

Muerte súbita (III)

Causas de muerte súbita. Problemas a la hora de establecer y clasificar los tipos de muerte

Enrique Rodríguez Font y Xavier Viñolas Prat*

Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

*Departamento de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

arritmias / atletismo / electrocardiografía ambulatoria / enfermedades cardiovasculares / factores de riesgo cardiovascular / factores pronósticos / fisiopatología / muerte súbita / profilaxis / síncope / taquicardia

La muerte súbita de origen cardíaco es una de las principales causas de muerte en los países occidentales. El reconocimiento de sus posibles causas y mecanismos está dirigido a conseguir una mejor estratificación del riesgo que permita obtener un efecto preventivo, tanto primario como secundario, más eficaz. En las dos últimas décadas se han conseguido importantes avances en el tratamiento de las arritmias, que pueden tener un impacto directo sobre la incidencia de muerte súbita en los grupos de mayor riesgo. Sin embargo, el bajo valor predictivo positivo de las técnicas diagnósticas actuales, así como el elevado número de pacientes que presentan muerte súbita como primer síntoma de su enfermedad, representan una limitación importante para su prevención en el conjunto de la población general. En este artículo revisamos las diferentes patologías asociadas a la muerte súbita, con especial atención a los subgrupos de mayor riesgo dentro de cada enfermedad, así como los problemas en establecer una definición de muerte súbita precisa.

Palabras clave: Muerte súbita.

CAUSES OF SUDDEN CARDIAC DEATH. DIFFICULTIES ABOUT HOW TO DEFINE AND CLASSIFY DIFFERENT TYPES OF DEATH

Sudden cardiac death is one of the main causes of death in Western countries. Identification of possible causes and their intrinsic mechanisms, is directed to achieve a better risk stratification, which permits the obtention of a more effective primary and secondary prevention. In the last two decades, important advances in the field of arrhythmia treatment have been obtained, which could have an important impact on the incidence of sudden death in the highest risk groups. However, the low positive predictive value of the diagnostic tools available nowadays, as well as the high number of patients who have sudden death as the first initial symptom of their disease, represent an important limitation for the primary prevention on the whole of the general population. In this article we review different diseases associated with sudden death, with special focus on the subgroup of patients with higher risk within each disease group, as well as the problems in establishing an accurate definition of sudden death.

Key words: Sudden death.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 1.004-1.014)

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita (MS) de origen cardíaco es una de las principales causas de muerte en los países occiden-

tales. En los países desarrollados de los que se disponen datos, un 50% de todas las muertes cardíacas son súbitas^{1,2}, lo que representa en los EE.UU. aproximadamente 250.000 a 300.000 fallecimientos al año³⁻⁶ (aproximadamente el 0,1-2% de la población/año).

Este hecho, junto a los importantes avances terapéuticos de las últimas dos décadas conseguidos en el campo de las arritmologías, han centrado gran interés y esfuerzo por conocer mejor las causas y mecanismos que están implicados en este amplio síndrome. Este reconocimiento de la etiología y fisiopatología está dirigido a conseguir una mejor estratificación del riesgo que permita obtener un efecto preventivo, tanto primario como secundario, más eficaz.

Correspondencia: Dr. X. Viñolas Prat.
Departamento de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. S. Antoni M.^a Claret, 169. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: jvinolas@lander.es

La definición de MS ha sido objeto de gran polémica en los últimos años. Esta polémica a la hora de definir los tipos de muerte apareció cuando esta clasificación se comenzó a utilizar, no como hasta entonces, únicamente con objetivo epidemiológico o descriptivo, sino también para decidir si una terapia era mejor que otra para prevenir esas muertes. En ocasiones la variabilidad en esta definición, como veremos más adelante, ha provocado una dificultad en la comparación de resultados de diferentes estudios, y la ausencia de datos epidemiológicos comparables entre diferentes poblaciones.

RITMO CARDÍACO EN EL MOMENTO DE LA MUERTE SÚBITA

Gracias a los registros Holter obtenidos en pacientes que presentan MS durante el mismo⁷⁻⁹, así como a programas de resucitación cardiopulmonar extrahospitalaria^{6,10}, se ha podido comprobar que el ritmo cardíaco subyacente a un episodio de MS puede ser: una taquiarritmia ventricular (taquicardia o fibrilación ventricular), una bradiarritmia o ritmo sinusal (fig. 1). La arritmia documentada en el momento del fallecimiento depende fundamentalmente de la cardiopatía estructural (fig. 2) y del tiempo transcurrido entre el episodio y la monitorización del paciente. En cuanto a la cardiopatía estructural podemos ver (fig. 2) cómo la tasa de taquiarritmias ventriculares es superior en los pacientes con infarto agudo de miocardio o infarto crónico, mientras que aumenta la tasa de bradiarritmias como arritmia final en los pacientes con fallo cardíaco terminal.

Esta clasificación tiene, además, importancia pronóstica, puesto que la probabilidad de resucitación y supervivencia tras el episodio^{11,12} en pacientes con taquiarritmia es más alta que en los pacientes encontrados en asistolia o ritmo sinusal (disociación electromecánica)¹³.

Las taquiarritmias son el ritmo cardíaco más frecuentemente encontrado (alrededor del 80%)^{7,14}. De entre ellas, la fibrilación ventricular es la arritmia más frecuente (fig. 1). Ya desde el siglo pasado era conocida esta asociación entre la fibrilación ventricular y la MS¹⁵. En la actualidad se sabe que la fibrilación ventricular es también la manifestación final de otras arritmias, como la taquicardia ventricular, las *torsade de pointes* o incluso bradiarritmias como el bloqueo auriculoventricular avanzado. Por otra parte, a medida que aumenta el tiempo entre el inicio de los síntomas (pérdida de conciencia) y el registro del ritmo cardíaco, la proporción entre asistolia y fibrilación ventricular se va igualando¹⁶, lo que sugiere que probablemente la asistolia sea, en ocasiones, una fase posterior a la fibrilación ventricular, favorecida por la hipoxia.

