

11205

13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

MUERTE SUBITA FAMILIAR : ABORDAJE DE ESTUDIO EN
UNA FAMILIA CON SEIS GENERACIONES AFECTADAS.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA

PRESENTA

DRA. LAURA GALVAN RIVERA

TUTOR :DRA. ELSA SILVA OROPEZA
COTUTOR: DR.JOSE ALBERTO ORTEGA RAMIREZ

MEXICO D.F

FEBRERO DEL 2001

259:72





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Aquiles Ayala Ruíz
Presidente del Comité de Investigación



Dr. Jorge Alberto del Castillo
Jefe de Enseñanza e Investigación


ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

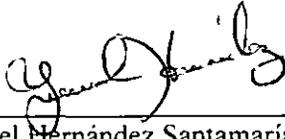


Dra. Yuri Guadalupe Vázquez
Jefa de División de Medicina Interna

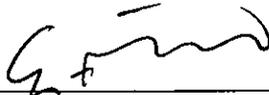

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

FEB. 27 2001

Unidad de Servicios Escolares
CMM de (Posgrado)



Dr. Ismael Hernández Santamaría
Jefe del Servicio de Cardiología
Profesor del Curso Universitario



Dra. Elsa Silva Oropeza
Médico adscrito al Servicio de Electrofisiología
Hospital de Cardiología CMN SXXI
Tutor de Tesis



Dr. José Alberto Ortega Ramírez
Médico adscrito al Servicio de Medicina Nuclear
Hospital de Cardiología CMN SXXI
Cotutor de Tesis



Dra. Laura Galván Rivera
Residente de Cardiología

DEDICATORIA

A TODA MI FAMILIA

**POR EL GRAN APOYO SOBRE TODO LA PACIENCIA, LA SERENIDAD Y
COMPRESIÓN QUE HAN TENIDO DURANTE TODO ESTE TIEMPO.**

A MI ESPOSO

POR EL APOYO Y AMOR QUE MEDIO.

A MIS COMPAÑEROS Y MAESTROS.

A MIS AMIGUITOS

**LUIS LÓPEZ Y ALBERTO SÁNCHEZ POR EL APOYO EN LOS MOMENTOS
DIFÍCILES Y POR SU AMISTAD DURANTE ESTOS 3 AÑOS.**

AGRADECIMIENTOS

**LA GRANDEZA DE LA MUJER
SE MIDE POR LA GRANDEZA DE LA VERDAD QUE PROFESA
POR LA GRANDEZA DEL SERVICIO QUE RINDE
POR LA GRANDEZA DEL DESTINO QUE FORJA
POR LA GRANDEZA DE SUS SUEÑOS
POR LA GRANDEZA DEL REDIME Y LA FELICIDAD
QUE COMPARTE.**

**GRACIAS
DRA. ELSA SILVA OROPEZA**

POR TODO EL APOYO QUE ME DIO.

INDICE

Antecedentes	1
Justificación.....	7
Hipótesis	8
Objetivos.....	9
Diseño del estudio.....	10
Resultados.....	13
Arbol genealógico.....	16
Discusión.....	17
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	22

ANTECEDENTES

Existe una gran controversia para definir *muerte cardiaca súbita (MCS)*. La definición más aceptada en la actualidad para MCS, es aquella en la que la muerte sobreviene de forma inesperada, dentro de un periodo de tiempo corto, generalmente menos de una hora del comienzo de los síntomas, en una persona sin alguna condición previa que pudiera parecer letal (1)(8). La polémica en cuanto a la definición, esta dada primeramente por el 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 precisión 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 periodo de tiempo se ha mantenido prolongado hasta por 24 h, es decir, aquellas muertes en las que el lapso de tiempo entre el inicio de los síntomas y el fallecimiento pueden transcurrir hasta 24 h. De igual forma, la ausencia de testigos limita información acerca de las circunstancias o características clínicas que precedieron a la muerte, constituyendo otro factor de controversia en la definición. Por último, la confirmación de un origen cardíaco estructural solo puede obtenerse al estudio post-mortem, el cual no siempre se realiza, y da margen al diagnóstico equivocado de un origen cardíaco en población que aún teniendo patología cardíaca conocida, la causa de la muerte no es necesariamente de éste origen, como sería el caso de un accidente vascular cerebral intercurrente, una hemorragia de tracto digestivo, tromboembolia pulmonar, etc.

Es difícil calcular la incidencia de MCS, ya que varía ampliamente en relación con la prevalencia de cardiopatías en diferentes culturas. De los 400.000 personas al año en promedio, que tienen MCS en los Estados Unidos de Norte-América, en el 80% de los casos, está relacionada con enfermedad aterosclerótica coronaria, la cual es rara entre los 25 y los 44 años y aumenta a partir de esta edad. En ésta misma población, el 75% de las muertes cardíacas súbitas, ocurren en hombres con una incidencia anual de 3-4 veces mayor que en mujeres, entre los 45 y 75 años. Sin embargo, un 5% de los pacientes, no tiene evidencia de anormalidad estructural en el tejido cardíaco aparente, lo que ha llamado la atención hacia la búsqueda de factores arritmogénicos, que no necesariamente tienen expresión estructural.(6) En este rubro deben considerarse además a las formas familiares o hereditarias de muerte súbita.

Al respecto, no existe una definición universal para *muerte súbita familiar (MSF)* en los casos reportados con ésta variedad de muerte súbita, sin embargo, con motivo del presente trabajo proponemos la siguiente definición: la MSF es aquella que ocurre en sujetos jóvenes, de manera súbita e inesperada, en más de un miembro directo o en primer grado en una misma familia, con o sin alteraciones cardíacas estructurales o electrocardiográficas evidentes.

Se ha dado recientemente un enfoque novedoso en el estudio de las arritmias cardíacas agrupadas con el nombre de *alteraciones arritmogénicas hereditarias*, en los que puede o no haber un sustrato anatómico evidente, que condiciona MCS.(9) Estas enfermedades son en general poco frecuentes en la población, pero la razón para realizar un esfuerzo en identificarlas son varias; en primer lugar, el reconocimiento de que alguna alteración genética este implicada, nos ofrece una importante información desde la función del gen normal hasta la del gen defectuoso, y su interacción con las estructuras adyacentes a los genes; en segundo lugar, los genes y los mecanismos fisiológicos implicados en la forma familiar de las arritmias, también pueden participar en el desarrollo de las formas adquiridas; finalmente, toda esta información permitirá dilucidar la base molecular para el desarrollo de mejores métodos diagnósticos y terapéuticos tanto en la forma familiar como en la adquirida de las *alteraciones arritmogénicas hereditarias*. La participación de los factores genéticos en los trastornos del ritmo que pueden producir MCS, esta bien documentada a través de publicaciones de familias con antecedentes de MCS en generaciones previas.(5,7) Sin embargo, no ha sido hasta esta última década, con la introducción de la biología molecular en la cardiología, que se ha podido averiguar el sustrato genético de algunas de las patologías con trastornos del ritmo. Los mecanismos básicos que predisponen a las arritmias en los pacientes con y sin enfermedad cardíaca previa no han sido aún bien definidos. La identificación de los genes causantes de la enfermedad familiar pura es sin duda alguna, uno de los métodos más efectivos para dilucidar esta base patogénica. Las enfermedades cardíacas monogénicas que han sido mejor estudiadas son las miocardiopatías sobre todo la hipertrófica y el síndrome del QT largo. Los avances en los conocimientos de estas dos enfermedades y las correlaciones de la genética con los factores pronósticos y terapéuticos hacen ya imprescindibles los estudios genéticos en los individuos afectados.

