

El síndrome de la muerte en cama: Cronología de sus principales avances y mecanismos

Andrés Ricardo Pérez-Riera

Síndrome de la muerte en cama ("Dead-in-Bed Syndrome"(DBS) o "Sudden nocturnal death in type 1 diabetes") en la lengua inglesa observado en pacientes diabéticos tipo 1 por arritmia ventricular en respuesta a hipoglicemia nocturna.

En enero de 1991, Tattersall y Gill ([Tattersall 1991](#)) estudiaron 25 pacientes portadores de DM tipo 1 con edades entre 20 y 50 años sometidos a dos períodos de monitoreo de glucosa y ECG por separado. Los pacientes eran de ambulatorio y llevaban a cabo sus actividades diarias normales. Los autores describieron por primera vez en el Reino Unido un síndrome de muerte súbita nocturna inexplicado en adultos menores de 50 años portadores de diabetes tipo 1 insulino dependientes, que posteriormente quedó conocido como **síndrome de "muerte en la cama"**. En todos los casos los pacientes habían estado bien el día anterior y fueron encontrados muertos sin signos de sudoración o convulsiones, y la autopsia fue negativa. Muchos de estos pacientes habían tenido ataques hipoglucémicos nocturnos recientes, por lo que se postuló que el modo de muerte probablemente sería la arritmia cardíaca precipitada por la hipoglucemia. De los 50 casos estudiados en la descripción inicial de 1991, los autores excluyeron 5 que presentaron una causa definida de muerte, 11 suicidios o autointoxicaciones, 6 casos de cetoacidosis y 4 en los que no había información clínica suficiente sobre las circunstancias de la muerte para extraer conclusiones. De los otros 24 casos, se encontraron dos pacientes con daño cerebral hipoglucémico irreversible que murieron después de un período de ventilación artificial. El grupo más desconcertante estaba constituido por 22, pacientes con edades entre 12 y 43 años, la mayoría de los cuales se habían ido dormir con aparente buena salud y fueron encontrados muertos por la mañana. 19 de los 22 estaban durmiendo solos en el momento de la muerte y 20 fueron encontrados muertos en la cama sin signos de contracciones tónico-clónicas ni profusa sudoración. La mayoría tenía diabetes no complicada y en ninguno se encontraron lesiones anatómicas en la autopsia. Existen grandes dificultades para diagnosticar la hipoglucemia post mortem, pero el momento de la muerte y otras pruebas circunstanciales sugieren que la hipoglucemia o un evento asociado a la misma fueron los responsables. Todos los pacientes estaban tomando insulina humana en el momento de la muerte, pero la mayoría había cambiado de insulina animal entre 6 meses y 2 años antes y no había nada que implique a la especie de insulina como un factor en estas muertes.

En agosto de 1997 Marques y col, demostraron que la hipoglucemia en pacientes diabéticos tipo 1 (tanto inducida como espontánea) se asocia con la prolongación del intervalo QT/QTc parámetro electrocardiográfico predispone a la aparición de taquiarritmia

ventricular (TV) (Marques 1997). Los autores verificaron también aumento de las catecolaminas plasmáticas y caída del K^+ sérico durante la hipoglucemia los cuales pueden aumentar el efecto arritmogénico de la prolongación del intervalo QT.

En marzo de 1999 Sovik y col (Sovik1999), resumen los datos de frecuencia sobre esta condición de estudios en el Reino Unido y los países escandinavos. Los autores sugieren que tales muertes ocurren en el 6% de todas las muertes en pacientes diabéticos menores de 40 años. La frecuencia también se puede expresar como 2-6 eventos por cada 10,000 pacientes-años.

En agosto de 1999 Weston y Gill describen el síndrome fuera del Reino Unido (Weston 1999). Los autores concluyeron que el síndrome de la muerte en la cama probablemente ocurre en personas con diabetes tipo 1 con neuropatía autonómica precoz, lo que resulta en una hiperactividad simpática relativa (disautonomía). En tales personas, los riesgos de arritmias ventriculares se agravarán por la hipoglucemia nocturna, que puede estar asociada con una prolongación del intervalo QT asociada a dispersión QT. Estas modificaciones electrocardiográficas podrían llevar a la muerte súbita en la cama. Se necesita más investigación en esta área, en particular sobre el posible uso protector de drogas que modulan el sistema nervioso autónomo.