Según algunos autores^{17,18}, la presencia de una taquicardia ventricular monomórfica previa a la fibrilación ventricular es menos frecuente de lo que se pensaba ante-

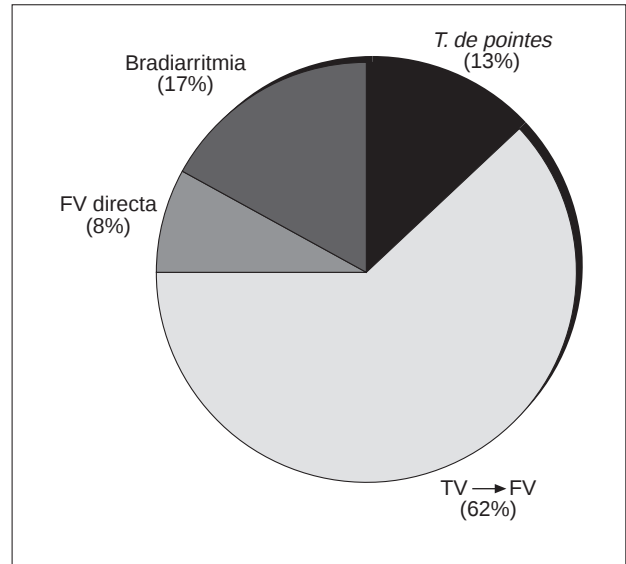


Fig. 1. Evento arrítmico documentado por Holter, en 157 pacientes que fallecieron durante el registro; TV → FV: taquicardia ventricular que degenera en fibrilación ventricular; FV: fibrilación ventricular; T de pointes: taquicardia ventricular polimórfica por torsade de pointes.

riormente. Esta asociación es más frecuente en pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular monomórfica previa, historia de cardiopatía isquémica y baja fracción de eyección. Sin embargo, en los pacientes con isquemia aguda (fig. 2) es más frecuente encontrar una fibrilación ventricular no precedida de taquicardia (un 82% de fibrilación ventricular «directa»).

El mecanismo principal de estas arritmias rápidas es la reentrada. Favoreciendo la reentrada, el factor más importante en la génesis de la fibrilación ventricular es la heterogeneidad de la repolarización y despolarización ventricular. Esta heterogeneidad eléctrica se ve favorecida en diferentes circunstancias como son la isquemia, el estiramiento de las fibras musculares, las alteraciones en el balance del sistema nervioso autónomo y la fibrosis intramiocárdica.

La asistolia puede proceder de la falta de génesis de un impulso por parte del nodo sinusal y de los marcapasos subsidiarios o bien por bloqueo auriculoventricular completo sin ritmo de escape. Diferentes mecanismos pueden estar involucrados: el daño estructural sobre el tejido de conducción cardíaco (isquémico o por infiltración), fármacos antiarrítmicos o alteraciones electrolíticas.

Cuando el ritmo subyacente ante una parada cardíaca es el ritmo sinusal quiere decir que es su función de bomba la que ha fallado. Se produce así la denominada disociación electromecánica. Entre sus posibles causas cabe destacar la isquemia miocárdica masiva, alteraciones de la precarga (taponamiento cardíaco, hemorragia y sepsis) y alteraciones de la poscarga

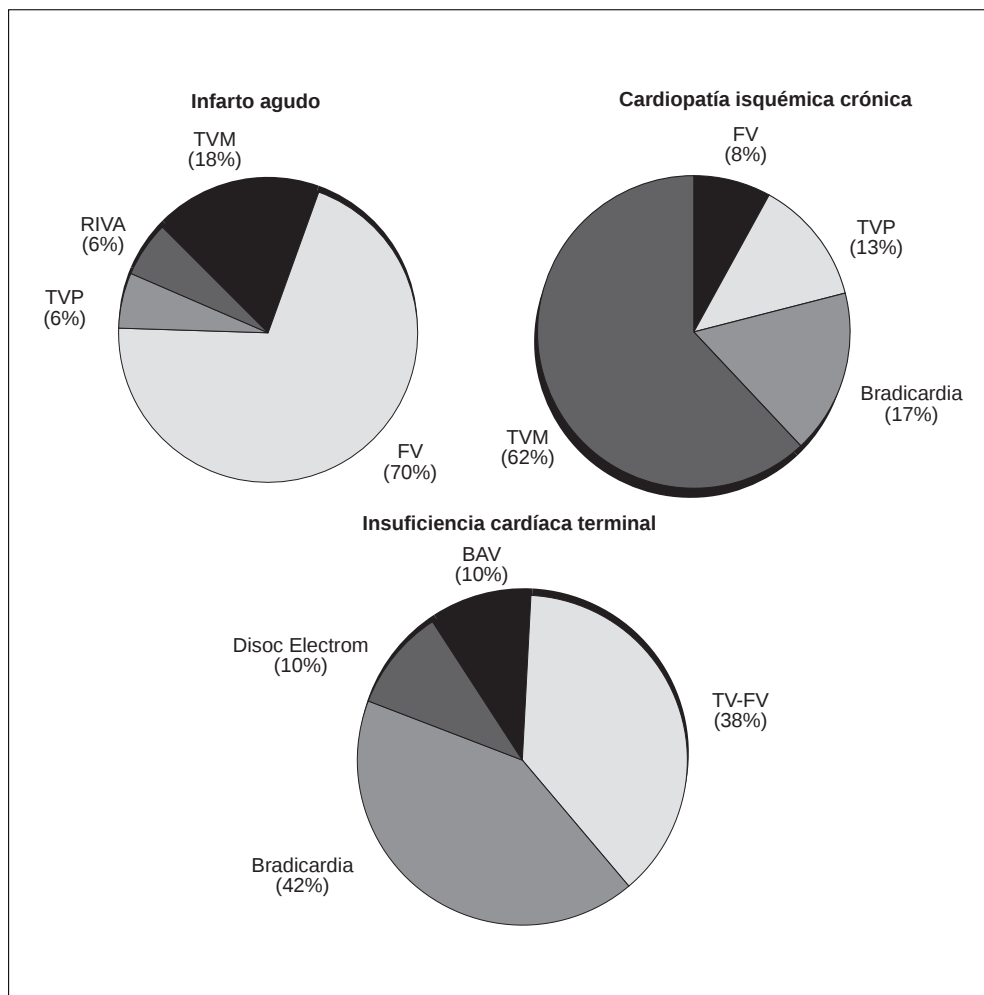


Fig. 2. Evento arrítmico documentado en casos de MS, en tres subgrupos de pacientes: pacientes en la fase aguda de un infarto de miocardio; pacientes con cardiopatía isquémica crónica y pacientes con insuficiencia cardíaca grado IV; FV: fibrilación ventricular; TVM: taquicardia ventricular monomórfica; TVP: taquicardia ventricular polimórfica; RIVA: ritmo idioventricular acelerado; BAV: bloqueo auriculoventricular; Disoc Electrom: disociación electromecánica; TV-FV: taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

(tromboembolismo pulmonar, estenosis aórtica severa y miocardiopatía hipertrófica obstructiva).

En los pacientes con fallo cardíaco terminal, frecuentemente la arritmia no es la causante última del fallecimiento, sino que representa exclusivamente el ritmo acompañante a una situación hemodinámica terminal. No debemos, por tanto, olvidar que la presencia de una arritmia en el momento del fallecimiento no establece obligatoriamente una causalidad en el evento.

