DISCURSO DE RECEPCIÓN
DEL ACADÉMICO ELECTO ILMO. SR. DR.
D. Francisco Javier Chorro Gascó

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILMO. SR. DR.
D. Juan Brines Solanes

Leídos el 20 de abril de 2010
VALENCIA

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO
Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Chorro Gascó
La muerte cardiaca súbita

EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,
EXCMOS. E ILMOS. SRS. ACADÉMICOS,
ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

EN ESTE DISCURSO DE RECEPCIÓN que preceptivamente se presenta en el acto de ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunitat Valenciana intento exponer diversos aspectos de la historia, conocimientos actuales y desafíos relacionados con un acontecimiento que siempre ha estado presente en la sociedad y que ha originado numerosos interrogantes en cuanto a las causas, los mecanismos implicados, su prevención y la eficacia de los tratamientos aplicados. Este problema es el de la muerte súbita de origen cardíaco.

Previamente quiero expresar mi agradecimiento a los miembros de la Real Academia y a quienes me han presentado, los profesores D. Juan Brines Solanes, D. José Viña Ribes y D. Amando Peydró Olaya, por aceptarme como académico de número y permitirme formar parte de esta ilustre institución cuyos fines se centran en el estudio y la investigación de las ciencias médicas y afines en el ámbito de toda la Comunidad Autónoma. Mi actividad asistencial, docente e investigadora gira en torno a la cardiología y es en este terreno en el que espero contribuir a la consecución de estos fines.

Los doctores D. Manuel Beltrán Báguena y D. Vicente Tormo Alfonso han sido académicos numerarios y el reconocimiento de su labor y la consideración de sus compañeros les condujeron a la presidencia de esta institución, el primero desde 1960 hasta 1966 y el segundo desde 1999 hasta 2007. D. Manuel Beltrán Báguena desarrolló su actividad cuando todavía se estaba definiendo la especialidad y dedicó parte de ella al estudio de las cardiopatías, especialmente la reumática y la isquémica. D. Vicente Tormo Alfonso ejerció como cardiólogo y entre sus aportaciones se encuentra la introducción y el desarrollo de la rehabilitación de los pacientes cardiópatas que se plasmó en la creación de la unidad destinada a ello en el Hospital Provincial de Valencia, en el seno del Servicio de Cardiología que dirigió durante varias décadas.

D. Manuel Beltrán Báguena leyó su discurso de ingreso en la Academia titulado "Arte médico. Ensayo sobre la sistematización del pensamiento clínico" el 31 de octubre de 1946. En el texto de su discurso, precedido por una reflexión profunda sobre las circunstancias que rodearon a su ingreso en la Academia, comentaba que, al elegir el tema del discurso, se planteó tres posibilidades, la exposición de uno de los resultados de su investigación experimental, la relación de algunos de los perfiles clínicos originales captados tras una prolongada práctica de observación de enfermos, o un intento de condensar en conceptos doctrinales las líneas de una experiencia. Optó por esta última y es grato encontrar en el texto de su discurso observaciones, reflexiones y afirmaciones sobre las características del razonamiento clínico expuestas con rigor y claridad y que nos ayudan a adentrarnos en el proceso de elaboración mental que ejecuta el clínico para llegar al diagnóstico.

D. Vicente Tormo Alfonso leyó su discurso de recepción el 30 de enero de 1970. Se titulaba "El cardiaco como problema social" y en él subrayaba el aumento de la morbilidad y mortalidad relacionada con las enfermedades del corazón y sus repercusiones económicas, al ser causa de absentismo en el trabajo al alcanzar, cada vez más, a personas en edad laboral. Aportó los datos proporcionados por estudios realizados en el Servicio de Cardiología dirigido por él en el Hospital Provincial de Valencia, basados en entrevistas realizadas a los pacientes y a sus familiares más próximos, y destacó la importancia de la rehabilitación social de las personas con enfermedades cardiacas, planteando además las bases de una lucha eficiente a favor del cardiópata. Recordó las directrices de la "Fundación Vizcaya pro Cardiacos", dirigida por el Dr. Iriarte, que establecían una clasificación funcional para objetivar la situación del cardiópata y sus variaciones evolutivas. Analizó algunas de las objeciones que se planteaban en cuanto a la reinserción laboral de los pacientes con cardiopatías, basadas en el temor a que pudieran sufrir o causar accidentes durante el trabajo, y señaló los datos estadísticos que desmentían este tipo de argumentos. También subrayó los efectos beneficiosos del ejercicio y el papel positivo de los programas y unidades de rehabilitación. En su discurso planteaba la necesidad de establecer directrices en la organización de la atención sanitaria y promover actuaciones encaminadas a la detección, atención y prevención de las cardiopatías en la población infantil y, en relación con la población adulta, indicaba la necesidad de aplicar medidas preventivas para evitar la progresión de la enfermedad o la aparición de sus manifestaciones clínicas. Por último en su discurso señaló la necesidad de que se adoptaran medidas administrativas para facilitar la recuperación y la reinserción laboral y social de los cardiópatas. Las afirmaciones del Dr. D. Vicente Tormo son totalmente vigentes en la actualidad y es necesario seguir recodándolas en todos los ámbitos de nuestra sociedad, así como agradecer sus esfuerzos y los de las personas, organismos e instituciones que han promovido o promueven actuaciones encaminadas a controlar los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y a favorecer la rehabilitación y reinserción laboral y social de los cardiópatas. Entre estas instituciones se encuentran el "Instituto Valenciano pro Corazón", la "Fundación Española del Corazón", la "Sociedad Valenciana de Cardiología" o la "Sociedad Española de Cardiología", esta última también presidida durante una de sus etapas por el Dr. D. Vicente Tormo Alfonso.

Entre los académicos correspondientes se encuentran los doctores D. Luis Daniel Insa Pérez, D. Segismundo Botella Solana, D. Javier Merino Sesma y D. Javier Haba Ejarque, con quienes he compartido primero mis años de formación y después las actividades profesionales en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, bajo la dirección del profesor D. Vicente López Merino, académico electo y a quien agradezco profundamente su magisterio, cuyo ejercicio ha contribuido a la formación de muchos de los profesionales que desarrollan su labor en nuestra Comunidad. El reconocimiento de sus méritos docentes, investigadores y asistenciales le condujo a alcanzar en Valencia la primera Cátedra de Cardiología de las universidades españolas.

El trabajo que se presenta refleja en parte la actividad de la unidad de electrofisiología cardiaca experimental del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario y de los Departamentos de Medicina y de Fisiología de la Facultad de Medicina de Valencia. La creación de esta unidad se debe a la labor del profesor Vicente López Merino que además de facilitar su desarrollo ha aportado su experiencia, sus conocimientos y sus ideas innovadoras y ha sabido crear el ambiente de trabajo necesario para embarcarse en la difícil tarea de la investigación experimental. En este desarrollo también han influido las aportaciones realizadas por el profesor Roberto García Civera, cuyo trabajo en el ámbito clínico ha contribuido de manera notable a sentar las bases y a desarrollar la electrofisiología cardiaca clínica en nuestro país.

A estas contribuciones hay que añadir la del Departamento de Farmacología con su colaboración y participación en las fases precoces, siendo director el profesor D. Juan Esplugues Requena, y la del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Valencia y en él, en sus inicios, la de su director el profesor D. José Viña Giner, y desde entonces la del profesor D. Luis Such Belenguer y su grupo de trabajo cuyas actividades han sido y son imprescindibles para el desarrollo de las líneas de investigación que hemos ido abordando en este terreno, contando además con la experiencia adquirida en la Universidad de Maastricht, en Holanda, en el laboratorio de electrofisiología cardiaca dirigido por el profesor Maurits Allessie.

A todos ellos, a los miembros del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y a quienes cotidianamente contribuyen al desarrollo de esta labor investigadora, que no se podría realizar sin su ayuda, les agradezco su apoyo y colaboración y les hago partícipes del honor que se me concede.

"... Pero el hecho es que los hombres mueren –unos fallecen antes de llamar al médico, a causa de la violencia de su enfermedad, otros enseguida, después de haberlo llamado, algunos sobreviviendo un día, y otros un breve tiempo más– antes de que el médico se enfrente a combatir con su ciencia contra la enfermedad que sea. Hay que conocer, pues, las características naturales de estas dolencias, en qué medida están por encima de la resistencia de los cuerpos humanos...".

Tratados hipocrÁticos
El pronóstico. (Siglos v al iv a.C.)

"... Tú lo sabes, yo aconsejo a todos los médicos de este tipo que no presten atención nada más que a la experiencia. Para todo hombre que pretende objetivos demasiado grandes para él, el riesgo de perderse y de pasar completamente al lado de lo que podría haber conocido es enorme...".

Galeno
Método de tratamiento. Prolegómenos. (Siglo ii d.C.)

"... Los latidos del corazón rápidos causan palpitaciones, los latidos del corazón más rápidos causan desvanecimientos y los latidos del corazón extremadamente rápidos dan lugar a la muerte súbita...".

Avicena
(980-1037)

"… El mejor consejo y la medida más eficaz que puedo sugerir a los sujetos predispuestos será que piensen seriamente en establecer un modo de vida más simple, en el que el lujo no resida en ellos, en la comida y en la bebida, que traten de alejarse de las preocupaciones graves y que dividan de manera adecuada las horas de la jornada sin omitir cotidianamente una fatiga muscular proporcionada a sus respectivas fuerzas".

Filippo Pirri
Razonamientos al pueblo sobre los casos de muerte imprevista frecuentemente acaecidos en 1772 entre los habitantes de Roma. (1773)

1 Introducción

La muerte cardiaca súbita es responsable de un número elevado de fallecimientos en la población general (1-4). La definición más aceptada hoy en día es la de muerte inesperada y rápida que ocurre en menos de una hora tras la aparición de síntomas, excluyendo causas no cardiacas (1). Aunque se ha avanzado en el conocimiento de sus causas, de los mecanismos implicados y en su tratamiento, todavía existen muchos aspectos que necesitan ser analizados en profundidad para poder resolver satisfactoriamente los problemas clínicos que plantea (4-9). Entre ellos se encuentran los relacionados con la identificación de las personas que tienen un riesgo elevado de presentar esta complicación, con la prevención de su aparición y con la eficacia y seguridad de los procedimientos que se utilizan para tratar los episodios (10-12). Para progresar en todos estos aspectos es necesario mejorar el conocimiento de los mecanismos implicados y, en relación con la fibrilación ventricular (FV), de los mecanismos que están presentes en su inicio, en su perpetuación o en su cese (8).

Puddu *y cols*. en su revisión efectuada en 1985 sobre la muerte cardiaca súbita (MCS) (13) exponían las dificultades que existían para establecer las diferencias entre muerte súbita y no súbita, así como, al definirla, las consecuencias de la utilización de distintos intervalos de tiempo entre la aparición de síntomas y el desenlace fatal. Los problemas que existen en su definición han determinado

imprecisiones en distintas áreas entre las que se encuentran la epidemiológica, ya que su incidencia puede variar en función del intervalo temporal elegido. También han generado imprecisiones al comparar y evaluar el riesgo asociado a determinadas características del individuo o los resultados de intervenciones preventivas y terapéuticas.

En 1959 el comité de expertos en hipertensión y cardiopatía isquémica de la OMS definió la muerte súbita como "muerte instantánea que sucede a los pocos minutos del inicio de los síntomas" (13,14). Esta definición, muy restrictiva en cuanto al intervalo temporal entre el inicio de los síntomas y la muerte, no fue muy utilizada y en 1969 el comité de expertos del grupo de estudio sobre la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica de la Sociedad Internacional de Cardiología y un grupo de expertos del grupo de estudio sobre aterosclerosis y epidemiología de la AHA (American Heart Association) y de la OMS propusieron la definición de "muerte inesperada (natural), instantánea, que sucede dentro de un intervalo de tiempo de 24 horas desde el inicio de los síntomas o signos agudos" (15). Posteriormente, en 1979, el grupo de expertos de la Sociedad Internacional de Cardiología, de la Federación de Cardiología y de la OMS que se reunió para establecer criterios de nomenclatura y diagnóstico en relación con la cardiopatía isquémica, subrayó la importancia del mecanismo fisiopatológico y definió "la parada cardiaca primaria como un suceso imprevisto, presumiblemente debido a inestabilidad eléctrica del corazón y para el cual hay ausencia de datos objetivos que permitan un diagnóstico alternativo. En ausencia de maniobras de resucitación o en caso de que estas fracasen, se considera muerte súbita la parada cardiaca primaria" (16). En 2001 el grupo de trabajo sobre la muerte cardiaca súbita de la Sociedad Europea de Cardiología, presidido por Silvia Priori (17) publicó un informe exhaustivo en el que se la define como "muerte natural debida a causas cardiacas, precedida por una abrupta pérdida de conciencia dentro de una hora del inicio de síntomas agudos" y se añade "se puede conocer la existencia de enfermedades cardiacas previas, pero el momento y la manera de morir son inesperados".

Entre los indicadores del interés que tiene este tema para la sociedad en general y para la comunidad científica en particular se encuentran los numerosos trabajos científicos desarrollados y los textos monográficos relacionados con la muerte cardiaca súbita (18-28). En la base de datos Medline (PubMed) en la actualidad (enero 2010) con la entrada muerte súbita ("sudden death") aparecen 36.987 citas y con la entrada muerte cardiaca súbita ("sudden cardiac death") aparecen 17.994. Al limitar esta última entrada a la revisión el número de citas es 4.474.

En la presente revisión se tratan diversos aspectos relacionados con la muerte cardiaca súbita con la finalidad de mostrar la evolución de los conceptos, el estado actual de los conocimientos y los retos que se plantean para avanzar en la comprensión de sus mecanismos, en su prevención y en su tratamiento. El trabajo se estructura en tres apartados, el primero de ellos se centra en el pasado y en él se efectúa una revisión histórica del tema; el segundo se sitúa en el presente y en él se analizan aspectos actuales en relación con la epidemiología, el estudio de las causas y mecanismos, los factores de riesgo y las medidas disponibles para prevenir y tratar los episodios. Por último en el tercer apartado se aborda el análisis de los desafíos actuales y de los desarrollos que se preven en el ámbito de la investigación relacionada con la muerte cardiaca súbita.

2 Historia

Históricamente, junto a las descripciones del acontecimiento de la muerte súbita o imprevista que podemos encontrar en los textos procedentes de épocas anteriores, es de interés conocer la evolución de los conceptos en cuatro aspectos relacionados directamente con sus causas y mecanismos, aspectos que a su vez se encuentran interrelacionados y que son los siguientes: a) la circulación sanguínea; b) la asociación entre muerte súbita y paro cardiaco; c) los mecanismos por los que ocurre la parada cardiaca; y d) la posibilidad de interrumpir el proceso restableciendo la actividad cardiaca.

2.1 La circulación sanguínea

La relación que existe entre el corazón, los vasos sanguíneos y los pulsos periféricos era conocida en las primeras civilizaciones históricas. En el antiguo Egipto las nociones sobre la circulación sanguínea eran limitadas, no obstante se utilizaba la información proporcionada por los pulsos periféricos y se

asumía que el corazón "hablaba" a través de los vasos (metu) (29). Los textos egipcios sobre temas médicos (papiro de Ebers, papiro Berlín, papiro Chester Beatty, entre otros) proporcionan información al respecto. En el papiro de Ebers existe un apartado en el que se comentan las enfermedades del corazón y de los vasos así como diversos aspectos relacionados con lo que hoy definimos como insuficiencia cardiaca, arritmias, infarto de miocardio o aneurismas arteriales (30, 31). En estos textos se indica que existe relación entre el hígado y la circulación sanguínea, se describe la existencia de debilidad en el corazón, así como la congestión pulmonar y hepática o las situaciones de shock en las que el pulso es rápido e imperceptible, existe frialdad en los miembros y "el corazón deja de hablar". También se establece la relación que existe entre buena salud y una localización normal del latido cardiaco y se indica que su desplazamiento se relaciona con enfermedad.

Saba *y cols.* en su revisión publicada en 2006 sobre la medicina del antiguo Egipto (32), comentan los conceptos y nociones sobre el sistema cardiovascular y sus enfermedades y la relación existente entre el pulso y el corazón que quedan recogidos en los papiros de Edwin Smith (1600 a.C.) y de Ebers (1550 a.C.).

En la introducción del párrafo 854 del papiro de Ebers están contenidos los siguientes textos "... el principio del libro secreto del médico; la ciencia de la acción del corazón y del corazón en sí mismo..." y en el párrafo 856 b se expone el concepto de "metu" (vaso): "... en lo que se refiere a un hombre, hay 22 metu en él, para su corazón. Son ellos los que dan a todos sus miembros..." , y en el 854 a "... en el corazón están los metu para el conjunto del cuerpo...", y "... en relación con esto, cuando cualquier médico, cualquier sacerdote de Sekhmet, o cualquier exorcista aplica sus manos o sus dedos a la cabeza, a la parte de atrás de la cabeza, a las manos, al lugar del corazón, a los brazos y a los pies, entonces él examina el corazón porque todas sus extremidades poseen sus vasos, es decir él habla desde fuera de los vasos de cada extremidad..."

También en el papiro de Ebers se encuentran los siguientes comentarios "... cuando el corazón está enfermo su trabajo se desarrolla de manera imperfecta, los vasos procedentes del corazón se vuelven inactivos de tal modo que no se les nota ... si el corazón tiembla tiene poca fuerza y se hunde, la enfermedad está avanzando".

Así pues los médicos del antiguo Egipto conocían la relación existente entre el pulso y el corazón. Es posible que contaran las pulsaciones y que para ello utilizaran relojes de agua, aunque la descripción de esta práctica está documentada en textos de médicos griegos de Alejandría (Herófilo, siglo iii a.C.) (32, 33).

En la medicina clásica de la India, en los textos de Caraka, anteriores al siglo viii d.C., recogidos en la antología de clásicos médicos de J.M. Lopez Piñero (34), se puede leer "... los vasos llevan la fuerza del aliento vital que está insito en el cuerpo (prana); llevan agua, y alimento, quilo y sangre, y las transformaciones de esta última, que son la grasa, el hueso, la médula y el semen. Llevan también orina, excrementos y sudor..." y "... la raíz o vaso principal de donde proceden los vasos que llevan el aliento vital es el corazón...".

En los textos de la medicina china de Nei Sing Su Wen (siglos ii a.C a vii d.C), también recogidos en la antología de López Piñero (34), se describe la semiología del pulso "... el pulso es el almacén de la sangre. Si los latidos son largos y llenos, el estado del pulso está bien regulado; si los latidos son cortos y sin volumen el estado del pulso está alterado. Cuando el pulso es rápido y tiene seis latidos en cada ciclo respiratorio, indica trastorno cardiaco; cuando el pulso es grande, la enfermedad se agrava..." y "... cuando el pulso es irregular y tembloroso y sus latidos aparecen a intervalos irregulares, el impulso vital está debilitado, cuando el pulso es muy débil, aunque todavía es perceptible, delgado como un hilo de seda, el impulso vital es pequeño. Cuando el pulso es pequeño y fino, lento y breve, como el arañazo del bambú con un cuchillo, indica que el corazón está irritado y condolido...".

En la Grecia clásica se describieron las diferencias existentes entre arterias y venas en animales diseccionados (Alcmeón de Crotona, siglos vi-v a.C.). Entre los textos griegos clásicos del "Corpus Hippocraticum" (siglos v-iv a.C:) se encuentra el tratado sobre el corazón (Perì kradíes) en el que se considera a este órgano como fuente de la sangre y sede del calor, siendo el pulmón el que refresca al corazón y el ventrículo izquierdo el centro de la vida y la razón (35). No obstante no se describe la circulación de la sangre tal como la conocemos hoy en día. Entre los conceptos y las observaciones que quedan reflejados en este tratado se encuentran los siguientes:

"... Pero volviendo al tema de este tratado, el corazón es un músculo muy fuerte, pero no por sus nervios, sino por la densidad de la carne. Tiene dos ventrículos separados dentro del mismo envoltorio, uno a un lado y otro al otro, y en nada se parecen entre sí. Uno se encuentra en la parte derecha, en contacto con una abertura de entrada comunicándose con una de las dos venas..." y "... el otro ventrículo está más bien en la parte inferior, a la altura aproximadamente de la tetilla izquierda, como revelan los latidos. Tiene una cubierta gruesa y está inserto en un hueco semejante en su forma a un mortero. Pero también hay que tener presente que el corazón se ve rodeado suavemente por el pulmón y que con esta cubierta evita la concentración de calor; pues el pulmón es frío por naturaleza y, además, se ve refrescado por la inhalación de aire. Los dos ventrículos son rugosos por dentro, como si estuvieran carcomidos; más el lado izquierdo que el derecho, porque el calor inmanente del corazón no está en el lado derecho; de modo que es extraño que sea más áspero el lado izquierdo, que está lleno de ese calor concentrado. Ésta es la razón también por la que está construido con paredes más gruesas, para conservar la fuerza del calor. No se le descubre al corazón en el exterior abertura ninguna, a no ser que se quiten las aurículas, la cabeza del corazón. Si se practica este corte, quedarán a la vista las dos aberturas de los ventrículos. La vena ancha parte de uno de los lados y si se la corta se extravía la vista. Son éstas las fuentes de la naturaleza humana y los ríos con los que se riega el pecho comienzan allí a extenderse por el cuerpo; estos son los que llevan la vida al ser humano y si se secan muere el hombre. Cerca del lugar de donde parten las venas están dispuestos en torno a las cavidades unos cuerpos blandos, porosos, que reciben el nombre de aurículas, pero que no tienen los orificios de las orejas, pues no tienen que escuchar los sonidos. Son órganos cuya función es tomar el aire. Y los considero también obra de un hábil artesano; pues, tras haber observado que el corazón iba a tener una estructura sólida a causa de la densidad de su revestimiento y, por otro lado, que tenía una gran fuerza de atracción, tal artesano le proporcionó fuelles, como hacen también los broncistas por los respiraderos del horno, de modo que a través de tales salidas el corazón practica la respiración..."

Aristóteles, nacido en Stagira (Tracia) en el siglo iv a.C, describió la anatomía del corazón y de los vasos basándose en las observaciones efectuadas durante la disección de animales (36, 37). Consideró al corazón como el órgano más importante del cuerpo, situado en el centro del organismo y sede de las sensaciones y de las emociones. Con respecto a la circulación de la sangre postuló que el corazón generaba sangre que era transportada hacia la periferia a través de los vasos pero sin retornar a su lugar de origen. Sus observaciones directas y sus interpretaciones filosóficas y metafísicas quedan recogidas en el "Corpus Aristotelicum", especialmente en sus tratados titulados "Sobre la historia de los animales", "Sobre las partes de los animales" y "Sobre la juventud, la vejez, la vida y la muerte y la respiración". Posiblemente influido por principios metafísicos consideró al corazón como un órgano constituido por tres cavidades, aunque en su descripción anatómica refleja la existencia de un "lago venoso" en la unión de la vena cava con la cavidad derecha, atribuyendo esta estructura o bien a la gran vena o bien a la cavidad derecha.

En los tratados de Aristóteles se puede leer (37):

"… El corazón en todos los animales tiene cavidades internas. En los animales muy pequeños la mayor de las cámaras se detecta con dificultad, la segunda en tamaño es difícilmente distinguible en los animales de tamaño medio, pero en los animales más grandes se distinguen las tres cámaras. En el corazón, con su punta dirigida hacia delante, la mayor de las tres cavidades está en el lado derecho y más superior, la menor está en el lado izquierdo; y la de tamaño medio se sitúa entre las otras dos; y la mayor de las tres cámaras es bastante más grande que cualquiera de las otras dos. Sin embargo las tres están conectadas con conductos que van en dirección al pulmón pero todas estas comunicaciones excepto una se distinguen confusamente a causa de su pequeñez. La gran vena [vena cava inferior mas vena cava superior] está unida a la mayor de las tres cámaras, aquella que está más anterior y a la derecha [ventrículo derecho]; se extiende a través de ella, saliendo como una vena y pareciendo como si la cavidad fuera una parte del vaso, en la que la sangre forma un lago. La aorta está unida a la cámara de en medio [ventrículo izquierdo]; pero la disposición no es la misma, y está conectada con ella por un tubo mucho más estrecho [arco aórtico]…"

"… Pero ya que los principales vasos sanguíneos son dos, a saber los llamados gran vena y aorta, es ventajoso que ellos mismos también tengan distintos orígenes. Esta ventaja se obtendrá si cada sitio tiene su propia sangre, y la sangre de un sitio se mantiene separada de la del otro. Además, todavía es mejor que el corazón tenga tres cavidades, de tal modo que la impar y de en medio puede servir como

una fuente común para ambos lados. De estas tres cavidades, es la derecha la que tiene sangre más abundante y más caliente, y esto explica porqué también las extremidades de la derecha del cuerpo están más calientes que las de la izquierda. La cavidad izquierda tiene la menor cantidad y la sangre más fría de todas ellas; mientras que en la cavidad de en medio la sangre es intermedia en cantidad y calienta a las otras dos y es de calidad más pura…"

"… Cuando las venas avanzan, se vuelven más pequeñas gradualmente, hasta que al final sus conductos son demasiado finos para admitir la sangre. Por lo tanto el fluido no puede pasar a través de ellos, aunque todavía permiten pasar los residuos del humor húmedo, que llamamos sudor…"

En los textos correspondientes al mundo helenístico, alejandrino y romano se pueden encontrar las observaciones anatómicas de Herófilo (siglo III a.C.) y sus comentarios en relación con el pulso, así como la obra de Galeno de Pérgamo (siglo II d.C.) cuya influencia se extendió a lo largo de la Edad Media y del Renacimiento (33, 36). En relación con la circulación sanguínea Galeno postulaba la existencia del sistema venoso que servía para nutrir al cuerpo desde el hígado y el sistema arterial que transportaba la sangre caliente y brillante y el espíritu vital al organismo. Estos dos sistemas se encontraban separados aunque se comunicaban entre sí a través de poros o perforaciones a través del tabique interventricular.

