

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana

LA LESIÓN ATEROSCLERÓTICA CORONARIA EN LA MUERTE SÚBITA: APLICACIÓN DEL SISTEMA ATEROMÉTRICO

Dr. Leonel Falcón Vilaú, Dr. José E. Fernández-Britto Rodríguez y Dr. José A. Castillo Herrera

RESUMEN

Se estudiaron las ramas principales de las arterias coronarias epicárdicas derecha, descendente anterior y circunfleja izquierda de 237 fallecidos súbitamente, mediante los criterios de selección establecidos por la Organización Mundial de la Salud, y 113 fallecidos por causas no cardiovasculares y sin antecedentes de factores de riesgo aterosclerótico, grupo de bajo nivel aterosclerótico utilizado como control. Ambas poblaciones eran el resultado de necropsias consecutivas y en personas mayores de 15 años. Para la caracterización morfológica y morfométrica de la lesión aterosclerótica se utilizó el *sistema aterométrico*. La superficie intimal lesionada resultó mayor en el grupo de muerte súbita y se caracterizó su perfil aterosclerótico por el fuerte predominio de las lesiones elevadas representadas por las placas fibrosas y las placas graves, las que conforman un índice de obstrucción y estenosis superior y una mayor severidad del proceso aterosclerótico en este grupo. Las placas fibrosas y graves mostraron alta significación, tanto de forma aislada, como en su conjunto, cuando se aplicaron los análisis de varianza de una vía (ANOVA) y multivariado (MANOVA), respectivamente. Esto explicó las diferencias cuantitativas encontradas en la comparación de los valores medios de las lesiones ateroscleróticas en las coronarias de los grupos estudiados.

Descriptor DeCS: ATEROSCLEROSIS CORONARIA/complicaciones; MUERTE SUBITA/complicaciones; VASOS CORONARIOS/patología.

La disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas y el aumento en la expectativa de vida en los países con buen nivel preventivo-asistencial de salud han incrementado las afecciones cardiovasculares, fundamentalmente la enfermedad aterosclerótica y sus consecuencias, que hoy día constituye un problema de salud no resuelto y un reto para las próximas décadas donde es de esperar un aumento

importante de la población mayor de 65 años.

Entre las complicaciones del proceso aterosclerótico, la cardiopatía isquémica ocupa en Cuba un lugar importante en el cuadro de morbilidad y mortalidad nacional, con tasas que la hacen alcanzar el primer lugar entre las causas de defunciones no violentas (Estadística Anual del Ministerio de Salud Pública, 1996). Más

de 25 % de las muertes por cardiopatía isquémica ocurren de forma súbita,^{1,2} afectándose cualquier sexo y grupo de edad^{3,4} y tiene como sustrato anatómico común la aterosclerosis coronaria.⁵

El propósito de este trabajo consistió en estudiar la expresión patomorfológica y morfométrica del proceso aterosclerótico que afecta las arterias coronarias de fallecidos súbitamente y contribuir al conocimiento de la etiología, evolución y complicaciones de la lesión aterosclerótica, trabajo que se desarrolla en el Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH).

MÉTODOS

El estudio se realizó en 237 necropsias consecutivas de fallecidos súbitamente en el Hospital Docente "Dr. Carlos J. Finlay", todos mayores de 15 años y de los dos sexos que cumplieron con los criterios de definición y selección de muerte súbita recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y seguidos por otros autores.^{6,7} Se utilizó como grupo control 113 fallecidos por causas no cardiovasculares y sin antecedentes de factores de riesgo aterosclerótico, clasificados como un grupo de bajo nivel aterosclerótico (BNA), también procedentes de necropsias consecutivas, de los dos sexos y mayores de 15 años.

Las arterias coronarias epicárdicas, derecha, descendente anterior y circunfleja izquierda fueron abiertas en sentido longitudinal, separadas de sus relaciones anatómicas, fijadas en formalina neutra 10 % durante 72 h, coloreadas según la técnica de Holman,⁸ y trazados su contorno y el de cada lesión en un acetato transparente.

