

**Annals of Internal Medicine**

ORIGINAL RESEARCH

# Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest

Eloi Marijon, MD, PhD\*; Audrey Uy-Evanado, MD\*; Florence Dumas, MD, PhD; Nicole Karam, MD, MPH; Kyndaron Reinier, MPH, PhD; Carmen Teodorescu, MD, PhD; Kumar Narayanan, MD; Karen Gunson, MD; Jonathan Jui, MD; Xavier Jouven, MD, PhD; and Sumeet S. Chugh, MD

# Introducción

La muerte súbita cardíaca abarca más de la mitad de las muertes cardiovasculares en Estados Unidos, afectando a más de 550000 pacientes por año.

A pesar de la inversión en investigación, la supervivencia luego de un evento se mantiene estable y baja en las últimas 3 décadas (aproximadamente 7%).

Se requiere un enfoque alternativo dirigido a la prevención de los mismos.

Los autores proponen que “Eventos advertencia”, en las horas, días o semanas previas al evento, podrían identificar a un subgrupo de pacientes con muerte súbita cardíaca, en quienes se podría realizar una intervención oportuna y temprana.

El estudio Oregon SUDS (Sudden Unexpected Death Study), realizado en el área metropolitana de Portland, recolectó información sobre los síntomas y la historia clínica de los pacientes sobrevivientes o no a una muerte súbita cardíaca, dentro de las 4 semanas previas al evento.

# Métodos

El estudio Oregon SUDS es un estudio epidemiológico prospectivo en curso, sobre la muerte súbita cardiovascular extra-hospitalaria. Para el análisis actual se reunieron datos obtenidos entre febrero de 2002 y febrero de 2012.

Se identificaron los casos de muerte súbita cardíaca utilizando varias fuentes que incluyeron todos los departamentos de emergencias de los hospitales locales y el departamento forense.

Se incluyeron pacientes entre 35 y 65 años. Se excluyeron aquellos con alguna condición terminal previa.

Se obtuvo acceso a la historia clínica de internaciones y registros médicos ambulatorios. La información sobre los síntomas previos, deriva de varias fuentes, incluida la información proporcionada por la familia, testigos o sobrevivientes a los eventos.

Se definió muerte súbita cardíaca a la pérdida inesperada de pulso, sin causa extra cardíaca obvia, con registros de resucitación disponibles.

Las variables consideradas en el presente análisis incluyeron datos demográficos, las circunstancias, y la fecha de reanimación

# Métodos

El punto final primario fue la supervivencia hasta el alta hospitalaria.

Los síntomas se clasificaron en:

- Ausentes: cuando no se documentaron consultas médicas dentro de las 4 semanas previas al evento, y al menos una de las fuentes confirme la ausencia de síntomas , mientras que ninguna de las otras fuentes informe síntomas.
- Presentes: Al menos una de las fuentes informó síntomas.
- Invaluables

Los síntomas comienzan inmediatamente antes de una muerte súbita no se consideraron, ya que es poco probable que conduzca a cualquier tipo de intervención temprana.

Según el tipo de síntoma se clasificaron en: dolor de pecho, disnea, palpitaciones, síncope y otros. En caso de múltiples síntomas el dolor de pecho se considero el principal.

# Métodos

Se clasificaron los síntomas según el intervalo de tiempo entre el síntoma y el evento, en 4 categorías.

Menos de una hora, menos de 24 Hs, menos de 7 días, menos de 4 semanas.

Los síntomas se consideraron “not acted on” si el paciente, familiares o testigos, no intentaron activar el sistema de emergencias en respuesta al síntoma, antes de la muerte súbita.