GRUPOS DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA

Cuando hablamos de la incidencia de MS, solemos referirnos siempre a los grupos con un riesgo intermedio o alto de MS (pacientes con cardiopatía estructural o eléctrica conocida). Aunque este grupo tiene una mayor tasa de MS, en números absolutos representa sólo una pequeña parte de la MS de la población general. La tasa de MS en la población sin cardiopatía conocida es mucho menor, sin embargo, dado que el número total de sujetos de este grupo es mucho más elevado; en números absolutos la mayor parte de MS ocurren en este estrato de la población (fig. 3). El fac-

tor subyacente en la mayoría de pacientes de nuestro medio es la cardiopatía isquémica, en muchos casos «preclínica». Cuando se analizan en estudios de población con seguimiento¹⁰, las causas de muerte en pacientes entre 30 y 60 años, que en el momento de la inclusión no tenían cardiopatía isquémica conocida, se observa que el 75% de todas las muertes coronarias se producían de forma súbita y de ellas, dos terceras partes eran la primera manifestación clínica de la enfermedad. La baja tasa de MS (0,2%) de este grupo mucho más numeroso, junto a la ausencia de parámetros clínicos utilizados en la actualidad con valor predictivo positivo suficientemente elevado, hace muy difícil el diseño de intervenciones encaminadas a la prevención de la MS en la población general. Probablemente, la mejor alternativa de intervención sobre este grupo general debería ser la prevención de la cardiopatía isquémica en sí misma.

CAUSAS DE MUERTE SÚBITA

Multitud de causas pueden ser origen de una MS. Sin embargo, en más del 90% de los casos existe una

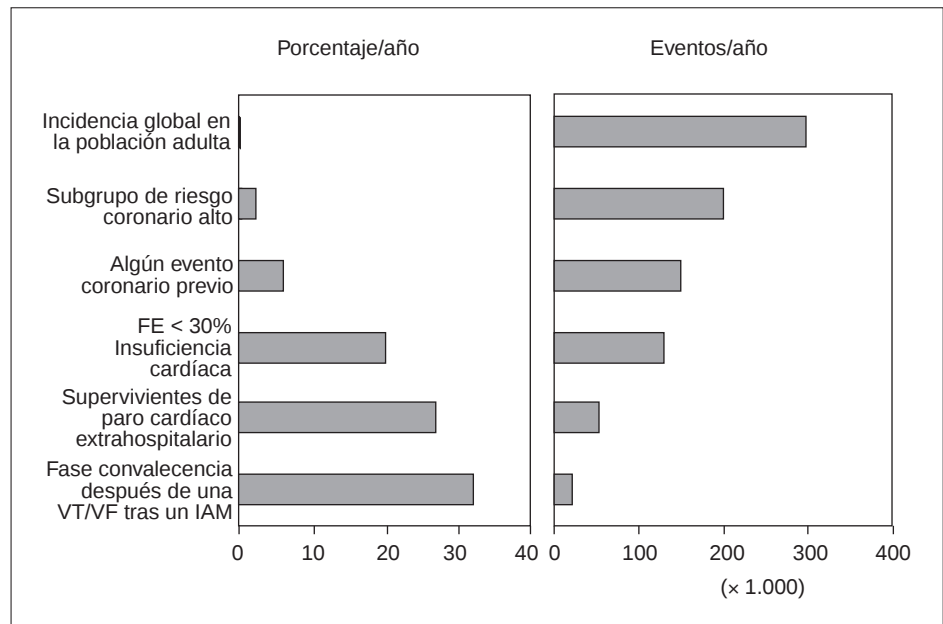


Fig. 3. Incidencia de MS y eventos totales, según subgrupos de población con diferente riesgo.

patología previa predisponente como la cardiopatía isquémica o alguna de las diferentes miocardiopatías. Algunas de las causas más importantes se citan en la [tabla 1](#).

Sin duda alguna, la *cardiopatía isquémica* es la causa más frecuente de MS. En esta patología, tanto la oclusión aguda de una arteria coronaria como su reperfusión pueden originar arritmias malignas. Los primeros 10 min de isquemia, tras la oclusión de una arteria coronaria, son los que más predisponen a la aparición de fibrilación ventricular. En estos primeros minutos se producen alteraciones iónicas y metabólicas, que generan una acumulación de sustancias producidas por el metabolismo anaeróbico (potasio, adenosina o CO₂) en el espacio extracelular. Esto, a su vez, modifica las características electrofisiológicas de los miocitos adyacentes a la zona del infarto. Las diferencias en el potencial de membrana de reposo de los miocitos conllevan diferentes formas de potencial de acción y, por tanto, diferentes períodos refractarios, entre células sanas y células expuestas a zonas de isquemia periinfarto. Esta dispersión de los períodos refractarios favorece la aparición de reentradas y de fibrilación ventricular. Después de las 24 h de oclusión de la arteria, la aparición de arritmias malignas es menos frecuente y su mecanismo se cree que depende más de un aumento del automatismo que de mecanismos de reentrada. La aparición de arritmias ventriculares en la reperfusión ha sido relacionada con la duración de la isquemia, el tamaño de la zona isquémica, la frecuencia cardíaca previa, la presencia de hipertrofia ventricular y la concentración de potasio extracelular¹⁹. Estas arritmias de reperfusión se han visto con más frecuencia tras la apertura de una arteria ocluida

TABLA 1
Patologías más frecuentemente asociadas a muerte súbita

Cardiopatía isquémica
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatía dilatada
Miocarditis
Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, etc.)
Enfermedades neuromusculares (enfermedad de Steinert, ataxia de Friederich, etc.)
Cardiopatías congénitas
Hipertensión pulmonar
Estenosis aórtica
Diseccción aórtica
Prolapso mitral
Tromboembolismo pulmonar
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Taquicardias ventriculares polimórficas catecolamina-dependientes
Síndrome de QT largo
Síndrome de Brugada
Fibrilación ventricular idiopática
Enfermedades degenerativas del tejido de conducción
Bloqueo AV completo congénito
Alteraciones electrolíticas
Proarritmia de fármacos antiarrítmicos o no antiarrítmicos
Estrés psíquico y físico importante
Tumores intracardíacos (mixoma)
Traumatismos torácicos (<i>commotio cordis</i>)

AV: auriculoventricular.

mediante angioplastia que mediante tratamiento trombolítico, lo que sugiere que la rapidez de la apertura de la arteria puede ser otro factor determinante²⁰.

En los pacientes con infarto de miocardio establecido, el riesgo de presentar MS no es despreciable, so-

TABLA 2
Estratificación de riesgo de muerte súbita postinfarto

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
VRR < 20 ms	92	77	17	77
RR medio < 750 ms	67	72	13	97
PVT	63	81	17	81
EV > 10/h	54	82	16	82
TVNS	54	81	15	97
FE < 40%	46	75	10	75
Prueba de esfuerzo (+)	50	50	6	50
VRR < 20 ms + PVT	58	93	33	93
VRR < 20 ms + EV > 10/h	50	94	34	96
VRR < 20 ms + FE < 40%	42	90	22	91
FE < 40% + PVT	25	94	19	94
FE < 40% + EV > 10/h	33	93	19	94
FE < 40% + TVNS	25	91	15	95
FE < 40% + EV > 10/h + PVT	20	97	28	97
VRR < 20 ms + EV > 10/h + PVT	38	97	43	96
VRR < 20 ms + TVNS + PVT	29	99	58	95

VRR: variabilidad de los intervalos RR; FE: fracción de eyección; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; PVT: potenciales ventriculares tardíos; EV > 10/h: extrasistolia ventricular superior a 10 por hora (modificada de Farrel TG et al²¹).