Para la caracterización morfológica y morfométrica de la lesión aterosclerótica, se utilizó el *sistema aterométrico* (SA).^{9,10}

Siguiendo este método, por análisis cualitativo se definieron 3 tipos de lesiones: las estrías o bandas adiposas, las placas fibrosas y las placas graves (complicadas y calcificadas). El análisis cuantitativo o morfométrico se realizó mediante un digitalizador (Digitizer KD-4300) acoplado a una PC-486 DX-100 MHZ-32MB RAM, y el programa Digit, *software* creado para tales fines. Se midió la superficie total de la arteria, el área intimal ocupada por cada lesión y la longitud arterial, y se obtuvieron así las variables primarias a partir de las cuales se calcularon los 2 grupos de variables del SA de este trabajo: las variables relativas o normalizadas referidas a las lesiones ateroscleróticas, y las ponderativas o índices.

El SA define a las variables relativas o normalizadas como la relación de la superficie endoarterial ocupada por cada lesión aterosclerótica, x para las estrías adiposas, y para las placas fibrosas y z para las graves (medida en mm²) y el total de superficie intimal (S) de la arteria en cuestión. Así se estudiaron 4 variables:

- Superficie relativa de estrías adiposas, expresada por $X = x/S$.
- Superficie relativa de placas fibrosas, $Y = y/S$.
- Superficie relativa de placas graves, $Z = z/S$.
- Superficie relativa total de aterosclerosis, que resulta de la suma de las superficies relativas de cada lesión y se expresa por $\Sigma = X + Y + Z$.

Las variables ponderativas o índices arteriales del SA estudiadas fueron:

- Índice de obstrucción. $\Omega = 2Y + 3Z$, representa el volumen de obstrucción promedio de todas las lesiones elevadas de la arteria correspondiente.

TABLA 1. Aterosclerosis y muerte súbita: características de los grupos estudiados

Grupos	Edad media	Masculino	Femenino	Total
Muerte súbita	64,60 (\pm 13,71)	152(64,13 %)	85 (35,86 %)	237
Control	62,13 (\pm 17,99)	68 (60,18 %)	45 (39,82 %)	113
Total	-----	220	130	350

Fuente: Archivos del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis-Habana.

- Índice de estenosis $P=4\Omega/r$, se refiere a la resistencia al paso de la sangre por el interior del vaso, influenciada por la obstrucción producida por las lesiones elevadas y el diámetro arterial.
- Índice de benignidad $B= (S-s/S)+ X$, considerada la suma de la superficie arterial no afectada.

Las variables del SA fueron procesadas mediante el paquete estadístico *Basic Statistics*, se utilizaron los estadísticos descriptivos comunes (media aritmética y desviación estándar) y los análisis de varianza de una vía (ANOVA) y multivariado (MANOVA).

RESULTADOS

En las tablas 1 y 2 se resumen las características generales de los grupos estudiados y su distribución por edades, respectivamente. Se puede observar que existen pocas diferencias en relación con la edad media, la distribución por sexos y grupos de edades entre los grupos de muerte súbita y control, lo que facilita el análisis comparativo entre ambos grupos estudiados.

La media aritmética y la desviación estándar de la superficie intimal afectada por las lesiones ateroscleróticas, representadas por las variables normalizadas o relativas SA, se muestran en la tabla 3. Las lesiones ateroscleróticas son más extensas

TABLA 2. Aterosclerosis y muerte súbita: distribución según grupos de edades

Grupos de edades	Muerte súbita	Control
< 50	33	26
50 - 59	43	14
60 - 69	62	27
70 - 79	67	34
> 79	32	12
Total	237	113

Fuente: Archivos del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis-Habana.

en las coronarias de los sujetos fallecidos súbitamente, y muestran diferencias notables las lesiones elevadas, placas fibrosas y graves, con respecto al grupo control.