Para fines prácticos se pueden clasificar las arritmias de fondo familiar o hereditario en dos grandes grupos, dependiendo de su asociación con otras enfermedades cardíacas: a) Primaria, en la que la arritmia se presenta de forma aislada y, b) secundaria en la que la arritmia se debe a una miocardiopatía familiar de base. (6)

TRASTORNOS HEREDITARIOS ARRITMOGENICOS PRIMARIOS.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Fibrilación auricular familiar

ANORMALIDADES DE LA CONDUCCION

Bloqueo cardiaco progresivo familiar

ARRITMIAS VENTRICULARES

Síndrome de QT largo congénito

Síndrome de Brugada

Taquicardia Ventricular Polimorfa familiar

TRASTORNOS HEREDITARIOS ARRITMOGENICOS SECUNDARIOS

Cardiomiopatía dilatada

Cardiomiopatía hipertrófica con síndrome de Wolff-Parkinson-White

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

A continuación iniciaremos describiendo cada una de las *enfermedades arritmogénicas hereditarias* de acuerdo a la clasificación antes descrita.

FIBRILACIÓN ATRIAL FAMILIAR (FAF)

La base molecular de la fibrilación aún no ha sido determinada. Un método usado para esta identificación es localizar el gen causante de una forma familiar de la enfermedad. No se han realizado estudios sistemáticos de familiares afectados con fibrilación auricular crónica por lo tanto, la prevalencia real de la forma familiar, a pesar de ser considerada poco frecuente, es desconocida. En 1996 se reportaron cinco familias españolas en las cuales la fibrilación auricular era heredada de forma autosómica dominante; entre las edades de uno a treinta y cinco años sin alteraciones estructurales cardíacas al momento del diagnóstico. Mediante análisis de ligamientos genéticos, se localizó el gen causante de la enfermedad en el cromosoma 10. Con la identificación de nuevas familias, el análisis genético ha descartado al cromosoma 10 en algunas de ellas como responsable. Por tanto, al igual que en muchas otras enfermedades cardíacas la fibrilación auricular familiar es también una enfermedad causada por más de un gen.(6)(9)

BLOQUEO CARDIACO PROGRESIVO FAMILIAR

Han sido reportadas dos formas de bloqueo cardíaco progresivo familiar (BCPF) El tipo I: se caracteriza por la evidencia bloqueo de rama, hemibloqueo del fascículo anterior, hemibloqueo del fascículo posterior, o bloqueo cardíaco completo, con QRS ancho. La enfermedad progresa de un electrocardiograma normal a bloqueo de rama, y posteriormente a bloqueo cardíaco completo, que se manifiesta con crisis de Stokes-Adams, síncope y muerte súbita.

El tipo II caracterizado por bloqueo cardíaco completo y complejo QRS ancho. Esto se cree que ocurre como resultado de enfermedad del nodo AV, con bloqueo AV y arritmias de escape nodal. Típicamente estos pacientes presentan bradicardia así como hemibloqueo posterior izquierdo, desarrollando síncope y crisis de Stokes-Adams. Genéticamente, el tipo I ha sido más estudiado que el tipo II y parece ser autosómico dominante. Se han realizado estudios genéticos en donde se han localizado afecciones a nivel del cromosoma 19q13.2-q13.3 en familias del sur de África y familias Libanesas(9)

SÍNDROME DE QT LARGO

En su forma congénita se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) de superficie que condiciona arritmias malignas específicamente torsades de pointes y fibrilación ventricular. El síndrome de QT largo congénito se divide en dos grandes grupos dependiendo del patrón hereditario de la enfermedad: a) síndrome autosómico dominante descrito por Romano y Ward el cual no está asociado a sordera y b) autosómico recesivo descrito por Jervell y Lange-Nielsen que se encuentra asociado a sordera.

Mediante análisis de ligamientos genéticos se encontró el primer locus de la enfermedad congénita autosómica dominante en el cromosoma 11, pero en los dos últimos años se han encontrado tres loci más para enfermedad en los cromosomas LQT18, LQT2, LQT4, este último ha sido descrito solo en una familia; a su vez se han estudiado mutaciones a nivel de estos cromosomas en los que se ha observado implicaciones a nivel de los canales de potasio.

SÍNDROME DE BRUGADA

Se trata de una enfermedad poco frecuente caracterizada por episodios de síncope y muerte súbita en pacientes con corazón estructuralmente normal, que cursa con bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en precordiales derechas de V1 a V3. La enfermedad está determinada genéticamente, y la transmisión es autosómica dominante. Hasta ahora tres mutaciones distintas y un polimorfismo han sido identificados en los canales de sodio en dos familias y en un paciente esporádico. Como en muchas otras enfermedades cardíacas determinadas genéticamente, la enfermedad es heterogénea, causada por más de un gen. El síndrome se ha encontrado en prácticamente todos los países del mundo. Su incidencia es difícil de evaluar, pero parece causar de 4-10 muertes súbitas por año por 10, 000 habitantes, en áreas como Tailandia y Laos, hasta el 50% de todas las muertes súbitas anuales en pacientes con un corazón estructuralmente normal son causadas por este síndrome en estas regiones(10)

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFICA FAMILIAR.

Otras alteración familiar observada es las taquicardia ventricular polimorfa, mediada por catecolaminas y que aparece en pacientes jóvenes, con corazón estructuralmente normal y electrocardiograma basal también normal, la taquicardia ventricular polimorfa puede degenerar en fibrilación ventricular relacionada principalmente con el esfuerzo físico, y aunque no se tiene un factor etiológico como tal, se ha observado cierta predisposición familiar.(5) En recientes publicaciones se observó alteración a nivel del cromosoma 1q42-q43 como causa de taquicardia ventricular polimorfica. (11)

CARDIOMIOPATIA DILATADA.