TABLA 3
Muerte súbita: valor predictivo positivo combinando parámetros no invasivos

	PVT + FE (%)	PVT + Holter (%)	PVT + Holter + FE (%)	PVT + VRR + Holter (%)
Gomes et al ²⁷	36	35	50	
Kuchar et al ²⁸	34	31		
El-Sherif et al ²⁹	37	27	57	
Farrell et al ²¹	19	19	28	58
Steinberg et al ³⁰	17	25	25	

PVT: potenciales ventriculares tardíos; FE: fracción de eyección; VRR: variabilidad del intervalo RR.

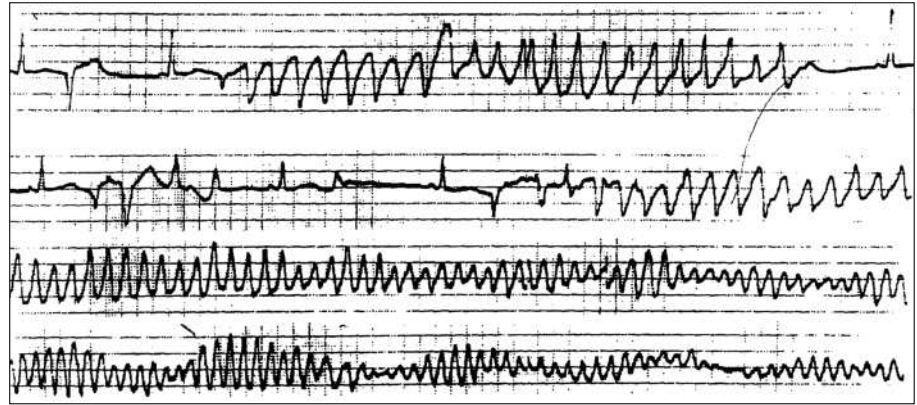
bre todo en los primeros 6 meses. En las primeras semanas postinfarto aparece la fibrosis y una vez establecida la cicatriz, ésta forma el sustrato ideal para la conducción anisotrópica y la reentrada. Se han buscado factores para poder estratificar el riesgo y que se pueda prever en la medida de lo posible esta asociación. Hasta ahora, la función ventricular izquierda deprimida es el factor conocido más determinante. Una fracción de eyección inferior al 30-40% es el predictor individual más potente pero, aun así, tiene una baja especificidad. En la **tabla 2** resumimos los valores predictivos de los parámetros más utilizados en la estratificación de riesgo de MS postinfarto²¹. La aparición de frecuentes extrasístoles (> 10 CVP/h) también ha sido relacionada con una mayor incidencia de MS²². Esto llevó a algunos investigadores a conside-

rar que eran los desencadenantes de las arritmias ventriculares malignas y que su eliminación podría prevenir la MS arrítmica. Sin embargo, en el estudio CAST²³, fármacos del grupo IC (encainida y flecainida) que suprimían la presencia de estos extrasístoles, no sólo no mejoraban la supervivencia, sino que, por el contrario, la empeoraban (placebo 1,2% frente a flecainida 4,4%). Otros estudios realizados con amiodarona, como el EMIAT²⁴ y el CAMIAT²⁵, tampoco han demostrado una reducción de mortalidad postinfarto, a pesar de obtener una reducción de las arritmias ambientales. Como hemos descrito previamente, algunos factores (arritmias, isquemia, etc.) pueden ser marcadores de riesgo, pero no obligatoriamente «triggers» directos de la MS. Posteriormente, el estudio MADIT también pudo identificar pacientes postinfarto con riesgo elevado de muerte súbita (un 54% de reducción de mortalidad total en pacientes tratados con desfibrilador automático implantable). Este subgrupo de alto riesgo tenía salvas de taquicardia ventricular en el Holter (de 3-30 latidos a una frecuencia superior a 120 lat/min), fracción de eyección inferior al 35% y una taquicardia inducible y no suprimible con procainamida en el estudio electrofisiológico²⁶. Otras técnicas diagnósticas han sido utilizadas para intentar mejorar la predicción; sin embargo tanto de forma individual, como asociadas entre sí continúan teniendo un valor predictivo positivo bajo (**tabla 3**), lo que limita las posibilidades de intervención^{21,27-30}.

Otro subgrupo de pacientes identificado como de alto riesgo de MS son los pacientes con infarto de miocardio anterior y bloqueo de rama derecha. A pesar de haber mejorado su pronóstico en la era posfibrinólisis, la persistencia del bloqueo de rama en la evolución se continúa asociando a una elevada mortalidad, tanto por fallo cardíaco como por MS³¹.

La *miocardiopatía hipertrófica* es otra enfermedad asociada de forma independiente a la presencia de arritmias ventriculares malignas y a MS³²⁻³⁶. La tasa anual de MS de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica varía de un 4-6% de los jóvenes a un 1-2% de la población adulta³⁷. Posiblemente, en poblaciones no seleccionadas la incidencia puede ser menor al 1%, ya que los datos más conocidos provienen de series hospitalarias. La probabilidad de presentar esta complicación parece correlacionarse con la severidad de la hipertrofia. Además, se han identificado otros marcadores de riesgo³⁸ como la edad (más frecuentes en la juventud), la historia familiar de MS, los antecedentes de síncope, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en un registro de Holter, la detección de isquemia y, más recientemente, algunas mutaciones genéticas específicas. Hasta la actualidad se ha podido establecer la relación entre la presencia de miocardiopatía hipertrófica y alteraciones de la troponina T, tropomiosina, betamiosina, cadenas ligeras 1 y 2 y la MyBP-C. Algunas mutaciones específicas de la troponina

Fig. 4. Registro de Holter de una MS por torsade de pointes. Se puede observar el patrón típico de taquicardia ventricular polimórfica desencadenada por una extrasístole con intervalo de acoplamiento tardío. Tras la última salva de taquicardia ventricular, degenera a fibrilación ventricular (imagen obtenida con permiso de Sudden Cardiac Death. Goldstein S, Bayés de Luna A, Guindo J. Armonk, NY: Futura Publishing, 1994).



nina³⁹ y las ligadas a la betamiosina están asociadas a una alta tasa de MS⁴⁰. Sin embargo, a través de estudios con desfibrilador automático implantable, que nos han ayudado a conocer algo mejor esta enfermedad, pacientes recuperados de MS con miocardiopatía hipertrófica, parecen tener un relativo bajo riesgo de recidiva⁴¹. Es la causa más frecuente de MS en jóvenes atletas⁴², lo que podría relacionarse con la frecuente aparición de arritmias relacionadas con el esfuerzo. La gran desorganización de las fibras y la mayor presencia de fibrosis miocárdica son causas predisponentes para la conducción anisotrópica y la reentrada. Además, la hipertrofia ventricular izquierda conlleva un cierto grado de isquemia subendocárdica, por un desequilibrio entre la oferta y la demanda, que puede ser más acusada en los momentos de ejercicio, predisponiendo así también a la presencia de arritmias ventriculares.