En la tabla 4 se muestra la distribución de los valores medios de las variables ponderativas (índices). Los valores medios superiores de los índices de obstrucción (Ω) y estenosis (P) corresponden a las coronarias del grupo de muerte súbita, grupo más afectado por la aterosclerosis, mientras que el índice de benignidad es más elevado en el grupo control.

En la tabla 5 se resume el resultado de los análisis de varianza de una vía (ANOVA) y multivariado (MANOVA) realizados entre los grupos de muerte súbita y control. Utilizando el primer análisis (ANOVA) las placas fibrosas y graves mostraron alta significación y ésta fue superior con las placas fibrosas.

TABLA 3. Aterosclerosis y muerte súbita: superficie intimal afectada según arteria coronaria

Coronaria- Variable	Muerte súbita		Grupo control	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
CD-X	0,041	0,060	0,041	0,067
CD-Y	0,277	0,221	0,174	0,202
CD-Z	0,098	0,195	0,049	0,145
CD-Σ	0,416	0,262	0,264	0,257
DA-X	0,029	0,051	0,028	0,056
DA-Y	0,292	0,215	0,180	0,189
DA-Z	0,095	0,178	0,048	0,115
DA-Σ	0,416	0,246	0,256	0,211
CI-X	0,043	0,081	0,030	0,054
CI-Y	0,249	0,237	0,163	0,222
CI-Z	0,072	0,163	0,034	0,119
CI-Σ	0,364	0,268	0,227	0,256

Fuente: Archivos del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis-Habana.

TABLA 4. Aterosclerosis y muerte súbita: valores medios y desviación estándar de los índices del sistema aterométrico según coronaria

Coronaria- Variable	Muerte súbita		Grupo control	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
CD-Ω	0,847	0,692	0,494	0,609
CD-P	2,856	2,676	1,607	1,901
CD-B	0,625	0,277	0,777	0,254
DA-Ω	0,869	0,641	0,504	0,495
DA-P	3,168	3,139	2,148	3,976
DA-B	0,613	0,261	0,772	0,215
CI-Ω	0,712	0,693	0,428	0,589
CI-P	2,865	3,131	2,166	4,283
CI-B	0,679	0,286	0,794	0,269

Fuente: Archivos del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis-Habana.

TABLA 5. Aterosclerosis y muerte súbita: valores F (Anova) y lambda (Manova) para la comparación de los grupos muerte súbita y control en relación con las variables relativas (lesiones) del sistema aterométrico

Variables	Valor F (Anova)	p	Valor lambda (Manova)
CD-X	0,001	0,9765	0,9254
CD-Y	17,666	0,00001	p = 0,00001
CD-Z	5,518	0,0193	
DA-X	0,024	0,8753	0,9053
DA-Y	22,157	0,00001	p = 0,00001
DA-Z	6,639	0,0103	
CI-X	2,544	0,1115	0,9360
CI-Y	10,324	0,0046	p = 0,00001
CI-Z	4,005	0,0461	

Fuente: Archivos del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis-Habana.

TABLA 6. Aterosclerosis y muerte súbita: valores F (Anova) y lambda (Manova) para la comparación de los grupos muerte súbita y control en relación con las variables ponderativas (índices) del sistema aterométrico

Variables	Valor F (Anova)	P	Valor lambda (Manova)
CD Ω	21,438	0,00001	0,9308
CD P	19,814	0,00001	0,00001
CD B	24,207	0,00001	
DA Ω	28,481	0,00001	0,9105
DA P	6,749	0,0097	0,00001
DA B	31,614	0,00001	
CI Ω	14,151	0,0001	0,9466
CI P	2,977	0,0853	0,0002
CI B	12,687	0,0004	

Fuente: Archivos del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis-Habana.