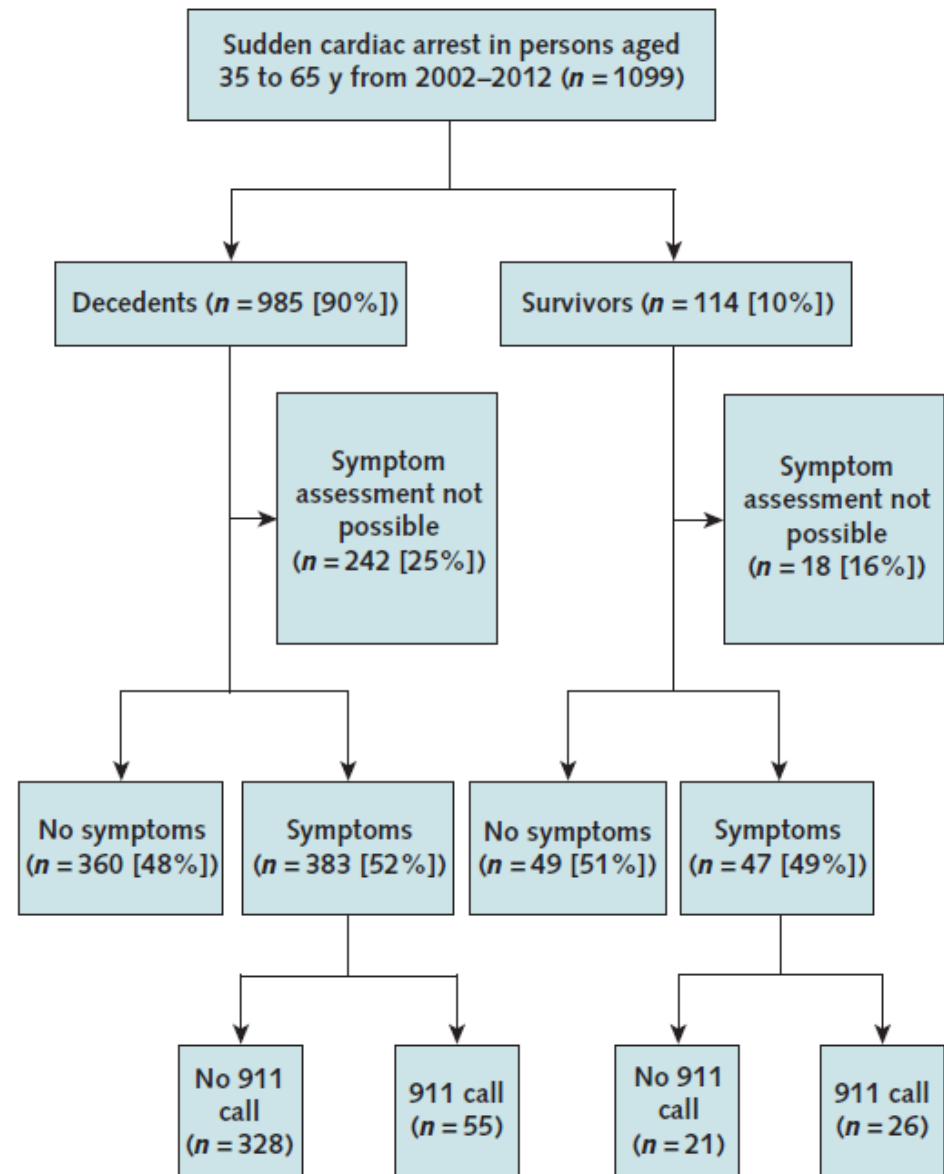
# Resultados - Flujoograma

La evaluación de los síntomas no fue posible en 260 pacientes (24%) debido a información insuficiente o contradictoria.

De los 839 pacientes en los cuales la evaluación de los síntomas fue posible,

430 pacientes (51%) presentaron al menos un síntoma dentro de 4 semanas previas,

dentro de los cuales 51 habían consultado a un médico de familia o especialista en este intervalo de tiempo.



# Resultados - Características Basales

Characteristic	Absence of Symptoms (n = 409)	Presence of Symptoms (n = 430)	P Value
<b>Demographic data</b>			
Mean age (SD), y	52.5 (8)	52.6 (8)	0.84
Male	298 (76.0)	320 (74.4)	0.59
<b>Timing of SCA</b>			
			0.120†
Night (midnight-5:59 a.m.)	21 (11.2)	40 (17.2)	
Morning (6:00-11:59 a.m.)	52 (27.8)	71 (30.4)	
Afternoon (noon-5:59 p.m.)	57 (30.5)	62 (26.6)	
Evening (6:00-11:59 p.m.)	57 (30.5)	60 (25.8)	
Missing	222	197	
<b>Type of symptoms</b>			
Chest pain	-	199 (46.3)	
Dyspnea	-	78 (18.1)	
Syncope/palpitation	-	22 (5.6)	
Others	-	127 (29.5)	
Missing	-	4	

CAD = coronary artery disease; SCA = sudden cardiac arrest.

\* Values are numbers (percentages) unless otherwise indicated. Percentages were calculated on the basis of the total number of known events.

† Obtained by using multiple imputation to account for missing data.