En Julio de 2002 Heller y col, (Heller 2002) demostraron que la hipoglucemia experimental en adultos con diabetes tipo 1 causa un ECG anormal, con aumentos en el intervalo QT/QTc y la dispersión del QT. Estas alteraciones de la repolarización cardíaca indican un riesgo de TV y MCS en otras afecciones, incluida la cardiopatía isquémica y el síndrome de QT prolongado congénito. Heller plantea la hipótesis de que estas modificaciones del ECG podrían contribuir al síndrome de la muerte en la cama, repentina inesperada descrita en personas jóvenes con diabetes tipo 1, que ocurre tres veces más frecuentemente que en aquellos sin diabetes. Es claramente imposible explorar las causas de una complicación rara y fatal mediante la observación directa. Por lo tanto, Hellen y col. estudiaron la fisiopatología en una serie de estudios experimentales que involucran a sujetos no diabéticos y criterios indirectos. Estos autores han demostrado que la repolarización cardíaca anormal ocurre consistentemente durante la hipoglucemia inducida por la insulina y que la infusión de potasio o el bloqueo beta previene la dispersión incrementada del QT pero solo previene parcialmente la prolongación de los intervalos QT/QTc. La descarga simpatoadrenal inducida por la hipoglucemia altera la repolarización cardíaca mediante mecanismos directos e indirectos (mediante la reducción del potasio extracelular). Otros factores que pueden contribuir al riesgo clínico de arritmias cardíacas durante la hipoglucemia nocturna incluyen la neuropatía autonómica. Esto se asocia con un intervalo QT prolongado en el estado no hipoglucemiante y se ha propuesto como causa de muerte súbita en los afectados. Los autores examinaron la repolarización cardíaca durante la hipoglucemia fija en pacientes con diabetes tipo 1, con y sin neuropatía autonómica.

Estos datos demuestran la prolongación del intervalo QTc (intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca) durante la hipoglucemia en todos los grupos sin diferencias significativas entre los grupos, lo que sugiere que la disfunción autonómica no contribuye para la prolongación del QTc inducido por hipoglucemia en la diabetes tipo 1. Esta hipótesis se fortalecería al demostrar cambios similares durante la hipoglucemia clínica.

Recientemente estos autores han completado estudios en niños y adultos prepúberes que muestran cambios modestos pero significativos en QTc durante la hipoglucemia nocturna en ambas poblaciones. También han demostrado que el pretratamiento con agentes betabloqueantes previene la repolarización cardíaca anormal durante la hipoglucemia experimental. Esta constatación ha identificado un posible tratamiento preventivo con betabloqueantes si pudiéramos identificar pacientes con alto riesgo. La muerte súbita en personas jóvenes con diabetes es, afortunadamente, rara. Sin embargo, sus

consecuencias son tan devastadoras que un exceso de riesgo de 3 a 4 veces en relación a la población no diabética parece suficiente para justificar una mayor investigación de los mecanismos responsables.

En 2004 Robinson y cols confirman que intervalo QTc se prolonga significativamente durante la hipoglucemia nocturna espontánea. Los aumentos son generalmente menores que los observados durante la hipoglucemia experimental y podrían reflejar respuestas simpáticoadrenales atenuadas durante los episodios clínicos. La relevancia clínica de estos cambios es incierta, pero concuerda con la hipótesis de que la hipoglucemia clínica puede causar una repolarización cardíaca prolongada y un riesgo concomitante de arritmia cardíaca. (Robinson 2004)

En Julio de 2005 Høi-Hansen y col (Høi-Hansen 2005) estudiaron 22 pacientes con diabetes tipo 1 (edad media de 40,4 +/- 17,2 años, duración de la diabetes de 17,2 +/- 9,3 años, HbA1c 8,2 +/- 1,2% durante la noche). Las mediciones se tomaron cada hora incluyendo glucemia, potasio plasmático, catecolaminas y ECG de señales promediadas. Los autores demuestran que intervalo QTc se prolonga significativamente durante la hipoglucemia nocturna espontánea y que los aumentos son generalmente menores que los observados durante la hipoglucemia experimental y podrían reflejar respuestas simpatoadrenales atenuadas durante los episodios clínicos. La relevancia clínica de estos cambios es incierta, pero concuerda con la hipótesis de que la hipoglucemia clínica puede causar una repolarización cardíaca anormal y un riesgo concomitante de arritmia cardíaca.