Cardiomiopatía dilatada representa el principal grupo de pacientes que presentan muerte cardíaca súbita. Los estudios sistemáticos de los familiares de pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática reportan que al menos el 20% de los casos son hereditarios con 10% de muerte cardíaca súbita en la población adulta, y una mortalidad anual se reporta como del 10 al 50% Las manifestaciones clínicas se caracterizan por arritmias ventriculares defectos de la conducción auriculo-ventriculares e intraventriculares y fibrilación ventricular, con deterioro progresivo de la función ventricular y fallecen debido a insuficiencia cardíaca o arritmias. Los patrones de herencia de las formas familiares son varias: A) enfermedad autosómica dominante, en la que se han descrito loci en los cromosomas 1,9,10; B) enfermedad ligada al cromosoma X; y C) enfermedades de transmisión mitocondrial que afectan a otros órganos además del miocardio. (9)

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA:

Puede ser una enfermedad transmitida como autosómica dominante. Este fenotipo clínico esta caracterizado por una inexplicable e inapropiada hipertrofia ventricular derecha o izquierda, la cual puede ser severa (de 4 a 5 cm), leve o incluso estar ausente. La distribución característica de la hipertrofia ventricular izquierda puede ser hipertrofia septal asimétrica, concéntrica, o predominantemente hipertrofia ventricular apical. Clínicamente los pacientes cursan con síncope, taquiarritmias, o incluso la primera manifestación de la enfermedad puede ser la muerte súbita.(9) Existe marcada heterogeneidad hemodinámica, entre pacientes con cardiomiopatía hipertrófica en donde la función sistólica puede ser "normal", hiperdinámica (con o sin obstrucción), o grave (10 al 15%). La disfunción diastólica es la anomalía fisiológica usual. Desde los años noventas se descubrió el primer gen causante de la enfermedad. Hasta el momento se han identificado 5 genes con más de 70 mutaciones, con la característica común de que todas las proteínas afectadas pertenecen a la estructura sarcolémica del músculo cardíaco. Se han descrito mutaciones en la miosina beta (cromosoma 14), proteína C ligada a la miosina (cromosoma 11), troponina T (cromosoma 1), tropomiosina (cromosoma 15), y de cadenas ligeras de la miosina beta (cromosoma 3 y 12). Observaciones hechas concluyen que las mutaciones tienen un diferente significado pronostico, por ejemplo las mutaciones de la miosina beta son mutaciones malignas con una alta incidencia de muerte súbita, la vida media es de 30 años con un alto grado de hipertrofia y un 50% de mortalidad, así también las mutaciones en el gen de la troponina suelen estar asociadas con una alta incidencia de muerte cardiaca súbita con una escasa hipertrofia ventricular(6). Finalmente, existe una forma de cardiomiopatía hipertrófica asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White como arritmia primaria en el cromosoma 7, sin que se haya descubierto aún el gen afectado.

DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO:

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho ocurre como un desorden familiar en el 30% de los casos. Es una alteración del miocardio del ventrículo derecho caracterizado por una sustitución progresiva del tejido cardíaco por tejido adiposo y fibroso, cuya evolución suele ser del epicardio hacia el endocardio. Es la causa de muerte súbita juvenil más importante sobre todo en algunas zonas como el norte de Italia. El 80% de los casos es diagnosticado antes de los 40 años de edad. Habitualmente los individuos afectados presentan arritmias ventriculares sintomáticas que se inician en el ventrículo derecho; el ejercicio puede precipitar taquicardia ventricular, y se reporta una incidencia anual de muerte súbita del 2%.(1) Los datos electrocardiográficos son característicos observándose inversión de la onda T en V1- V3 con bloqueo de rama derecha completo o incompleto. La enfermedad es autosómica dominante, en la que se han identificado hasta el momento tres loci dos en el cromosoma 14 y uno en el cromosoma 1; se ha descrito un síndrome autosómico dominante con locus localizado en el cromosoma 14 que aparte de otras características clínicas se asocia también a displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

JUSTIFICACION

Por todo lo antes analizado tener una enfermedad familiar caracterizada por la muerte súbita a una edad joven, es un estigma que no permite que la familia tenga un estilo de vida normal, la continua dependencia hacia los médicos, y restricciones deportivas entre otras modalidades de afectación en la dinámica familiar, nos obligan a precisar los criterios de diagnóstico, y tratar de identificar un perfil clínico para los portadores y sujetos afectados, que permitan una detección precoz y el poder brindarles apoyo en las diversas disciplinas que se ven afectadas en una entidad de esta naturaleza: médico, psicológico, y social. Con la detección de las mutaciones genéticas, se abre la posibilidad de un diagnóstico definitivo en los familiares mediante su estudio. La identificación de las diferentes mutaciones ha abierto nuevas teorías en la patogenia de la enfermedad, que a corto plazo podría representar una importante información diagnóstica y terapéutica. En la actualidad, y por la rareza de ésta entidad, es poco lo que se tiene para el estudio y seguimiento de pacientes con muerte súbita familiar, por lo que se considera necesario disponer de una guía de estudio, como lo proponemos en el presente trabajo.

HIPÓTESIS

Si existen características particulares en los pacientes con muerte súbita familiar, entonces podríamos proponer un perfil para los pacientes con riesgo de desarrollar esta entidad.

OBJETIVOS GENERALES

1. Proponer una metodología de estudio desde el punto de vista cardiológico en una familia con muerte súbita en cinco generaciones.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar que la muerte súbita tiene cierta predisposición familiar, y su relación con factores genéticos posibles.
2. Definir los criterios de diagnóstico para muerte súbita familiar.
3. Identificar las características clínicas de los miembros con riesgo de muerte súbita en esta familia.
4. Identificar si existe un perfil de riesgo para los pacientes con muerte súbita familiar.

II.-DISEÑO DEL ESTUDIO.

a) Tipo de estudio.

Es un estudio prospectivo, descriptivo no experimental y clínico.

b) Grupos de estudio.

Se estudió a una familia distribuida en seis generaciones con muerte súbita.(fig.1)

c) Criterios de inclusión: los individuos en primer grado de la familia en cuestión que aceptaran voluntariamente ser motivo de estudio.

d) Criterios de exclusión: no aceptar participar en el estudio.

UNIVERSO DE TRABAJO.

El antecedente de un caso reciente de **MSF** en un hombre de 20 años de edad, miembro de una familia que en el curso de VI generaciones se ha observado la muerte de varios individuos, familiares en primer grado, sin una causa aparente, motivó el estudio de la familia en cuestión por el servicio de Electrofisiología Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN SXXI IMSS.

Por tal motivo se elaboró el presente protocolo de estudio, diseñado en forma prospectiva en la búsqueda de las posibles causas de **MSF**. Al observarse un patrón de herencia dominante de **MSF**, se inició el estudio cardiológico en dos individuos jóvenes, practicado parcialmente en su lugar de origen. La detección de extrasístoles supraventriculares, sugirió la presencia de arritmia cardíaca como causa de muerte súbita, e hizo imperativo el referir a los pacientes a un servicio especializado en el estudio de los trastornos del ritmo y de la conducción eléctricos del corazón. Para tal efecto se elaboró el árbol genealógico completo de la familia, y se incluyeron a los familiares en primer grado que aceptaron participar en éste protocolo. La aparente ausencia de síntomas en los individuos fallecidos, y de alteraciones estructurales cardíacas en los sobrevivientes, obligó a la práctica de múltiples estudios cardiológicos, desde lo más simple hasta lo mas complejo, disponibles a nuestro alcance.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio inició con la búsqueda de manifestaciones clínicas, pero en esta familia prácticamente no se ha documentado sintomatología, siendo la muerte súbita la primera manifestación de enfermedad, por lo que no se cuenta en primera instancia de una orientación en cuanto al abordaje clínico. En consecuencia, el objetivo principal fue descartar la presencia de alteraciones estructurales o funcionales cardíacas, que pudieran explicar la causa de muerte súbita bajo el siguiente protocolo:

A. ESTUDIO CARDIOLÓGICO NO INVASIVO:

1. ECG de superficie para detectar alteraciones del ritmo y/o conducción eléctricos del corazón, así como para investigar datos de hipertrofia y/o crecimiento de cavidades.
2. Rx de tórax para descartar malformaciones congénitas, crecimiento de cavidades cardíacas, y eventualmente patología extracardiaca torácica.
3. ECG de alta resolución en la búsqueda de potenciales tardíos, como causa de arritmias cardíacas graves.
4. Monitoreo ECG de 24 horas (Holter), en la búsqueda de alteraciones del ritmo en la forma taquí y/o bradicardia, trastornos de la conducción intraventricular o AV
5. PE con protocolo de Bruce para descartar isquemia miocárdica, comportamiento cardíaco al esfuerzo y en post-esfuerzo, y trastornos del ritmo o la conducción, y precisar su clase funcional.
6. Ecocardiograma para valorar alteraciones estructurales y funcionales.
7. Gammagrama con Talio 201 que valora la perfusión miocárdica, la presencia de isquemia, o necrosis.
8. Función ventricular por MN que pone de manifiesto los volúmenes telediastólico y telesistólico de ambos ventrículos, fracción de expulsión, y movilidad de la pared.
9. Gammagrafia con Galio67: para descartar la presencia de procesos inflamatorio o infiltrativo a nivel del miocardio.

B. ESTUDIO CARDIOLÓGICO INVASIVO:

10. Cateterismo cardíaco para descartar alteraciones a nivel de arterias coronarias y grandes vasos, así como de cavidades cardíacas y su función (fracción de expulsión).
11. EEF: ofrece información sobre el tipo de trastornos del ritmo y estudia su mecanismo electrofisiológico, su comportamiento, y su pronostico. El EEF se efectuó con la introducción vía percutánea femoral bilateral de 2 a 3 catéteres tetrapolares para estimulación y registro en: ápex del VD/TSVD, His y en AD. En cada uno de los sitios de referencia se hizo estimulación a FC creciente progresiva, así como a FC fija de 100-120 y 150 lpm y la introducción de hasta 3 extraestímulos, tanto en condiciones basales como bajo efecto de Isoproterenol en infusión.
12. Biopsia endomiocárdica para detectar alteraciones inflamatorias, infiltrativas, de fibrosis, o depósitos de grasa.

C. OTROS ESTUDIOS:

Finalmente, otras alteraciones sistémicas con repercusión cardiaca serán descartadas en la forma de:

13. Determinación de electrolitos séricos, ya que alteraciones en el sodio, potasio, magnesio o calcio podrían desencadenar trastornos arritmogénicos.
14. Perfil tiroideo es indispensable descartar proceso de hiper o hipotiroidismo pues son causa de trastornos del ritmo.
15. Perfil de lípidos, es de suma importancia determinar algún trastorno hereditario de los lípidos, ya que son causa de enfermedad aterosclerosa temprana y sus consecuencias de tipo isquémico.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LA POBACION TOTAL.

Se estudió en el *servicio de Electrofisiología del Hospital de Cardiología del CMN SIGLO XXI del IMSS*, prospectiva y retrospectivamente a una familia con historia de muerte súbita distribuidos en VI generaciones, durante un periodo de 10 meses. De los individuos de los que se logró obtener información retrospectiva, es decir, a partir de la II generación, la familia está conformada por un total de 22 individuos (figura 1). Diez de los 22 individuos correspondieron al sexo femenino (45%), y 12 al sexo masculino (55%), con rangos de edad de 15 a 45 años (media de 22 años). De la población total, se reportan 10/22 defunciones (50%): 8 hombres (41%), y 2 mujeres (9%), desconociendo el estado de uno de los varones miembro de la generación II (II.3).

SUJETOS FALLECIDOS Y CONDICIONES DE LA MUERTE

De los 10 sujetos muertos, 8 son del sexo masculino, y 2 femenino. De los 4 varones que conforman a la II generación, en 3 conocemos han fallecido; de la III generación todos han fallecido, 2 individuos son hombres, y 2 mujeres; de la IV generación sólo un varón ha fallecido, sobreviven 3 mujeres; de la V generación 2 hombres han fallecido, y sobreviven 3 varones y 4 mujeres; en tanto que de la VI generación su único integrante, una mujer, sobrevive.

De la II generación, el individuo II.1 falleció a los 34 años de edad durante un mitin político; el individuo II.2 falleció a los 33 años de edad durante actividad física (levantar en peso a su hijo), en horario diurno; el II.3 desconocemos paradero; y el II.4 fue asesinado por arma de fuego a los 40 años de edad.

De la generación III, los individuos III.1, III.2 y III.3 fallecieron durante el sueño, a los 44, 43 y 33 años de edad respectivamente; y el individuo III.4 falleció durante el trabajo de parto a los 24 años de edad.

De la IV generación, el individuo IV.2 falleció a los 24 años de edad en horario nocturno, previo al sueño (leyendo en cama).

De la V generación, el individuo V.1 falleció a los 23 años de edad, durante el sueño, y el V.4 a los 23 años de edad, en horario nocturno, (al dirigirse a la cama).

SUJETOS VIVOS.

Sobreviven 11 individuos, 8 del sexo femenino y 3 masculino. Tres de los 4 individuos que conforman a la generación IV son mujeres con edades de 43, 45 y 48 años; de la V generación 4/9 son mujeres con edades de 21, 20, 18 y 16 años, y 3/9 son hombres con edades de 24, 20 y 14 años; y 1/1 de la generación VI es mujer de 5 años de edad. Se han estudiado 10/11 individuos vivos, correspondientes a la generación IV y V. Todos los individuos sobrevivientes se encuentran asintomáticos hasta el momento del presente corte. El caso VI.1 corresponde a un femenino de 5 años de edad, que no ha sido motivo de estudio hasta el momento.

HALLAZGOS DE ESTUDIOS NO INVASIVOS.

Se practicaron ECG de superficie a los 10 sujetos, todos ellos normales. Rx de tórax y/o serie cardiaca a los 10 sujetos, todos ellos normales. El ECG de alta resolución (SAECG) en la búsqueda de potenciales tardíos se practicó en 4 casos (IV.1, IV.3, V.2 y V.7), siendo en todos ellos negativo, tanto para los valores de duración del QRS (< 114 ms), como para el voltaje de la raíz cuadrada media de los 40 ms terminales ($RMS40 < 20\mu V$), y señales de baja amplitud (LAS) > 38 ms. Este estudio se solicitó al tener estudios preliminares normales o negativos.

Se practicó monitoreo de Holter en todos los casos, en IV.4, V.6, V.7, V.9 fueron doble por paciente. En los casos V.6 y V.7 se registraron extrasístoles auriculares de foco ectópico y asintomático, sin horario definido. Se documentó alternancia eléctrica en la onda T con cambios de positiva a negativa, de tipo secundario, de predominio diurno no sostenido y asintomático, en V.8 (una hora, 11 h) y V.9 (14,15 y 16 h); en el sujeto V.5 se observó alternancia eléctrica del QRS, durante la mayor parte del día, asintomático. En IV.4, y V.8 con EV de una sola morfología cercana a la onda T, pausa compensatoria y periodo de acoplamiento fijo.