La MS en pacientes con *miocardiopatía dilatada* no es infrecuente y parece relacionarse estrechamente con el grado de fallo cardíaco⁴³. El antecedente de síncope, la aparición de fibrilación auricular, la presencia de arritmias ventriculares complejas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son marcadores de mortalidad, aunque tanto por MS como por fallo de bomba⁴⁴. En algunas series, los pacientes con miocardiopatía dilatada que mueren súbitamente alcanzan el 50%⁴⁵ aunque diferenciar si es causada por una arritmia o por el propio fallo cardíaco es difícil⁹. Diversos mecanismos han sido implicados como responsables de la aparición de arritmias ventriculares como, por ejemplo, el estiramiento crónico de las fibras miocárdicas, las alteraciones electrolíticas y la aparición de fibrosis miocárdica⁴⁶. El estiramiento sostenido y crónico parece acortar la duración del potencial de acción, así como el período refractario, lo que favorece la reentrada. Sin embargo, en fases terminales de fallo cardíaco, la presencia de bradiarritmias o disociación electromecánica desempeñan también un papel importante. La necesidad de tratamiento diurético intenso en estos pacientes puede producir un desequilibrio electrolítico, fundamentalmente de iones como potasio y

magnesio, lo que puede ser origen también de arritmias ventriculares malignas.

Aunque globalmente poco frecuente, la *miocarditis* es otra de las causas de MS en jóvenes y en ocasiones relacionada también con el esfuerzo. Multitud de gérmenes han sido relacionados con la MS en diferentes pacientes, aunque ninguno de ellos parece tener una predilección especial a mostrarse con esta forma clínica. En la mayoría de casos, se asocia una depresión severa de la contractilidad del ventrículo izquierdo, que es la que marca el pronóstico. Al igual que las *enfermedades infiltrativas* (amiloidosis, sarcoidosis o hemocromatosis), la presencia de tejido inflamatorio, fibrosis y necrosis de miocitos favorece la dispersión de la repolarización y produce alteraciones de la conducción, formando así un sustrato arritmogénico⁴⁷. A diferencia de las primeras, donde la causa de la MS es principalmente una taquiarritmia, las enfermedades infiltrativas se asocian con relativa frecuencia a bradiarritmias por infiltración del nodo auriculoventricular y del sistema His-Purkinje⁴⁸.

La *displasia arritmogénica de ventrículo derecho* consiste en una degeneración adiposa de los miocitos, principalmente del ventrículo derecho, aunque en ocasiones parte del ventrículo izquierdo también está afectado. Esta degeneración adiposa se realiza generalmente en forma parcheada, lo que favorece, a modo de cicatriz, la aparición de taquicardias monomórficas, por fenómenos de reentrada a su alrededor⁴⁹. La MS, aunque infrecuente dentro de la propia enfermedad, puede llegar a ser incluso la primera manifestación clínica de la misma⁵⁰. Aparece con más frecuencia en pacientes jóvenes y en ocasiones se precipita tras realizar un esfuerzo⁵¹.

Entre las enfermedades primariamente eléctricas se encuentran el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, las taquicardias polimórficas de esfuerzo y la fibrilación ventricular idiopática.

El *síndrome de QT largo congénito* es una causa bien conocida de MS por fibrilación ventricular. En él están incluidos dos grandes síndromes, uno que se transmite de forma autosómica dominante (síndrome

de Romano-Ward) y otro que se transmite de forma recesiva y se asocia a sordera (síndrome de Jervell y Lange-Nielsen) con un pronóstico mucho más sombrío. La arritmia precursora de la fibrilación ventricular en estos pacientes suele ser una taquicardia polimórfica por *torsade de pointes* (fig. 4). No existe un sustrato anatómico en el sentido estricto de la palabra, sino que la prolongación de la repolarización, así como una dispersión de la misma, representarían el sustrato «eléctrico» que facilita la instauración de arritmias ventriculares. Se han descrito hasta la actualidad 5 alteraciones cromosómicas diferentes en el síndrome de Romano-Ward⁵² que conllevan alteraciones en diferentes canales iónicos y que acarrearán también diferentes comportamientos clínicos. La aparición de la taquiarritmia se relaciona de forma característica con el esfuerzo en algunas formas descritas (QT largo tipo 1) y con el reposo en otras (QT largo tipo 3)⁵³. Así mismo, la predisposición a padecer MS parece relacionada con el tipo de alteración cromosómica, siendo más frecuente en el grupo 3⁵⁴, que afecta a canales de sodio, a diferencia de las del grupo 1 y 2, donde las alteraciones están en los canales de potasio.

También las alteraciones en los canales de sodio, mediadas por alteraciones genéticas⁵⁵, parecen ser la base de otra enfermedad causante de MS como es el *síndrome de Brugada*. Se trata de una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la presencia de un bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en precordiales derechas⁵⁶. En esta enfermedad los episodios de MS con frecuencia ocurren durante el sueño. La presencia de este patrón electrocardiográfico, asociado a antecedentes familiares y antecedentes de síncope, son marcadores de riesgo de MS. Sin embargo, el papel que desempeña la presencia aislada de este patrón electrocardiográfico, sin otros factores relacionados, está aún por definir. Es posible que la inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico y algunos tests de provocación farmacológica puedan contribuir a desenmascarar al subgrupo de mayor riesgo y a aquellos portadores de la enfermedad que no presentan alteraciones electrocardiográficas basalmente.

Las taquicardias ventriculares polimórficas mediadas por catecolaminas y la fibrilación ventricular idiopática son enfermedades poco conocidas y que no parecen tener un obligado carácter genético. A diferencia de las taquicardias polimórficas que aparecen en el síndrome de QT largo congénito, en estas dos enfermedades el intervalo de acoplamiento del primer extrasístole que genera la taquicardia es corto, pudiéndose observar fenómenos R sobre T. Las taquicardias polimórficas mediadas por catecolaminas aparecen en pacientes jóvenes, con corazón estructuralmente normal y ECG basal también normal, en los que aparecen taquicardias polimórficas que pueden degenerar en fibrilación ventricular, en relación principalmente con

esfuerzos físicos⁵⁷. Estos pacientes tienen un buen pronóstico bajo tratamiento con altas dosis de betabloqueantes⁵⁸. Los pacientes con fibrilación ventricular idiopática, sin embargo, no responden adecuadamente a los betabloqueantes y no parecen tener un claro factor desencadenante. Representan aproximadamente un 5% de la mayoría de las series de pacientes con MS. Es probable que existan dentro de este síndrome múltiples subgrupos etiopatogénicos diferentes que por el momento no sabemos identificar. Por ello, se ha creado un registro internacional para estudiar mejor a estos pacientes recuperados de MS⁵⁹.