En el mundo islámico el médico iraní Razes (Abu Bakr Mohammad Zakariya Razi, 865-925), siguió la tradición galénica y en sus escritos en los que se describe el corazón, sus válvulas, las arterias y las venas se puede encontrar una descripción de las arterias coronarias (38)

"… el origen de las arterias es la cavidad izquierda del corazón. Dos grandes arterias nacen de este ventrículo, una de las cuales es más pequeña y su pared tiene solamente una capa de fibras y es más fina que las dos capas de la arteria más grande. Esta arteria más pequeña va a los pulmones y se ramifica en sus tejidos. La otra arteria, aorta, es más grande. Inmediatamente después de su origen nacen dos pequeñas ramas de ella (arterias coronarias), las más pequeña de las cuales va hacia el ventrículo derecho y la otra rama rodea al corazón y penetra en su pared, dividiendo el corazón y allí distribuye sus ramas…".

Haly Abbas (Ali Ibn Abbas Majusi, o Ahwazi), médico iraní del siglo x, también describió el sistema circulatorio siguiendo los postulados de Galeno y efectuó observaciones precisas sobre el corazón y los vasos sanguíneos. En su tratado titulado "La perfección del arte de la medicina" se puede leer

"… el corazón está constituido por varias capas de fibras musculares fuertes cuya función es contraerse y dilatarse, y está rodeado por todas partes por los pulmones. Tiene forma cónica y su apex señala hacia la izquierda ya que la sede del espíritu animal está en el lado izquierdo del corazón. El corazón tiene dos cavidades, los ventrículos derecho e izquierdo que están separados por un tabique grueso. Este tabique tiene un pasaje que algunos le han llamado el tercer ventrículo, lo cual es totalmente falso…" y "…las paredes de las venas son más blandas y más débiles que las de las arterias y están formadas solamente por una capa. Estas venas transportan los alimentos absorbidos desde los intestinos hacia el hígado y entonces distribuyen la sangre desde el hígado hacia todos los tejidos periféricos que obtienen su nutrición desde la sangre…", "…las paredes arteriales tienen dos capas. Las fibras de la capa más interna se dirigen oblicuamente y son duras, mientras que las fibras de la capa más externa son más blandas y circulares tal como deberían ser, puesto que las fibras circulares tienen un movimiento de expansión (diastólico) de tal modo que el aire del corazón es absorbido hacia el interior de la arteria y las fibras oblicuas más internas tienen una función contráctil (sistólica) de tal modo que es expulsado el exceso de humos…"

En el siglo XIII, Pedro de España, médico, filósofo y papa (Juan XXI), en su tratado sobre el alma ("Scientia libri de anima") escribió un capítulo titulado "De Motu Cordis" que muestra el conocimiento medieval de la fisiología cardiovascular (39). En él se reflejan los conceptos clásicos recogidos por Galeno y los datos de la experiencia propia, aunque no se plantean nuevas hipótesis. Este autor, de igual modo que los clásicos, afirmaba que el alma reside en el corazón que es donde se genera el calor, siendo su movimiento la expresión de la vida y del alma. Consideraba, como Galeno, que los pulmones proporcionaban una sustancia vital ("pneuma") a través de la arteria venosa, sustancia que se mezclaba con la sangre en el corazón. Las venas distribuían los alimentos desde el lugar en el que se mezclaban y preparaban (el hígado) y había una distribución del "pneuma" a través de las arterias. En su obra se pueden leer los comentarios siguientes

"... El principio preeminente de la capacidad de vivir es el movimiento del corazón...". "... La condición de una vida libre requiere el movimiento del corazón...". "... Este movimiento se genera por una fuerza vital derivada del alma del animal, que está en el corazón...". "... El corazón realmente es el fundamento y el origen del calor natural. Por lo tanto es necesario que el corazón esté en movimiento...". "... Así el pulso representa el movimiento del corazón y de las arterias como dilatación y constricción para beneficio del calor natural y la refrigeración mediante la atracción de aires y la expulsión del exceso de humos. El motor primario del pulso es el corazón. Procede de la cámara izquierda del corazón porque la derecha está ocupada con la recepción de la sangre del hígado y la transmisión de esta sangre mediante la función de las venas..."

Hacia finales del siglo XIII en los escritos del Ibn al-Nafís, médico nacido en Qarsh, cerca de Damasco y que ejerció gran parte de su actividad en El Cairo, se puede encontrar la descripción del flujo de sangre hacia y desde los pulmones. En ellos quedan reflejados los siguientes conceptos en relación con la circulación pulmonar (33, 36, 38)

"… y después de que la sangre ha sido refinada en el ventrículo derecho del corazón, debe alcanzar el ventrículo izquierdo en donde se impregna del espíritu vital (pneuma) pero no hay abertura entre estos dos ventrículos puesto que el tabique entre ellos es grueso y sólido y en contraste con lo que algunos han imaginado, no hay poros visibles y también, en contra de lo que ha dicho Galeno no hay poros invisibles conectándolos. Y así esta sangre después de ser refinada debe fluir a través de la vena arteriosa (arteria pulmonar) hacia los pulmones en donde debe extenderse y mezclarse con aire y refinarse su sustancia más delicada y entonces fluye a través de la arteria venosa (vena pulmonar) de tal modo que la sangre que ha sido mezclada con aire y está lista para recibir el espíritu vital alcance la cámara izquierda del corazón…"

Miguel Servet, nacido en la ciudad aragonesa de Villanueva de Sigena (1511-1553), en relación con la circulación pulmonar también afirmó que la sangre pasaba desde el ventrículo derecho hacia el izquierdo a través de los pulmones y no, como afirmaban los clásicos a través del tabique interventricular (33, 34).

"... el espíritu vital tiene su origen en el ventrículo izquierdo del corazón, ayudando los pulmones principalmente a la generación del mismo...", "...se produce de la mezcla del aire inspirado, hecha en los pulmones con la sangre sutil elaborada la cual desde el ventrículo derecho del corazón comunica al izquierdo. Sin embargo esta comunicación no se hace por la pared del corazón, como vulgarmente se cree, sino con grande artificio: del ventrículo derecho del corazón, por un largo conducto a través de los pulmones, se agita la sangre sutil, preparada para los pulmones, se hace roja y de la vena arteriosa [arteria pulmonar] se trasfunde a la arteria venosa [vena pulmonar]. Después, en la misma arteria venosa, se mezcla con el aire inspirado y, por la espiración, se limpia del hollín; finalmente, es atraída toda la mezcla por el ventrículo izquierdo del corazón, materia apta para hacerse espíritu vital..."

En Padua, en la misma época aunque algo después, Juan Valverde y Realdo Colombo, expusieron y difundieron nociones similares sobre la circulación pulmonar basándose en observaciones efectuadas durante disecciones en animales (33). Ampliaron las descripciones previas de las válvulas cardiacas y de sus funciones, indicando que permitían el flujo sanguíneo en una determinada dirección pero no en la contraria. También señalaron que las venas pulmonares transportaban sangre en lugar de aire (33, 36). Durante ese mismo siglo Amatus Lusitanus (1511-1568) y Giambattista Canano (1515-1579) en Ferrara, Cesalpino (1524-1603), discípulo de Colombo, en Pisa y Vesalio (1514-1564) nacido en Bruselas y profesor de anatomía en Padua, aportaron nuevas observaciones sobre el sistema venoso.

Cesalpino postuló la existencia de la circulación de la sangre y junto a las descripciones anatómicas desarrolló pruebas para demostrar la dirección del flujo sanguíneo en las venas (33). Ya en el siglo xvii William Harvey (1578-1657) describió el circuito completo de la circulación y también apoyó sus afirmaciones en observaciones directas, entre otras las relacionadas con la dirección del flujo venoso y el papel de las válvulas venosas, descritas, entre otros, por uno de sus profesores en la Universidad de Padua Girolamo Fabrizzi d'Acquapendente (Fabricius, 1537-1619) quien además impulsó la incorporación del análisis de las funciones a los estudios anatómicos. El libro "Exercitatio anatómica de motu cordis et sanguinis in animalibus" describe la circulación de la sangre y hace hincapié en el movimiento de la sangre, basándose en observaciones precisas y en pruebas directas o experimentos encaminados a contestar las preguntas formuladas previamente

"... Demostrados estos puntos, creo que será manifiesto que la sangre efectúa un rodeo, siendo impulsada del corazón a las extremidades y regresando de las extremidades al corazón, y que así lleva a cabo una especie de movimiento circular..."

Los hallazgos y descripciones posteriores en relación con la circulación capilar (Malpighi 1628-1694) aportaron información adicional sobre el sistema circulatorio mostrando con técnicas microscópicas el paso de sangre desde las arteriolas hacia las vénulas (36, 38).

2.2 La asociación entre muerte súbita y paro cardiaco

Mudawi y cols. (40) en su revisión sobre la muerte cardiaca súbita, al analizar los aspectos históricos, citan los textos médicos del antiguo Egipto en los que se describen episodios de dolor que sugieren dolor anginoso

"... Un enfermo que sufre en la entrada del interior mientras que tiene dolores en su brazo, en su pecho, en un lado del estómago...","... es la muerte la que le amenaza..." (30).

También, al igual que Puddu y cols. (13) y Michaels y cols. (41), señalan las observaciones hipocráticas sobre la muerte repentina precedida de dolor torácico, así como sus aforismos en los que se puede leer

"... aquellos que sufren desvanecimientos graves y frecuentes sin causa aparente mueren súbitamente..."

Adgey y cols. (42), en su revisión sobre el pasado, el presente y el futuro de la resucitación, comentan las palabras de Plinio el viejo describiendo la muerte súbita por causas cardiacas en su tratado "Historia Natural". También citan a Amatus Lusitanus (1511-1568), quien en 1560 escribió

"... Un reverendo abad de la isla de Croma, distante una o dos millas de Ragusa, estando bien de salud y mientras hablaba a varias personas, dijo que notó bruscamente dolor en su corazón y movió sus manos rápidamente hacia la zona del corazón, cayó lentamente al suelo y rápidamente perdió todas sus facultades animales. Cuando me llamaron dije que había muerto. No solo estaba ausente el pulso en el metacarpio y en las sienes sino que no se percibían los movimientos del corazón. Para satisfacer a los asistentes acerqué a las ventanas de la nariz una vela encendida cuya llama no se movió. También se colocó un espejo brillante cerca de la boca y no se vió actividad respiratoria en él. Entonces situamos un vaso de cristal lleno de agua sobre el tórax pero el agua no se movió...".

Por su parte Mudawi y cols. (40) indican que en el islam medieval Avicena (980-1037) había descrito que

"... los latidos del corazón rápidos causan palpitaciones, los latidos del corazón más rápidos causan desvanecimientos y los latidos del corazón extremadamente rápidos dan lugar a la muerte súbita..."

Mirchandani y cols. (43) citan también a Avicena y sus comentarios sobre la relación existente entre colapso y enfermedad cardiaca

"... el colapso se origina por un cese brusco de todas las facultades locomotoras. Esto es debido a debilidad del corazón...".

Con posterioridad Avenzoar (1091-1162) escribió

"... Sabed que el corazón es un órgano principal y noble, cuyas facultades son de gran importancia e influencia en todo el cuerpo. Según la opinión del filósofo [Aristóteles] y de sus seguidores, en el corazón reside el gobierno del organismo y, según la de Galeno, no muere un animal hasta que se para el corazón..." y "... los órganos más importantes son el cerebro, el corazón, el hígado y los riñones. De todas formas, el principal y el más noble de los cuatro es el corazón. Cuando se inflama, el enfermo fallece antes de que se pueda averiguar la causa...".

En la revisión de Puddu et al. (13) se señalan también las observaciones recogidas en la obra de Lancisi ("De subitaneis mortibus") escrita en 1707 en la que se indicaba la asociación entre cardiopatía arteriosclerótica, dolor precordial, disnea y muerte repentina y en la que se señalaba la relación de este suceso con determinadas condiciones como la edad avanzada, la obesidad y la angina recurrente. Michaels y cols. (41) también indican la importancia de los trabajos de Lancisi sobre las enfermedades cardiovasculares y las causas cardiacas de la muerte súbita y sus descripciones del dolor en la angina de esfuerzo. Las observaciones de Lancisi sobre las enfermedades cardiovasculares se plasmaron en su tratado sobre aneurismas y en su tratado sobre la muerte súbita, este último realizado por encargo del Papa Clemente XI ante el número elevado de muertes súbitas que ocurrían en Roma a principios del

siglo XVIII. Lancisi se refirió a los aforismos de Hipócrates en lo relativo a la asociación entre dolor torácico y muerte súbita en sujetos ancianos. Entre los síntomas que asoció a la muerte súbita se encuentran la disnea durante el esfuerzo, la ortopnea, tos grave, irregularidades y lentitud del pulso, palpitaciones y alteraciones paroxísticas de la conciencia.

Messini (44) nos recuerda que Lancisi utilizó la expresión "angor cordis" para referirse a las manifestaciones dolorosas precordiales relevantes en sujetos obesos, con hábitos de tipo atlético, que presentaban disnea y una predisposición para la muerte imprevista. Complementó las observaciones clínicas con los hallazgos encontrados en las autopsias realizadas de manera sistemática y entre los capítulos de su tratado se encuentran el dedicado a "Los órganos sólidos, el sistema respiratorio, el corazón y los grandes vasos, el cerebro y los nervios", así como el dedicado a "Consideraciones sobre los tres mecanismos principales – sofocación, síncope y apoplejía". En estos textos, al comentar las causas de muerte súbita relacionadas con el corazón y los grandes vasos (capítulo 10), dice

"... A continuación debo hablar sobre las deficiencias en el corazón y grandes vasos que causan la muerte en el hombre muy rápidamente. Tantos de estos defectos como pueden ser enumerados tienen el único propósito de destruir completamente el funcionamiento del corazón y causar un síncope fatal. No obstante, ya que hay tres cosas que debemos considerar necesariamente para el mantenimiento de la vida en lo que concierne al corazón, analizaré en primer lugar la estructura armoniosa del corazón y de los grandes vasos, en segundo lugar la libertad de movimiento en los conductos y en tercer lugar la fuerza de movimiento llamada el pulso..."

"... Finalmente la fuerza que mueve el corazón depende no sólo de las estructuras armoniosas de las fibras sino también de los fluidos nerviosos y de los fluidos de la sangre. La fuerza puede ser destruida por esta razón, ocasionando rápidamente la muerte, si cada uno de los fluidos falta persistentemente (por esta razón el síncope tiene lugar como resultado de la parálisis del corazón y de las arterias)...".

"... En este punto, pienso que debo registrar este hecho aisladamente, que el movimiento del corazón y de los grandes vasos está dividido en sístole y diástole. Aunque al menos uno de estos puede ser el agente activo de estos movimientos, cada uno es necesario para la vida. Por esta razón puede suceder que un hombre enfermo muera súbitamente si el corazón no se puede contraer en su movimiento alternante. Esto habitualmente sucede cuando su estructura está gravemente debilitada, o cuando hay un defecto grave en los fluidos anteriormente mencionados. El puede morir súbitamente si no puede expandirse en su otro movimiento. Esto puede suceder fácilmente como resultado de un espasmo persistente del mismo órgano o por causas que lo mantienen en él con gran fuerza, o una contracción, o un tumor del corazón, el pericardio o las partes adyacentes...".

"... De esta manera Rasis señala que las muertes súbitas son el resultado de paradas del corazón. Por esta razón, como escribió Hipócrates en sus "Pronósticos" "y el dolor en el corazón, más frecuentemente en un hombre viejo, es indicador de muerte súbita".

2.3 Mecanismos por los que ocurre la parada cardiaca

La descripción de los mecanismos que intervienen en la parada cardiaca ha avanzado mucho en épocas recientes, gracias a la disponibilidad de técnicas y procedimientos diagnósticos que permiten obtener registros precisos de la actividad mecánica y eléctrica del corazón. No obstante en las culturas clásicas se desarrollaron diversas interpretaciones que intentaban acercarse a la comprensión de este fenómeno, así como a los mecanismos implicados en el funcionamiento del corazón y en sus alteraciones. En relación con los factores desencadenantes, además de los mencionados en los anteriores apartados es ampliamente conocida la descripción de la muerte de Filípides que se atribuye a la realización de un ejercicio extenuante como mensajero del resultado de la batalla que tuvo lugar en Maratón en el año 490 a.C.

En cuanto a los mecanismos que rigen el funcionamiento del corazón Aristóteles, en su tratado "Sobre la juventud, la vejez, la vida y la muerte y la respiración" efectuaba las siguientes reflexiones (37)

"… En relación con el corazón, hay tres fenómenos que de hecho no son de la misma naturaleza, son los denominados palpitación, pulsación y respiración.

Palpitación es la precipitación de la sustancia caliente en el corazón debido a la influencia fría de residuos o productos de desecho. Sucede, por ejemplo en la enfermedad conocida como espasmos y en

otras enfermedades. Ocurre también con el miedo, ya que cuando uno está asustado, las partes superiores se vuelven frías, y la sustancia caliente, al dispersarse hacia afuera, por su concentración en el corazón, produce palpitaciones. Es comprimida en un espacio tan pequeño que a veces la vida se extingue, y los animales mueren de la perturbación espantosa y mórbida…"

"… En el corazón los latidos se producen por el calor que expande a los fluidos, proporcionados constantemente por los alimentos. Sucede cuando el fluido alcanza la pared externa del corazón y se repite continuamente; por esto hay un flujo constante del fluido que va a constituir la sangre, siendo en el corazón en donde se origina la sangre…"

"… todas las venas pulsan, y lo hacen simultáneamente debido a sus conexiones con el corazón. El corazón siempre late y por lo tanto ellas también laten continua y simultáneamente con cada una de ellas y con el corazón. Así pues la palpitación es la retracción del corazón contra la compresión del frío, y la pulsación es la volatilización del fluido calentado…"

Galeno (45), en su posición de equilibrio entre el empirismo y las concepciones metafísicas, concibió la enfermedad como lo que perjudica a la actividad orgánica del cuerpo y definió seis tipos de estados enfermizos: cuatro para los órganos según que el daño esté ligado a la forma, a la talla, a la posición del órgano o al número de sus partes; un quinto estado propio de las partes "homeómeras" (es decir de los tejidos) y que provoca una mala "crasis", es decir una homogeneización mal equilibrada de las cualidades elementales de la materia que son el calor, el frío, la sequedad y la humedad. El sexto tipo se caracteriza por una solución de continuidad y afecta tanto a las partes orgánicas como a las partes "homeómeras". En relación con el concepto de "crasis", en el capítulo 6 de los prolegómenos del texto titulado "Método de tratamiento", cuando discute las ideas de Erasístrato comenta

"... un ejemplo lo proporciona el corazón, en donde, como el mismo Erasístrato reconoce, hay una facultad en el origen de la diástole y de la sístole. Supongo que es necesario que esta facultad igualmente sea víctima de un daño, si se extrae el corazón del ser vivo. Esto se ve a menudo en los sacrificios. Si ella no sufriera ningún daño, el corazón latiría indefinidamente, y no durante algún tiempo, como se observa en estos casos. Así pues es evidente que el corazón es víctima de un daño y que es por esta razón por la que cesa de latir. ¿Cual es pues el daño? Esto es lo que se debería examinar, ya que de hecho el corazón evidentemente puede recibir un daño incluso antes de ser extraído del ser vivo. Así pues ¿cuál es sino una mala crasis? Efectivamente, no hay alteración manifiesta ni del aspecto externo, ni de ninguna cavidad, ni de ningún ligamento, ni de ningún orificio, y aún menos destrucción de ninguna otra parte. Solamente ha cambiado su crasis natural..."

Figura 1. Lancisi, autor del libro "De subitaneis mortibus" en 1743.

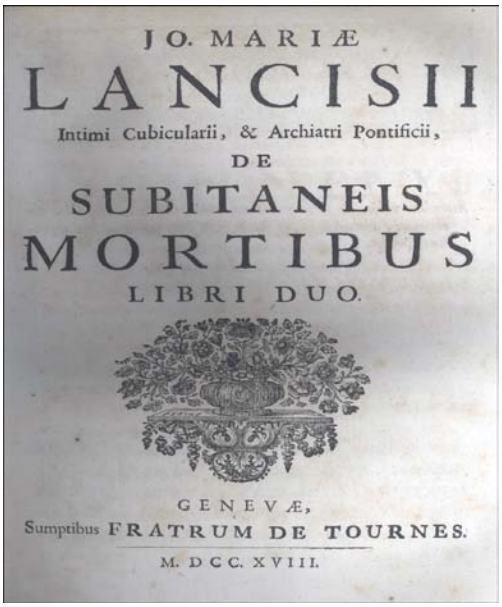
JO. MARIÆ
LANCISII
Intimi Cubicularii, & Archiatri Pontificii,
DE
SUBITANEIS
MORTIBUS
LIBRI DUO.
GENEVÆ,
Sumptibus FRATRUM DE TOURNES.
M. DCC. XVIII.

Figura 2. Portada de la obra de lancisi.

Lancisi al comentar los signos premonitorios de muerte súbita que proporcionan el corazón, los grandes vasos y la sangre (capítulo 19) dice (46)

"... En primer lugar en relación con los fallos del pulso; aunque en algunas personas haya una irregularidad e interrupción del tipo que permitía a Galeno predecir la muerte súbita de Antipater, he observado que este signo frecuentemente no era fatal..."

"... Así para que la interrupción del pulso pueda ser un presagio más definitivo de muerte súbita, debe combinarse con otros tipos de irregularidad, palpitación, disnea y otros sucesos similares del tórax, sobre los cuales hablaré más adelante. Indudablemente, si la lentitud del pulso ocurre con latidos individuales débiles y elimina persistentemente casi todo el intervalo de tiempo intermedio de otro latido, muestra una indicación más clara de muerte súbita, especialmente si el paciente está débil o es anciano, tal como he podido observar frecuentemente. Por cualquier motivo o bien simple (que raramente sucede), como resultado de la fuerza de la vida que cae hacia el diafragma, o compuesto, como resultado de una sangre más espesa y menos móvil que pasa a través de los ventrículos del corazón, este pulso normalmente predice que en algún momento habrá una parálisis potente y completa del corazón..."

"... En segundo lugar las palpitaciones del propio corazón también predicen la muerte súbita si son frecuentes, de trascendencia, acompañadas de disnea, déficits del conocimiento, y toda suerte de irregularidades del pulso y, finalmente, si el paciente difícilmente adopta un modo de vida apropiado..."

"... En tercer lugar entre los indicios de que habrá una muerte inesperada se encuentra este indicador que es más seguro y reconocido por mis propias experiencias y las de otros. Hipócrates lo recoge en esta afirmación "los hombres que sufren de manera grave y frecuente pérdidas de conciencia sin razones obvias mueren súbitamente". Todos los que lo comentan, incluyendo el ilustrísimo Luca Tozzio, comparten la misma opinión, que se necesitan tres condiciones juntas para un correcto vaticinio. En primer lugar deberían ser frecuentes ya que no es suficiente que un hombre haya perdido su fuerza solo una vez al año. En segundo lugar que debería ser importante, indicado con certeza como síncope. Finalmente que debería suceder sin ninguna razón externa obvia, aparente. Así esto significa que hay una considerable lesión que asienta con rapidez en el corazón o sus partes vecinas. Esto, en conclusión, es suficiente para indicar la muerte súbita al eliminar completamente los movimientos del precordio y de la sangre..."

"... En cuarto lugar no hay medio más frecuente mediante el cual los hombres son apartados bruscamente de nuestro lado que un derramamiento copioso de sangre, o bien dentro o fuera del

cuerpo...", "... además, cuando el examen patológico de los cuerpos humanos fue más frecuente... llegó a ser claro que muchos hombres que mueren súbitamente sufrían de aneurismas internos y de varices..."

"... En quinto lugar no habrá dudas en ninguna mente de que también se deberían seleccionar indicadores de muerte súbita en los hombres de condición atlética...".

En relación con la muerte súbita tras la isquemia miocárdica originada por oclusión coronaria, Sée y cols. (13, 47) y Cohnhein y von Schulhness-Rechberg (48), en sus trabajos experimentales efectuados en la segunda mitad del siglo xix, señalaron la aparición de arritmias tras la oclusión coronaria y precediendo a la parada cardiaca, en la que observaron la presencia de un temblor fino o contracciones fibrilares del corazón. Estas contracciones fibrilares también se habían inducido mediante estimulación eléctrica en experimentos de la escuela de Ludwig a mediados del siglo XIX (42, 49). MacWilliams en 1887 (50) describió también el estado de contracciones fibrilares e incoordinadas y su relación con la muerte súbita (51) y posteriormente (1889) sugirió la relación entre esta arritmia y la muerte súbita en pacientes con angina de pecho (52). A principios de la segunda década del siglo XX, tras la difusión de los primeros electrocardiógrafos desarrollados por Einthoven, se efectuaron registros de la fibrilación ventricular (53) y algo más tarde (tercera década del siglo XX) se publicaron registros de la fibrilación ventricular desencadenada en el contexto de episodios de isquemia y de infarto agudo de miocardio (42, 54-56).