Characteristic	Absence of Symptoms (n = 409)	Presence of Symptoms (n = 430)	P Value
<b>≥2 known cardiovascular risk factors</b>			
	209 (51.4)	224 (52.3)	0.78
Diabetes mellitus	108 (27.5)	95 (23.0)	0.170†
Missing	16	16	
Dyslipidemia	115 (29.3)	117 (28.3)	0.75†
Missing	16	16	
Systemic hypertension	192 (48.9)	196 (47.3)	0.72†
Missing	16	16	
Mean body mass index, kg/m <sup>2</sup>	31.2 (8)	31.7 (9)	0.69†
Missing	105	105	
Current smoker	148 (53.6)	204 (64.1)	0.010†
Missing	133	112	
<b>Known heart disease</b>			
	142 (34.7)	159 (37.0)	0.50
CAD	82 (29.4)	105 (24.4)	0.31
Heart failure	61 (21.9)	63 (19.9)	0.56
Atrial fibrillation	36 (12.9)	32 (10.2)	0.29
Pacemaker	6 (2.1)	2 (0.7)	0.110
<b>≥2 known cardiovascular risk factors and/or heart disease</b>			
	246 (60.2)	280 (65.1)	0.140
<b>CAD-related SCA</b>			
	218 (79.3)	240 (84.2)	0.160†
Missing	145	134	

# Resultados - Características Basales

Los pacientes con síntomas eran más propensos a estar en su casa en el momento de la muerte súbita (76% vs. 64%,  $p < 0,001$ ).

Los tiempos de respuesta del sistema de emergencias fueron similares en ambos grupos (media 6.9 min (DE 4.1 min) vs. 7.0 min (3.2 min);  $P = 0.73$ )

No hubo diferencias significativas en la proporción de ritmo inicial desfibrilable (49% vs. 52%;  $P = 0.40$ ).



# Resultados

## Características de los síntomas

En 334 pacientes (80%), el intervalo entre los síntomas y la muerte súbita fue mayor a una hora.

En 147 pacientes el inicio de los síntomas fue con un intervalo mayor a 24 horas. Entre ellos, 136 (93%) tuvieron episodios recurrentes dentro de las 24 horas previas al evento.

El síntoma principal fue dolor de pecho, documentado en 199 pacientes (46%), de los cuales 151 (76%) tenían angina típica. La enfermedad coronaria fue identificada anteriormente en el 28% de estos pacientes.

La disnea estuvo presente en 78 pacientes (18%). De estos, 32% tenía insuficiencia cardíaca congestiva o condiciones pulmonares.

El síncope o palpitaciones se encontraron en 22 pacientes (5%).

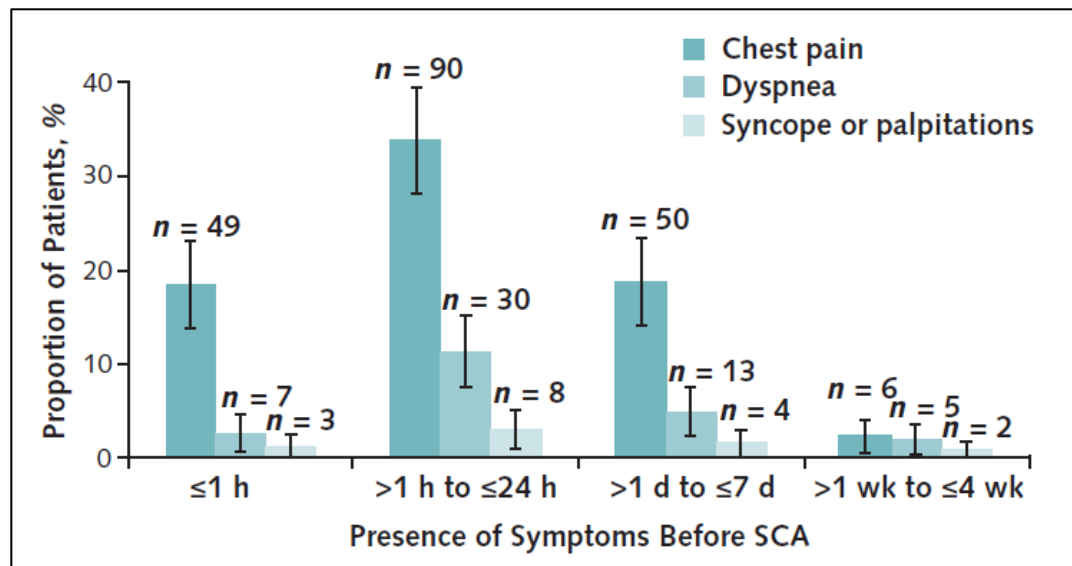
En 86 pacientes (20%), los síntomas estaban relacionados con molestias abdominales u otros. Por último 41 pacientes (10%), presentaron síntomas gripales.