La fibrilación auricular en pacientes con *síndrome de Wolff-Parkinson-White* representa otra posible causa de MS por patología eléctrica⁶⁰ que, aunque poco frecuente en números totales, es muy importante dado que hoy día existe un tratamiento eficaz para eliminar la vía accesoria y, por tanto, el riesgo de MS. La rápida transmisión de impulsos desde la aurícula a los ventrículos, a través de la vía accesoria, crea una dispersión de la repolarización que facilita la aparición de fibrilación ventricular. La presencia de síntomas previos de palpitaciones y un período refractario corto de la vía accesoria son factores que aumentan el riesgo. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser la primera manifestación de la enfermedad⁶⁰⁻⁶⁴.

El *bloqueo auriculoventricular completo de origen congénito*, aunque en un principio fue considerado de buen pronóstico, tras un estudio prospectivo de 102 pacientes con bloqueo auriculoventricular completo congénito no asociado a otras cardiopatías⁶⁵, se comprobó que un 25% de estos pacientes presentaban crisis de Stokes-Adams en el seguimiento. De este porcentaje de pacientes, un 30% fallecían de MS, siendo con frecuencia el primer síntoma que se presentaban. Por ello, los autores aconsejan la implantación de un marcapasos en pacientes incluso asintomáticos, probablemente a partir de los 15 años o cuando se haya limitado su crecimiento⁶⁶.

Dentro de las *enfermedades estructurales de origen congénito* que más se asocian a MS se encuentran la tetralogía de Fallot, la transposición de grandes vasos, la estenosis aórtica y la hipertensión pulmonar primaria. También ha sido descrita como complicación tardía de las intervenciones quirúrgicas sobre estas enfermedades⁶⁷. En la tetralogía de Fallot en concreto, podría estar relacionada con la aparición de taquicardias ventriculares alrededor de la cicatriz/parche del tracto de salida del ventrículo derecho, realizado para aliviar la estenosis pulmonar. En esta enfermedad, la anchura del QRS en ritmo sinusal parece relacionarse directamente con la probabilidad de presentar MS⁶⁸⁻⁷⁰.

La *enfermedad de Steinert o distrofia muscular* tiene una relación doble con la MS. Por un lado, estos pacientes presentan un trastorno importante del tejido de conducción infrahisiano, que puede producir bloqueos auriculoventriculares completos y, por otro, este

mismo trastorno de conducción puede ser el origen de taquicardias ventriculares por reentrada entre las dos ramas del sistema de His-Purkinje⁷¹.

La ingesta de múltiples fármacos, tanto antiarrítmicos como de otras familias (antidepresivos, antihistamínicos, antibióticos, diuréticos, etc.), ha sido identificada como responsable de provocar arritmias ventriculares malignas y MS. El principal mecanismo se basa en una prolongación heterogénea de la repolarización de los miocitos cardíacos, que conlleva un alargamiento del intervalo QT y la consiguiente facilidad para producir arritmias ventriculares polimórficas. Este efecto adverso aparece con mayor frecuencia en pacientes con mala función ventricular. La ingesta de cocaína puede provocar MS por diferentes mecanismos; por un lado, es un potente bloqueador de los canales del sodio (posibilidad de proarritmia igual a la de los fármacos antiarrítmicos del grupo Ic), produce espasmos coronarios y, además, es causa de miocarditis.

MUERTE SÚBITA EN ATLETAS

El ejercicio intenso puede ser el desencadenante de arritmias ventriculares malignas en diversas enfermedades, como hemos visto anteriormente. Sin embargo, la tasa de MS en atletas es baja, a pesar de la gran importancia que los medios de comunicación dan en algunos casos, fundamentalmente por el hecho de que ocurran en personas jóvenes y «aparentemente muy sanas». La causa más frecuente de MS en atletas jóvenes (< 30-35 años) es la miocardiopatía hipertrófica, y en los de mayor edad (> 35-40 años), la cardiopatía isquémica⁴². Otras causas más infrecuentes son formas incipientes de displasia arritmogénica de ventrículo derecho, anomalías congénitas de las arterias coronarias, miocarditis que han pasado desapercibidas, síndrome de preexcitación tipo Wolff-Parkinson-White, síndrome de QT largo o rotura de aorta (en el síndrome de Marfan). Más recientemente se ha visto cómo el traumatismo torácico no penetrante (*commotio cordis*) puede ser la causa de arritmias ventriculares y MS⁷²⁻⁷⁴.

SÍNCOPE Y MUERTE SÚBITA

La presencia de un síncope brusco en un paciente con cardiopatía subyacente es uno de los marcadores de MS más importantes. Es esencial, por tanto, la realización de una buena historia clínica del paciente, tanto acerca de las circunstancias relacionadas con el episodio sincopal como de la historia familiar de cardiopatía y MS. La exploración física irá encaminada a detectar signos de cardiopatía estructural. Entre las pruebas complementarias, es esencial la realización de una radiografía de tórax y un electrocardiograma. El ecocardiograma se realizará cuando se sospeche algún

tipo de cardiopatía por la exploración física o el electrocardiograma. La función ventricular izquierda deprimida es el factor asociado al síncope que implica mayor riesgo de MS. En pacientes con mala función ventricular y síncope de origen desconocido, estaría indicada la realización de un estudio electrofisiológico para valorar la inducibilidad de arritmias ventriculares malignas. Especial atención debe ponerse en los síncope bruscos de los niños, sobre todo cuando aparecen con el esfuerzo. En estos casos es prioritario descartar la presencia de un síndrome de QT largo, una displasia arritmogénica de ventrículo derecho, enfermedades que causen obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica) o taquicardias polimórficas catecolamina-dependientes. Por el contrario, los síncope que aparecen inmediatamente postesfuerzo con frecuencia son benignos y de origen vasovagal.

DEFINICIÓN DE MUERTE SÚBITA Y PROBLEMAS DERIVADOS DE LA MISMA

La definición de MS ha cambiado a lo largo de los años. Inicialmente se aceptaban aquellas muertes en las que el lapso de tiempo entre el inicio de los síntomas y el fallecimiento podían transcurrir hasta 24 h. La definición de MS más aceptada en la actualidad es aquella en la que la muerte sobreviene de forma inesperada y que acaba con la vida del paciente en menos de 1 h tras el inicio de los síntomas. Sin embargo, esta definición no está exenta de detractores y de polémica, por su indeterminación y excesiva flexibilidad. En los siguientes párrafos intentaremos delinear algunas de sus limitaciones.