En la tabla 6 se muestra el resultado de los análisis de varianza de una vía (ANOVA) y multivariado (MANOVA) realizados entre los grupos de muerte súbita y control con las variables ponderativas (índices) del SA. Todos los índices muestran una fuerte significación en todas las arterias, a excepción del índice de estenosis (P) de la circunfleja izquierda.

DISCUSIÓN

En este estudio, las placas fibrosas (Y) son las lesiones ateroscleróticas que con más frecuencia intervienen en la composición del perfil aterosclerótico de las arterias coronarias y son a la vez las que mayor superficie intimal ocupan tanto en el grupo control, como en el de muerte súbita, grupo donde predominan. Estas lesiones elevadas dificultan el aporte sanguíneo al miocardio de forma progresiva e intervienen así en la patogenia de la muerte súbita. Estos hallazgos son también compartidos en un estudio realizado en el CIRAH con la utilización de arterias coronarias de individuos fallecidos súbitamente¹¹ y en otros sectores vasculares de una muestra poblacional de fallecidos no súbitamente.¹²

En ambos estudios se utilizó el mismo método morfométrico.

Las placas graves (Z), lesiones también elevadas capaces de disminuir el riesgo sanguíneo al miocardio de una forma más súbita, y que desempeñan un papel de más protagonismo que las placas fibrosas, predominan en el grupo de muerte súbita, tanto en frecuencia como en extensión. Otros investigadores comparten también estos criterios.^{13,14} La relativa poca presencia y extensión de las estrías por causa de su posible conversión en lesiones más avanzadas, así como la pérdida de la estabilidad de la placa fibrosa y su paso a placa grave es influenciada por diferentes factores aterogénicos.¹⁵⁻¹⁷ presentes en el grupo de fallecidos súbitamente. Esto explica las diferencias de los valores medios de superficie arterial afectada entre ambos grupos estudiados.

El análisis estadístico entre los grupos estudiados muestra una elevada significación ($p < 0,005$), y puede inferirse que las diferencias entre ambas muestras se deben a la presencia de las placas elevadas, cosa que no resulta cierta con las estrías adiposas. Al comparar el efecto de las lesiones ateroscleróticas, estrías adiposas, placas fibrosas y placas graves,

en su conjunto, para explicar las diferencias intermuestras (MANOVA) se observa una elevada significación ($p < 0,005$) en las 3 coronarias estudiadas, lo que explica el valor patogénico del proceso aterosclerótico en su conjunto.

Las coronarias descendente anterior y derecha presentan igual superficie intimal dañada en el grupo de sujetos fallecidos de

forma súbita; sus diferencias están caracterizadas por el fuerte componente fibroso y de placas graves y los valores de los índices de obstrucción (Ω) y estenosis (P), más elevados en la descendente anterior, lo que hace que esa arteria sea la más afectada por el proceso aterosclerótico en fallecidos súbitamente. Estos hallazgos son también sustentados por otros autores.¹⁸⁻²³

SUMMARY

The main branches of the right, anterior descending and left circumflex coronary epicardial arteries of 237 patients that died from sudden death according to the selection criteria established by the World Health Organization and of 113 patients who died from non cardiovascular causes and without history of atherosclerotic risk factor, a group of low atherosclerotic level used as control, were studied. Both populations were the result of consecutive necropsies performed in persons over 15. The atherometric system was used for the morphological and morphometric characterization of the atherosclerotic lesion. The injured intimal surface was larger in the group of sudden death and its atherosclerotic profile was characterized by the strong predominance of the elevated lesions represented by the fibrous and severe plaques, which account for a higher index of obstruction and stenosis and a greater severity of the atherosclerotic process in this group. Fibrous and severe plaques showed a high significance, both isolated and as a whole, when the one-way variance analysis (ANOVA) and the multivariate analysis (MANOVA) were applied, respectively. This explained the quantitative differences found on comparing the mean values of the atherosclerotic lesions in the coronary arteries of the studied groups.