2.4 Interrupción del proceso restableciendo la actividad cardiaca

Lancisi y algo después Pirri, también en Roma, dedicaron parte de su obra a considerar en qué medida era evitable la muerte súbita y qué métodos eran adecuados para prevenirla (13). En el tratado de Filippo Pirri publicado en 1773 se daban instrucciones al pueblo de Roma para prevenir la muerte súbita y en él se puede leer

"… el mejor consejo y la medida más eficaz que puedo sugerir a los sujetos predispuestos será que piensen seriamente en establecer un modo de vida más simple, en el que el lujo no resida en ellos, en la comida y en la bebida, que traten de alejarse de las preocupaciones graves y que dividan de manera adecuada las horas de la jornada sin omitir cotidianamente una fatiga muscular proporcionada a sus respectivas fuerzas...".

Dos de los acontecimientos fundamentales relacionados con el control adecuado de la muerte súbita y el establecimiento de medidas eficaces para interrumpir este proceso han sido, por una parte el desarrollo de las técnicas de resucitación cardiopulmonar y por otra el descubrimiento y los posteriores avances en el conocimiento de la electricidad y de su presencia y efectos en los seres vivos (57).

En cuanto a las técnicas de resucitación existen indicaciones como las descritas en tiempos de Vesalio (siglo XVI) en las que se sugería la posibilidad de revivir a animales inflando sus pulmones. Posteriormente, en el siglo XIX, la aparición de casos de parada cardiaca en pacientes anestesiados con agentes inhalados, condujo a la utilización de la ventilación artificial, inicialmente boca a boca, así como, algo más tarde, a plantear el masaje cardiaco interno y, ya en el siglo XX, el masaje a tórax cerrado y la desfibrilación eléctrica (58).

En relación con la electricidad Galvani, a finales del siglo XVIII, describió la producción de contracciones musculares mediante estímulos eléctricos. Abilgaard en 1775 describió los efectos tanto letales como recuperadores de los choques eléctricos aplicados en gallinas (42,57) y posteriormente, en 1850, en la escuela de Ludwig se observaron los estremecimientos irregulares de los ventrículos producidos por corrientes eléctricas.

Tal como se ha comentado anteriormente a finales del siglo XIX McWilliam estudió los efectos de la electricidad en corazones de mamíferos y describió la actividad fibrilar del corazón que precedía a la muerte, postulando la asociación entre ambos fenómenos (52). En 1899 Prevost y Batelli interrumpieron la fibrilación ventricular en corazones caninos mediante choques de corriente continua y alterna aplicados directamente sobre el miocardio (13, 42, 57, 59). Estos autores indicaron que mediante la repetición del choque eléctrico (contrachoque) podían desfibrilar los ventrículos en modelos experimentales (57, 59). Posteriormente se describieron más extensamente los efectos desfibriladores de los choques de corriente directa en modelos caninos (60). Beck y *cols.* en 1937 realizaron la desfibrilación a tórax abierto mediante descargas de corriente alterna aplicadas directamente sobre el corazón en humanos y añadieron el masaje cardiaco interno para conseguir la

recuperación del paciente durante la realización de procedimientos quirúrgicos (61), técnicas que también fueron descritas por Reagan y cols. (62) y de nuevo Beck y cols. (63) en la resucitación efectuada con éxito en pacientes con infarto agudo de miocardio mediante la realización de masaje cardiaco interno y desfibrilación directa del corazón. El procedimiento se aplicó también a través del tórax (64) interrumpiendo la fibrilación ventricular mediante choques externos de corriente alterna. Posteriormente, al observar su mayor eficacia, se aplicaron descargas de corriente continua (descargas de condensadores) en lugar de corriente alterna (65). Avances más recientes han consistido en el desarrollo de los desfibriladores automáticos externos (66) e internos (implantables) con su progresivo perfeccionamiento técnico desde los modelos iniciales utilizados por Mirowski en 1981 (67).

El desarrollo de los desfibriladores implantables no podría explicarse sin el de los marcapasos cardiacos, que ha sido previo (68,69). En este proceso influyeron los intentos de Hyman en 1930 de crear un dispositivo capaz de generar electricidad haciéndola llegar hasta el corazón mediante una aguja transtorácica, aunque su aplicación se efectuó en personas con paro cardiaco sin discriminar entre asistolia o fibrilación ventricular. A principios de los años cincuenta del pasado siglo Bigelow y Callaghan (70), para recuperar la actividad cardiaca tras la asistolia inducida por la hipotermia y con la colaboración de Hopps, utilizaron un catéter electrodo introducido por vía venosa que, conectado a un generador de impulsos externo, permitía recuperar y controlar la frecuencia cardiaca. En

Figura 3. Distintos tipos de generadores utilizados en las tres últimas décadas: marcapasos cardiacos (columnas de la izquierda) y desfibriladores implantables (columna de la derecha).

las mismas fechas Zoll (71) utilizó un marcapasos externo para la estimulación cardiaca desde la superficie del tórax empleando electrodos situados a ambos lados del tórax que permitían el control de la frecuencia cardiaca en casos de bloqueo aurículo-ventricular completo y de asistolia. Posteriormente se añadieron electrodos intramiocárdicos implantados durante la cirugía para efectuar la estimulación

cardiaca y, ya en las últimas décadas del siglo XX, los avances tecnológicos hicieron posible el diseño de marcapasos de menor tamaño y cada vez más versátiles y fisiológicos, así como la simplificación de las técnicas de implante y la difusión de su utilización en los pacientes con bradiarritmias. Los avances más recientes han consistido en la utilización de dispositivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca mediante la estimulación biventricular y los desfibriladores automáticos implantables para la prevención y el tratamiento de la muerte súbita de origen cardiaco.

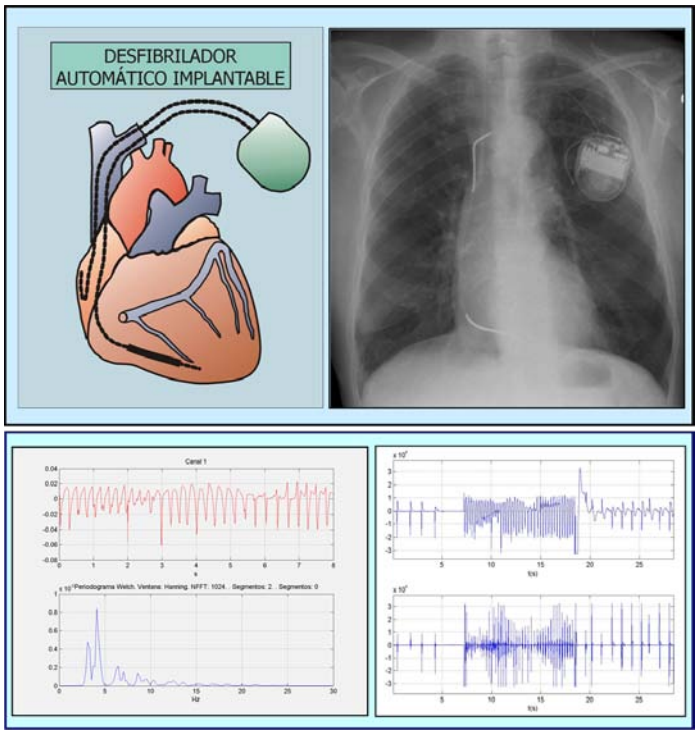

Figura 4. Desfibrilador implantable: registros de un episodio de fibrilación ventricular (izquierda) y de la interrupción de la arritmia mediante la activación del dispositivo (derecha).

3 Conocimientos actuales sobre la muerte cardiaca súbita

3.1 Epidemiología

Los datos epidemiológicos sobre la muerte cardiaca súbita están determinados por diversos factores y uno de los más relevantes es la propia definición de este acontecimiento que, como se ha indicado anteriormente, no ha sido uniforme a lo largo de las últimas décadas. Por otra parte las estimaciones precisas de los casos de muerte cardiaca súbita en la población general provienen de estudios prospectivos ya que los retrospectivos, especialmente los basados en la información proporcionada por los certificados de defunción, pueden reflejar erróneamente su incidencia (1).

En el estudio prospectivo realizado en el área de Maastricht en Holanda, publicado en 1997 (72), se observó una incidencia anual de parada cardiaca fuera de los hospitales situada entre 90 y 100 casos por 100.000 habitantes de edades comprendidas entre 20 y 75 años. En el estudio de Oregón en EE.UU., publicado en 2004, se ha observado una incidencia anual de 53 casos por 100.000 habitantes (73) y en Irlanda de 51,2 casos por 100.000 habitantes (74), cifras similares a las observadas en Canadá en donde se han registrado 56 casos por 100.000 habitantes (75). En Inglaterra, en el registro nacional efectuado entre 1993 y 1995 (76), se ha estimado una frecuencia anual de muerte súbita debida a causas cardiacas o no identificadas de 11 por cada 100.000 individuos con edades comprendidas entre 16 y 64 años.

Con respecto a España se dispone de los datos proporcionados por el estudio efectuado en 1986-1987 basado en la realización de encuestas a los familiares que habían fallecido de manera súbita en la ciudad de Valencia (77, 78). En este estudio se observó que el porcentaje de muertes súbitas extrahospitalarias correspondió a un 6% y que la tasa anual de mortalidad general por muerte súbita extrahospitalaria fue de 38,9 por 100.000 habitantes, cifra que incluyendo a las intrahospitalarias sería de 42,3 por 100.000 habitantes. En el registro de infarto de miocardio de la Comunidad Valenciana (estudio PRIMVAC) (79), en el que se recoge la mortalidad después de llegar al hospital y por lo tanto no se estima la incidencia en la población general, el porcentaje de fallecimientos durante la estancia en las unidades de cuidados intensivos cardiológicos es del 12,2% (promedio de diez años de seguimiento – 1995 a 2004). En este registro, durante la estancia en dichas unidades un 5,8% de los pacientes ha presentado taquicardias ventriculares y un 5,1% fibrilación ventricular, y entre estos últimos la mortalidad es del 31,7%. En el estudio efectuado en Gerona con datos obtenidos en 1988 el porcentaje de muertes cardiacas súbitas con respecto al total de muertes fue 6,2%. En este estudio la tasa de incidencia en la población comprendida entre 25 y 64 años fue 43 por 100.000 en los hombres y 6,3 por 100.000 en las mujeres (80, 81). En estimaciones efectuadas para el resto de España se calculó que se debían producir unas 9.000 muertes cardiacas súbitas cada año (81).

Entre los jóvenes la información disponible sobre la muerte súbita es más limitada. En el estudio de Vaartjes *et al.* (82) se analiza la incidencia y causas de muerte extrahospitalaria registradas en los certificados de defunción de Holanda entre los años 1996 y 2006. La incidencia anual de muerte súbita en personas con edad inferior a 40 años fue 2,07 por cada 100.000 habitantes, siendo más alta entre los hombres (2,86 por 100.000) que entre las mujeres (1,24 por 100.000). La mayoría de las causas fueron cardiacas, entre ellas la cardiopatía isquémica y las enfermedades cardiacas hereditarias, de tal modo que la incidencia de muerte cardiaca súbita fue 1,62 casos por 100.000.

En los niños existen diversas causas posibles de muerte súbita e inesperada. Durante el primer año de vida los casos que permanecen inexplicados tras la autopsia y tras la revisión de las circunstancias que acompañan a la muerte son clasificados como casos de síndrome de muerte súbita del lactante que son aquellas muertes que aparecen en niños aparentemente sanos durante el sueño (83). Su relación con la posición del niño mientras duerme (de tal modo que en decúbito prono se triplica el riesgo), ha conducido a promover la posición de decúbito supino, disminuyendo así su incidencia, aunque todavía es una de las principales causas de muerte postnatal en los países desarrollados. Alrededor del 80% de las muertes infantiles súbitas se deben a este síndrome, sin embargo en el 20% restante existen causas que abarcan desde infecciones hasta dos tipos de procesos que se detectan cada vez más, las alteraciones hereditarias de la oxidación de los ácidos grasos y las alteraciones de los canales iónicos transmembrana determinadas genéticamente, que se estima que están presentes en alrededor del 5 al 10% de los casos de muerte súbita infantil (83, 84). Los análisis genéticos y los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos pueden ayudar a detectar a aquellos casos de muerte súbita infantil que corresponden a estas alteraciones (85), pero también a determinadas formas de miocardiopatías que abarcan desde las hipertróficas hasta las mucho más raras como la miocardiopatía con ventrículo no compactado o miocardiopatía espongiforme, así como a los casos originados por miocarditis víricas (84).

En relación con la cardiopatía isquémica en el estudio ARIC (86) se han analizado los casos de muerte cardiaca súbita durante los años 1987 a 2004 en 4 comunidades de EE.UU. con una población de 360.000 personas de edades comprendidas entre 35 y 74 años. De entre las 7.434 muertes registradas 32,6% de ellas ocurrieron súbitamente con un intervalo inferior a una hora desde el inicio de los síntomas y en el 63,5% de ellas no había un diagnóstico previo de enfermedad coronaria. Aproximadamente la mitad de las muertes no súbitas y casi todas las muertes súbitas ocurrieron fuera del hospital.

3.2 Etiología

La cardiopatía isquémica es la enfermedad que se asocia con mayor frecuencia a la muerte súbita de origen cardiaco. Esta enfermedad está presente en alrededor del 80% de los casos (1). Le sigue en orden de frecuencia las miocardiopatías (10-15%), que engloban las hipertróficas, las dilatadas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho y otras como las miocardiopatías restrictivas e infiltrativas entre las que se encuentran la sarcoidosis y la amiloidosis. El resto de los casos (alrededor

del 5-10%) se deben a alteraciones cardiacas estructurales congénitas y a enfermedades aparentemente sin alteraciones estructurales pero con anomalías electrofisiológicas cardiacas entre las que están incluidas diversas alteraciones hereditarias determinadas genéticamente, como el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada, las taquicardias ventriculares polimórficas catecolaminérgicas, el síndrome del QT corto y otras alteraciones genéticas todavía no identificadas (9, 87, 88).

En la mayoría de los casos la muerte súbita de origen cardiaco es la consecuencia de una arritmia cardiaca maligna, con frecuencia una taquicardia ventricular que degenera en fibrilación (11, 89, 90), y en menor número de ocasiones, aunque su prevalencia es mayor en estudios recientes, se debe a una bradicardia severa, asistolia, o a la presencia de disociación electromecánica (actividad eléctrica sin pulso) (91-95). Junto a las arritmias malignas existen otros mecanismos que pueden conducir a la muerte súbita, entre ellos la ruptura aórtica, la ruptura de un aneurisma subaracnoideo, la ruptura cardiaca con taponamiento o el embolismo pulmonar masivo (17).

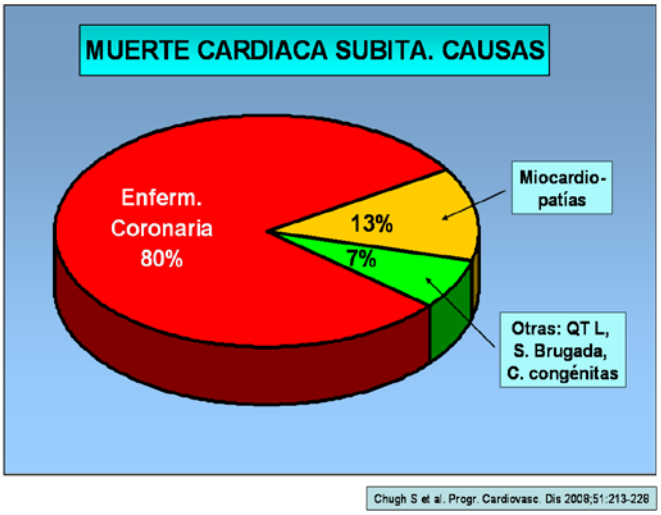

Figura 5. Causas de la muerte cardiaca súbita (Chugh *et al.*).

Las autopsias realizadas en casos de muerte súbita (96, 97) revelan hallazgos compatibles con causas cardiovasculares en la mayoría de ellos (75%), especialmente infarto de miocardio, trombosis recientes y estenosis de alto grado por ateromas en las arterias coronarias. Las miocardiopatías se encuentran más frecuentemente en personas de edad inferior a 35 años, especialmente las hipertróficas y en alrededor del 5% de los casos no se observan hallazgos que expliquen la muerte súbita. La realización de estudios histológicos exhaustivos junto al análisis macroscópico permite confirmar otras causas, como las miocarditis, y los análisis genéticos permiten detectar algunas de las alteraciones hereditarias de los canales iónicos transmembrana ("canalopatías") asociadas a muerte súbita.

En el registro nacional efectuado en Inglaterra entre 1993 y 1995 con el objetivo de estimar la frecuencia de muerte cardiaca súbita en sujetos con edades comprendidas entre 16 y 64 años sin antecedentes de cardiopatías (76), en los casos en los que se dispuso de análisis del tejido miocárdico se adscribió la muerte a cardiopatía isquémica en un 82,4% (el 43,1% correspondieron a casos con isquemia aguda, el 19,1% a casos con cicatrices miocárdicas sin signos de isquemia aguda y el 20,2% a casos con ateromatosis coronaria). La muerte se atribuyó a complicaciones relacionadas con la hipertrofia miocárdica en un 5,7% de los casos, a otras causas cardiacas en un 5,3% y no se detectó una causa clara en un 4,1%. Entre los casos con causas cardiacas 81% fueron hombres y la edad media fue de 55,9 años en los hombres y 56,6 años en las mujeres.

En cuanto a las causas genéticas (87, 98) entre las cardiopatías determinadas hereditariamente la que con mayor frecuencia se asocia a muerte súbita en atletas jóvenes es la miocardiopatía

hipertrófica. Afecta a 1 de cada 500 personas y se han identificado varios cientos de mutaciones en al menos 27 genes que codifican diversas proteínas relacionadas con el sarcómero, con la utilización del calcio intracelular o con las mitocondrias. Las alteraciones más frecuentemente encontradas son las de los genes relacionados con miofilamentos del sarcómero incluyendo la cadena pesada de la beta-miosina (MYH7), la proteína C de unión con la miosina (MYBPC3) y, en menor proporción, la troponina T (TNNT2), la troponina I (TNNI3) y la alfa-tropomiosina (TPM1), pero también con los discos Z y las proteínas LIM (LBD3), así como con las proteínas que regulan la liberación del calcio intracelular como el fosfolambán (PLN).

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho se relaciona con alteraciones en los desmosomas y su prevalencia es menor. Se ha estimado que ésta se encuentra entre 1 caso por cada 2.000 habitantes y 1 caso por cada 5.000 habitantes y se han descrito defectos en los genes que codifican las proteínas de adhesión celular como la plakoglobina, la desmoplakina, la plakofilina-2, la desmogleína-2 y la desmocolina-2, pero también en los que codifican el receptor de la ryanodina (98).

Los trastornos electrofisiológicos conocidos como "canalopatías" cursan con alteraciones de los canales iónicos de las membranas celulares y dan lugar a los síndromes del QT largo, del QT corto, de Brugada o a las taquicardias ventriculares polimórficas catecolaminérgicas. El síndrome de QT largo presenta una gran heterogeneidad genética, afecta a 1 de cada 5.000 personas y se han descrito más de 500 mutaciones en al menos 10 genes. Alrededor del 75% de los casos se originan por mutaciones en 5 genes que codifican los canales de potasio, tanto de entrada lenta como de entrada rápida, HERG o los canales de sodio (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 y KCNE2) (98).

En el síndrome de Brugada se han identificado alteraciones en los genes que codifican las subunidades alfa de los canales de sodio (gen SCN5A) y que producen una disminución de las corrientes de sodio, aunque también se han descrito mutaciones de otros genes que modulan la función del canal de sodio, así como anomalías relacionadas con las corrientes de calcio. En la población general la prevalencia de patrones electrocardiográficos compatibles con este síndrome se ha estimado que es el 0,05% en Europa, aunque ésta es mayor en países asiáticos (en Japón se ha estimado un 0,4%) (87).

En la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica se han identificado dos variantes genéticas relacionadas con mutaciones del receptor de la ryanodina (RyR2) y con el gen que codifica la calsecuestrina (CASQ2). El síndrome del QT corto ha sido descrito más recientemente y se ha asociado a mutaciones en los canales de potasio y en subunidades de los canales de calcio tipo L

3.3 Factores desencadenantes

La muerte cardiaca súbita habitualmente es el resultado de la interacción entre un sustrato patológico y unos factores desencadenantes que provocan el inicio de una taquiarritmia maligna o de una bradicardia grave. Factores genéticos y ambientales intervienen en ambos y modulan el riesgo de aparición de esta complicación. La isquemia miocárdica es el factor más frecuentemente implicado, tal como se ha comentado anteriormente, pero junto a este factor se encuentran otros que a su vez pueden originar isquemia miocárdica favoreciendo la aparición de arritmias (6, 9, 11, 17).

En diversos modelos experimentales se han descrito distintas fases en la arritmogénesis asociada a la producción de isquemia miocárdica que incluyen una fase precoz, cuyas características temporales difieren según las especies, y en la que se observa el desencadenamiento de extrasístoles ventriculares frecuentes que a su vez pueden desencadenar taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular. En fases más tardías puede estar involucrada también la reperfusión del miocardio isquémico y, cuando se desarrolla la necrosis miocárdica, los cambios irreversibles del sustrato se añaden a los factores que predisponen a la aparición de arritmias (9, 11).

Durante la isquemia miocárdica se producen alteraciones bioquímicas, mecánicas y eléctricas que incluyen la apertura de canales IKATP, acidosis, aumento del potasio extracelular, aumento de la dispersión de la repolarización, especialmente en la zona limítrofe con el miocardio no isquémico, así como variaciones transitorias en la excitabilidad que pueden conducir a la activación espontánea de células de Purkinje. También se producen alteraciones en la utilización del Ca2+ intracelular responsables de la aparición de alternancia en la duración del potencial de acción y en la refractariedad que favorecen la aparición de bloqueos unidireccionales y activaciones reentrantes. Así

mismo durante la isquemia se produce activación simpática, estimulación de los canales activados por el estiramiento debido a las alteraciones concomitantes de la mecánica ventricular y otras alteraciones que favorecen la arritmogénesis como del desacoplamiento celular por defectos en las conexinas. La heterogeneidad electrofisiológica y estructural hace posible que extrasístoles ventriculares inicien las arritmias ventriculares malignas responsables de la muerte súbita en el contexto del infarto de miocardio.

Entre los factores desencadenantes que, junto a la isquemia miocárdica, se encuentran involucrados en la aparición de muerte cardiaca súbita se encuentran los siguientes.

3.3.1 Ejercicio físico

Con respecto al ejercicio existen datos opuestos en cuanto a su relación con la muerte súbita. Por una parte existen estudios que muestran que los individuos que realizan ejercicio físico de manera habitual tienen un riesgo menor de muerte cardiaca súbita (99,100,101). Por otra parte se discute si la actividad física intensa puede desencadenar episodios de paro cardiaco y de muerte súbita. En relación con esta cuestión se han llevado a cabo diversos estudios intentando aportar datos aclaratorios (102-104).

Como mecanismos propuestos para este aumento del riesgo durante la realización de ejercicio físico (103) se encontrarían la ruptura de placas ateromatosas inestables como consecuencia del estrés hemodinámico, alteraciones de las propiedades hemostáticas y desequilibrio entre la activación plaquetaria y la actividad fibrinolítica, que facilitaría la formación de trombos sobre las placas ateromatosas rotas o ulceradas, así como el efecto proarritmógeno de la activación simpática o del estiramiento de las fibras miocárdicas. Por otra parte el ejercicio físico, cuando se practica de manera habitual, aumenta la capacidad fibrinolítica, reduce la agregabilidad plaquetaria, disminuye el grado de activación simpática en reposo y en los distintos grados de ejercicio, disminuye la densidad de receptores beta-adrenérgicos y modifica favorablemente el perfil lipídico al disminuir el colesterol LDL y aumentar el colesterol HDL.

Marrugat *y cols*. (81), en su revisión sobre la muerte cardiaca súbita, comentan que la incidencia anual de muerte súbita durante la realización de ejercicio físico es baja y en estudios prospectivos como el de Maastricht alrededor del 70% de las personas que presentaron muerte súbita estaban en reposo cuando tuvo lugar la misma (72, 81, 102). Albert y cols. (102) analizaron prospectivamente el riesgo de muerte súbita durante y hasta 30 minutos después de la realización de un episodio de ejercicio intenso, comparándolo con el de periodos de ejercicio ligero o de reposo. En hombres, durante un seguimiento de 12 años (efectuado a 21.481 médicos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares), observaron que el riesgo relativo durante el ejercicio intenso fue 16,9 (intervalo de confianza del 95%: 10,5 a 27; P<0,001), aunque el riesgo absoluto de muerte súbita durante el mismo fue muy bajo (una muerte súbita por cada 1,51 millones de episodios de ejercicio). También observaron que la práctica habitual de ejercicio atenuó el riesgo relativo de muerte súbita (P = 0,006) y por este motivo concluyeron el estudio diciendo que el ejercicio intenso, cuando es practicado de manera habitual, disminuye el riesgo de muerte súbita asociado a este tipo de ejercicio.

