" y el extraordinariamente activo de "factores múltiples", es aún extensamente

desconocido en la producción de la lesión aguda de la M.S. y ésta muchas veces es sólo una alteración bioquímica e incluso vinculada a factores extracoronarios.

En conclusión, y de acuerdo con nuestra experiencia, la lesión principal de la M.S. es la miocitolisis coagulativa temprana que dispararía la fibrilación ventricular. Es fundamental, entonces, la búsqueda de drogas antiarrítmicas que inhiban sus etapas bioquímicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards JE: Value and limitations of autopsy studies in coronary disease. *Prog Cardiovasc Dis* 11: 329, 1971.
2. Perper J, Kuller LH, Cooper M: Arteriosclerosis of coronary arteries in sudden unexpected deaths. *Circulation (Supp III)* 51-52: 27, 1975.
3. James TN: The coronary circulation and conduction system in acute myocardial infarction. *Progr Cardiovasc Dis* 10: 410, 1968.
4. Alvarez H, Willis R, Cobb LA: Sudden cardiac death: physiologic observations and therapeutic implications. *Am J Cardiol* 31: 116, 1973.
5. Milei J, Núñez R, Rapaport M: The early pathological diagnosis of ischemia and acute myocardial infarction. XI Congress of International Academy of Pathology. Washington, DC, October 1976.
6. Milei J, Núñez R, Rapaport M: New histological techniques in AMI and ischemia. *Rev Arg Cardiol* 42: 330, 1974.
7. Milei J, Núñez R, Becú LM: Pathological methods in the study of ischemic cardiopathy. *Rev Arg Cardiol* 44: 445, 1976.
8. Milei J: Pathology of sudden death. *Arch Cardiol Mex* (submitted for publication).
9. Reichenbach DD, Benditt EP: Myofibrillar degeneration. A response of the myocardial cell to injury. *Arch Pathol* 85: 189, 1968.
10. Baroldi G: Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease: A pathological review of their functional significance. *Am Heart J* 89: 742, 1975.
11. Reichenbach DD, Moss NS: Myocardial cell necrosis and sudden death in humans. *Circulation (Supp III)* 51-52: 60, 1975.
12. Korb G, Totovic V: Optical and fluorescence microscope findings on the myocardium following acute transient coronary insufficiency. *Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medizin* 336: 475, 1963.
13. Jennings RB: Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am J Cardiol* 24: 753, 1969.
14. Katz A: Effects of ischemia on the cardiac contractile proteins. *Cardiology* 56 (Krager, Basel): 276-283, 1971-1972.
15. Schwartz A: Calcium and sarcoplasmic reticulum. In Harris P, Opie LH: Calcium and the heart. Acad Press. London and New York, 1971.
16. Baroldi G, McAllister H: Myocardial damage in pheochromocytoma (to be published).
17. Milei J, Rapaport M: Autoradiography of tritiated isoproterenol in "infarct-like" lesion of rat myocardium. *Am Heart J* 92: 351, 1976.
18. Ferrans V, Hibbs R, Cipriano P, Buja LM: Histochemical and electron microscopic studies of norepinephrine. Induced myocardial necrosis in rat. In Bajuz ZE, Rona G: Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism. Univ Park Press, Baltimore. *Myocardiology* 1: 495, 1972.
19. Milei J, Rapaport M, Núñez R: Inhibition by prenylamine of "infarct-like" lesions mediated by isoproterenol in rats myocardium. *Medicina (Bs As)*: 25: 445, 1975.
20. Milei J, Núñez R: Histochemical, autoradiographic and ultrastructural study of coagulative myocytolysis induced by isoproterenol in rats' myocardium. *Medicina (Bs As)* 35: 599, 1975.
21. Milei J, Núñez R, Rapaport M: Pathogenesis of isoproterenol. Induced lesions in the rat myocardium. *Arch Inst Card Mex* 46: 347, 1976.
22. Milei J, Núñez R, Rapaport M: Pathogenesis of isoproterenol. Induced myocytolysis. Its relation of human findings. *Cardiology* 63: 139, 1978.
23. Bruce R: The hundredth anniversary of self-prediction of sudden exertional cardiac death. *Am Heart J* 84: 422, 1972.
24. Milei J, Núñez R: Coronary thrombosis. Acute myocardial infarction. *Rev Arg Cardiol* 44: 19, 1976.
25. Milei J: The pathology of myocardial infarction. A morphologic approach to function. *Medicina (Bs As)*: 40: 302, 1980.
26. Schwartz C, Guerrity R: Anatomical pathology of sudden unexpected death. *Circulation (Supp III)* 51-52: 18, 1975.
27. Bouchardy B, Majno G: Histopathology of early myocardial infarcts. *Am J Pathol* 74: 301, 1974.
28. Baroldi G: Comunicación personal. Mayo, 1977.
29. Laguens R: Comunicación personal. Setiembre, 1977.
30. Sundblad A: Evaluation of the pathological diagnosis in acute myocardial infarction. *Medicina (Bs As)* 36: 431, 1976.
31. Baroldi G, Radice F, Schmid G, Leone A: Morphology of acute myocardial infarction in relation to coronary thrombosis. *Am Heart J* 87: 65, 1974.
32. Roberts WC, Buja LM: The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. A study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 52: 425, 1972.
33. Spain DM, Bradess VA: Sudden death from coronary heart disease: survival time frequency of thrombi and cigarette smoking. *Dis Chest* 58: 107, 1970.
34. Erhardt LR: The coronary circulation and acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 195: 241, 1974.
35. Baroldi G: High resistance of the human myocardium to shock and red blood cell aggregation (Sludge). *Cardiology* 54: 271, 1969.
36. Baroldi G: Human myocardial infarction: Coronariogenic or non coronariogenic coagulation necrosis? *Myocardiology. Rec advances in studies on cardiac structure and function.* Edited by G Rona and E Bajuz. Park Press, 1972.
37. Baroldi G, Manion WC: Microcirculatory disturbances and human myocardial infarction. *Am Heart J* 74: 173, 1967.
38. Milei J, Vázquez A, Bolomo N, Neira J, Ceraso D: EKC and pathological disturbances induced by isoproterenol and dopamine in monkeys' myocardium. *Medicina (Bs As)*

- 37: 521, 1978.
39. Milei J, Núñez R: Effect of isoproterenol on  $^{45}\text{Ca}$  intake in rats' myocardium. *Medicina (Bs As)* 36: 601, 1976.
40. Milei J: Inhibition by prenylamine of  $^{45}\text{Ca}$  intake in the myocardium of rats treated with isoproterenol. *Medicina (Bs As)*: 38: 271, 1978.
41. Milei J, Fascio E: Prenylamine. Autorradiographic and neuropathological studies on myocardial mechanisms of action. *Clin Cardiol* 2: 151, 1979.
42. Libberthson R: Discussion. The pathophysiology of sudden death. *Circulation (Supp III)* 51-52: 69, 1975.
43. Milei J, Fascio E, Núñez R: Cardiac innervation and conduction abnormalities. *Circulation* 56: 127, 1977.