La PE de Bruce en 5 de los casos (IV.1, IV.3, IV.4, V.2, y V.5) mostró infradesnivel recto del segmento ST en la cara lateral baja e inferior, que alcanzó $1\text{mm} \times 0.08''$, de predominio en el post-esfuerzo inmediato, con duración variable, y asintomáticos en todos.

No se demostró alteración estructural cardiaca, ya que el ECOCG en todos los casos fue normal; y el estudio de Galio 67, fue negativo en 5 de los casos en quienes se practicó.

Al inicio del estudio, la prueba de perfusión con Talio se indicó retrospectivamente al tener prueba eléctrica positiva de Bruce, y coronariografía normal; al resultar el talio positivo en estos casos, se optó por practicarlo en forma prospectiva en los demás pacientes. Los datos obtenidos mediante prueba de esfuerzo por Talio (PE-Tl) mostraron los siguientes resultados:

1. paciente IV.1, isquemia anteroseptal moderada
2. paciente IV.3, isquemia anteroseptal leve
3. paciente IV.4, isquemia anterior y lateral baja leve
4. paciente V.2, redistribución inversa tipo A.
5. paciente V.3, isquemia inferior moderada
6. paciente V.5, isquemia inferior moderada y septal leve
7. paciente V.6, isquemia anteroseptal leve
8. paciente V.8, isquemia antero-medial y antero-basal leve
9. paciente V.9, isquemia inferior leve

HALLAZGOS DE ESTUDIOS INVASIVOS.

El EEF fue practicado en (IV.1 , IV.3, V.6, V.7) con los siguientes resultados: flutter atrial paroxístico, como probable expresión de vulnerabilidad atrial; inmediato a post-estimulación programada desarrolló en forma transitoria supradesnivel del segmento ST en V1, con patrón de rama derecha y ondas T negativas en V1 y en V2, con T negativa y profunda, de ramas asimétricas, y rectificación del ST en cara inferior (IV.1). En el caso (V.7) se documentó extrasistolia supraventricular, de un mismo foco, no manipulable a la estimulación, que se negativizó al uso de Isuprel, y "ecos" ventriculares a la estimulación desde el VD y TSVD en número máximo de 2, de una sola morfología, sin inducción de formas sostenidas de arritmia.

Este mismo aumento del automatismo supraventricular se encontró en el sujeto (IV.3), pero menos frecuente, y sin la inducción de taquicardia sostenida basal ni al uso de Isuprel. Y en el sujeto (V.6) no hubo ninguna anomalía.

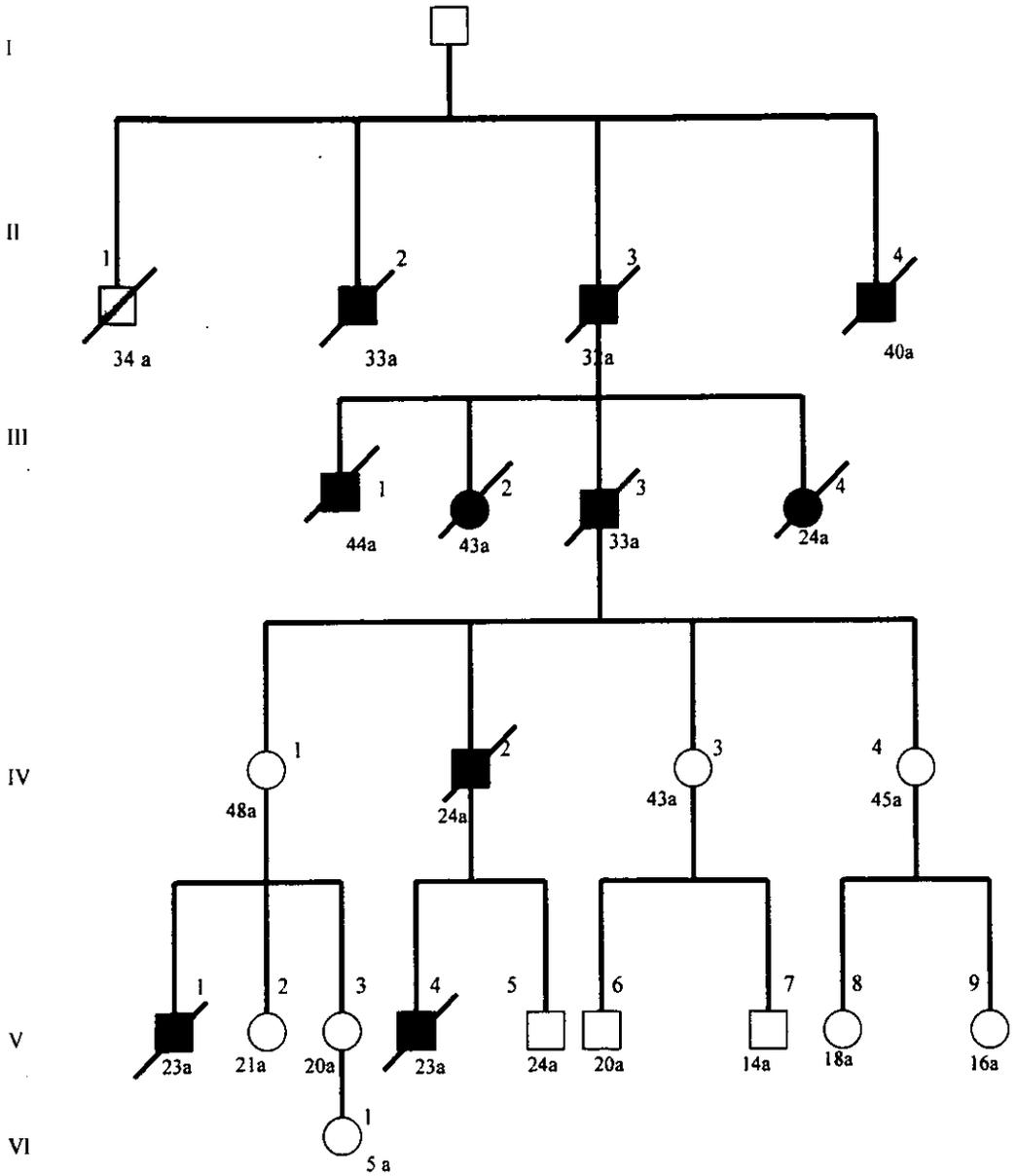
Se ha practicado coronariografía (IV.1, IV.3, V.6) reportándose coronarias normales.

Los hallazgos de biopsia endomiocárdica practicados fueron: cambios degenerativos de leve a moderados sugestivos de dilatación incipiente (IV.1); escasa fibrosis focal en el intersticio (IV.3); hipertrofia, fibrosis, isquemia y probable miocardio hibernante (V.6); cambios inespecíficos, sugestivo de fondo isquémico (V.7)

HALLAZGOS DE OTROS ESTUDIOS.