La superposición de los síntomas, se observó sobre todo con dolor torácico y disnea, que se dio en 65 pacientes (33%).

El patrón de síntomas difirió entre hombres y mujeres; los hombres tenían más dolor de pecho y entre las mujeres predominó la disnea ( $P < 0,001$ ). En un análisis limitado a los pacientes con enfermedad coronaria conocida las mujeres tuvieron menor incidencia de dolor de pecho (32% vs. 58%,  $p = 0,001$ ).

# Resultados

## Características de los síntomas



Symptom	Men (n = 320)	Women (n = 110)	Total
Chest pain	173 (54)	26 (24)	199
Dyspnea	45 (14)	33 (31)	78
Syncope or palpitation	14 (4)	8 (7)	22
Other	58 (18)	28 (25)	86
Influenza-like symptoms	28 (9)	13 (12)	41

# Características del evento y del paciente según activación del sistema de emergencias

Entre los 430 pacientes con síntomas, 81 (19%) activaron el sistema de emergencias ante la presentación del mismo.

El grupo con antecedentes de enfermedad cardíaca ( $p = 0,001$ ) presentó mayor asociación a llamadas al 911.

Los síntomas sugestivos de condiciones cardiovasculares, como el dolor de pecho, tuvieron más probabilidades de estar asociado con las llamadas al 911 que el resto de los síntomas (69% vs. 15%,  $p < 0,001$ ).

El grupo que llamo al 911 se asoció a con mayor frecuencia a eventos presenciados por testigos ( $p = 0,001$ ), una mayor proporción de testigo que realizó RCP ( $P = 0,001$ ) y una mayor tasa con ritmo inicial desfibrilable ( $P = 0,02$ ).

La supervivencia al alta hospitalaria fue de 32,1% en comparación con 6,0% en pacientes que no se comunicaron con el sistema de emergencias ( $P < 0,001$ ). Incluso tras el análisis ajustado a las diferencias entre los pacientes y la reanimación.

# Características del evento y del paciente según activación del sistema de emergencias

Variable	911 Call (n = 81)	No 911 Call (n = 349)	P Value
<b>Study period</b>			0.41
2002-2005	52 (64.2)	198 (56.7)	
2006-2009	18 (22.2)	103 (29.5)	
2010-2012	11 (13.6)	48 (13.8)	
<b>Demographic data</b>			
Mean age (SD), y	54.2 (7)	52.2 (8)	0.020
Male	61 (75.3)	259 (74.2)	0.84
<b>Timing of SCA</b>			0.90†
Night (midnight-5:59 a.m.)	11 (17.7)	29 (17.0)	
Morning (6:00-11:59 a.m.)	16 (25.8)	55 (32.1)	
Afternoon (noon-5:59 p.m.)	20 (32.3)	42 (24.6)	
Evening (6:00-11:59 p.m.)	15 (24.2)	45 (26.3)	
Missing	19	178	
<b>Known heart disease</b>			
CAD	45 (55.6)	114 (32.7)	<0.001
	28 (34.8)	77 (22.1)	0.010
<b>Type of symptoms</b>			<0.001
Chest pain	45 (55.6)	154 (44.6)	
Dyspnea	23 (28.4)	55 (15.9)	
Syncope/palpitation	6 (7.4)	16 (4.6)	
Others	7 (8.6)	120 (34.8)	
Missing	0	4	

Variable	911 Call (n = 81)	No 911 Call (n = 349)	P Value
<b>Onset of symptoms</b>			0.56†
≤1 h	21 (28.8)	57 (17.9)	
≤1 d	32 (43.8)	142 (44.5)	
≤1 wk	17 (23.3)	108 (33.8)	
≤1 mo	3 (4.1)	12 (3.8)	
Missing	8	30	
<b>Home occurrence</b>	49 (60.5)	278 (79.7)	<0.001†
Missing	0	2	
<b>Witnessed status</b>	74 (91.4)	182 (52.6)	<0.001†
No witness	7 (8.6)	164 (47.4)	
Witnessed without CPR	43 (53.1)	135 (39.0)	
Witnessed with CPR	31 (38.3)	47 (13.6)	
Missing	0	3	
<b>Mean time from call to EMS arrival (SD), min</b>	6.9 (4)	7.0 (3)	0.67†
Missing	16	133	
<b>Rhythm</b>			0.020†
Ventricular fibrillation/tachycardia	42 (58.4)	112 (45.7)	
Pulseless electrical activity	25 (34.7)	60 (24.5)	
Asystole	5 (6.9)	73 (29.8)	
Missing	10	103	

# Discusión

Estudios previos se enfocaron en síntomas que se producen poco antes de a un evento de muerte súbita cardíaca.