Con esta definición, a la mayoría (80%) de MS se les atribuye un origen arrítmico⁷⁵. Sin embargo, tan sólo en los pacientes portadores de desfibrilador implantable, gracias a su capacidad de almacenar los electrogramas intracavitarios durante un evento o en aquellos en los que el colapso final les aparece mientras son sometidos a un registro electrocardiográfico tipo Holter o bien a una telemetría hospitalaria, se puede determinar con exactitud si realmente el origen de la MS es o no arrítmico⁷⁶. Este primer problema viene agravado, además, porque la mayor parte de las muertes no súbitas, al final de una secuencia de hechos (cardíacos o extracardíacos), acaban también con una fibrilación ventricular o asistolia. Por tanto, no se puede equiparar la muerte por fibrilación ventricular o asistolia con la MS, ni tampoco con una muerte con origen arrítmico. Torp-Pedersen et al⁷⁷ proponen una clasificación de los tipos de muerte en la que se incluye un indicativo claro del grado de certeza sobre el origen arrítmico o no, de la muerte (certeza de muerte arrítmica, muerte arrítmica por exclusión de otras causas o muerte arrítmica sin más datos de la muerte que la pérdida súbita de conciencia y pulso). Otros

autores⁷⁸ sugieren la posibilidad de diferenciar entre la causa de muerte y el modo de muerte. El modo de fallecer describe la forma final del evento pero sin necesaria causalidad (p. ej., el paciente *muere con* una fibrilación ventricular, pero *no por* una fibrilación ventricular). Sin embargo, esta forma de descripción probablemente haga más compleja y más heterogénea la clasificación entre diferentes observadores. La información obtenida de una autopsia puede, en ocasiones, contribuir de forma definitiva a esclarecer la causa exacta de la muerte.

La definición de MS fue objeto de gran polémica en los primeros años de esta década, fundamentalmente después que el desfibrilador implantable cambiara la forma en la que fallecían algunos pacientes que previamente morían de MS. Esta polémica tuvo su origen a la hora de evaluar la efectividad como tratamiento del desfibrilador implantable, puesto que los estudios de aquella etapa se centraban en demostrar que disminuía la tasa de MS, sin tener en cuenta la mortalidad total. Así, pacientes que morían tras varios días de tormenta eléctrica con taquicardias ventriculares recidivantes tratadas eficazmente por el desfibrilador, pero que en realidad acababan falleciendo de fallo cardíaco, eran etiquetados de muerte no súbita por fallo cardíaco, cuando su origen era primariamente arrítmico y súbito. El problema se complicaba cuando los estudios eran multicéntricos y cada centro tenía una forma distinta de interpretar una MS. Al menos esta limitación parece haber sido superada al llegar a un acuerdo general por el cual se da prioridad, en los ensayos clínicos, a la mortalidad total sobre el tipo concreto de muerte. Es cierto que la finalidad última de toda terapéutica es su impacto sobre la mortalidad global. Sin embargo, desde un punto de vista científico sería lógico analizar una determinada terapéutica (p. ej., un fármaco antiarrítmico) respecto a la patología concreta para la que ha sido diseñada (en nuestro caso, arritmias ventriculares y MS). El subrogar todas las decisiones a la mortalidad total puede suponer rechazar algunas terapéuticas de forma inadecuada. Un buen ejemplo serían los primeros desfibriladores con implante epicárdico. Eran muy efectivos en la prevención de MS pero en el análisis de mortalidad total arrastraban la mortalidad operatoria. La terapéutica no era inefectiva para lo que había sido diseñada, sino que precisaba una simplificación para reducir la mortalidad derivada de los efectos indeseados (en este caso la mortalidad quirúrgica).

Otra polémica surge alrededor del criterio de tiempo utilizado. Su carácter inesperado implica que en muchas ocasiones no existe la oportunidad de que haya testigos que presencien la muerte y, por tanto, no se puede asegurar con rotundidad que la muerte se haya producido dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. Desde el punto de vista legal por ello, este período de tiempo se ha mantenido prolongado

hasta las 24 h. Por contra, algunos autores han intentado limitar este tiempo al máximo⁷⁹, incluyendo en la definición de MS sólo a los pacientes que sufren un colapso cardiocirculatorio inmediato, sin apenas pródromos⁸⁰. En los pacientes con fallo cardíaco, Narang et al⁸¹ sugieren que la clasificación del tipo de muerte no se haga según un criterio de tiempo, sino que sea aquella en la que se descarte la presencia de fallo de bomba terminal, accidente cerebrovascular u otra causa de muerte no cardíaca.

En la definición de MS se excluyen las muertes de origen accidental o violento. Sin embargo, hay acontecimientos de tipo accidental como terremotos⁸² o guerras que aumentan el número de MS.

Por último, en los pacientes recuperados de MS, o al menos inicialmente recuperados, a través de medidas agresivas, la muerte finalmente puede llegar más allá de una hora tras el inicio de los síntomas y no por eso dejan de ser MS. Por ello, se puede complementar la definición de MS al colapso hemodinámico inicial que aparece dentro de la primera hora de los síntomas, lleve o no éste a la muerte inmediata del paciente.

La importante controversia surgida con la definición de MS viene dada por un lado por la gran cantidad de pacientes que mueren de forma súbita cada año (aproximadamente unos 300.000 pacientes por año en los EE.UU.³), porque además, como dice la definición, es inesperada y frecuentemente se produce en pacientes jóvenes o que previamente estaban en aparente buen estado de salud, lo que aumenta su dramatismo y, por último, porque a la hora de evaluar nuevas terapias o hacer seguimientos prospectivos es preferible que haya una definición lo más concisa y lo más ampliamente aceptada posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. DEFIBRILAT Study Group. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 545-546.
2. Stevenson WG, Stevenson LW, Weiss J, Tillisch JH et al. Inducible ventricular arrhythmias and sudden death during vasodilator therapy of severe heart failure. *Am Heart J* 1988; 116: 1.447-1.454.
3. Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung, and Blood Institute (Volume 2). Patient Oriented Research -Fundamental and Applied, Sudden Cardiac Death. Washington, DC: US Dept of Health, Education, and Welfare publication NIH 83-2035, 1981; 114-122.
4. Epstein FH, Piza Z. International comparisons in ischemic heart disease mortality. Proceedings of the Conference on the Decline in Coronary Heart Disease Mortality. Washington, DC: US Dept of Health, Education, and Welfare publication NIH 79-1610. US Government Printing Office, 1979; 58-88.
5. Gillum RF. Sudden coronary deaths in the United States, 1980-1985. *Circulation* 1989; 79: 756-765.
6. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine (4.ª ed.). Filadelfia: Saunders, 1992; 756-789.

7. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmias on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159.
8. Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 38138-6.
9. Luu M, Stevenson LW, Brunken RC, Stevenson LW, Baron K, Walden J et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1.675-1.680.
10. Demirovic J, Myerburg RJ. Epidemiology of sudden coronary death: an overview. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 39-48.
11. Schaffer WA, Cobb LA. Recurrent ventricular fibrillation and mode of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975; 293: 259-262.
12. Goldstein S, Landis JR, Leighton R, Ritter G, Vasu CM, Lantis A et al. Characteristics of the resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation* 1981; 64: 977-984.
13. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: epidemiology, causes, and mechanisms. *Cardiology* 1987; 74 (Supl 2): 2-9.
14. Greene H. Sudden arrhythmic cardiac death-mechanisms, resuscitation and classification: the Seattle Perspective. *Am J Cardiol* 1990; 65: 4B-12B.
15. Mac William JA. Cardiac failure and sudden death. *Br Med J* 1889; 1: 6-11.
16. Hallstrom AP, Eisenberg MS, Bergner L. The persistence of ventricular fibrillation and its implication for evaluating EMS. *Emerg Health Serv Q* 1983; 1: 41-47.
17. Cobb LA, Weaver WD, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Copass MK. Community-based interventions for sudden cardiac death: impact, limitations and changes. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 98-102.
18. Weaver WD, Hill D, Fahrenbruch CE, Copass MK, Martin JS, Cobb LA et al. Use of the automatic external defibrillator in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1988; 319: 661-666.
19. Belli R, Pate B. Factors that determine the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Am Heart J* 1988; 115: 20-29.
20. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction group. *N Engl J Med* 1993; 328: 637-639.
21. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged ECG. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-697.
22. Bigger Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250.
23. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
24. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 667-674.
25. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 675-682.
26. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.933-1.940.
27. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barreca P. A new non-invasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 349-357.
28. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged ECG, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 3: 531-538.
29. El-Sherif N, Ursell SN, Bekkeht S, Fontaine J, Turitto G, Henkin et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256-264.
30. Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, Bigger JT Jr, Fleiss JL. Predicting arrhythmic events after myocardial infarction using signal-averaged ECG. *Am J Cardiol* 1992; 69: 13-21.
31. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomas J, García-Alberola A, Valdés-Chavarrí M, Castillo-Soria FJ, Mira-Sánchez et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. *Circulation* 1997; 96: 1.139-1.144.
32. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1.521-1.526.
33. Maron B. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350: 127-133.
34. Kuck KH. Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. *PACE* 1997; 20 (parte 2): 2.706-2.713.
35. Spirito P, Seidman C, McKenna W, Maron B. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 775-785.
36. Fannanapazir L, McAreavey. Hypertrophic cardiomyopathy: evaluation and treatment of patients at risk for sudden death. *PACE* 1997; 20 (parte II): 478-501.
37. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants children and adolescents with Hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-153.
38. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538.
39. Moolman J, Corfield V, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 549-555.
40. Marian AJ, Roberts R. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: genetic markers for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 88-99.
41. Primo J, Geelen P, Brugada J, Filho AL, Mont L, Wellens F et al. Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1.081-1.085.
42. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204-214.
43. Romeo F, Pelliccia F, Cianfracca C, Cristofani R, Reale A. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 138-140.
44. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 1985; 72: 681-685.
45. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116: 1.455-1.463.
46. Unverferth DV, Baker PB, Swift SE, Chaffee R, Fettes JK, Uretsky BF et al. Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 57: 816-820.
47. Shammass RL, Movahed A. Sarcoidosis of the heart. *Clin Cardiol* 1993; 16: 462-472.

48. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 4: 1.046-1.051.
49. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *PACE* 1995; 6: 1.298-1.314.
50. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-133.
51. Furlanello F, Bettini R, Bertoldi A, Vergara G, Visona L, Durante et al. Arrhythmia patterns in athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989; 10 (Supl D): 16-19.
52. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, Haverkamp W, Jongasma HJ, Kleber AG et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. Parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-528.
53. Schwartz PJ, Moss AL, Priori SG. Gene-specific influence on the triggers for cardiac arrest in the long QT syndrome [resumen]. *Circulation* 1997; 96 (Supl 1): 212.
54. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-965.
55. Chen Q, Kirsh GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
56. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1.391-1.396.
57. Eisenberg SJ, Scheinman MM, Dullet NK, Finkbeiner WE, Griffin JC, Eldar M et al. Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 687-692.
58. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1.512-1.519.
59. Consensus statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe (UCARE) and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States (IVF-US). Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. *Circulation* 1997; 95: 262-272.
60. Torner Montoya P, Brugada P, Smeets J, Talajic M, Della Bella P, Lezaun R et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12: 144-150.
61. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 690-695.
62. Klein GJ, Yee R, Sharma AD. Longitudinal electrophysiologic assessment of asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.229-1.233.
63. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993; 87: 866-873.
64. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrouchos G, Vanden-Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76: 492-494.
65. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *PACE* 1997; 20 (parte 2): 2.098-2.101.
66. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995; 92: 442-449.
67. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 245-251.
68. Berul CI, Hill SL, Geggel RL, Hijazi ZM, Marx GR, Rhodes J et al. Electrocardiographic markers of late sudden death risk in post-operative tetralogy of Fallot children. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1.349-1.356.
69. Balaji S, Law YR, Case CL, Gillette PC. QRS prolongation is associated with inducible ventricular tachycardia after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1997; 80: 160-163.
70. Lucron H, Marcon F, Bosser G, Lethor JP, Marie PY, Brenbilla-Perrot B. Induction of sustained ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1.369-1.373.
71. Merino JL, Carmona JR, Fernández Lozano I, Peinado R, Bastera N, Sobrino JA et al. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998; 98: 541-546.
72. Link MS, Wang PJ, VanderBrink BA, Avelar E, Pandian NG, Maron BJ et al. Selective activation of the K(+) (ATP) channel is a mechanism by which sudden death is produced by low-energy chest-wall impact (Comotio cordis). *Circulation* 1999; 100: 413-418.
73. Link MS. Comotio cordis: sudden cardiac death in athletes. *Am J Crit Care* 1999; 8: 270-272.
74. Maron BJ, Link MS, Wang PJ, Estes III NAM. Clinical profile of commotio cordis: an under appreciated cause of sudden death in the young during sports and other activities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 114-120.
75. Marcus FI, Cobb L, Edwards J, Kuller L, Moss AJ, Bigger JT et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischaemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 8-15.
76. Pratt CM, Greenway P, Schoenfeld MR, Hibben ML, Reiffel-JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 93: 519-524.
77. Torp-Pedersen C, Kober L, Elming H, Burchart H. Classification of sudden and arrhythmic death. *PACE* 1997; 20 (parte 2): 2.545-2.552.
78. Carlson MD. Classification of death in clinical trials: precision versus accuracy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1.057-1.059.
79. Friedman M, Manwaring JH, Rosenman RH, Donlon G, Ortega P, Grube SM. Instantaneous and sudden deaths: clinical and pathological differentiation in coronary artery disease. *JAMA* 1973; 225: 1.319-1.328.
80. Roberts W. Sudden cardiac death: definitions and causes. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1.410-1.413.
81. Narang R, Cleland J, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ et al. Mode of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1.390-1.403.
82. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 334: 413-419.