No se identificaron alteraciones en los exámenes de laboratorio practicados en todos los casos que incluyeron electrolitos séricos, perfil de lípidos, biometría hemática, química sanguínea. Únicamente se reporta hipercolesterolemia en la paciente IV.4, de 268 mg/dl.

FIGURA No.1 ARBOL GENEALÓGICO



MUERTE SUBITA  
 MUERTE POR OTRAS CAUSAS 

DISCUSIÓN

Se realizó el estudio de una familia con el antecedente de muerte en sujetos jóvenes, familiares directos, de ambos sexos, a lo largo de 6 generaciones, sin conocerse enfermedad cardíaca o de otro origen relacionada con la muerte. En el estudio retrospectivo se encontraron 10 defunciones identificadas como muerte súbita, ocho hombres y dos mujeres, es decir en el 50% de la población total estudiada (10/22 pacientes), en donde podemos concluir que se trata de una alteración hereditaria, que se comporta como autosómica dominante, y que tanto el sexo masculino como el femenino han sido afectados por igual, correspondiente a la entidad definida como MSF.

Se diseñó un protocolo de estudio, en la búsqueda de una causa de origen cardíaco, particularmente por alteraciones estructurales anatómicas, seguido de la exploración del funcionamiento del sistema eléctrico de conducción cardíaco. En forma prospectiva fueron estudiados 10 de los 11 individuos vivos pertenecientes a esta misma familia, 90% de la población total viva; al momento del presente corte restan por realizar EEF, coronariografía y toma de biopsia en 6 de los casos, habiéndose concluido los demás estudios intermedios.

No se encontró como causa de MSF ninguna de las señaladas en las *formas reconocidas como arritmogénicas hereditarias secundarias*, que son todas aquéllas que implican una alteración estructural de fondo. Este tipo de alteraciones fueron descartadas en nuestra población de estudio, ya que no hay evidencia por ECG de superficie, Rx de tórax, ECOCG, etc., de cambios del tipo CMH, CMD, DAVD; ni de trastornos eléctricos asociados como el Síndrome de Wolff-Parkinson-White y CMH. (9)

También las formas eléctricas puras, es decir, aquellos *trastornos hereditarios arritmogénicos primarios* que pueden descartarse incluyen: fibrilación auricular familiar, bloqueo cardíaco progresivo familiar, síndrome de QT largo congénito, y síndrome de Brugada, ya que los estudios desde el punto de vista eléctrico y que incluyeron: ECG de superficie, monitoreo de Holter, PE Bruce, ECG de alta resolución en la búsqueda de potenciales tardíos, y EEF para la evidencia de trastornos en la conducción o en la inducción de arritmias, fueron en todos normales o negativos. Una alteración arritmogénica familiar que puede ponerse a consideración es la taquicardia ventricular polimorfa mediada por catecolaminas, que aparece en pacientes jóvenes, con corazón estructuralmente normal, y puede degenerar en fibrilación ventricular relacionada con el esfuerzo físico.

En contraposición, de los 11 sujetos muertos en la población estudiada por nosotros, en el 60% de los casos las muertes se refieren en su mayoría por la noche y/o en reposo y solo 3 en el esfuerzo; restan 2 individuos fallecidos por causas ajenas al estudio (uno por muerte violenta, y otro mas desaparecido), todo lo cual nos limita para establecer una conclusión al respecto. En relación al ritmo circadiano de la muerte se han hecho estudios en donde se ha observado cierta relación entre el sistema nervioso autónomo y el flujo sanguíneo coronario, así como los cambios relacionados con el sueño y la actividad emocional.(11,25) Se han descrito variaciones circadianas en muchos fenómenos cardiovasculares, de hecho, estudios epidemiológicos han mostrado que los eventos clínicos tales como MCS, TV, IAM o EVC ocurren durante la madrugada o en las primeras horas de la mañana, cuando la actividad simpática aumenta, facilitando el

inicio de arritmias ventriculares. (25) Nosotros no pudimos precisar el horario en que ocurrieron las muertes, pero en 2 de ellos fue en horario nocturno (al momento de acostarse para dormir): IV.2 y V.4, lo que descarta una actividad simpática incrementada como el sustrato de la muerte en éstos únicos casos, sin embargo, no podemos asegurar lo contrario en los sujetos restantes.

Tratando de definir un perfil de la población estudiada, y a partir de los hallazgos obtenidos encontramos desde el punto de vista cardiológico en nuestra muestra de estudio dos alteraciones a considerar: *isquemia miocárdica*, y *trastornos del ritmo y repolarización eléctrica*, que aunque inespecíficos, nos permiten hacer la siguiente disertación. Se sabe que la isquemia miocárdica causa lesiones en terminaciones nerviosas y trastornos metabólicos a nivel celular, que aumentan la heterogeneidad en la repolarización ventricular y predisponen al desarrollo de arritmias. A su vez, la isquemia produce activación de las fibras simpáticas y parasimpáticas mediante quimio- y mecanoreceptores; en el caso de la isquemia aguda, el predominio de la actividad simpática facilita el inicio de arritmias ventriculares. Así la isquemia y las alteraciones del sistema nervioso autónomo interactúan dinámicamente y cuando la interacción de estos factores afecta a un músculo cardíaco disfuncionante, la posibilidad de generar arritmias aumenta significativamente.(26)

En nuestra población se tuvo evidencia de isquemia miocárdica por alteraciones eléctricas en cinco pacientes (IV.1, IV.3, IV.4, V.2, y V.5) todos en la cara inferior, y solo dos que incluyeron además la cara lateral baja (IV.1 y IV.4). En tanto que por perfusión miocárdica se documentó isquemia en 8 sujetos: en la región anteroseptal en 3 casos (IV.1, IV.3, V.6), anteromedial y anterobasal (V.8), anterior y lateral baja (IV.4), y en tres más con isquemia en la región inferior (V.3 , V.5 y V.9). En tres casos se tuvieron ambas pruebas positivas, pero solo en uno de ellos tuvieron correlación para la misma región (V.5).