Este estudio es la primera evaluación completa de los síntomas en las 4 semanas previas.

Existe una frecuencia relativamente alta síntomas de advertencia en las personas de edad media dentro de las 4 semanas anteriores a una muerte súbita cardiovascular.

Estos síntomas parecen ser ignorados o minimizado con frecuencia. Al menos dos tercios de los afectados no buscan atención médica urgente. La mayoría de los síntomas se produjo durante el período de 24 horas previas al evento.

El contacto temprano con el sistema de emergencias en los pacientes con síntomas, se asocia con una mejor sobrevida, ya que en la mayoría de los casos preceden inmediatamente a la muerte súbita.

Estos hallazgos sugieren un potencial para mejorar la prevención a corto plazo de la muerte súbita en el futuro.

# Discusión

La mayoría de los pacientes (> 90%) que tuvieron síntomas durante los días y semanas antes de la muerte súbita, presentaron síntomas recurrentes durante las horas previas al evento.

Si bien los pacientes con síntomas continuos o con enfermedad cardíaca conocida, probablemente debido a un mejor conocimiento de las síntomas de advertencia, presentaron mayor tasa de contacto con el sistema de emergencias, dos tercios de estos pacientes no llamaron al 911, por lo que existe potencial para mejorar la sobrevida ante estos eventos.

Es importante reforzar el conocimiento de los síntomas pródromo muerte súbita en la población general y en los pacientes con cardiopatías, así como a los miembros de su familia.

Los recientes avances en telecomunicaciones móviles ayudan a mejorar la gestión de los pacientes tienen síntomas de advertencia, para una intervención temprana, gracias a la transmisión instantánea de electrocardiogramas.

# Discusión

También se observó que un 12% de los pacientes con muerte súbita se presentó a una consulta médica dentro de los 30 días previos al evento, lo cual demuestra que existe una dificultad intrínseca en la estimación del riesgo de muerte súbita.

La frecuencia global de los síntomas fue similar entre hombres y mujeres, lo cual que desafía en cierta medida el concepto tradicional de que la muerte súbita puede ser más difícil de predecir o prevenir en las mujeres.

El grupo que activo el sistema de emergencias tenía con mayor frecuencia testigos, una mayor tasa de RCP y una mayor proporción de ritmo inicial desfibrilable. Todos estos han sido los factores asociados con una mejor supervivencia, incluso cuando se realizaron múltiples ajustes teniendo en cuenta las características de los pacientes y las condiciones de reanimación, por lo cual el mecanismo de esta asociación requiere un mayor análisis.

# Discusión

Debido a la similitud en el patrón de síntomas prodrómicos observados en este estudio y el patrón de síntomas prodrómicos observados en el IAM no fatal, se supone que existe una elevada proporción de pacientes con isquemia coronaria.

Esto explicaría la mayor tasa de ritmo desfibrilable inicial en los pacientes con muerte súbita que presentaron síntomas previos.



# Limitaciones

En un 24% de la muestra no pudo determinarse si tenían síntomas, por lo cual existe una posibilidad de sesgo.

La población analizada comprende pacientes que finalmente desarrollaron una muerte súbita, por lo que, muchos pacientes con síntomas y tratamiento médico oportuno y pueden no haber desarrollado un evento gracias al mismo, subestimando el beneficio de cualquier alerta de síntomas tempranos.

La especificidad de los síntomas identificados, para predecir una inminente muerte súbita necesita más evaluación para mejorar la estratificación de riesgo a corto plazo.

Los resultados pueden estar sujetos a algún sesgo de recuerdo y de respuesta. Sin embargo, la influencia de este potencial sesgo es probablemente baja debido a la baja proporción de supervivientes incluida (5,6%).

Por último, al ser un estudio observacional no puede establecer una relación causal entre una temprana llamada al 911 y la supervivencia.

En resumen, una elevada proporción de hombres y mujeres de mediana edad en la comunidad presenta síntomas de advertencia antes de una muerte súbita, pero la mayoría de los síntomas fueron ignorados.

Debido a que una respuesta oportuna a estos síntomas se asoció con un aumento en la supervivencia, estos resultados ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de nuevas estrategias basadas en la comunidad para la prevención a corto plazo de la muerte súbita cardiovascular.

Se necesitan más estudios para mejorar la estratificación del riesgo en los pacientes con síntomas, así como las investigaciones de la intervención temprana en base a los síntomas para mejorar los resultados o incluso prevenir los eventos.