En el estudio de Whang y cols. (Nurses' Health Study) (104) en el que se estudiaron prospectivamente 69.693 mujeres, se comparó el riesgo de muerte cardiaca súbita durante el ejercicio moderado o intenso con el riesgo durante el ejercicio ligero o durante el reposo. Observaron que el riesgo absoluto de muerte cardiaca súbita asociada a ejercicio moderado o intenso fue muy bajo (1 caso por cada 36,5 millones de horas de ejercicio). Este riesgo estuvo transitoriamente elevado durante el ejercicio moderado o intenso (riesgo relativo 2,38, intervalo de confianza del 95%: 1,23 a 4,60; P = 0,01), comparado con el riesgo durante el ejercicio ligero o durante el reposo. También observaron que la práctica habitual de ejercicio moderado o intenso implicaba que no hubiera diferencias con respecto al otro grupo. Concluyeron diciendo que la muerte cardiaca súbita durante el ejercicio es extremadamente rara, que el ejercicio practicado regularmente puede reducir significativamente el pequeño incremento transitorio del riesgo que se observa durante el ejercicio y que, además, puede disminuir el riesgo a largo plazo de muerte cardiaca súbita.

Así pues, al considerar el balance entre los riesgos y los beneficios, el ejercicio físico reduce el riesgo global de padecer complicaciones relacionadas con la cardiopatía isquémica, aunque durante su realización se pueden desencadenar episodios de infarto de miocardio y de muerte súbita. La práctica continuada de ejercicio disminuye el riesgo asociado a los episodios de esfuerzo físico, por estos motivos las sociedades científicas aconsejan la realización de ejercicio de manera continuada.

Por otra parte, en relación con los casos de muerte súbita que ocurren entre los atletas jóvenes, estos casos frecuentemente están asociadas a determinadas cardiopatías congénitas, por ejemplo anomalías de las arterias coronarias, y, como se ha comentado anteriormente, a cardiopatías determinadas genéticamente entre las que se encuentran las miocardiopatías hipertróficas, la displasia arritmógena del ventrículo derecho, el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada, las taquicardias catecolaminérgicas o el recientemente descrito síndrome del QT corto (17, 105, 106). La realización de revisiones médicas adecuadas a los deportistas permite mejorar la detección de estas anomalías para establecer las medidas profilácticas y terapéuticas adecuadas (105). No obstante, las características demográficas de la muerte súbita en atletas jóvenes en los que se ha demostrado hipertrofia durante la autopsia han llevado a algunos autores (107) a concluir que junto a los casos de miocardiopatía hipertrófica existen otros de hipertrofia ventricular anormal y respuesta anormal a la estimulación simpato-adrenérgica generada por el ejercicio que intervendría en el desencadenamiento de arritmias malignas.

3.3.2 Estrés emocional

Otro de los desencadenantes estudiados es el estrés. En diversos estudios epidemiológicos se ha observado un aumento de muerte cardiaca súbita coincidiendo con desastres devastadores tales como terremotos, guerras o atentados (108-110). En paciente portadores de desfibriladores Lampert y cols. (111) han estudiado si el estrés físico o emocional desencadena arritmias ventriculares espontáneas en pacientes con riesgo elevado. Cuando hubo episodios de cólera intensa las activaciones ocurrieron en un 15% de los casos en comparación con un 3% en los periodos de control ($P<0,04$; razón de azar 1,83; intervalo de confianza del 95%: 1,04 a 3,16) mientras que otros estados de ánimo como ansiedad, preocupación, tristeza, felicidad, desafíos, sensación de control o interés, no dieron lugar a diferencias significativas. También observaron que los pacientes fueron físicamente más activos antes de las descargas que en los periodos de control. Concluyeron que la cólera y la actividad física pueden desencadenar arritmias ventriculares en pacientes portadores de desfibriladores. Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados se encontrarían el aumento de las concentraciones de catecolaminas e incrementos en la heterogeneidad de la repolarización que son arritmógenos y favorecen el desencadenamiento de taquicardias polimórficas (108, 112).

3.3.3 Drogas y fármacos

Las acciones de diversas drogas y sustancias se han relacionado con el desencadenamiento de la muerte cardiaca súbita. El consumo de cocaína, anfetaminas o de esteroides anabolizantes se asocia a la aparición de miocardiopatías, en el caso de las dos primeras por sus acciones simpaticomiméticas, que a su vez pueden favorecer episodios isquémicos y/o el desencadenamiento de arritmias cardiacas malignas. En las autopsias de casos de muerte súbita asociados al consumo de cocaína se ha observado con mayor frecuencia de la habitual la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad microvascular en el territorio coronario, aterosclerosis precoz y trombosis coronaria, así como alteraciones en la vasculatura cerebral. Los trastornos electrolíticos producidos por determinados diuréticos pueden favorecer el desencadenamiento de arritmias, especialmente en presencia de intervalo QT prolongado. La prolongación de este intervalo, con su efecto favorecedor de taquicardias ventriculares polimórficas del tipo “torsades de pointes”, es el mecanismo asociado al efecto proarrítmico de diversos fármacos entre los que se encuentran antidepresivos y antipsicóticos, algunos antibióticos o fármacos que regulan la motilidad digestiva como el cisapride (96). Con respecto a los fármacos antidepresivos y antipsicóticos sus efectos proarritmógenos se han relacionado con dos mecanismos, por una parte la alteración de la repolarización ventricular con prolongación del intervalo

QT y por otra parte el desencadenamiento de taquicardias polimórficas en casos de síndrome de Brugada. Es probable que esta acción arritmogénica vaya unida a una predisposición genética y en este sentido la identificación de los polimorfismos que se asocian a esta predisposicón podría ayudar a evitar estos efectos en casos concretos. Entre los fármacos antipsicóticos asociados a prolongación del QT se encuentran la clorpromacina, el haloperidol, el pimozide, la thioridazina o la clozapina y entre los asociados a la exacerbación de las manifestaciones del síndrome de Brugada se encuentran la amitryptilina, la desipramina o la nortryptylina.

3.3.4 Contusiones torácicas

Un caso particular es el de la "commotio cordis" que consiste en la muerte súbita relacionada con la contusión cardiaca tras un golpe o impacto en la pared del tórax, en ausencia de herida o fractura de las costillas o del esternón. Existen descripciones de casos de muerte secundaria a golpes en el tórax en el siglo xix y también en relación con traumatismos torácicos recibidos durante el trabajo (113) y, más recientemente, en relación con la práctica de deportes como el béisbol, hockey sobre hielo o futbol, entre otros, así como tras recibir golpes fortuitos en el tórax (114, 115).

El mecanismo de la muerte habitualmente consiste en el desarrollo de una fibrilación ventricular y no se relaciona con cambios estructurales del corazón. Hoy en día, tal como se ha comentado anteriormente, se observa más frecuentemente en personas jóvenes y en relación con la práctica de diversos deportes (113). En el registro de Maron *y cols.* se señalan más de 140 casos durante un periodo de tiempo de 5 años (114, 115).

Tras el golpe, que suele estar producido por objetos sólidos que impactan en la zona precordial, se observa el colapso inmediato de la persona, aunque éste puede ocurrir tras un breve periodo de mareo. En los casos en los que se ha realizado un registro electrocardiográfico se objetiva con frecuencia la fibrilación ventricular. En el inicio de la fibrilación ventricular tras el golpe influyen diversos factores, especialmente la aparición de una extrasístole ventricular y la modificación del sustrato miocárdico. La activación ventricular precoz que ocurre durante la fase vulnerable (fenómeno de R sobre T) unida a la modificación de las propiedades electrofisiológicas miocárdicas facilitaría la inducción de la FV. Entre los factores implicados en esta modificación de las propiedades electrofisiológicas se encuentran la activación del sistema nervioso autónomo, la activación de determinados canales iónicos como el canal K+ATP o el aumento rápido de la presión intraventricular con la consiguiente activación de los canales sensibles al estiramiento (113).

3.4 Factores de riesgo

3.4.1 Generales

En los estudios poblacionales efectuados en países industrializados los factores de riesgo relacionados con la muerte cardiaca súbita son similares a los de la cardiopatía isquémica, es decir, la edad, el género masculino, la historia familiar de enfermedad coronaria, la elevación del colesterol LDL, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus (1, 3, 4, 17, 116-122). Otros factores demográficos y socioeconómicos también están relacionados, tales como la pobreza o la educación deficiente (87).

En relación con la hipertensión arterial se ha observado que la hipertrofia ventricular izquierda detectada mediante electrocardiografía o ecocardiografía incrementa notablemente el riesgo (123-125). En el estudio Framingham la razón de riesgo para muerte cardiaca súbita por cada incremento de 50 gramos/m2 fue 1,45 (intervalo de confianza 1,10 a 1,92; P = 0,008).

Las dislipemias, las cifras elevadas de colesterol LDL y la ingesta excesiva de grasas saturadas incrementan el riesgo de cardiopatía isquémica y también de muerte cardiaca súbita (116-119,126),

mientras que en las personas cuyos hábitos dietéticos incluyen el consumo de pescado se ha observado una reducción del riesgo de muerte súbita (127).

También se asocia a un menor riesgo de muerte cardiaca súbita la práctica habitual de ejercicio físico (99,100) y, en relación con los hábitos de vida, en el informe de la Sociedad Europea de Cardiología (17) se aportan datos sobre los efectos adversos del consumo excesivo de alcohol y sobre el efecto protector del consumo moderado. El hábito tabáquico se asocia a un aumento del riesgo tanto de infarto de miocardio como de muerte súbita en diversos estudios (117-119, 128, 129).

En relación con la diabetes también existen trabajos en los que se demuestra su asociación (118, 119, 122, 130). Se han postulado varios mecanismos tales como el propio aumento del riesgo de enfermedad coronaria, el aumento de la trombogenicidad, la presencia de miocardiopatía diabética o la prolongación anormal del intervalo QT. Este último factor se ha relacionado con la muerte súbita de origen cardiaco en estudios poblacionales (1, 131-133). También en este tipo de estudios se ha observado que la frecuencia cardiaca elevada se asocia a muerte cardiaca súbita (117, 119, 128) y lo mismo sucede con la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (134).

3.4.2 Cardiopatías

En la fase aguda del infarto de miocardio, especialmente durante las primeras horas, el riesgo es elevado y generalmente se debe a la aparición de taquicardias ventriculares polimórficas que degeneran en fibrilación ventricular. Una vez superada la fase aguda del infarto de miocardio, en ausencia de complicaciones, de deterioro importante de la función ventricular o de signos de isquemia, el riesgo es bajo y no son necesarias medidas terapéuticas adicionales, excepto las dirigidas a prevenir la progresión de la enfermedad coronaria y la disfunción ventricular. Sin embargo aquellos pacientes que presentan una función ventricular muy deprimida o aquellos en los que, fuera de la fase aguda, se hayan objetivado episodios de taquicardias ventriculares no sostenidas, taquicardias sostenidas inducibles durante los estudios electrofisiológicos, taquicardias ventriculares hemodinámicamente inestables o síncopes inexplicados, son pacientes con riesgo alto y necesitan ser estudiados adecuadamente para adoptar las medidas terapéuticas adicionales necesarias (4, 7, 9, 11, 89). También tienen riesgo elevado los pacientes con estenosis aórtica grave que ocasionalmente da lugar a la muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad, así como aquellos que ya han sufrido episodios previos de taquicardias ventriculares o fibrilación ventricular (excepto en la fase aguda del infarto de miocardio) y han podido ser tratados con éxito durante esos episodios, independientemente de la cardiopatía estructural que presenten.

Las miocardiopatías, tanto las dilatadas como las hipertróficas, son entidades clínicas en las que también existe un riesgo alto de muerte súbita y, en términos generales, la insuficiencia cardiaca presenta este problema como complicación evolutiva de la enfermedad (5). En personas jóvenes la aparición de arritmias malignas es menos frecuente y cuando aparecen habitualmente se relacionan con enfermedades hereditarias (síndromes con prolongación del intervalo QT, síndrome de Brugada, displasias del ventrículo derecho, miocardiopatías hipertróficas), con enfermedades inflamatorias del miocardio (miocarditis) o con alteraciones congénitas de las arterias coronarias, aunque en ocasiones se desconoce la causa (formas idiopáticas) (4, 9, 87, 88).

La identificación de marcadores de riesgo entre los pacientes con cardiopatía isquémica probablemente vaya asociada a la detección de inestabilidad de las placas ateromatosas que implica una probabilidad mayor de episodios isquémicos agudos (135), cuyos determinantes genéticos son múltiples. También existe asociación entre riesgo de muerte súbita y deterioro de la función cardiaca o la presencia de comorbilidad. En el estudio efectuado por Adabag y cols. (136) se evaluó el riesgo de muerte cardiaca súbita tras el infarto de miocardio y el impacto de la isquemia recurrente y de la insuficiencia cardiaca. En una población de 2.997 pacientes residentes en Minnesota, con una edad media de 67 años y un seguimiento medio de 4,7 años, el 24% de las muertes fueron súbitas. El porcentaje anual fue 1,2% y la incidencia acumulada a los 5 años 6,9%. La recurrencia de episodios isquémicos no se asoció significativamente con la muerte cardiaca súbita pero sí que lo hizo la presencia de insuficiencia cardiaca (razón de riesgo 4,2; intervalo de confianza del 95%: 3,10 a 5,69; $P < 0,001$).

3.4.3 Insuficiencia cardiaca

Tanto en el contexto de la cardiopatía isquémica como en el de otras cardiopatías el deterioro de la función sistólica ventricular izquierda es un predictor de riesgo de muerte súbita (72, 137-139), aunque es necesario identificar otros indicadores ya que este hecho está presente en una proporción reducida (entre un 20% y un 30%) de los casos de muerte cardiaca súbita en los que se ha podido disponer de este dato (1, 3, 72, 139). Es decir los pacientes con disfunción ventricular grave tienen un riesgo elevado pero constituyen una proporción limitada de los casos de muerte súbita (menos de un tercio).

Stecker *y cols.* partiendo de los datos obtenidos en el estudio de Oregón sobre muerte súbita (140) han evaluado la contribución de la disfunción ventricular izquierda en la aparición de la muerte súbita, Observaron que la fracción de eyección estaba muy disminuida en un 30% de los casos, ligera o moderadamente reducida en el 22% y era normal en el 48%, subrayando la necesidad de otros indicadores, además de los relacionados con la función sistólica, para identificar el riesgo de muerte súbita. En nuestro país, en el estudio desarrollado en Galicia por Grigorian *y cols.* (141) se analizan las causas de muerte

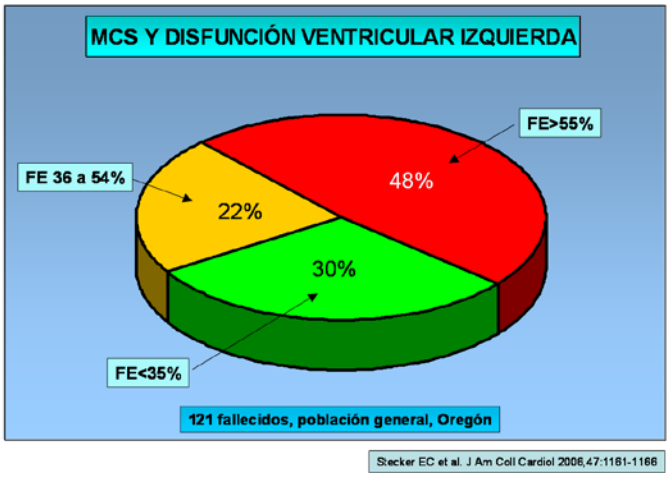

Figura 6. Muerte cardiaca súbita según el grado de disfunción ventricular izquierda (Chugh *et al.*).

en pacientes con insuficiencia cardiaca y el papel jugado por la existencia o no de disfunción ventricular sistólica. En el grupo total y en los dos subgrupos establecidos en función de que hubiera o no disminución de la fracción de eyección la causa más frecuente de muerte ha sido la insuficiencia cardiaca refractaria y no han habido diferencias significativas en los tipos de muerte en los dos subgrupos aunque entre los pacientes con función sistólica deprimida la proporción de casos con muerte súbita ha sido algo mayor.

3.4.4 Factores genéticos

El papel de los determinantes genéticos, que en la mayoría de los casos deben ser multifactoriales, se está comenzando a definir, aunque las repercusiones clínicas son más evidentes en las alteraciones monogénicas. En estudios epidemiológicos se ha demostrado una asociación familiar en la muerte cardiaca súbita (119, 142) y se ha postulado que diferentes combinaciones de polimorfismos genéticos pueden dar lugar a una predisposición para la muerte súbita (17). Kaikkonen y cols. (143), en su análisis de la relación entre historia familiar de muerte súbita y riesgo de esta complicación, efectuaron un estudio de casos y controles de víctimas de muerte cardiaca súbita en el contexto de un episodio coronario agudo, en supervivientes de un infarto agudo de miocardio y en sujetos sanos. Observaron que la incidencia de muerte cardiaca súbita en los familiares de primer grado de las víctimas de muerte cardiaca súbita fue más alta que en los familiares de los que habían sobrevivido al infarto de miocardio o que entre los controles y concluyeron que los sujetos con historia familiar de

muerte cardiaca súbita tienen un riesgo aumentado de presentar esta complicación durante un episodio coronario agudo. Por este motivo estos autores preconizan que se preste especial atención a los familiares de las personas que mueren súbitamente para prevenir los episodios coronarios agudos y sugieren que el análisis genético podría jugar un papel en la identificación de los sujetos con riesgo alto de parada cardiaca durante un suceso isquémico. Este tema ha sido objeto de una reciente editorial publicada en la revista "Circulation" (144) en la que se discute el reto que supone la predicción y la prevención de la muerte cardiaca súbita inmediatamente después del infarto de miocardio.

En cuanto a las alteraciones monogénicas ya se ha comentado anteriormente que el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada, las miocardiopatías hipertróficas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, las taquicardias ventriculares catecolaminérgicas y algunas formas de taquicardias ventriculares polimórficas o de miocardiopatías dilatadas son enfermedades determinadas genéticamente con predisposición para la muerte súbita (17, 87, 98).

3.5 Mecanismos

En la aparición de arritmias ventriculares malignas intervienen tanto las características del sustrato (miocardio ventricular) como las acciones de determinados iniciadores o disparadores y las de diversos factores moduladores. Entre las alteraciones del sustrato se encuentran las producidas por el infarto de miocardio que, con la formación de cicatrices, hace posible la existencia de circuitos que sustentan las taquicardias ventriculares cuya inestabilización conduce a la fibrilación ventricular. Entre los iniciadores o disparadores que determinan el comienzo de la arritmia se encuentran las extrasístoles ventriculares y los cambios de frecuencia. Ambos factores, sustrato y disparadores, son modulados por diversos mecanismos que pueden favorecer la aparición de la arritmia o la desestabilización de patrones regulares de activación miocárdica. La perpetuación del proceso arrítmico puede conducir a la disminución o a la abolición del gasto cardiaco y a la muerte súbita del individuo.

Entre los factores moduladores uno de los más estudiados es el sistema nervioso autónomo que da lugar a alteraciones dinámicas tanto del sustrato como de los iniciadores, modificando así la probabilidad de inducción de la arritmia (8, 9, 11, 145). Otros factores moduladores son las concentraciones de electrolitos, los fármacos antiarrítmicos, la isquemia o el estiramiento miocárdico, y entre sus acciones queda incluida la acentuación de la dispersión de las propiedades electrofisiológicas miocárdicas que favorece el bloqueo funcional, la activación reentrante y la rotura de frentes de activación, así como la aparición de extrasístoles por automatismos anormales o por actividad desencadenada (pospotenciales precoces y tardíos). En relación con estos factores moduladores se encontrarían determinadas situaciones y circunstancias, como el estado emocional, la actividad física, los ritmos circadianos o las sobrecargas mecánicas y el estiramiento miocárdico, cuyo papel es objeto de investigación (1, 8, 9, 102).

Con respecto a los mecanismos que sustentan la fibrilación una de las hipótesis clásicas se basa en la heterogeneidad de la refractariedad miocárdica que determina una propagación irregular de los frentes de activación por aparición de bloqueos unidireccionales que conducen a la reactivación de zonas previamente activadas en el mismo proceso (146). El análisis de la actividad reentrante se ha abordado desde distintas aproximaciones tanto en contextos bidimensionales como tridimensionales (146-152) subrayando o bien el papel determinante de la presencia de periodicidades espaciotemporales originadas por activaciones reentrantes persistentes (rotores) con conducción fibrilatoria hacia el resto del miocardio o bien el papel predominante del fraccionamiento de los frentes de activación como mecanismo responsable de la perpetuación del proceso durante la fibrilación. La hipótesis de la restitución amplía estos conceptos subrayando el hecho de que la dispersión espacial de la duración del potencial de acción y de la velocidad de conducción es proarritmogénica al favorecer la rotura de los frentes de activación y que en esta dispersión intervienen los cambios de la frecuencia y las activaciones precoces (152-154).

Las curvas de restitución que relacionan la duración del potencial de acción o la velocidad de conducción con el intervalo diastólico precedente quedan definidas por su pendiente y por la extensión de los intervalos diastólicos implicados. Cuando su pendiente es acentuada se facilita la rotura de

frentes de activación y por lo tanto la aparición de la fibrilación ventricular. La heterogeneidad espacial de las curvas de restitución también es arritmogénica ya que puede promover la coexistencia de múltiples frentes de activación reentrantes, aumentar las oscilaciones de la refractariedad y crear alternancia de la duración del potencial de acción (155, 158).

El fenómeno descrito como alternancia en la duración del potencial de acción o en la velocidad de conducción interviene en la rotura de frentes de ondas y además de aparecer o exacerbarse durante frecuencias de activación rápidas puede observarse tras extrasístoles aisladas o consecutivas. Otras causas de alternancia en la duración del potencial de acción van unidas a las características de la utilización del calcio intracelular y su regulación en el retículo sarcoplásmico (159, 160) cuya inestabilización influye en la aparición de este fenómeno al aumentar la frecuencia.

Así pues tanto las curvas de restitución con pendiente acentuada como la heterogeneidad espacial de la restitución crean inestabilidad eléctrica y son profibrilatorias. En estas circunstancias la aparición de un latido precoz produce diferencias regionales en la recuperación de las células miocárdicas y el bloqueo de activaciones precoces sucesivas origina reentradas. Por otra parte la heterogeneidad de la restitución no solo facilita la iniciación de activaciones reentrantes sino que también determina su estabilidad, es decir esta heterogeneidad influye tanto en el inicio como en la perpetuación de la reentrada. Las reentradas estables, tanto en circuitos anatómicos como funcionales, dan lugar a taquicardias monomórficas mientras que la desestabilización de las activaciones reentrantes por las causas anteriormente mencionadas da lugar a taquicardias ventriculares polimórficas y a la fibrilación ventricular.

3.5.1 La fibrilación ventricular en el corazón humano

La información disponible sobre los mecanismos que determinan el inicio, la perpetuación o el cese de la fibrilación ventricular en el corazón humano es más limitada. No obstante se dispone de estudios realizados en distintos contextos clínicos que han aportado datos relevantes. Se han realizado estudios cartográficos de alta resolución durante estudios electrofisiológicos utilizando catéteres endocavitarios, en el curso de intervenciones quirúrgicas utilizando electrodos múltiples y también en corazones trasplantados que, una vez aislados, son perfundidos en sistemas de Langendorff (161-180).

La información obtenida sobre las taquicardias ventriculares en el contexto del infarto de miocardio han mostrado tanto la existencia de mecanismos de reentrada como la de taquicardias aparentemente de origen focal (162, 181). Se han detectado áreas de conducción lenta en relación con zonas de fibrosis y, en corazones de pacientes trasplantados con miocardiopatías dilatadas de origen no isquémico, se han efectuado reconstrucciones tridimensionales de la activación ventricular en el curso de taquicardias, utilizando los registros obtenidos con electrodos intramurales (181). En estos estudios se ha demostrado la existencia de alteraciones de la conducción relacionadas con déficit de conexinas, así como la presencia de activaciones focales originadas por postpotenciales tardíos y precoces, favorecidas por la sobrecarga de calcio intracelular, es decir arritmias no originadas por mecanismos reentrantes.

En relación con la fibrilación ventricular los estudios en el corazón humano también son limitados. En corazones de pacientes trasplantados y perfundidos en un sistema de Langendorff, utilizando electrodos epicárdicos (182) se ha observado que los frentes de activación no muestran activaciones reentrantes persistentes, aunque sí que presentan frecuentemente rotaciones incompletas alrededor de líneas de bloqueo de la conducción. Al efectuar registros simultáneos en el endocardio y en el epicardio (168) utilizando para ello un balón electrodo intracavitario y una malla-electrodo, se han observado activaciones reentrantes y, en pacientes intervenidos a los que se les efectuaban registros epicárdicos (169), reentradas epicárdica que en ocasiones eran constantes durante varios ciclos y en otras daban lugar a frentes de activación múltiples y complejos. Más recientemente (173), en corazones de receptores de trasplante que eran estudiados en un sistema de Langendorff mediante técnicas de cartografía óptica, se han observado frentes de activación reentrantes, colisiones de ondas y fraccionamiento de frentes durante la fibrilación ventricular y, en algunos casos, reentradas persistentes que mantenían la actividad fibrilatoria en todo el corazón, aunque el número de frentes de activación durante la arritmia era limitado.