Subject headings: CORONARY ATHEROSCLEROSIS/complications; DEATH SUDDEN/complications; CORONARY VESSELS/pathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saloma VV, Lundberg V, Agnarsson U, Radisauskas R, Kirchhoff M, Wilhelmssen L. Fatalities from myocardial infarction in Nordic countries and Lithuania. The MONICA Investigator. *Eur Heart J* 1997;18(1):91-8.
2. Trivedi DH, Sharma V, Pandya H, Arya RK, Metha R, Bansal RK, *et al.* Longitudinal epidemiological study of coronary heart disease in a rural population of Kheda district, Gujarat, India. *Soz Praventivmed* 1996;41(6):373-9.
3. Hayashi S, Toyoshima H, Tanabe N, Satoh T, Miyanishi K, Seki N, *et al.* Activity immediately before the onset of non-fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *Jpn Circ J* 1996;60(12):947-53.
4. Traven ND, Kuller LH, Ives DG, Rutan GH, Perper JA. Coronary heart disease mortality and sudden death among the 35-44 years age group in Allegheny County, Pennsylvania. *Ann Epidemiol* 1996;6(2):130-6.
5. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997;96(9):3215-23.
6. OMS. Muerte cardíaca súbita. Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra, 1985:33. (Serie de Informes Técnicos;726).
7. Roberts WC. Sudden cardiac death. Definitions and causes. *Am J Cardiol* 1986;57:1410-3.
8. Holman RL. Technic for studying atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 1958;7:42-7.
9. Fernández Britto JE, Carlevaro PV. Sistema atermétrico: metodología estandarizada para el estudio de la lesión aterosclerótica y sus consecuencias. *Rev Cubana Invest Biomed* 1988;73:113-23.
10. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. The lesional state vector: a new approach to characterize the atherosclerotic lesion. *Zentralbl Allg Pathol Anat* 1987;133:361-8.

11. Fernández-Britto JE, Falcón L, Campos R, Guski H, Hufnagl P. Coronary atherosclerosis in sudden death. A comparative study applying an Atherometric System. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1989;135:183-4.
12. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch A, Guski H, Campos R. Coronary atherosclerotic lesion: its study applying an atherometric system using discriminant analysis. *Zentralbl Allg Pathol* 1988;134:243-9.
13. Fernández-Britto JE, Falcón L, Campos R, Contreras D, Guski H. Cardiac sudden death: a morphometric study applying an atherometric system. *Pathol Res Pract* 1987;182(4):489.
14. Fernández-Britto JE, Falcón L, Castillo JA, Guski H, Alffeld K. Atherosclerosis de las carótidas: estudio patomorfológico y morfométrico utilizando el Sistema Aterométrico. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998;17(2):143-51.
15. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J *et al*. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93(7):1354-63.
16. Gavornik P. Unstable atherosclerotic plaque and acute coronary syndromes. *Bratisl Lek Listy* 1997;98(7-8):351-9.
17. Baroldi G. Morphological and functional significance of findings in unstable atherothrombotic plaque underlying acute coronary syndromes: a review. *Int J Cardiol* 1995;49(Suppl)S3-9.
18. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997;336(18):1312-4.
19. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336(18):1276-82.
20. Burke AP, Farb A, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996;94(12):3138-45.
21. Sexton PT, Walsh J, Jamrozik K, Parsons R. Risk factors sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men. *Aust NZJ Med* 1997;27(1):45-50.
22. Mann JM, Davies MJ. Assessment of the severity of coronary artery disease at postmortem examination. Are the measurements clinically valid?. *Br Heart J* 1995;74(5):528-30.
23. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, *et al*. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study. 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(1):69-75.

Recibido: 2 de abril del 2000. Aprobado: 18 de abril del 2000.

Dr. *Leonel Falcón Vilaú*. Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis. Apartado 6493, La Habana 10600, Cuba. Correo electrónico: jfbritto@infomed.sld.cu