En cuatro pacientes a los que se les practicó cateterismo cardíaco, no se tuvo evidencia de anomalías a nivel de las arterias coronarias epicárdicas, a pesar de que tres de ellos tienen isquemia miocárdica ya sea por alteración eléctrica o perfusoria. Por otra parte los estudios de biopsia nos reportan cambios sugestivos de fondo isquémico en dos casos (V.6 y V.7) aunque inespecíficos; no así en los dos casos restantes con datos de fibrosis (IV.3), y cambios degenerativos de leve a moderados sugestivos de dilatación incipiente (IV.1). Por lo anterior se considera la posibilidad de alteración a nivel de la microvasculatura como causa de isquemia, ya que no encontramos una causa mas objetiva de ésta, como por ejemplo obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas o anomalías en su pared del tipo ectasia o aneurismas, ni de alteraciones estructurales del miocardio que también pueden generar isquemia, como ocurre en la CMH. Por otro lado tampoco se evidenciaron trastornos estructurales del tipo procesos infiltrativos y/o inflamatorios. Con los datos obtenidos de la biopsia que nos reportan fibrosis y cambios sugestivos de un fondo isquémico, hacen pensar que en un momento dado estas alteraciones en conjunto o separadas podrían ser el centro del foco arritmogénico en esta familia. Al respecto se ha hecho la observación en otros estudios que la fibrosis intersticial no especifica puede contribuir a arritmias ventriculares a través de un mecanismo de reentrada.(22)

Así también dentro de las alteraciones del ritmo, los hallazgos resultan inespecíficos, ya que aunque los ECG de superficie no mostraron alteraciones, el estudio de Holter se reportó en tres casos extrasístoles supraventriculares, de un solo foco y no sostenidas (IV.4, V.6, V.7, V.9), y en dos casos con AAV unifocal, aislado, con intervalo de acoplamiento fijo y muy cercano a la onda T (IV.4 y V.9). El estudio electrofisiológico que se realizó en cuatro pacientes, no mostró en ningún caso formas sostenidas de arritmias, ni formas malignas de extrasístoles ventriculares. De hecho no encontramos un patrón particular de alteración eléctrica, y es en forma genérica que llama nuestra atención, sin poder concluir nada al respecto. En el caso concreto de la única paciente (V.1) en quien se indujo flutter atrial paroxístico, este fue atribuido a vulnerabilidad atrial, ya que se indujo bajo un protocolo enérgico de estimulación. En éste mismo caso se observaron trastornos de la conducción y repolarización intraventricular transitorios inmediatos a la supresión de la estimulación ventricular; al respecto, no podemos descartar que éstos cambios no tengan mayor significado, ya que se han descrito en otras condiciones como respuesta fisiológica a la estimulación eléctrica artificial.

Por otra parte, aún cuando sólo podemos apoyar como anomalías documentadas objetivamente a la presencia de isquemia miocárdica y arritmias cardíacas, ambas alteraciones se mantienen asintomáticas. Es difícil establecer con éstos hallazgos un perfil de riesgo, y sobretodo su magnitud, sin embargo no podemos pasar por desapercibido la presencia de isquemia como una constante presente en la población, en al menos el 90% de los casos. Por otra parte, no tenemos registro alguno en torno a la presencia de arritmia cardíaca grave, persistente o potencialmente letal, pero si tenemos otros datos positivos para trastornos del ritmo, u otros fenómenos eléctricos poco específicos para alternancia eléctrica, ambos en el 30% de los casos que nos hacen sospechar un fondo arritmogénico en esta población, favorecido por un sustrato de isquemia miocárdica.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES
EN LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA

CONCLUSIONES:

Se realizó el estudio de una familia con el antecedente de muerte en sujetos jóvenes, familiares directos, de ambos sexos, a lo largo de 6 generaciones, sin conocerse enfermedad cardíaca o de otro origen, relacionada con la muerte. De acuerdo con la definición que hemos dado al presente trabajo para *muerte súbita familiar (MSF)* en donde se dice: es la muerte que ocurre en sujetos jóvenes de manera súbita e inesperada en más de un miembro directo o en primer grado en una misma familia con o sin alteraciones cardíacas estructurales o electrocardiográficas evidentes, concluimos que el presente reporte corresponde a ésta entidad.

El motivo del estudio fue realizar un protocolo para descartar de primera instancia alteración estructural cardíaca que nos pudiera revelar la causa de la muerte, y simultáneamente estudios desde el punto de vista eléctrico a fin de descartar patología arritmogénica. Se realizaron los siguientes estudios de acuerdo con los hallazgos encontrados, es decir, si los estudios eran normales se procedía en el orden de mayor complejidad. En el primer inciso se realizaron Rx de tórax, ecocardiograma, estudio perfusorio y de movilidad por medicina nuclear, y cateterismo cardíaco, así como toma de biopsia endomiocárdica; para el segundo se practicaron desde ECG de superficie de 12 derivaciones, prueba de esfuerzo eléctrica, monitoreo de Holter, búsqueda de potenciales tardíos, y estudio electrofisiológico.

Sólo se observaron datos de isquemia en el 90% de los pacientes, algunos en la prueba de esfuerzo eléctrica, y en su mayoría mediante el estudio de medicina nuclear, corroborándose por ambos métodos en un solo paciente; así también la localización de la isquemia en la mayoría de los casos fue en las regiones septal e inferior del VI, aún cuando se reportaron coronarias normales mediante cateterismo cardíaco. Por otra parte, el estudio de biopsia endomiocárdica en los tres casos practicados no dieron resultados normales en ninguno de ellos, y si se confirmó la sospecha de un sustrato isquémico, con alteraciones inespecíficas de fibrosis e hipertrofia no concluyentes. No obstante éstos hallazgos, y los estudios de medicina nuclear que revelaron isquemia, ésta podría considerarse en un momento dado como afección a nivel de la microvasculatura, ya que no se encontró alteración aparente en la evaluación de coronarias epicárdicas por cateterismo cardíaco, y que sean estas alteraciones en la microvasculatura un factor arritmogénico una causa potencial de *muerte súbita familiar*, a pesar de que el estudio de electrofisiología no identificó un foco arritmogénico específico.

El objetivo principal del presente trabajo era establecer un protocolo de estudio que finalmente se alcanzó, aunque no pudo completarse en todos los pacientes al momento del presente corte por falta de tiempo. En consecuencia las conclusiones en torno a la etiología de la *muerte súbita familiar* en nuestra población son débiles, lo que exige el seguimiento de estos pacientes, cuya evolución a largo plazo nos permita dilucidar no solo su etiología, sino el manejo y su pronóstico y prevención.

El estudio de *muerte súbita familiar* en sujetos asintomáticos, con corazón aparentemente normal es un reto, ya que los mecanismos fisiopatogénicos no son bien conocidos. La identificación de individuos con riesgo de *muerte súbita familiar* que no cuenten con una alteración cardíaca estructural, requiere la búsqueda de anomalías que puedan depender de un análisis molecular como un nuevo paso para el estudio en este tipo de pacientes. En el presente trabajo se tuvo evidencia de un proceso isquémico a nivel probablemente de la microvasculatura, y aunado al hallazgo de fibrosis según resultados de biopsias, se tendrá que hacer hincapié en un futuro a la relación real entre isquemia y fibrosis como focos arritmogénicos probables causantes de la muerte súbita. Sin embargo no se puede dejar a un lado el estudio genético que en la presente tesis no se pudo realizar por no contar con los medios adecuados para ello. Existen informes médicos previos de autopsias en torno a pacientes que fallecieron súbitamente en los cuales no se reconocen datos clínicos aparentes ni alteraciones estructurales que pudieran orientar a la causa de la muerte, en un porcentaje que varía desde el 13% al 40% (25), lo que traduce serias limitaciones aún para el estudio de la muerte súbita. (14)