Existen pocos datos sobre el grado de organización de la fibrilación ventricular en el corazón humano aunque, en términos generales, es mayor que en corazones de mamíferos grandes (171). El

análisis de los factores relacionados con su complejidad también se ha abordado en simulaciones y modelos que han señalado la relación existente entre los patrones de activación y la anisotropía, la excitabilidad, la pendiente de la curva de restitución y la mínima duración del potencial de acción que, especialmente estas dos últimas, se han mostrado como los principales determinantes del grado de organización espacial de la arritmia y por lo tanto de su complejidad (171, 172).

3.5.2 Heterogeneidad de la repolarización miocárdica ventricular

En condiciones normales la duración del potencial de acción es similar a la duración del periodo refractario. El acortamiento de la refractariedad provoca disminución de la longitud de onda del proceso de activación (producto del periodo refractario y la velocidad de conducción) y favorece las activaciones reentrantes. Por otra parte la prolongación del potencial de acción y de la refractariedad cuando no es global y uniforme también puede ser proarritmógena, al aumentar la dispersión, y también puede asociarse a la formación de postpotenciales que originan arritmias ventriculares. La prolongación del potencial de acción da lugar a modificaciones del intervalo QT del electrocardiograma y, en relación con el aumento de la dispersión de la repolarización, facilita la aparición de taquicardias polimórficas en "torsades de pointes". El acortamiento del potencial de acción por aumento de las corrientes repolarizantes también aumenta la dispersión de la repolarización y conducen a situaciones arritmogénicas como las descritas en el síndrome de Brugada o el síndrome del QT corto (183).

El proceso de repolarización ventricular es un fenómeno complejo (183, 184) que todavía no está suficientemente estudiado, especialmente en el corazón humano, y en el que se han descrito heterogeneidades tanto entre distintas regiones de un mismo ventrículo, como entre ventrículos o transmurales (184-187). En esta heterogeneidad intervienen diferencias en las corrientes transmembrana, especialmente las corrientes Ito, Iks, INa+ e INa+/Ca2+, que guardan relación con la distribución de las proteínas que conforman los canales iónicos y sus diferencias ápico-basales, laterales o transmurales (188-190). A su vez los gradientes de repolarización están modulados por las corrientes electrotónicas y por los efectos de diversos factores como la frecuencia cardiaca, las acciones del sistema nervioso simpático o las de diversos fármacos (183, 184). Uno de los aspectos más debatidos se relaciona con las características de la dispersión y de los gradientes transmurales de la repolarización. Se ha postulado la existencia de células con potenciales de acción prolongados en la zona media de las paredes ventriculares (183,191-193), aunque en el corazón humano no se ha demostrado su existencia (163, 164, 184).

En términos generales la información disponible sobre la repolarización miocárdica en el corazón humano es escasa y en ocasiones no coincide con la obtenida en modelos animales, cuyos hallazgos no se pueden extrapolar directamente al ser humano. Por este motivo se ha defendido la necesidad de ampliar este tipo de estudios (84, 194) ya que si se dispone de información sobre las características regionales y transmurales de la repolarización miocárdica ventricular se puede analizar también su relación con los patrones de activación ventricular durante la fibrilación (165, 195-197).

3.6 Prevención

Dada la relación existente entre los factores de riesgo clásicos y el desarrollo de cardiopatía isquémica y la estrecha relación entre este tipo de cardiopatía y la muerte súbita, las medidas preventivas más directas son las encaminadas a reducir, controlar o suprimir los factores de riesgo conocidos, tales como la hipertensión arterial, el tabaquismo, las dislipemias, la diabetes o el sedentarismo. En relación con el hábito tabáquico se ha demostrado que este hábito es un predictor independiente de riesgo de muerte cardiaca súbita y también que el riesgo disminuye al suprimir este factor, especialmente en los pacientes con cardiopatía isquémica (198).

En relación con la utilización de fármacos para disminuir el riesgo de muerte cardiaca súbita, en términos generales, en las personas con riesgo elevado los fármacos antiarrítmicos del tipo 1 y los calcioantagonistas han resultado ineficaces para prevenirla (los primeros aumentan la mortalidad) (4, 9, 199). La amiodarona reduce los episodios arrítmicos pero no parece disminuir la mortalidad total (200). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los betabloqueantes han mostrado un efecto beneficioso reduciendo la mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardiaca o

tras el infarto de miocardio y en el caso de los betabloqueantes este efecto ha sido relacionado con la disminución de la frecuencia cardíaca y de la actividad del sistema nervioso simpático.

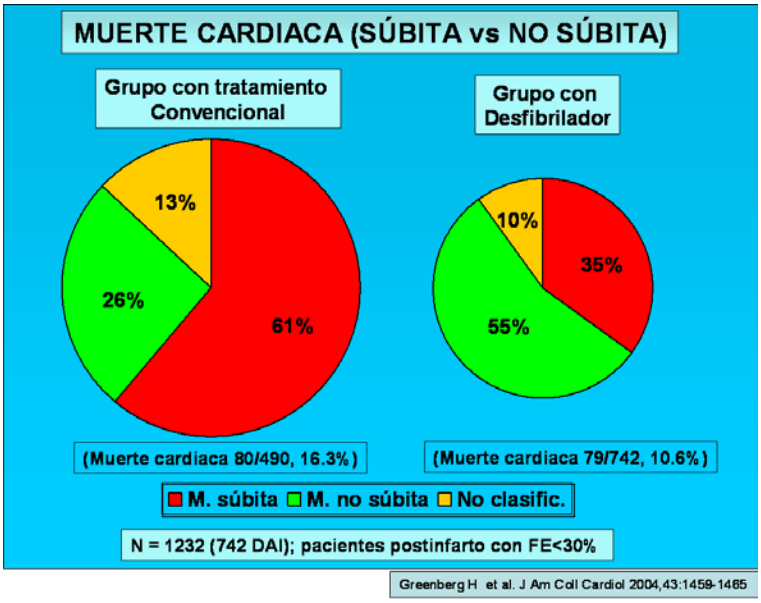

Figura 7. Muerte cardiaca en pacientes post-infarto tratados convencionalmente o con un desfibrilador implantable (*Greenberg et al.*).

Los desfibriladores automáticos implantables reducen la muerte súbita de origen cardíaco en aquellas personas con riesgo elevado (7, 12, 137, 138, 201, 202). Sin embargo solamente alrededor del 20% de los pacientes que fallecen de manera súbita reúnen los criterios clínicos indicados para su implante y entre los pacientes portadores de estos dispositivos solamente alrededor de un 20% recibe un choque eléctrico por presentar taquicardia ventricular o fibrilación ventricular (8, 12, 200). Se ha estimado que, en promedio, son necesarios 20 desfibriladores automáticos implantables para salvar una vida (12). Los procedimientos de ablación transcatéter con radiofrecuencia pueden reducir el número de episodios arrítmicos que presentan estos pacientes.

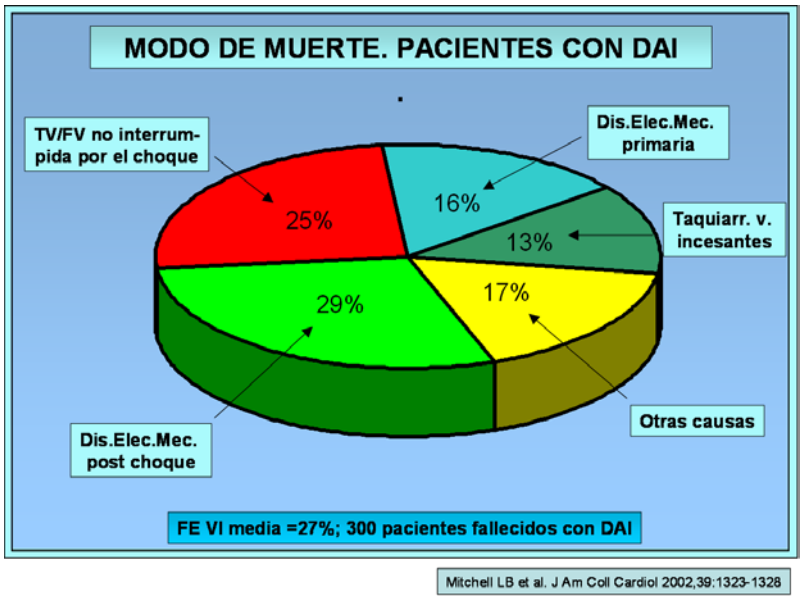

Figura 8. Modo de muerte en pacientes portadores de desfibrilador implantable (*Mitchell et al.*).

El problema clínico que plantea la muerte súbita de origen arrítmico no está resuelto ya que los procedimientos terapéuticos disponibles no son óptimos (1, 8, 203) y las medidas profilácticas encaminadas a impedir la aparición o la progresión de las enfermedades que incrementan el riesgo de muerte súbita de origen cardíaco todavía no se aplican siempre de manera eficaz o no están claramente definidas. La identificación de las enfermedades hereditarias que conllevan un riesgo aumentado de muerte súbita permitirá aplicar las medidas terapéuticas disponibles para intentar controlar este fenómeno tanto en los pacientes como en los familiares afectados por el trastorno hereditario (87, 88, 98).

3.7 Tratamiento de los episodios

Las taquicardias ventriculares se pueden interrumpir mediante la administración de fármacos, aunque si la arritmia conduce a una situación inestable se utiliza la cardioversión eléctrica. La aplicación rápida de maniobras de resucitación junto a la utilización de los desfibriladores permite recuperar a pacientes que han sufrido una parada cardiaca por fibrilación ventricular (204-206). La organización de servicios de atención rápida a los pacientes con parada cardiorespiratoria es fundamental para hacer llegar estos beneficios a los afectados. En este sentido si la arritmia se identifica en los momentos iniciales, tanto los desfibriladores convencionales como los desfibriladores externos semiautomáticos o automáticos, son eficaces para interrumpir gran parte de los episodios.

En las tres últimas décadas, a medida que se ha ido demostrando su eficacia y seguridad, la utilización de los desfibriladores automáticos implantables ha crecido de forma exponencial. La detección automática e inmediata de las arritmias y la aplicación interna de estimulación programada o choques eléctricos apropiados ha disminuido la mortalidad en pacientes con riesgo alto de arritmias ventriculares malignas (7, 12, 137, 201).

En los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a la cardiopatía isquémica los desfibriladores implantables reducen la mortalidad (137, 138, 200, 207). Sin embargo no está claro su papel en la fase inmediata tras el infarto (208-214). En el estudio DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction) efectuado en pacientes con infarto agudo de miocardio y fracción de eyección ventricular izquierda igual o inferior al 35% no se han observado beneficios con el implante de desfibriladores en la fase inmediata tras el infarto. El riesgo elevado se identificó mediante la detección de una fracción de eyección baja y de una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (208). En el estudio IRIS (Immediate Risk-Stratification Improves Survival) el implante precoz de desfibriladores tras el infarto en pacientes con fracción de eyección inferior al 40%, aunque redujo la muerte arrítmica incrementó la muerte no arrítmica (209). La utilización de indicadores obtenidos durante la realización de estimulación ventricular programada para estratificar el riesgo de muerte súbita en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40%, no dio lugar a diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes sin arritmias inducibles con respecto a la de aquellos con arritmias inducibles a los que se implantó un desfibrilador. Es decir no se encontró un exceso de mortalidad con el implante precoz de un desfibrilador, aunque no se alcanzó el objetivo primario de mejorar la supervivencia mediante la utilización del estos dispositivos tras la identificación de los individuos con riesgo alto tras el infarto agudo de miocardio.

Estos estudios han planteado varios interrogantes, tales como la cuestión de si el desfibrilador automático implantable disminuye la muerte arrítmica pero aumenta la mortalidad debido a efectos deletéreos derivados de su implante o de las descargas aplicadas, aunque la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos está sujeta a discusión. Así pues como señala Estes (144) no existe suficiente información sobre la utilización de los desfibriladores automáticos implantables inmediatamente tras el infarto agudo de miocardio y es necesaria investigación adicional encaminada tanto a la identificación de aquellos pacientes con riesgo alto de complicaciones arrítmicas como a la evaluación de estrategias de intervención para prevenir la muerte súbita y mejorar la supervivencia.

En la guías para el tratamiento de las arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita de las sociedades científicas ACC, AHA y ESC (215) se establecen las indicaciones para el implante de desfibriladores en relación con la prevención primaria y secundaria de la muerte cardiaca

súbita en pacientes que siguen un tratamiento farmacológico óptimo y tienen unas expectativas razonables de supervivencia con buen estado funcional durante más de un año. Así para la prevención secundaria son indicaciones clase I la utilización de desfibriladores en pacientes resucitados tras una fibrilación ventricular si la revascularización coronaria no puede ser llevada a cabo y hay pruebas de infarto de miocardio previo y disfunción ventricular izquierda significativa. También para reducir la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda como consecuencia de infarto de miocardio previo que tienen taquicardias ventriculares sostenidas con inestabilidad hemodinámica, así como en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y disfunción ventricular significativa que tienen taquicardias ventriculares sostenidas o fibrilación ventricular y en pacientes que sobreviven a fibrilación ventricular o a taquicardias ventriculares inestables hemodinámicamente o taquicardias ventriculares con síncope y que tienen una fracción de eyección igual o inferior al 40%. En prevención primaria el desfibrilador automático implantable está indicado en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio, a partir de los 40 días del infarto, con fracción de eyección inferior al 30-40% y clase funcional de la NYHA II o III. Consideran razonable el desfibrilador en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio, a partir de los 40 días, fracción de eyección inferior al 30-35% y clase funcional I de la NYHA y puede ser considerado en pacientes con miocardiopatía no isquémica, fracción de eyección igual o inferior al 30%-35% y clase funcional I de la NYHA.

En los pacientes post-infarto con mala función ventricular izquierda a los que se había implantado un desfibrilador automático para la prevención primaria de la muerte súbita, se detectaron actuaciones apropiadas del desfibrilador en un 20% a 30% de los casos durante seguimientos de 4 y 5 años (138). Por otra parte en pacientes fallecidos portadores de desfibrilador el análisis de los registros en el momento del fallecimiento reveló que la disociación electromecánica primaria o post-choque eléctrico estuvo presente en un 45% de los casos (203). El análisis de los mecanismos implicados y el planteamiento de nuevas aproximaciones terapéuticas para estos episodios pueden mejorar su control.

4 Perspectivas futuras

4.1 Desafíos

Tal como indican Chugh *y cols.* en su revisión sobre la epidemiología de la muerte cardiaca súbita (1) las predicciones de progresión de las enfermedades en el siglo XXI incluyen un incremento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y particularmente de la cardiopatía isquémica y de la insuficiencia cardiaca (216), hecho que previsiblemente se asociará a un aumento de la incidencia de muerte súbita. Estas previsiones implican la dedicación de esfuerzos adicionales para progresar en el conocimiento de los mecanismos, en el desarrollo de procedimientos más exactos para cuantificar el riesgo y prevenir la muerte súbita, en la difusión y aplicación diseminada de los procedimientos de reanimación cardiopulmonar y de tratamiento de los episodios y en el desarrollo de procedimientos terapéuticos más asequibles, seguros y eficaces que impidan o interrumpan adecuadamente los episodios de muerte cardiaca súbita.

En relación con la muerte cardiaca súbita en el contexto del infarto de miocardio, la rápida aplicación de procedimientos terapéuticos encaminados a conseguir la reperfusión del miocardio isquémico, tales como la angioplastia coronaria y la administración de fármacos fibrinolíticos, anticoagulantes y antiagregantes, han disminuido las complicaciones derivadas de los procesos agudos. No obstante persiste el riesgo elevado en la fase previa a la atención médica y en subgrupos de pacientes, entre ellos los que tienen un deterioro importante de la función ventricular (217) y otros cuya identificación todavía está pendiente de la obtención de indicadores fiables. Por este motivo sigue siendo un reto la obtención de marcadores de riesgo que permitan aplicar medidas preventivas y procedimientos terapéuticos adicionales para disminuir ese riesgo.

Entre los indicadores de riesgo arrítmico en los pacientes con disfunción ventricular se encuentran la detección de arritmias espontáneas o la inducción de las mismas durante la realización de estudios electrofisiológicos, así como los obtenidos con técnicas de promediación de señales o mediante el análisis de la alternancia de la onda T, las alteraciones del intervalo QT, la duración del QRS, la sensibilidad de los baroreceptores, la frecuencia cardiaca y su variabilidad (144).

Otro de los retos que requiere estudios y desarrollo de actuaciones eficaces es el derivado de la falta de aplicación de los procedimientos preventivos y terapéuticos ya disponibles, cuya eficacia ha sido demostrada y cuyo uso no se ha difundido suficientemente (218). Las barreras existentes proceden de la dificultad de obtención de determinados indicadores de riesgo, del precio y asequibilidad de los tratamientos y de la aceptación de los procedimientos propuestos. Son necesarias medidas encaminadas a mejorar la educación sanitaria, la difusión de las guías, a facilitar la obtención de indicadores de riesgo, a hacer más asequible la obtención de los dispositivos, a reducir su coste y a mejorar su diseño y prestaciones aumentando su seguridad y reduciendo el riesgo de descargas inapropiadas, así como a disminuir la complejidad técnica de su implante (218).

Para mejorar la prevención y el tratamiento de la muerte cardiaca súbita, junto a la detección de las personas con riesgo alto, son necesarias actuaciones encaminadas a evitar la aparición y la perpetuación de la fibrilación ventricular. También es necesario disponer de procedimientos de identificación rápida de las arritmias que permitan aplicar con rapidez los procedimientos disponibles para recuperar el ritmo espontáneo. Las primeras disminuirán la incidencia de la arritmia mientras que los segundos aumentarán la eficacia del tratamiento y las posibilidades de aplicarlo al mayor número posible de individuos. Una de las principales limitaciones a la hora de mejorar los procedimientos de control de esta arritmia reside en la complejidad de los mecanismos básicos que determinan la aparición de la fibrilación ventricular, y que, pese a los numerosos estudios dirigidos a analizarlos, requiere todavía grandes esfuerzos de investigación (8, 9, 147, 153, 219-225). Así mismo la información disponible sobre los mecanismos de acción de los procedimientos terapéuticos actualmente disponibles, aunque ha ido aumentando progresivamente (205, 226-229), todavía es limitada. Estos procedimientos abarcan desde la cardioversión eléctrica hasta la ablación transcatéter con radiofrecuencia. Ésta última se está llevando a cabo para disminuir los episodios de taquicardias ventriculares y más recientemente para evitar la inducción de episodios de fibrilación (230, 231).

Se ha avanzado mucho en la opción terapéutica basada en la cardioversión mediante choque eléctrico y se ha incrementado de manera notable la utilización de los desfibriladores implantables, y con ello la obtención de información valiosa sobre las indicaciones, utilidad y eficacia de estos dispositivos (12, 137, 138, 199, 201, 202, 232-234). Simultáneamente se han ido desarrollando estudios en los que se analizan los efectos de diversos fármacos antiarrítmicos y de otros factores sobre los mecanismos de inicio, perpetuación y cese de la fibrilación ventricular (147, 153, 222, 223, 235), aunque todavía no se dispone de alternativas eficaces para tratar esta arritmia mediante procedimientos distintos a la cardioversión eléctrica.

4.2 Alternativas terapéuticas

Las actuaciones para controlar la muerte cardiaca súbita basadas en intervenciones farmacológicas con antiarrítmicos convencionales, en términos generales, han sido perjudiciales o desalentadoras (9, 155, 159, 160, 199). La utilización profiláctica de estos fármacos no reduce la mortalidad o la aumenta, con la excepción de los fármacos betabloqueantes que han mejorado la supervivencia tras el infarto. Fármacos antiarrítmicos como encainida, la flecainida y el D-sotalol empeoran el pronóstico. La amiodarona no mejora la supervivencia aunque tampoco la empeora.

En relación con la hipótesis de la restitución, anteriormente mencionada, se ha propuesto que las actuaciones terapéuticas encaminadas a modificar la pendiente de las curvas pueden ser antiarritmogénicas, hechos que se encuentran en fase de investigación y que abren nuevas vías de actuación contra la aparición de la fibrilación ventricular (152, 153, 159, 160). Cuanto mayor sea la pendiente y la extensión de los intervalos en los que la curva tiene una pendiente elevada, más profibrilatoria es la situación y por lo tanto actuaciones en sentido contrario podrían ser antifibrilatorias al dificultar o evitar la inducción de la fibrilación o facilitar su interrupción.

En relación con la cardioversión eléctrica se ha postulado que la energía mínima necesaria para conseguir la desfibrilación disminuye cuando también lo hace la complejidad de los patrones de activación, que está determinada por diversos factores como la duración del potencial de acción, la pendiente de curva de restitución, la mínima duración del potencial de acción, la anisotropía y la excitabilidad del tejido o el estiramiento del mismo. Un aumento en la anisotropía, en la excitabilidad y en la pendiente de la curva de restitución y una disminución en la mínima duración del potencial de

acción conducen a patrones de activación más complejos y a un aumento de la energía necesaria para la cardioversión eléctrica. También se ha postulado que los fármacos que aumentan la longitud de onda o la duración mínima del potencial de acción conducen a menos activaciones reentrantes y a patrones de activación más coherentes y más fácilmente desfibrilables.

Por otra parte además de la utilización de choques eléctricos existen otras opciones para interrumpir la fibrilación ventricular o al menos para modificarla y facilitar su interrupción con otros procedimientos, opciones que están siendo objeto de investigación, entre ellas la captura miocárdica mediante sobreestimulación (236-239), cuyo estudio se inició en la fibrilación auricular (240, 241), o las variaciones térmicas controladas (223, 242) o la ablación con radiofrecuencia, esta última tanto para modificar los iniciadores como para alterar el sustrato que sustenta la fibrilación ventricular (230, 231, 235).

4.3 Líneas de investigación

Tal como se desprende de lo comentado con anterioridad las líneas de investigación abiertas en relación con la muerte cardiaca súbita son muy diversas y abarcan desde la identificación de nuevos marcadores de riesgo hasta el desarrollo de nuevos fármacos y dispositivos capaces de interrumpir las arritmias responsables de episodios de muerte súbita.

Limitando el análisis a las desarrolladas en el Hospital Clínico Universitario de Valencia y en la Facultad de Medicina de Valencia y sin considerar las encaminadas a detectar y tratar de manera eficaz a los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas, vamos a restringir la exposición comentando solamente las líneas experimentales encaminadas a ampliar la información disponible sobre los mecanismos electrofisiológicos implicados en el inicio, perpetuación y cese de la fibrilación ventricular.

Tal como se ha comentado anteriormente el tratamiento actual de los episodios de fibrilación ventricular se basa en la cardioversión mediante choque eléctrico y los desfibriladores automáticos implantables han mostrado su utilidad para la prevención de la muerte arrítmica (5, 204, 243-245). Existen otras aproximaciones, con resultados clínicos todavía incipientes (230, 246, 247) o sin una traducción clínica (248), cuyo desarrollo requiere un mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas y de los mecanismos que sustentan la arritmia (147, 219, 248).

En relación con estos temas, que forman parte de una de nuestras líneas de investigación (196, 197, 222, 223, 235, 249), hemos planteado la realización de una serie de estudios experimentales dirigidos al desarrollo de técnicas de análisis de la fibrilación ventricular y al estudio de los efectos de actuaciones encaminadas a modificar la arritmia. La información derivada de estos trabajos puede ser útil para conocer mejor los mecanismos que sustentan la arritmia y plantear nuevos procedimientos terapéuticos. Entre los temas que se han abordado se encuentran los siguientes:

a) Análisis del papel jugado por diversas zonas del miocardio en la inducción y el mantenimiento de la fibrilación ventricular.

b) Estudio de la utilidad de diversos procedimientos de análisis para identificar la arritmia, reconocer las variaciones de los patrones de activación y conocer mejor las características del sustrato (zonas lesionadas, zonas isquémicas).

c) Estudio de las modificaciones de la arritmia inducidas por fármacos, estimulación eléctrica, ejercicio físico, variaciones térmicas o procedimientos de ablación con radiofrecuencia.

A continuación se resumen algunos de los aspectos más importantes relacionados con cuatro apartados concretos de estas líneas de investigación.