En octubre de 2007 Chan y col (Chan 2007) evaluaron el rendimiento predictivo de TdP de un nomograma QT a partir de las combinaciones QT-RR. Los autores realizaron búsquedas sistemáticas en MEDLINE / EMBASE para los casos de TdP inducida por medicamentos. El grupo control estaba formado por pacientes que tomaban medicamentos no cardiotóxicos en dosis excesivas. Los criterios de inclusión fueron:

1. Ø TdP definitiva
2. Ø ECG normal antes o después del evento
3. Ø Asociación con un fármaco / toxina y
4. Ø Mediciones de QT-RR disponibles.

El límite superior de un diagrama QT-RR fue desarrollado a partir de estudios preclínicos humanos y se convirtió en un nomograma QT: QT frente a frecuencia cardíaca (FC). Las combinaciones QT-FC para casos TdP y controles se trazaron con el nomograma QT, y las curvas correspondientes a un QTc = 440 ms y QTc = 500 ms para la comparación (corrección de Bazett). Los autores identificaron 129 casos de TdP. Los casos de TdP se produjeron a valores de FC más bajos con intervalos QT más prolongados, y la mayoría de los casos se produjeron a una FC entre 30-90 lpm.

Los controles se distribuyeron de manera más uniforme, con FC entre 40-160 lpm. La sensibilidad y la especificidad del nomograma QT fue elevada

Los autores concluyeron que el nomograma QT es una herramienta de evaluación de riesgos clínicamente relevante porque predice con precisión el riesgo arritmogénico para la prolongación del QT inducida por fármacos. Se necesita una evaluación prospectiva adicional confirmatoria.

En noviembre de 2007 Karavanaki y col. (Karavanaki 2007) evaluaron la presión arterial diurna (PA) y la variabilidad de la frecuencia cardíaca y su posible relación con la duración del intervalo QT en adolescentes con diabetes tipo 1. Los autores concluyeron que los adolescentes diabéticos normotensos con reducción alterada de la PA nocturna también tienen alteradas las pruebas de función autonómica, en asociación con el intervalo QT prolongado y el aumento de los diámetros del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos

sugieren que adolescentes diabéticos que tienen el fenómeno "*no dipper*" pueden necesitar un seguimiento cercano para el posible desarrollo de complicaciones vasculares, como arritmias cardíacas e hipertrofia ventricular izquierda.

En noviembre de 2009 Parekh (Parekh 2009) propone una nueva teoría para explicar este síndrome. Esta teoría sugiere que los episodios repetidos de adaptación inducida por la hipoglucemia en las neuronas orexina-A causan 1) un despertar defectuoso; y 2) una hipotonía de los músculos de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Debido al efecto combinado de estos factores, se produce a largo plazo de hipoxia intermitente, que conduce a depresión de la ventilación, aumento del tono simpático, fluctuaciones en la presión intratorácica y arritmias cardíacas, junto con una patología cardiovascular subyacente (genéticamente heredada o adquirida) causa insuficiencia cardio-respiratoria y muerte súbita durante el sueño. Este mecanismo se puede generalizar para explicar otros casos de muertes nocturnas repentinas e inexplicables, incluidas las muertes súbitas de lactantes (SID).

En enero de 2010 Tu y col. (Tu 2010) sugieren la hipótesis una posible predisposición genética. Colectivamente, en algunos casos de síndrome de la muerte en la cama, las mutaciones en los genes del canal iónico cardíaco podrían causar una prolongación del intervalo QT el cual podrían ser un factor genético adicional que aumenta la susceptibilidad a las arritmias ventriculares, llevando a la muerte súbita. Apoyando el concepto de un componente heredado del intervalo QT en este grupo de pacientes, estudios de gemelos idénticos en 44 pares discordantes para la diabetes tipo 1, mostraron que el intervalo QTc en el gemelo diabético se correlacionaba con el del gemelo no diabético. Por lo tanto, en ese estudio, mientras que los gemelos diabéticos con diabetes de más de 14 años tenían un intervalo QT significativamente más largo que los respectivos gemelos no diabéticos, al menos parte de la variación en el intervalo QT también parece tener una base genética. Elucidar y comprender los mecanismos subyacentes y los desencadenantes de la muerte súbita son factores críticos para desbloquear los misterios del síndrome de la muerte en la cama en personas jóvenes con diabetes tipo 1. El papel de la predisposición genética para la prolongación del intervalo QT y la muerte súbita en la diabetes tipo 1 sigue siendo desconocido. Si estos factores predisponentes actúan solos o colectivamente para causar una arritmia fatal requiere más investigación. Es probable que los avances en nuestra comprensión del síndrome de la muerte en la cama mejoren la forma en que identificamos a los jóvenes con diabetes tipo 1 con mayor riesgo de muerte súbita y, por lo tanto, brindamos la oportunidad de iniciar posibles estrategias preventivas. Tales enfoques incluyen el control mejorado de la glucosa, la detección temprana de la hipoglucemia nocturna a través de nuevas tecnologías como las alarmas de hipoglucemia, terapias farmacológicas como los betabloqueantes, y la implantación de dispositivos desfibriladores.