BIBLIOGRAFÍA

1. Zipes PD, Wellens H. SUDDEN CARDIAC DEATH: *Circulation*, 1998;98:2334-2351.
2. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ. GUIDELINES FOR THE STUDY OF FAMILIAL DILATED CARDIOMYOPATHIES, *Eur Heart J*, 1999;20: 93-102.
3. Murruga J, Elosva R, Gil M. EPIDEMIOLOGIA DE LA MUERTE CARDIACA SUBITA EN ESPAÑA. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1999; 52:717-725.
4. Lopera G, Heikki V H, Timo HM. MUERTE SUBITA ISQUEMICA: ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS MARCADORES DE RIESGO, *Rev. Esp. Cardiol* 2000;53: 568-578.
5. Fisher D, Krikler D, Hallider KA. FAMILIAL POLYMORPHIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS. *J. Am. Coll. Cardiol*, 1999; 34: 2015-2021.
6. Brugada R. BASES GENÉTICAS DE LAS ARRITMIAS. *Rev. Esp. Cardiol*. 1998;51:274-285.
7. Gussak I, Antzelevitch Ch, Bjerregaard P, Towbin J, Chaitman BR. THE BRUGADA SYNDROME: CLINICAL, ELECTROPHYSIOLOGIC AND GENETIC ASPECTS. *J. Am. Coll. Cardiol*, 1999; 33: 5-15.
8. Rodríguez FE, Viñolas PX. CAUSAS DE MUERTE SUBITA: PROBLEMAS A LA HORA DE ESTABLECER Y CLASIFICAR LOS TIPOS DE MUERTE. *Rev. Esp. Cardiol*, 1999;52: 1.004-1.014.
9. Priori GS, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Jongsma H, Kleber A, et al. GENETIC AND MOLECULAR BASIS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS: IMPACT ON CLINICAL MANAGEMENT PARTS I AND II, *Circulation*, 1999; 99:518-528.
10. Brugada J, Brugada P, Brugada R. EL SÍNDROME DE BRUGADA Y LAS MIOCARDIOPATIAS DERECHAS COMO CAUSA DE MUERTE SUBITA. DIFERENCIAS Y SIMILITUDES. *Rev. Esp. Cardiol*. 2000; 53: 75-285.
11. Swan H, Kirsi P, Vitásalo M, Heikkilä P, Kere J, Keto P, et al. ARRHYTHMIC: DISORDER MAPPED TO CHROMOSOME 1q 42-q 43. CAUSERS MALIGNANT POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA IN STRUCTURALLY NORMAL HEARTS. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1999;34: 2035-42.
12. Girona J, Domingo A, Albert D, Casaldaliga J, Brugada J, et al. FIBRILACION AURICULAR FAMILIAR. *Rev. Esp. Cardiol*. 1997; 50: 548-551.
13. Benhorin J, Banai S, Mady M, Moriel M, Gavish A, Keren A, Stern S, et al. CIRCADIAN VARIATIONS IN ISCHEMIC THRESHOLD AND THEIR

RELATION TO THE OCCURRENCE OF ISCHEMIC EPISODES
.CIRCULATION 1993; 87: 808-814.

14. Brookfield L, Saraja B, Denes P, Halstead D, Lev M. FAMILIAR SUDDEN DEATH, CHEST 1988; 94: 989-993.
15. Chambers J, Denes P, Dahl W, Douglas A, Oslon A, Galita D, et al. FAMILIAR SUDDEN DEATH SYNDROME WITH AND ABNORMAL SIGNAL AVERAGED ELECTROCARDIOGRAM AS A POTENTIAL MARKER, Am. Heart J. 1995; 130: 318-23.
16. Priori S, Barhain J, Hauer N.W, Haverkamp W, Habo J, Kleber A.G. et al. GENETIC AND MOLECULAR BASIS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS: IMPACT ON CLINICAL MANAGEMENT PART III. Circulation, 1999; 99: 674-681.
17. Welch P, Page R, Hamdan M.H. MANAGEMENT OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS. Am. Coll. Cardiol., 1999; 34: 621-30.
18. Nelson S, Sparks E, Graber H.L, Boudoulas H, Mehdiraz A, Baker P, et al. CLINICAL CHARACTERISTICS OF SUDDEN DEATH VICTIMS IN HERITABLE (CHROMOSOMIC 1P1-1q1) CONDUCTION AND MYOCARDIAL DISEASE, J.Am. Coll. Cardiol., 1998; 32: 1717-23.
19. Peters S, Peter H, Thierfelder I, RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH AND MALIGNANT VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA CARDIOMYOPATHY. Cardiology, 1999; 71: 243-250.
20. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY. Am. J. Cardiol. 1998; 82: 774-778
21. Hayashi H, Fujiki A, Tani M, Usui M, Mizumaki K, Shimono M, Nagasawa H, et al, CIRCADIAN VARIATION OF IDIOPATHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA ORIGINATING FROM RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT, The Am. Journal of Cardiology, 1998; 84: 99-101
22. Goolwin J.F. SUDDEN CARDIAC DEATH IN THE YOUNG. BMJ. 1997; 314: 843-844
23. Brookfield L., Bharati S., Denes P, Halstead R.D, FAMILIAR SUDDEN DEATH. REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE. CHEST, 1988; 94: 989-993.
24. Coumel P, Leenhardt A, MENTAL ACTIVITY, ADRENERGIC MODULATION, AND CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH HEART DISEASE. Circulation 1991; 83 suppl II: 58-70.

25. Chugh S, Kelly L, Karen, Titus, SUDDEN CARDIAC DEATH WITH APPARENTLY NORMAL HEART .Circulation, 2000; 102: 649-654.
26. Muller E.J, Ludmer L, Willich P, Stefan, Tofler G.H, Aylmer G. Et al. CIRCADIAN VARIATION IN THE FREQUENCY OF SUDDEN CARDIAC DEATH, Circulation, 1987; 75: 131-138.
27. Verrier L, Dickerson W.L . AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND CORONARY BLOOD FLOW CHANGES RELATED TO EMOTIONAL ACTIVATION AND SLEEP. Circulation, 1991; 83 suppl II: 81-89
28. Surawicz B, Fisch C. CARDIAC ALTERNANS: DIVERSE MECHANISMS AND CLINICAL MANIFESTATIONS, JACC, 1992; 20:483-499.
29. Dimsdale J, Ruberman W, Carleton A.R, Dequattro V, Eaker E, Eliot R, et al. TASK FORCE 1: SUDDEN CARDIAC DEATH. Circulation, 1997; 76:198-218.
30. Schwartz P, Zaza A, Locali E, Moss A. STRESS AND SUDDEN DEATH .Circulation ,1991; 83 suppl II: 71-80.
31. Jeffrey J, Goldberger ,TREATMENT AND PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH: EFFECT OF RECENT CLINICAL TRIALS. Arch. Intern .Med.1999;159:1281-1287.
32. Jouven X, Desnos M, Guerot C,Docimetiére P. PREDICTING SUDDEN DEATH IN THE POPULATION , Circulation, 1999; 99: 1978-1983.
33. Peckova M, Fabrenbruch E.Cobb L, Hallstrom A. CIRCADIAN VARIATION IN THE OCCURRENCE OF CARDIAC ARRESTS. Circulation ,1998;98:31-39.