4.3.1 Modificación de la fibrilación ventricular mediante sobreestimulación eléctrica

Aunque todavía existe controversia sobre los mecanismos básicos responsables de la fibrilación ventricular, a lo largo de las últimas décadas se ha ido incrementando la

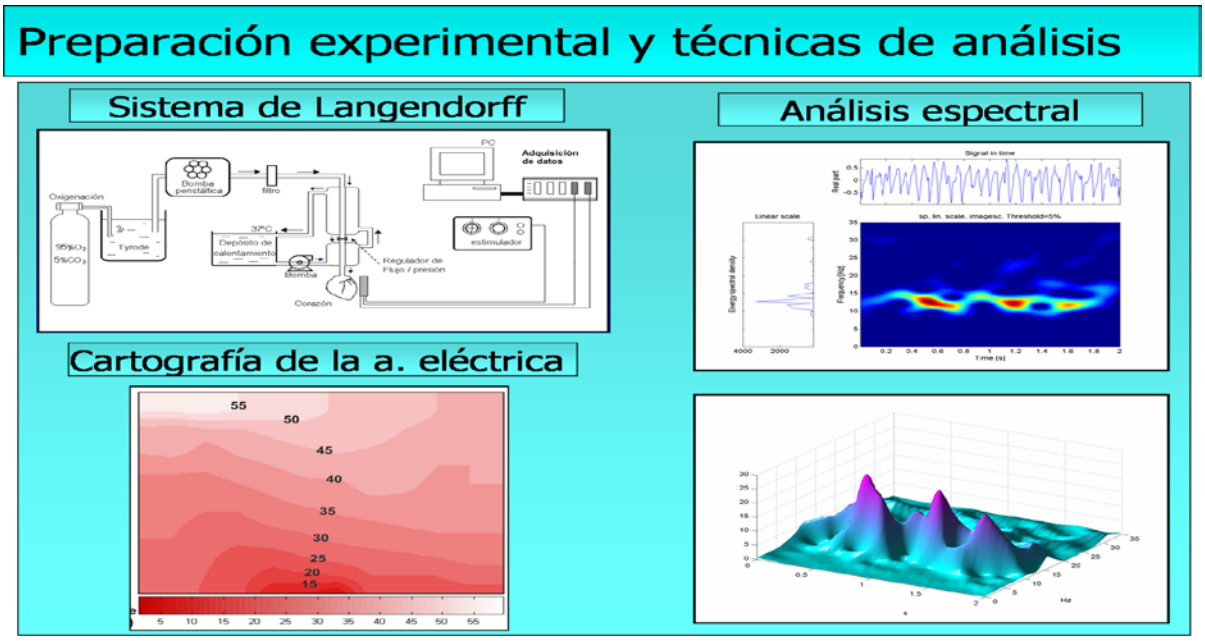

Figura 9. Preparación de Langendorff y técnicas de análisis de la activación miocárdica durante la fibrilación ventricular en el corazón aislado (cartografía y análisis espectral de las señales de FV)

información disponible (147, 153, 173, 196, 197, 223-225, 248, 250). Paralelamente al estudio de los mecanismos responsables de la arritmia se han ido desarrollando trabajos que permiten conocer mejor cómo interfiere la estimulación eléctrica en el proceso de activación durante la fibrilación ventricular. Los mecanismos exactos de la desfibrilación mediante choques eléctricos todavía se conocen de manera incompleta, sin embargo éste procedimiento es el único disponible en la clínica para interrumpir la arritmia (205, 206) y es objeto de estudio desde diversos puntos de vista, entre ellos los que se dirigen a determinar el tipo de descargas eléctricas más eficaces o a estudiar los factores que condicionan en mayor medida los efectos de las descargas (prolongación de la refractariedad versus despolarización del tejido miocárdico, masa miocárdica desfibrilada versus masa miocárdica todavía bajo el proceso de la fibrilación) (175, 227, 228, 251-259).

Paralelamente al estudio de los mecanismos de la desfibrilación mediante choques eléctricos se están desarrollando otras aproximaciones al control de la arritmia basadas, en este caso, en la estimulación eléctrica programada durante la misma. Mediante estos procedimientos se intenta conseguir la captura de una parte del miocardio lo más extensa posible con el objeto de interrumpir la arritmia o de facilitar su control mediante procedimientos adicionales como la cardioversión mediante choques eléctricos (236-238).

En estudios en los que se han analizado los efectos de la estimulación eléctrica sobre los procesos fibrilatorios tanto auriculares como ventriculares se ha observado que es posible obtener un control regional de los procesos fibrilatorios, aunque la capacidad de modificar los patrones de activación se circunscribe a áreas de extensión limitada cercanas al lugar de estimulación. En modelos experimentales se ha demostrado que mediante la captura regional se reduce el umbral de desfibrilación durante la fibrilación ventricular (237-239) y también se ha sugerido que es posible interrumpir la arritmia mediante la estimulación simultánea desde varias zonas (237). Asimismo se ha postulado que incrementando el área de captura se puede aumentar la probabilidad de detener la arritmia mediante estimulación (236). Sin embargo la extensión del área capturada y por lo tanto la eficacia terapéutica del control regional de la arritmia queda limitada por diversos factores entre los que se encuentran la inducción de microrrentradas locales y la interferencia de los frentes de activación procedentes de las áreas adyacentes (240, 241).

Así pues, la captura miocárdica mediante estimulación eléctrica programada modifica los patrones de activación durante la fibrilación ventricular pero se desconoce si mediante este procedimiento se

puede llegar a interrumpir la arritmia de manera reproducible. No obstante, tal como se ha comentado anteriormente, existen estudios (236) en los que se ha propuesto que, por efecto directo de la propia estimulación programada o mediante la facilitación de procedimientos adicionales como los basados en la aplicación de choques eléctricos (cardioversión eléctrica), se puede facilitar la interrupción de la arritmia.

Al intentar capturar el miocardio ventricular durante los procesos fibrilatorios, la interferencia de los frentes de activación existentes y la refractariedad que generan dichos frentes impiden o limitan el control regional de la arritmia ya que dificultan la captura miocárdica. En relación con este hecho, que es uno de los principales factores que disminuye la eficacia de la estimulación programada para controlar la fibrilación ventricular, si se redujera la llegada de frentes de activación a la zona de aplicación de los impulsos eléctricos durante la estimulación programada probablemente se facilitaría la captura miocárdica durante la arritmia, aumentaría el área implicada y con ello las posibilidades de modificar e interrumpir la arritmia.

Para intentar demostrar esta hipótesis se está utilizando un modelo experimental de fibrilación ventricular, con corazones aislados y perfundidos de conejo según la técnica de Langendorff, que permite la utilización de procedimientos cartográficos de alta resolución para analizar las modificaciones de la fibrilación ventricular durante la estimulación eléctrica programada, tanto en condiciones basales como al limitar la llegada de frentes de activación a una zona seleccionada mediante la realización de lesiones lineales con radiofrecuencia.

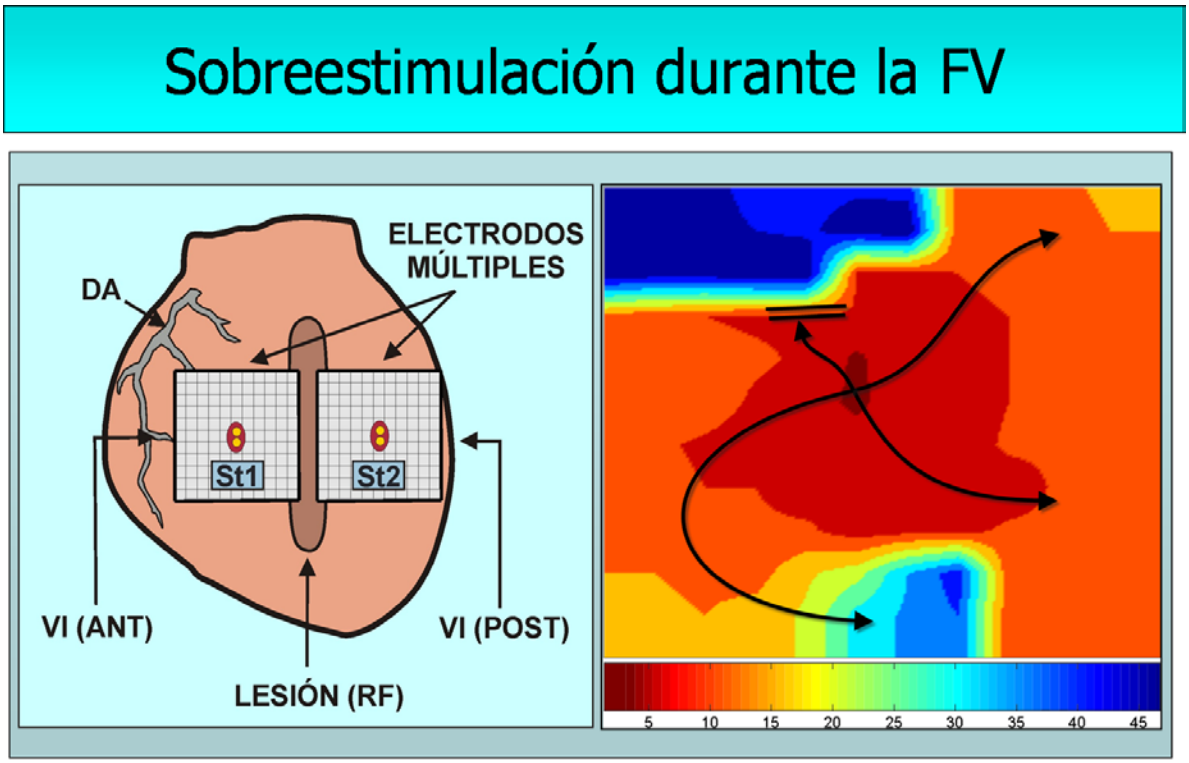

Figura 10. Esquema de los electrodos múltiples utilizados para analizar la captura miocárdica durante la fibrilación ventricular a ambos lados de una lesión efectuada con radiofrecuencia y mapa de activación correspondiente una de las capturas.

4.3.2 Modificaciones farmacológicas de los efectos electrofisiológicos del estiramiento miocárdico

Uno de los factores que modulan el desencadenamiento de la fibrilación ventricular más estudiados es el sistema nervioso autónomo cuyas variaciones de actividad determinan las propiedades electrofisiológicas de las células cardiacas y la probabilidad de que aparezca un determinado trastorno

del ritmo. Otro de los factores arritmogénicos es el estiramiento miocárdico (260-263) cuyo papel en el inicio y mantenimiento de las arritmias está menos definido. Este factor está presente en diferentes situaciones clínicas en las que existen cambios agudos en la carga ventricular, tal como sucede durante la maniobra de Valsalva, el tromboembolismo pulmonar, la ruptura del músculo papilar o del tabique interventricular, el propio inicio de las taquiarritmias o el comienzo y la supresión de la circulación extracorpórea durante la cirugía cardiaca (261). También está presente en el prolapso de la válvula mitral, en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva o durante las anormalidades regionales de la movilidad de las paredes ventriculares producidas por la isquemia miocárdica, especialmente en la zona limítrofe entre el miocardio normal y el isquémico o entre la cicatriz y el miocardio normal. En estos contextos es probable que juegue un papel relevante y tanto sus efectos como factor desencadenante y modulador, como los posibles beneficios de tratamientos dirigidos a disminuir sus acciones están por determinar.

El estiramiento modula la actividad eléctrica y mecánica de los miocitos. La modulación de la actividad eléctrica, también conocida como "feedback" mecano-eléctrico (262), incluye la despolarización del potencial de reposo (260, 264), alteraciones en la morfología y duración del potencial de acción (263-268), cambios en la refractariedad (264, 266, 268-271) y la inducción de post-potenciales (272). Estos cambios electrofisiológicos han sido relacionados con la inducción de diferentes tipos de arritmias cardiacas (261, 262, 268-270, 273, 274).

Los efectos mecánicos del estiramiento consisten en un incremento de la fuerza de contracción tanto inmediato como tardío (275, 276), en el que están implicados cambios en la sensibilidad al Ca2+ de los miofilamentos, en las concentraciones de Ca2+ intracelular, y en la magnitud de las variaciones transitorias de Ca2+ (265, 277-279). Estos cambios han sido relacionados con varios mecanismos que incluyen las acciones de: a) la angiotensina II endógena (277, 280), b) el intercambiador Na+/H+ (265, 277, 280, 281), c) el intercambiador Na+/Ca2+ (265,279-281), y d) vías de señalización con intervención del AMP cíclico (265).

La entrada de Na+ a través de los canales activados por el estiramiento [que presentan permeabilidad no selectiva a varios cationes (282)], o por activación de los receptores de la angiotensina II y de la endotelina 1 [que estimulan el intercambiador Na+/H+ (277, 280)], o a través del aumento de la actividad del intercambiador Na+/H+ [por acción mecánica (281)], activa el modo inverso del intercambiador Na+/Ca2+, aumentando así la entrada de Ca2+ y sus variaciones transitorias (265, 279-281).

Los efectos electrofisiológicos y mecánicos del estiramiento no son independientes de tal modo que las variaciones en las concentraciones de Ca2+ intracelular pueden influir sobre la actividad eléctrica a través de la modulación de las corrientes dependientes del Ca2+ (265). Se ha descrito una inactivación de la función de los canales activados por el estiramiento que depende del Ca2+ (282), por otra parte la activación de la corriente de potasio rectificadora tardía y la del intercambiador Na+/Ca2+ también está regulada por la concentración intracelular de Ca2+ (265).

Así pues, además de los efectos de sustancias que bloquean los canales activados por el estiramiento, otras sustancias pueden modular los efectos electrofisiológicos del estiramiento a través de diferentes mecanismos que afectan la utilización del Ca2+ por los miocitos. Aunque los efectos mecánicos del estiramiento y sus modificaciones mediante fármacos han sido objeto de diversos estudios, existe poca información sobre las modificaciones de los efectos electrofisiológicos, especialmente sus variaciones temporales durante el estiramiento agudo, debido a las dificultades que existen para objetivar los cambios en escalas de tiempo reducidas (minutos).

Para analizar las modificaciones farmacológicas de los efectos electro-fisiológicos del estiramiento miocárdico hemos desarrollado un modelo experimental basado en el análisis de la aceleración de la frecuencia de activación durante la fibrilación ventricular producida por el estiramiento (197, 283). En el modelo experimental se utilizan corazones aislados y perfundidos de conejo según la técnica de Langendorff en el que el análisis de la frecuencia dominante de la fibrilación ventricular y de los mapas de activación durante la arritmia permite determinar los cambios temporales de las propiedades electrofisiológicas del miocardio producidas por el estiramiento agudo, aplicado en la pared libre del ventrículo izquierdo.

En este modelo se están analizando los efectos de diversas sustancias: a) el bloqueante del intercambiador Na+/Ca2+ KB-R7943, b) el betabloqueante propanolol, c) el bloqueante de los

receptores de la endotelina BQ-123, d) el bloqueante de los receptores de la angiotensina AT1 losartán, e) el inhibidor del intercambiador Na+/H+ HOE642.

Con respecto a los efectos de estos fármacos, la inactivación de los intercambiadores Na+/Ca2+ y Na+/H+ da lugar a una disminución de la respuesta inotrópica lenta ante el estiramiento y de la magnitud de las variaciones transitorias de Ca2+ (277, 279, 280), aunque existe escasa información en relación con sus efectos sobre las modificaciones

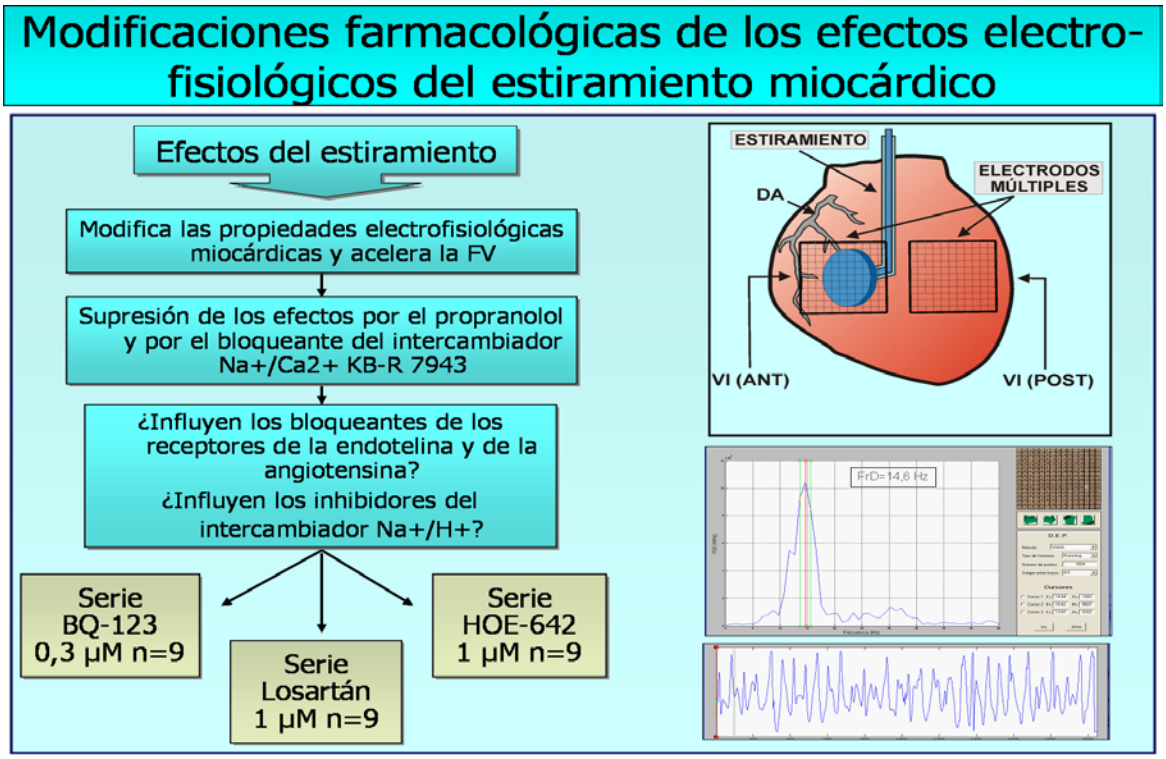

Figura 11. Dispositivo utilizado para efectuar el estiramiento local de la pared ventricular con el objeto de analizar las modificaciones farmacológicas de los efectos electrofisiológicos del estiramiento.

electrofisiológicas inducidas por el estiramiento, al igual que sucede con las sustancias que bloquean los receptores de la angiotensina y de la endotelina, que han sido implicadas en mecanismos autocrino/paracrinos activados por el estiramiento miocárdico (277, 284). En relación con el propranolol, se ha observado que los cambios en la excitabilidad ventricular y en la duración del potencial de acción inducidos por la sobrecarga mecánica son abolidos por el bloqueo beta-adrenérgico o por la deplección de catecolaminas, y se ha postulado que los efectos electrofisiológicos del estiramiento son producidos por la activación de receptores beta-adrenérgicos (285).

4.3.3 Efectos de las lesiones producidas con radiofrecuencia sobre la fibrilación ventricular

La inducción de lesiones con radiofrecuencia modifica el sustrato y por lo tanto las características de la activación miocárdica y de las señales registradas (286-292). Aunque existen numerosos trabajos sobre los efectos de la ablación en la fibrilación auricular son escasos los dirigidos a conocer los efectos de lesiones amplias sobre la inducibilidad y la perpetuación de la fibrilación ventricular. Por otra parte existe poca información relacionada con los efectos de la ablación con radiofrecuencia sobre las características de las señales. De igual modo que las lesiones miocárdicas efectuadas con radiofrecuencia modifican las características morfológicas de los electrogramas tanto auriculares como ventriculares también deben modificar las características espectrales de las señales obtenidas durante

la fibrilación ventricular y por lo tanto este tipo de análisis puede ayudar a interpretar los registros obtenidos durante los procedimientos de ablación con radiofrecuencia.

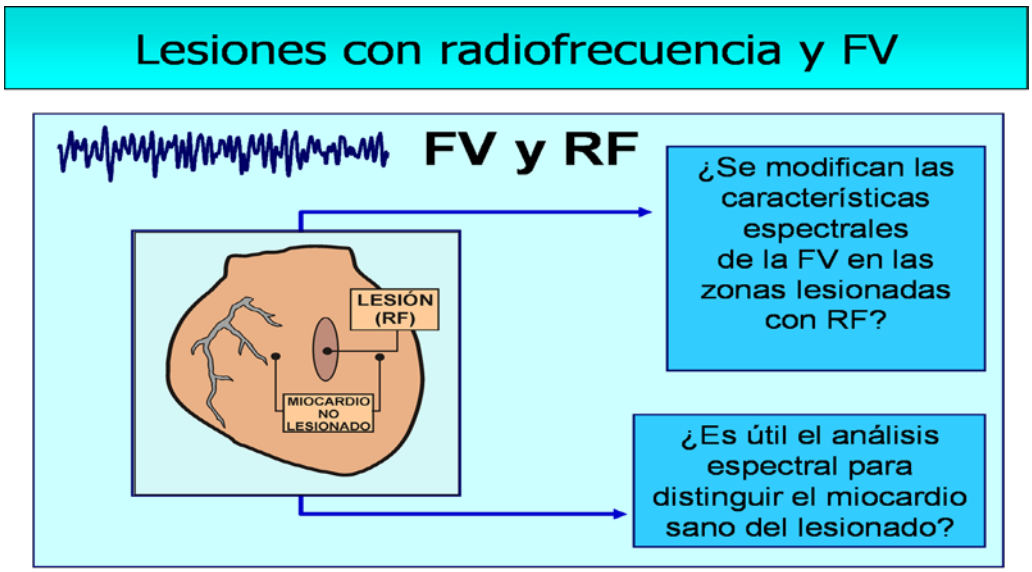

Figura 12. Cuestiones planteadas en relación con el análisis de las características de las señales en las zonas lesionadas con radiofrecuencia.

El análisis de las características de los electrogramas proporciona información útil para la identificación de zonas de interés relacionadas con los mecanismos que mantienen diferentes tipos de arritmias. Esta información a su vez puede permitir intervenciones selectivas sobre estas zonas que son críticas para la perpetuación de arritmias, mediante la aplicación de procedimientos de ablación con radiofrecuencia (RF) (293, 294). Así, la localización de las zonas cicatriciales tras el infarto de miocardio se ha visto que es útil para identificar zonas seleccionadas en el tratamiento de taquicardias ventriculares (295-298).

Por otra parte en pacientes con fibrilación ventricular idiopática, síndrome del QT largo o síndrome de Brugada la aplicación selectiva de radiofrecuencia ha sido útil para reducir los episodios de fibrilación ventricular (230, 246, 247). En ellos los procedimientos de

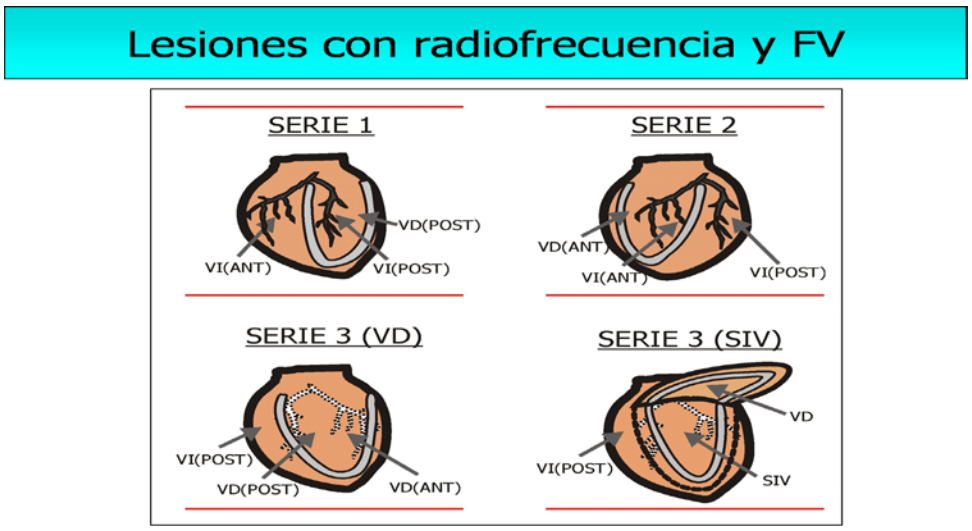

Figura 13. Aislamiento selectivo de zonas del miocardio ventricular mediante lesiones efectuadas con radiofrecuencia.

ablación con radiofrecuencia han ido dirigidos a actuar sobre los factores que inician la fibrilación ventricular, sin efectuar modificaciones en el sustrato que hace posible la perpetuación de la arritmia. Existe muy poca información sobre los efectos de la ablación con radiofrecuencia dirigida a alterar el sustrato mediante la modificación o la interrupción de la conducción entre zonas del miocardio ventricular.

Las lesiones efectuadas con radiofrecuencia permiten aislar zonas seleccionadas del miocardio de la activación durante la fibrilación ventricular. Estas lesiones además modifican las características espectrales de la fibrilación ventricular en las zonas dañadas por la radiofrecuencia y por lo tanto la información obtenida con este tipo de análisis puede ser útil para identificar las zonas lesionadas.

Con los objetivos de estudiar las modificaciones de: a) la activación miocárdica, b) la inducibilidad de la fibrilación ventricular y c) las características de los registros, producidas por lesiones efectuadas con radiofrecuencia, se están utilizando preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejo en las que se aplican técnicas cartográficas y espectrales para analizar la fibrilación ventricular antes y después de originar lesiones con radiofrecuencia.

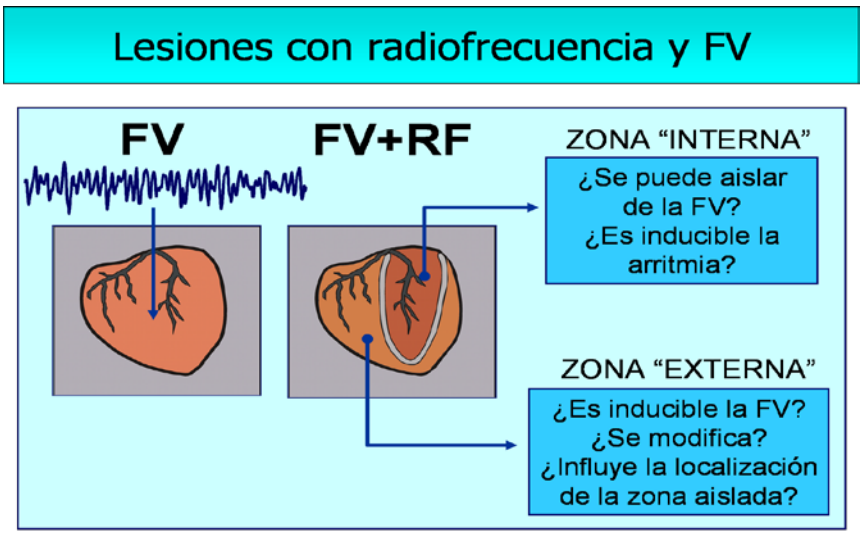

Figura 14. Cuestiones planteadas en relación con el aislamiento selectivo de zonas del miocardio ventricular.