En Julio de 2014 Luna y col (Luna 2014) informan el caso de un hombre de 25 años con diabetes mellitus tipo 1 encontrado muerto en su cama por la mañana. Se supuso inicialmente que había muerto por hipoglucemia (es decir, el síndrome de "muerte en la cama"). Sin embargo, los resultados de su autopsia revelaron que la cetoacidosis diabética (DKA) era la causa de la muerte. La causa más probable de muerte en la cama en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 es la hipoglucemia grave. Sin embargo, la autopsia de un caso confirmó la DKA basada en la bioquímica del humor vítreo y el examen microscópico de los riñones, lo que demuestra el fenómeno de Armanni-Ebstein.

El análisis del fluido vítreo y el examen microscópico de los riñones para detectar la presencia de la lesión de Armanni-Ebstein pueden usarse para ayudar a determinar la causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. La DKA puede ser aislada o asociada a hipotermia. Estas se confirman en presencia de gastritis erosiva superficial prominente (puntos Wischnewsky) en consonancia con la hipotermia terminal. Además,

también se observa una marcada palidez cortical de los riñones debido a la vacuolización epitelial tubular renal subnuclear (fenómeno de Armani-Ebstein). Pruebas bioquímicas posteriores en estos casos demuestran severa hiperglicemia, β -hidroxibutirato y lactato confirmando que la muerte fue ocasionada por DKA complicada por la hipotermia. La diabetes mellitus tiene una asociación conocida tanto con la hipotermia como con el fenómeno de Armani-Ebstein, por lo que, antes de tomar la vacuolización tubular renal como un marcador de hipotermia aislada, es importante considerar la posibilidad de que en ciertos casos pueda existir cetoacidosis diabética subyacente.

Conclusión

Existe en estos pacientes diabetes mellitus tipo 1 insulino dependiente, neuropatía autonómica, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, hipoglicemia, hipokalemia, aumento de las catecolaminas circulantes, prolongación del QT/QTc, dispersión del QT, despertar defectuoso, hipotonía de los músculos de las vías respiratorias superiores durante el sueño, intermitente por la asociación de los dos ítems anteriores y que conduce a depresión de la ventilación, aumento del tono simpático, fluctuaciones en la presión intratorácica y arritmias cardíacas y posible predisposición genética. La cetoacidosis diabética (DKH) asociada o no a hipotermia con cetoacidosis cuando es detectada post mortem por el fenómeno de Armani-Ebstein es el principal diagnóstico diferencial.

References

1. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 1991 Jan;8(1):49-58.
2. Sovik O1, Thordarson H, Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999 Mar;22 Suppl 2:B40-2.
3. Weston PJ1, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabet Med.* 1999 Aug;16(8):626-31.
4. Marques JL1, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, Heller SR. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med.* 1997 Aug;14(8):648-54.
5. Heller SR1. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(129):27-32.
6. Robinson RT1, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004 Feb;47(2):312-5.
7. Høi-Hansen T1, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. *Diabet Med.* 2005 Jul;22(7):858-62.
8. Chan A1, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Dufful SB. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM.* 2007 Oct;100(10):609-15
9. Karavanaki K1, Kazianis G, Kakleas K, Konstantopoulos I, Karayianni C. QT interval prolongation in association with impaired circadian variation of blood pressure and heart rate in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Nov;24(11):1247-53.
10. Parekh B1. The mechanism of dead-in-bed syndrome and other sudden unexplained nocturnal deaths. *Curr Diabetes Rev.* 2009 Nov;5(4):210-5.

11. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed' syndrome. *Int J Cardiol.* 2010 Jan 7;138(1):91-3.
12. Luna J1, Gilliland MG2, Hewan-Lowe KO2, Tanenberg RJ1. Postmortem Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis Presenting as the "Dead-in-Bed Syndrome". *Endocr Pract.* 2014 Jul;20(7):e123-5.