Las principales conclusiones de los trabajos recientes (235, 299) son que en el modelo experimental utilizado la ablación con radiofrecuencia permite modificar o interrumpir la activación de zonas extensas del miocardio ventricular y excluirlas del proceso de activación durante la fibrilación ventricular. Mediante este procedimiento se ha observado que las zonas estudiadas no son imprescindibles para el mantenimiento de la fibrilación ventricular y que en la mayoría de los casos el aislamiento total o parcial de las mismas impide la inducción de la arritmia en estas zonas pero no en el miocardio restante. Por otra parte los parámetros obtenidos mediante el análisis espectral de los electrogramas de la fibrilación ventricular muestran modificaciones significativas en las zonas lesionadas con radiofrecuencia y pueden ser utilizados para diferenciar el miocardio lesionado del no lesionado.

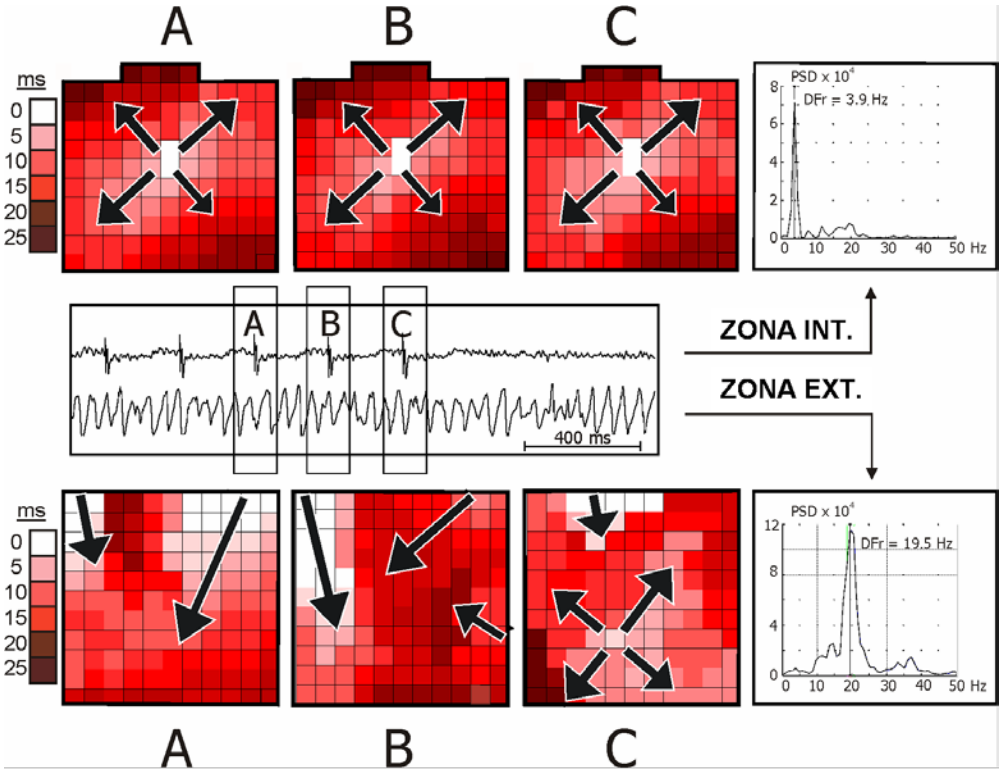

Figura 15. Mapas de activación y electyrogramas registrados en una zona miocárdica aislada con radiofrecuencia (parte superior) y en la zona externa a la misma (parte inferior)

4.3.4 Modificaciones de la fibrilación ventricular producidas con variaciones térmicas localizadas

La modificación de las propiedades electrofisiológicas miocárdicas altera los patrones de activación durante la fibrilación ventricular (152, 196, 300-305). Las variaciones de temperatura modifican las propiedades electrofisiológicas de las células miocárdicas (306-315) y en trabajos previos (223) se ha comprobado que durante el enfriamiento rápido del miocardio existe una correlación significativa entre la frecuencia de activación durante la fibrilación ventricular y la temperatura. También se ha visto que se produce una modificación de los patrones de activación y la interrupción de la arritmia. La hipotermia aumenta la duración del potencial de acción de las células miocárdicas, prolonga el periodo refractario efectivo ventricular (306-309, 312-315), disminuye la velocidad de la fase 0 del potencial de acción, la amplitud del potencial durante la despolarización y la velocidad de conducción (310-312, 314), así como diversas corrientes de potasio (308, 309, 311). La hipotermia tiene efectos arritmogénicos asociados al enlentecimiento de la conducción y a la heterogeneidad de los cambios producidos en las propiedades electrofisiológicas (313, 316) aunque también puede dar lugar al cese de determinadas arritmias (315, 317-319). Así hemos descrito los efectos de la reducción aguda de la temperatura miocárdica sobre la fibrilación ventricular (223) y hemos observado que a temperaturas inferiores a 20ºC se detiene esta arritmia tras producirse una importante depresión de la conducción miocárdica.

Siguiendo esta línea de estudio se están analizando los efectos de las variaciones localizadas de la temperatura miocárdica en la pared ventricular izquierda sobre los patrones de activación durante la fibrilación ventricular, tanto en la zona modificada como en otra zona no sometida a las variaciones de temperatura, y se está estudiando si estos cambios son capaces de impedir el mantenimiento de la arritmia. Las variaciones de temperatura han incluido tanto su descenso como su ascenso, se han

aplicado localmente y el procedimiento utilizado ha permitido efectuar los cambios de manera gradual y escalonada.

Localmente, las variaciones de temperatura y la frecuencia de activación durante la fibrilación también han mostrado una correlación estrecha que se ha ajustado a un modelo lineal en el que se establece la relación directa entre temperatura y frecuencia de activación durante la fibrilación ventricular. La hipotermia aumenta la refractariedad miocárdica (308, 312, 314, 223, 320) y este parámetro se relaciona de forma inversa con la frecuencia de activación durante la fibrilación (196). Por otra parte la disminución de la velocidad de conducción al reducir la temperatura (223, 310-312, 314) puede contribuir también al enlentecimiento de la arritmia, especialmente si va asociada a una depresión del proceso de conducción y a la extinción de frentes de onda, fenómenos que se han observado durante la interrupción de la arritmia provocada mediante la reducción aguda y global de la temperatura miocárdica ventricular.

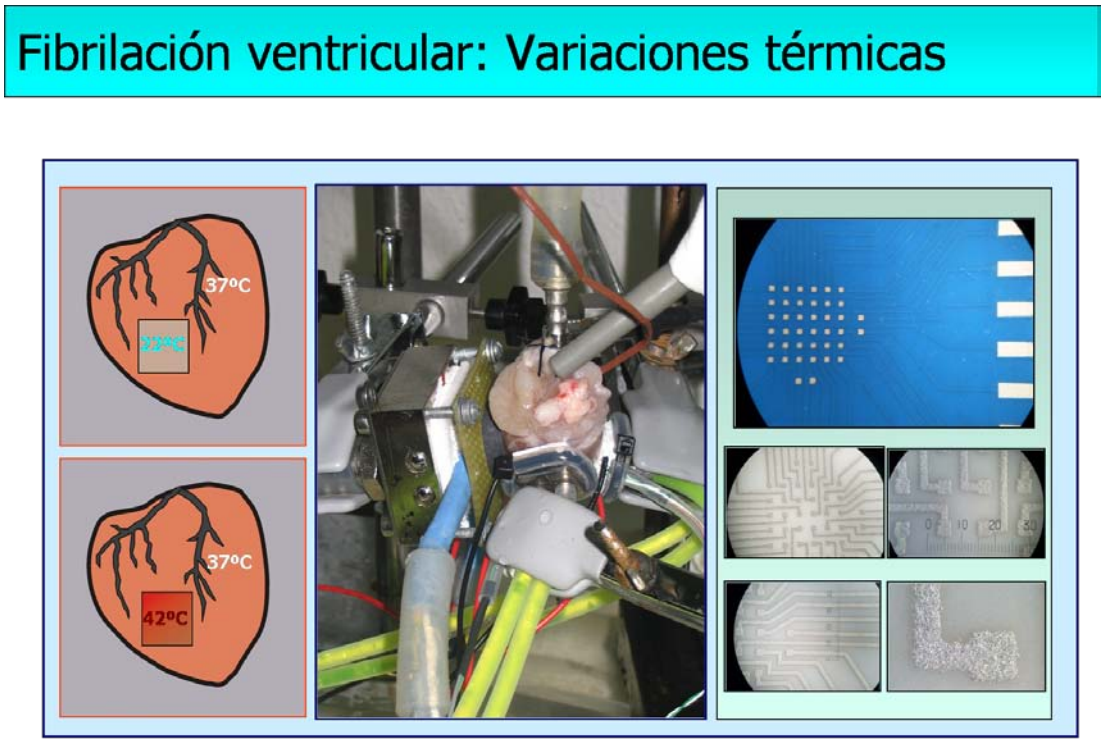

Figura 16. Preparación utilizada para analizar los efectos electrofisiológicos de las variaciones térmicas localizadas.

Hemos observado que las variaciones locales de temperatura han dado lugar a una modificación de las características de la activación durante la fibrilación en la zona de la pared ventricular abarcada por el electrodo provisto del dispositivo para controlar la temperatura (células de Peltier) (242). La aceleración local de la fibrilación producida por la hipertermia no ha provocado cambios significativos en la zona de control y por otra parte el efecto enlentecedor de la hipotermia se ha circunscrito a la zona afectada por las variaciones locales de temperatura sin cambios significativos en la zona no modificada. Un aspecto a destacar es que los cambios locales conseguidos mediante la hipotermia no han dado lugar a la detención de la arritmia. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el trabajo previo anteriormente citado en el que la reducción global de la temperatura miocárdica provoca el cese de la fibrilación ventricular (223) y de ellos se desprende que sería necesario abarcar una superficie más amplia de las paredes ventriculares para provocar la interrupción de la fibrilación mediante este procedimiento. Desconocemos la cantidad de miocardio que ha de ser modificada mediante la hipotermia para alcanzar la interrupción de la arritmia, tema que es objeto de investigación en la actualidad.

Bibliografía

1 Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: Clinical and research implications. Progr Cardiovasc Dis 2008; 51: 213-228.

2 State-specific mortality from sudden cardiac death-United States, 1999. Center for Disease Control, MMWR, February 15, 2002.
http: //www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5106a.htm,2139.

3 Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and whithout left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1.161-1.168.

4 Saxon LA. Sudden cardiac death: Epidemiology and temporal trends. Rev Cardiovasc Med 2005;6: S12-20

5 Villacastín J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García-Espinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 768-782.

6 Huikiri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345: 1.473-1.482.

7 Sinha SK, Mehta D, Gomes JA. Prevention of sudden cardiac death: The role of the implantable cardioverter-defibrillator. Mt Sinai J Med 2005; 72: 1-9.

8 Weiss JN. Beyond the implantable cardioverter defibrillator. Are we making progress? Heart Rhythm 2008; 5 (Suppl 6): S45-S47.

9 Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. J Clin Invest 2005; 115: 2.305-2.315.

10 Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 709-723.

11 Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2.334-2.351.

12 Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 2007; 116: 561-571.

13 Puddu PE, Lanti M, Reale A. La morte improvvisa: cosa c'è di nuovo dopo Lancisi? cardiología 1986; 31: 5-21.

14 Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. World Health Organ Tech Rep Series 1959; 58(168): 1-28.

15 Pisa Z. Sudden death: a worldwide problem. In: Kulbertus HE, Wellens HJJ. Sudden death, The Hague: Martinus-Nijhoff Publishers, 1980: 3-10.

16 Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation 1979; 59: 607-609.

17 Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1.374-1.450.

18 Surawicz B, Pellegrino ED. Sudden cardiac death. Grune & Stratton, New York, 1964.

19 Goldstein S. Muerte súbita y coronariopatía. Ed. Marín, S.A., Barcelona, 1977.

20 Sonnenblick EH, Lesch M. Sudden cardiac death. Grune & Stratton, New York 1981.

21 Morganroth J, Horowitz LN. Sudden cardiac death. Grune & Stratton, Inc, Orlando 1985.

22 Jokl E. Sudden death of athletes. Charles C Thomas Publisher, Springfield, Il, USA, 1985.

23 Bharati S, Lev M. The cardiac conduction system in unexplained sudden death. Futura Publishing Co, Inc. Mount Kisko, NY, 1990.

24 Josephson ME. Muerte cardiaca súbita. Ed. JIMS, Buenos Aires, 1993.

25 Goldstein S, Bayés de Luna A, Guindo Soldevila J. Sudden cardiac death. Futura Publishing Co, Armonk, N.Y., 1994.

26 Mark Estes NA, Salem DN, Wang PJ. Sudden cardiac death in the athlete. Futura Publishing, Inc, Armonk, NY, 1998.

27 Dunbar SB, Ellenbogen KA, Epstein AE. Muerte cardiaca súbita. Pasado, preente y futuro. Ed. Medical trends, SL, Barcelona 1998.
28 Priori SG, Zipes DP. Muerte súbita cardiaca. Manual para la práctica clínica. J & C Ediciones Médicas, Barcelona, 2007.
29 Nunn JF. La medicina del antiguo Egipto. Fondo de cultura económica, México 2002.
30 Halioua B. La médecine au temps des pharaons. Ed. Liana Levi. París, 2008.
31 Ziskind B. The cardiovascular examination in the light of the medical papyrus of old Egypt. Hist Sci Med 2006; 40: 61-68.
32 Saba MM. Ventura HO, Saleh M, Mehra MR. Ancient egyptian medicine and the concept of heart failure. J Cardiac Failure 2006; 12: 416-421.
33 López Piñero JM. La medicina en la historia. Ed. La esfera de los libros, Madrid, 2002.
34 López Piñero JM. Antología de clásicos médicos. Ed. Tricastela, Madrid 1998.
35 Tratados hipocráticos. VIII. Ed. Gredos, Madrid, 2003.
36 Khan IA, Daya SK, Gowda RM. Evolution of the theory of circulation. Int J Cardiol 2005; 98: 519-521.
37 Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M, Ardalan MR. The Aristotelian account of "heart and veins". Int J Cardiol 2008; 125: 304-310.
38 Azizi MH, Nayernouri T, Azizi F. A brief history of the discovery of the circulation of blood in the human body. Arch Iranian Med 2008; 11: 345-350.
39 Daly WJ. An earlier De Motu Cordis. Trans Am Clin Climatol Assoc 2004, 115: 31-41.
40 Mudawi TO, Albouaini K, Kaye GC. Sudden cardiac death: History, aetiology and management. Br J Hosp Med 2009; 70: 89-94.
41 Michaels L. Pain of cardiovascular origin in the writings of Giovanni Maria Lancisi. CMA Journal 1972; 106: 371-373.
42 Adgey AAJ. Resuscitation in the past, the present and the future. The Ulster Medical Journal 2002; 71: 1-9.
43 Mirchandani S, Phoon CKL. Sudden cardiac death: a 2400-year-old diagnosis? Int J Cardiol 2003; 90: 41-48.
44 Messini M. "Cordis Angor" nel De Subitaneis Mortibus di G. M. Lancisi. Cl Terap 1972; 60: 457-476.
45 Galien. Méthode de traitement. Paris, Ed Gallimard 2009.
46 McDougall JI, Michaels L. Cardiovascular causes of sudden death in "De Subitaneis Mortibus" by Giovanni Maria Lancisi. Bull Hist Med 1972; 46: 486-494.
47 Sée G, Bochefontaine J, Roussy F. Arrêt rapide de contractions rythmiques des ventricules cardiaques sous l'influence de l'occlusion des artères coronaires. CR Séances Acad Sciences (Paris) 1881; 92: 86-89.
48 Cohnheim J, von Schulthess-Rechberg A: Ueber die folgen der Kranzarterienverschliessung für das Herz. Virchow's Arch 1881; 85: 503-537.
49 Hoffa M, Ludwig C. Einige neue versuche über herz-bewegung. Zeitschrift für Rationelle Medizin 1850; 9: 107-144.
50 Mac William JA. Fibrillar contraction of the heart. J Physiol 1887; 8: 296-310.
51 Mac William JA. Some applications of physiology to medicine. II. Ventricular fibrillation and sudden death. Brit Med J 1923; ii: 215-219.
52 McWilliam JA. Cardiac failure and sudden death. Br Med J 1889; 5: 6-8.
53 Hoffman A. Fibrillation of the ventricles at the end of an attack of paroxysmal tachycardia in man. Heart 1912; 3: 213.
54 Hamilton RL, Robertson H. Electrocardiographic studies of the dying heart in angina pectoris. Can Med Assoc J 1933; 29: 122.
55 Smith FJ. Ventricular fibrillation as a cause of sudden death in coronary artery thrombosis. Repor of a case. Am Heart J 1939; 17: 735.
56 Miller H. Ventricular fibrillation as the mechanism of sudden death in patients with coronary occlusion. N Engl J Med 1939; 221: 564.
57 Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary resuscitation: History, current practice, and future direction. Circulation 2006; 114: 2.839-2.849.

58 Berry D. The history of cardiopulmonary resuscitation. Circulation. European perspectives in Cardiology 2007; 6 febr: f20.
59 Prevost JL, Batelli F. La mort par les courants électriques. Rev Méd Suisse Romande 1899; 19: 545-574.
60 Gurvich NL, Yuniev SG. Restoration of a regular rhythm in the mammalian fibrillating heart. Am Rev Soviet Med 1946; 3: 236.
61 Beck CS, Mautz FR. The control of the heart beat by the surgeon: with special reference to ventricular fibrillation occurring during operation. Ann Surg 1937; 106: 525-537.
62 Reagan LB, Young KR, Nicholson JW. Ventricular defibrillation in a patient with probable acute coronary occlusion. Surgery 1956; 39: 482-486.
63 Beck CS, Weckesser EC, Barry FM. Fatal heart attack and succesful defibrillation: new concepts in coronary artery disease. JAMA 1956: 161: 434-436.
64 Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. N Engl J Med 1956; 254: 727-732.
65 Lown B, Neuman J, Amarasingham R, Berkovits BV. Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest. Am J Cardiol 1962; 10: 223-233.
66 Diack AW, Welborn WS, Rullman RG, Walter CW, Wayne MA. An automatic cardiac resuscitator for emergency treatment of cardiac arrest. Med Instrum. 1979; 13: 78-83.
67 Mirowski M, Mower MM, Reid PR. Treatment of malignant ventricular arrhythmias in man with an implanted automatic defibrillator. Crit Care Med 1981; 9: 388-389.
68 Furman S. Early history of cardiac pacing and defibrillation. Indian Pacing Electrophysiol J 2002; 2: 2-3.
69 Berry D. Development of the artificial pacemaker. Eur Heart J 2009; 30: 2.957-2.959.
70 Callaghan JC, Bigelow WG. An electrical artificial pacemaker for standstill of the heart. Ann Surg 1951; 134: 8-17.
71 Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. N Engl J Med 1952; 247: 768-771.
72 De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, Van Ress JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1.500-1.505.
73 Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death. Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1.268-1.275.
74 Byrne R, Constant O, Smith Y, Callagy G, Nash P, Daly K, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. Eur Heart J 2008; 29: 1.418-1.423.
75 Vaillancourt C, Stiell IG. Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. Can J Cardiol 2004; 20: 1.081-1.090.
76 Bowker TJ, Wood DA, Davies MN, Sheppard MN, Cary NRB, Burton JDK, et al. Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. Q J Med 2003; 96: 269-279.
77 Cosín Aguilar J, Andrés Conejos F, Solaz Minguez J, Hernándiz Martinez A. Muerte súbita en la ciudad de Valencia. Ed. Alfons el Magnànim, Valencia, 1992.
78 Andrés Conejos F. Muerte súbita extrahospitalarias [tesis doctoral]. Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, 1991.
79 Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Domenech J, Echánove Errazti I, Sanjuán Máñez R, Gonzalez Hernández E. El síndrome coronario agudo en la Comunidad Valenciana. El estudio PRIMVAC. Ed. Instituto Valenciano pro-Corazón, Valencia 2007.
80 Pérez G, Marrugat J, Sunyer J, Sala J. Mortalidad cardiaca súbita en las comarcas de Girona. Med Clin (Barc) 1992; 99: 489-492.
81 Marrugat J, Elosua R, Gil M. Muerte súbita (I). Epidemiología de la muerte súbita cardiaca en España. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 717-725.
82 Vaartjes I, Hendrix A, Hertogh EM, Grobbee DE, Doevendans PA, Mostard A, Bots ML. Sudden death in persons younger than 40 years of age: incidence and causes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16: 592-596.

83 Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. N Engl J Med 2009; 361: 795-805.
84 Dettmeyer RB, Kandolf R. Cardiomyopathies-misdiagnosed as sudden infant death syndrome (SIDS). Forensic Science International 2010; 194: e21-e24.
85 Tester DJ, Ackerman MJ. Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children. Annu Rev Med 2009; 60: 69-84.
86 Ni H, Coady S, Rosamond W, Folsom AR, Chambless L, Rusell SD, et al. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 2009; 157: 46-52.
87 Brugada R, Brugada J, Guallar E. Sudden cardiac death: translating basic science into clinical care. Nature Rev Cardiol (CNIC edition) 2009; 6: 29-34.
88 Kauferstein S, Kiehne N, Neumann T, Pitschner HF, Batzke H. Cardiac gene defects can cause sudden cardiac death in young people. Dtschs Arztebl Int 2009; 106: 41-47.
89 Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E (ed): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, p. 742-779.
90 Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151-159.
91 Cooper S, Cade J. Predicting survival, in-hospital cardiac arrests: resuscitation survival variables and training effectiveness. Resuscitation 1997; 35: 17-22.
92 Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, Copass MK, Olsufka M, Breskin M, et al. Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. JAMA 1999; 281: 1.182-1.188.
93 Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation 1980-2000. JAMA 2002; 288: 3.008-3.013.
94 Herlitz J, Andersson E, Bang A, Enqdahl J, Holmberg M, Lindqvist J, et al. Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Göteborg. Eur Heart J 2000; 21: 1.251-1.258.
95 Ringh M, Herlitz J, Hollenberg J, Rosenqvist M, Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. Scand J Trauma Resuscit Emerg Med 2009; 17: 18.
96 De la Grandmaison GL. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? Forensic Science International 2006; 156: 138-144.
97 De la Grandmaison GL, Durigon M. Sudden adult death: a medico-legal series of 77 cases between 1995 and 2000. Med Sci Law 2002; 42: 225-232.
98 Rodriguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Carracedo A. Molecular genetics of sudden cardiac death. Forensic Science International 2008; 182: 1-12.
99 Lemaitre RN, Siscovick DS, Ragunathan TE, Weinmann S, Arbogast P, Lin DY. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. Arch Intern Med 1999; 159: 686-690.
100 Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. Am J Epidemiol 1987; 126: 77-85.
101 Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297: H1.171-H1.193.
102 Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JEl. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. N Engl J Med 2000; 343: 1.355-1.361.
103 Mittleman MA, Siscovick DS. Physical exertion as a trigger of myocardial infarction and sudden cardiac death. Cardiology Clinics 1996; 14: 263-270.
104 Whan W, Manson JE, Hu FB. Physical exertion, exercise, and sudden cardiac death in women. JAMA 2006; 295: 1.399-1.403.
105 Corrado D, Migliore F, Bevilacqua M, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in athletes: can it be prevented by screening? Herz 2009; 34: 259-266.
106 Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2009; 119: 1.703-1.710.
107 Rowland T. Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering "Hypertrophic cardiomyopathy". Pediatrics 2009; 123: 1.217-1.222.

108 Lampert R. Emotion and sudden cardiac death. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7: 723-725.

109 Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med 1996; 334: 413-419.

110 Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, Pauzner H, Chetboun I, Arbel Y, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. Lancet 1991; 338: 660-661.

111 Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. Circulation 2002; 106: 1.800-1.805.

112 Lampert R, Shusterman V, Burg M, McPherson C, Batsford W, Goldberg A, et al. Anger-induced T-Wave alternans predicts future ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 774-778.

113 Link MS. Mechanically induced sudden death in chest wall impact (commotio cordis). Progr Biophys Mol Biol 2003; 82: 175-186.

114 Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB, Estes NA 3rd, Link MS. Clinical profile and spectrum of commotio cordis. J Am Med Assoc 2002; 287: 1.142-1.146.

115 Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, Mueller FO. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sport activities. N Engl J Med 1995; 333: 337-342.

116 Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and shor-term risk of sudden coronary death. Circulation 1992; 85: 111-118.

117 Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. Circulation 1995; 91: 1.749-1.756.

118 Sexton PT, Walsh J, Jamrozik K, Parsons R. Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men. Aust N Z J Med 1997; 27: 45-50.

119 Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: The Paris Prospective Study I. Circulation 1999; 99: 1.978-1.983.

120 Thorgeirsson G, Thorgeirsson GU, Sigvaldason H, Witteman J. Risk factors for out-of-hospital cardiac arrest: the Reykjavik study. Eur Heart J 2005; 26: 1.499-1.505.

121 Albert CM, Ruskin JN. Risk stratifiers for sudden cardiac death in the community: primary prevention of SCD. Cardiovasc Res 2001; 50: 186-196.

122 Jouven X, Lemaître RN, Rea T, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. Europ Heart J 2005; 26: 2.142-2.147.

123 Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. Hypertension 1988; 11: 1.145-1.150.

124 Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). J Hypertens 1996; 14: 1.159-1.166.

125 Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1.454-1.459.

126 National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994; 89: 1.333-1.445.

127 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willet WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. JAMA 1998; 279: 23-28.

128 Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. Can J Cardiol 1990; 6: 439-444.

129 Esobedo LG, Zack MM. Comparison of sudden and non-sudden coronary deaths in the United States. Circulation 1996; 93: 2.033-2.036.

130 Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. Circulation 1995; 91: 2.591-2.595.

131 Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. Circulation 1991; 83: 1.888-1.894.

132 Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. Circulation 1991; 84: 1.516-1.523.

133 Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. Circulation 1994; 90: 779-785.

134 Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation 1993; 88: 180-185.

135 Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Pasterkamp G. From vulnerable plaque to vulnerable patient: The search for biomarkers of plaque destabilization. Trends Cardiovasc Med 2007; 17: 162-171.

136 Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. JAMA 2008; 300: 2.022-2.029.

137 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.

138 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-883.

139 Gorgels AP, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest – the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. Eur Heart J 2003; 24: 1.204-1.209.

140 Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1.161-1.166.

141 Grigorian-Shamagian L, Otero Raviña F, Abu Assi E, Vidal Perez R, Teijeira Fernandez E, Varela Román A, et al. Why and when do patients with Herat failure and normal left ventricular ejection fraction die? Análisis of >600 deaths in a community long-term study. Am Heart J 2008; 156: 1.184-1.190.

142 Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. Circulation 1998; 97: 155-160.

143 Kaikkonen KS, Kortelainen MJ, Linna E, Huikuri HV. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. Circulation 2006; 114: 1.462-1.467.

144 Estes NAM. The challenge of predicting and preventing sudden cardiac death immediately after myocardial infarction. Circulation 2009; 120: 185-187.

145 Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias. Role of the autonomic nervous system. Cleveland Clin J Med 2008; 75 (Suppl 2): S94-S96.

146 Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. Am Heart J 1964; 67: 200-220.

147 Jalife J. Ventricular fibrillation: Mechanisms of initiation and maintenance. Annu Rev Physiol 2000; 62: 25-50.

148 Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ Res 1977; 41: 9-18.

149 Allessie MA, Schalij MJ, Kirchhof CJ, Boersma L, Huyberts M, Hollen J. Electrophysiology of spiral waves in two dimensions: the role of anisotropy. Ann N Y Acad Sci 1990; 591: 247-256.

150 Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. Circ Res 1993; 72: 631-650.

151 Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated and cardiac muscle. Nature 1992; 355: 349-351.

152 Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS. Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. Circulation 1999; 99: 2.819-2.826.

153 Weiss JN. Ventricular fibrillation. New insights into mechanisms. Ann NY Acad Sci 2004; 1015: 122-132.

154 Pak HN, Hong SJ, Hwang GS, Lee HS, Park SW, Ahn JC, et al. Spatial dispersion of action potential duration restitution kinetics is associated with induction of ventricular tachycardia/fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1.357-1.363.

155 Nash MP, Bradley CP, Sutton PM, Clayton EH, Kallis P, Hayward MP, et al. Whole heart action potential duration restitution properties in cardiac patients: a combined clinical and modelling study. Exp Physiol 2006; 91: 339-354.

156 Kelderman RH, Ten Tusscher KH, Nash MP, Hren R, Taggart P, Panfilov AV. Effect of heterogeneous APD restitution on VF organization in a model of the human ventricles. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 294: H764-H774.

157 Ten Tusscher KH, Hren R, Panfilov AV. Organization of ventricular fibrillation in the human heart. Circ Res 2007; 100: e87-e101.

158 Clayton RH, Taggart P. Regional differences in APD restitution can initiate wavebreak and re-entry in cardiac tissue: a computational study. Biomed Eng Online 2005; 4: 54.

159 Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, Chen PS, Garfinkel A, Qu Z. From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans. Circ Res 2006; 98: 1.244-1.253.

160 Pruvot EJ, Katra RP, Rosenbaum DS, Laurita KR. Role of calcium cycling versus restitution in the mechanism of repolarization alternans. Circ Res 2004; 94: 1.083-1.090.

161 Durrer D, Van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. Circulation 1970; 41: 899-912.

162 Attin M, Ideker RE, Pogwizd SM. Mechanistic insights into ventricular arrhythmias from mapping studies in humans. Heart Rhythm 2008; 5: S53-S58.

163 Taggart P, Sutton PM, Opthof T, Coronel R, Trimlett P, Pugsley W, et al. Transmural repolarisation in the left ventricle in humans during normoxia and ischemia. Cardiovasc Res 2001; 50: 454-462.

164 Conrath CE, Wilders R, Coronel R, De Bakker JMT, Taggart P, De Groot JR, et al. Intercellular coupling through gap junctions masks M cells in the human heart. Cardiovasc Res 2004; 62: 407-414.

165 Ramdat Misier A, Opthof T, Van Hemel NM, Vermeulen JT, De Bakker JM, Defauw JJ, et al. Dispersion of “refractoriness” in noninfarcted myocardium of patients with ventricular tachyacardia or ventricular fibrillation after myocardial infarction. Circulation 1995; 91: 2.566-2.572.

166 Wu TJ, Ong JJ, Hwang C, Lee JJ, Fishbein MC, Czer L, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 187-196.

167 Nanthakumar K, Walcott GP, Melnick S, Rogers JM, Kay MW, Smith WM, et al. Epicardial organization of human ventricular fibrillation. Heart Rhythm 2004; 1: 14-23.

168 Masse S, Downar E, Chauhan V, Sevaptsidis E, Nanthakumar K. Ventricular fibrillation in myopathic human hearts: mechanistic insights from in vivo global endocardial and epicardial mapping. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292: H2.589-H2.597.

169 Nash MP, Mourad A, Clayton RH, Sutton PM, Bradley CP, Hayward M, et al. Evidence for multiple mechanisms in human ventricular fibrillation. Circulation 2006; 114: 536-542.

170 Walcott GP, Kay GN, Plumb VJ, Smith WM, Rogers JM, Epstein AE, et al. Endocardial wave front organization during ventricular fibrillation in humans. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 109-115.

171 Ten Tusscher KH, Berus O, Hren R, Panfilov AV. Comparison of electrophysiological models for human venticular cells and tissues. Prog Biophys Mol Biol 2006; 90: 326-345.

172 Keldermann RH, Ten Tusscher KHWJ, Nash MP, Hren R, Taggart P, Panfilov AV. Effect of heterogeneous APD restitution on VF organization in a model of the human ventricles. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 294: H764-H774.

173 Ten Tusscher KHW, Mourad A, Nash MP, Clayton EH, Bradley CP, Paterson DJ, et al. Organization of ventricular fibrillation in the human heart: experiments and models. Exp Physiol 2009; 94: 553-562.

174 Nanthakumar K, Jalife J, Massé S, Downar E, Pop M, Asta J, et al. Optical mapping of Langendorff-perfused human hearts: establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 293: H875-H880.

175 Popp IM, Seemann G, Dössel O. A simulation study of the reaction of human heart to biphasic electrical shocks. BMC Cardiovasc Dis 2004; 4: 1-14.

176 Taneja T, Goldberger J, Parker MA, Johnson D, Robinson N, Horvath G, et al. Reproducibility of ventricular fibrillation characteristics in patients undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 1.209-1.217.

177 Umapathy K, Masse S, Sevaptsidis E, Asta J, Ross H, Thavendiran N, et al. Regional frequency variation during human ventricular fibrillation. Med Eng Phys 2009; 31: 964-970.

178 Umapathy K, Massé S, Sevaptsidis E, Asta J, Krishnan SS, Nanthakumar K. Spatiotemporal frequency analysis of ventricular fibrillation in explanted human hearts. IEEE Trans Biomed Eng 2009; 56: 328-335.

179 Sánchez-Muñoz JJ, Rojo-Alvarez JL, García-Alberola A, Everss E, Alonso-Atienza F, Ortiz M, et al. Spectral analysis of intracardiac electrograms during induced and spontaneous ventricular fibrillation in humans. Europace 2009; 11: 328-331.

180 Sanchez-Muñoz JJ, Rojo-Alvarez JL, García-Alberola A, Everss E, Requena-Carrión J, Ortiz M, et al. Effects of the location of myocardial infarction on the spectral characteristics of ventricular fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 660-665.

181 Pogwidzd SM, McKenzie JP, Cain ME. Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1998; 98: 2.404-2.414.

182 Janse MJ, Sosunov EA, Coronel R, Opthof T, Anyukhovsky EP, De Bakker JMT, et al. Repolarization gradients in the canine left ventricle before and after induction of short-term cardiac memory. Circulation 2005; 112: 1.711-1.718.

183 Antzelevitch C. Modulation of transmural repolarization. Ann N Y Acad Sci 2005; 1047: 314-323.

184 Conrath CE, Opthof T. Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. Progr Biophys Mol Biol 2006; 92: 269-307.

185 De Bakker JM, Opthof T. Is the apico-basal gradient larger than the transmural gradient? J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 328-331.

186 Coronel R, Opthof T, Plotnikov AN, Wilms-Schopman FJG, Shlapakova IN, Danilo J, et al. Long-term cardiac memory in canine heart is associatedwith the evolution of a transmural repolarization gradient. Cardiovasc Res 2007; 74: 416-425.

187 Haraguvhi Y, Yoshinaga M, Sarantuya A, Nishi J, Kono Y, Nomura Y, et al. Interval representative of transmural dispersion of repolarization in children and young adolescents with congenital long QT syndrome. Circulation 2005; 69: 78-82.

188 Zicha S, Xiao L, Stafford S, Cha TJ, Han W, Varro A, et al. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts. J Physiol (Lond) 2004; 561: 735-748.

189 Volders PGA, Sipido KR, Carmeliet E, Spatjens RLHM, Wellens HJJ, Vos MA. Repolarizing K+ currents Ito1 and Iks are larger in right than left canine ventricular midmyocardium. Circulation 1999; 99: 206-210.

190 Szentadrassy N, Banyasz T, Biro T, Szabo G, Toth BL, Magyar J, et al. Apico-basal inhomogeneity in distribution of ion channels in canine and human ventricular myocardium. Cardiovasc Res 2005; 65: 851-860.

191 Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. Circ Res 1991; 68: 1.729-1.741.

192 Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation 1998; 98: 1.928-1.936.

193 Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (Ikr and Iks) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker Iks contributes to the longer action potential of the M cell. Circ Res 1995; 76: 351-365.

194 Coronel R. T wave and dispersion of repolarization. Heart Rhythm 2005; 2: 170-171.

195 Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. Cardiovasc Res 2001; 50: 10-23.

196 Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Such L, et al. Alteration of ventricular fibrillation by flecainide, verapamil, and sotalol. An experimental study. Circulation 2000; 101: 1.606-1.615.

197 Chorro FJ, Trapero I, Guerrero J, Such LM, Canoves J, Mainar L, et al. Modification of ventricular fibrillation activation patterns induced by local stretching. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1.087-1.096.

198 Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum , Boyko V, Matetzky S, Shotan A, et al. Current smoking, smoking cessation, and the risk of suden cardiac death in patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 2003; 163: 2.301-2.305.

199 Spector PS. Diagnosis and management of sudden cardiac death. Heart 2005; 91: 408-413.

200 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-237.

201 Aizawa Y, Chinushi M, Washizuka T. Indications for an ICD. Intern Med 2004; 43: 360-367.

202 Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, et al. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II). J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1.459-1.465.

203 Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1.323-1.328.

204 Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, Abdalla I, DeGroot PJ, Otterness MF, et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention ICD patients. Circulation 2005; 111: 2.898-2.905.

205 Adgey AAJ, Spence MS, Walsh SJ. Theory and practice of defibrillation: (2) Defibrillation for ventricular fibrillation. Heart 2005; 91: 118-125.

206 Pepe PE, Fowler RL, Roppolo LP, Wigginton JG. Clinical review: Reappraising the concept of immediate defibrillatory attempts for out-of-hospital ventricular fibrillation. Crit Care 2004; 8: 41-45.

207 Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the MUSTT investigators. A randomized study of the prevention of suden death in patients with coronary artery disease: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). N Engl J Med 1999; 341: 1.882-1.890.

208 Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. DINAMIT investigators. N Engl J Med 2004; 351: 2.481-2.488.

209 Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffman E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 361: 1.427-1.436.

210 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM, et al. Home use of automated external defibrillators for suden cardiac arrest. N Engl J Med 2008; 358: 1.793-1.804.

211 Uther JB, Richards JB, Dennos AR, Ross DL. The prognostic significance of programmed ventricular stimulation alter myocardial infarction. Circulation 1987; 75: 1.161-1.165.

212 Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. Circulation 1986; 74: 731-745.

213 Bhandarhil A, Hong R, Kotelski A, McIntosh N, Au P, Sankoorikal A, et al. Prognostic significance of programmed ventricular stimulation in survivors of acute myocardial infarction. Br Heart J 1989; 61: 410-416.

214 Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F, et al. BEST + ICD trial investigators. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment: the Beta-blocker STrategy plus ICD trial. Europace 2005; 7: 327-337.

215 Zipes DP, Camm AJ, Borgreffe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC / AHA / ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association

Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006; 48: e247-e346.

216 Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. Am Heart J 2004; 148: 7-15.

217 Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Erti G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl J Med 2005; 352: 2.581-2.588.

218 Al-Khatib SM, Sanders GD, Carlson M, Cicic A, Curtis A, Fonarow GC, et al. Preventing tomorrow's suden cardiac death today: Dissemination of effective therapies for suden cardiac prevention. Am Heart J 2008; 156: 613-622.

219 Ideker RE, Rogers J, Huang J. Types of ventricular fibrillation: 1,2,4,5, or 3000,000? J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1.441-1.443.

220 Zaitsev AV, Guha PK, Sarmast F, Kolli A, Berenfeld O, Pertsov AM, et al. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. Circ Res 2003; 92: 546-553.

221 Newton JC, Smith WM, Ideker RE. Estimated global transmural distribution of activation rate and conduction block during porcine and canine ventricular fibrillation. Circ Res 2004; 94: 836-842.

222 Chorro FJ, Trapero I, Such-Miquel L, Pelechano F, Mainar L, Cánoves J, et al. Pharmacological modifications of the stretch-induced effects on ventricular fibrillation in perfused rabbit hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297: H1.860-H1.869.

223 Chorro FJ, Guerrero J, Ferrero A, Tormos A, Mainar L, Millet J, et al. Effects of acute reduction of temperature on ventricular fibrillation activation patterns. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: H2.331-H2.340.

224 Liu YB, Pak HN, Lamp ST, Okuyama Y, Hayashi H, Wu TJ, et al. Coexistence of two types of ventricular fibrillation during acute regional ischemia in rabbit ventricle. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1.433-1.440.

225 Chow AW, Segal OR, Davies DW, Peters NS. Mechanism of pacing-induced ventricular fibrillation in the infarcted human heart. Circulation 2004; 110: 1.725-1.730.

226 Li W, Gurev V, McCulloch AD, Trayanova NA. The role of mechanoelectric feedback in vulnerability to electric shock. Prog Biophys Mol Biol 2008; 97: 461-478.

227 Trayanova N, Plank G, Rodriguez B. What have we learned from mathematical models of defibrillation and postshock arrhythmogenesis? Application of bidomain simulations. Heart Rhythm 2006; 3: 1232-1235.

228 Trayanova N, Defibrillation of the heart: insights into mechanisms from modelling studies. Exp Physiol 2006; 91: 323-337.

229 Wu TJ, Lin SF, Hsieh YC, Chen PS, Ting CT. Early recurrence of ventricular fibrillation after successful defibrillation during prolonged global ischemia in isolated rabbit hearts. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 203-210.

230 Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. Circulation 2002; 106: 962-967.

231 Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicente study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 522-528.

232 Antezano ES, Hong M. Sudden cardiac death. J Intensive Care Med 2003; 18: 313-329.

233 Lin G, Brady PA, Meverden RA, Hodge DO, Uslan DZ, Hayes DL. Age and gender trend in implantable cardioverter defibrillator utilization: A population based study. J Interv Card Electrophysiol 2008; 22: 65-70.

234 Morgan JM, Cowan JC, Camm AJ, McComb JM. Sudden cardiac death: opportunities for prevention. Heart 2006; 92: 721-723.

235 Chorro FJ, Blasco E, Trapero I, Canoves J, Ferrero A, Mainar L, et al. Selective myocardial isolation and ventricular fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 359-370.

236 Nanthakumar K, Johnson PL, Huang J, Killingsworth CR, Rollins DL, McElderry HT, et al. Regional variation in capture of fibrillating swine left ventricle during electrical stimulation. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 425-432.

237 Pak HN, Liu YB, Hayashi H, Okuyama Y, Chen PS, Lin SF. Synchronization of ventricular fibrillation with real-time feedback pacing: Implication to low-energy defibrillation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H2.704-H2.711.

238 Pak HN, Okuyama Y, Oh YS, Hayashi H, Liu YB, Chen PS, et al. Improvement of defibrillation efficacy with preshock synchronized pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 581-587.

239 Johnson PL, Newton JC, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE. Adaptive pacing during ventricular fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1.824-1.836.

240 Allessie M, Kirchhof C, Scheffer GJ, Chorro F, Brugada J. Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs. Circulation 1991; 84: 1.689-1.697.

241 Kirchhof C, Chorro F, Scheffer GJ, Brugada J, Konings K, Zetelaki Z, et al. Regional entrainment of atrial fibrillation studied by high-resolution mapping in open-chest dogs. Circulation 1993; 88: 736-749.

242 Tormos A, Chorro FJ, Millet J, Such L, Cánoves J, Mainar L, et al. Analyzing the electrophysiological effects of local epicardial temperature in experimental studies with isolated hearts. Physiol Meas 2008; 29: 711-728.

243 Peinado R, Arenal A, Arribas F, Torrecilla E, Álvarez M, Ormaetxe JM, et al. Registro español de desfibrilador automático implantable. Primer informe oficial del grupo de trabajo de desfibrilador implantable de la Sociedad Española de Cardiología (Años 2002-2004). Rev Esp Cardiol 2005; 58: 1.435-1.449.

244 Kirchhof P, Breithardt G, Eckardt L. Primary prevention of sudden death. Heart 2006, 92: 1.873-1.878.

245 Buxton M, Caine N, Chase D, Connelly D, Grace A, Jackson C, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. Health Technol Assess 2006, 10: 1-5.

246 HaÏsaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, JaÏs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with Long-QT and Brugada syndromes. Circulation 2003;108: 925-928.

247 Weerasooriya R, Hsu LF, Scavee C, Sanders P, Hocini M, Cabrera JA, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation in structurally normal hearts targeting the RVOT and Purkinje ectopy. Herz 2003;28: 598-606.

248 Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. Circulation 2005;112: 1.232-1.240.

249 Chorro FJ, Guerrero J, Canoves J, Martinez-Sober M, Mainar L, Sanchis J, et al. Quantification of the modifications in the dominant frequency of ventricular fibrillation under conditions of ischemia and reperfusion: an experimental study. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21: 1.716-1.723.

250 Tabereaux PB, Dosdall DJ, Ideker RE. Mechanisms of VF maintenance: wandering wavelets, mother rotors, or foci. Heart Rhythm 2009; 6: 405-415.

251 Gray RA, Chattipakorn N. Termination of spiral waves during cardiac fibrillation vía shock-induced phase resetting. PNAS 2005; 102: 4.672-4.677.

252 Mowrey KA, Efimov IR, Cheng Y. Membrane time constant during interval defibrillation strength shocks in intact heart: Effects of Na+ and Ca2+ channel blockers. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 85-92.

253 Allred JD, Killingsworth CR, Allison JS, Dosdall DJ, Melnick SB, Smith WM, et al. Transmural recording of shock potential gradient fields, early postshock activations, and refibrillation episodes associated with external defibrillation of long-duration ventricular fibrillation in swine. Heart Rhythm 2008; 5: 1.599-1.606.

254 Cysyk J, Tung L. Electric field perturbations of spiral waves attached to milimeter-size obstacles. Biophys J 2008; 94: 1.533-1.541.

255 Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Ito M, Nakazawa K, Trayanova N. Mechanisms of myocardial capture and temporal excitable gap during spiral wave reentry in a bidomain model. Circulation 2004; 109: 920-925.

256 Lawo T, Deneke T, Schrader J, Danilovic D, Wenzel B, Buddensiek M, et al. A comparison of chronaxies for ventricular fibrillation induction, defibrillation, and cardiac stimulation: unexpected findings and their implications. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 315-317.

257 Hayashi H, Lin SF, Joung B, Karagueuzian HS, Weiss JN, Chen PS. Virtual electrodes ann the induction of fibrillation in Langendorff-perfused rabbit ventricles: the role of intracellular calcium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 295: H1.422-H1.428.

258 Zhong JQ, Laurent G, So PP, Hu X, Hennan JK, Dorian P. Effects of rotigaptide, a gap junction modifier, on defibrillation energy and resuscitation from cardiac arrest in rabbits. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2007: 12: 69-77.

259 Tang L, Hwang GS, Song J, Chen PS, Lin SF. Post-shock synchronized pacing in isolated rabbit ventricle: evaluation of a novel defibrillation strategy. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 740-749.

260 Franz MR, Cima R, Wang D, Profitt D, Kurz R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch activated arrhythmias. Circulation 1992; 86: 968-978.

261 Janse MJ, Coronel R, Wilms-Schopman FJG, de Groot JR. Mechanical effects on arrhythmogenesis: From pipette to patient. Prog Biophys Mol Biol 2003; 82: 187-195.

262 Lab MJ. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: Concepts and implications. Cardiovasc Res 1996; 32: 3-14.

263 Taggart P. Mechano-electric feedback in the human heart. Cardiovasc Res 1996; 32: 38-43.

264 Kamkin A, Kiseleva I, Isenberg G. Ion selectivity of stretch-activated cation currents in mouse ventricular myocytes. Pflugers Arch - Eur J Physiol 2003; 446: 220-231.

265 Calaghan SC, Belus A, White E. Do stretch-induced changes in intracellular calcium modify the electrical activity of cardiac muscle? Progr Biophys Mol Biol 2003; 82: 91-95.

266 Dean JW, Lab MJ. Regional changes in ventricular excitability during load manipulation of the in situ pig heart. J Physiol 1990; 429: 387-400.

267 Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, Leiterer KP, Theres H, Scholz H, et al. Mechano-electric feedback in the right atrium after left ventricular infarction in rats. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 465-477.

268 Ravelli F, Allessie MA. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. Circulation 1997; 96: 1.686-1.695.

269 Chorro FJ, Egea S, Mainar L, Cánoves J, Sanchis J, Llavador E, et al. Modificaciones agudas de la longitud de onda del proceso de activación auricular inducidas por la dilatación. Estudio experimental. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 874-883.

270 Chorro-Gasco FJ, Egea S, Mainar L, Cánoves J, Llavador E, Sanchis J, et al. Reduction of atrial fibrillation inducibility by radiofrequency ablation: an experimental study. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22: 421-436.

271 Reiter MJ, Synhorst DP, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. Circ Res 1988; 62: 554-562.

272 Hansen DE. Mechanoelectrical feedback effects of altering preload, afterload and ventricular shortening. Am J Physiol 1993; 264: H423-H432.

273 Eijsbouts SC, Houben RP, Blaauw Y, Schotten U, Allessie MA. Sinergistic action of atrial dilation and sodium channel blockade on conduction in rabbit atria. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1.453-1.461.

274 Kalifa J, Bernard M, Gout B, Brill A, Cozma D, Laurent P, et al. Anti-arrhythmic effects of INa, IKr, and combined IKr-ICaL blockade in an experimental model of acute stretch-related atrial fibrillation. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 47-53.

275 Kockskämper J, von Lewinski D, Khafaga M, Elgner A, Grimm M, Eschenhagen T, et al. The slow force response to stretch in atrial ventricular myocardium from human heart: functional relevance and subcellular mechanisms. Progr Biophys Mol Biol 2008; 97: 250-267.

276 Parmley WW, Chuck L. Length dependent changes in myocardial contractile state. Am J Physiol 1973; 224: 1.195-1.199.

277 Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Mechanisms underlying the increase in force and Ca2+ transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. Circ Res 1999; 85: 716-722.

278 Kondratev D, Christ A, Gallitelli MF. Inhibition of the Na-H+ exchanger with cariporide abolishes stretch-induced calcium but not sodium accumulation in mouse ventricular myocytes. Cell Calcium 2005; 37: 69-80.

279 Youm JB, Han J, Kim N, Zhang YH, Kim E, Joo H, et al. Role of stretch-activated channels on the stretch-induced changes of rat atrial myocytes. Progr Biophys Mol Biol 2006; 90: 186-206.

280 Perez NG, De Hurtado MCC, Cingolani HE. Reverse mode of the Na+-Ca2+ exchange after myocardial stretch: underlying mechanism of the slow force response. Circ Res 2001; 88: 376-382.

281 Von Lewinski D, Stumme B, Maier LS, Luers C, Bers DM, Pieske B. Stretch-dependent slow force response in isolated rabbit myocardium is Na+ dependent. Cardiovasc Res 2003; 57: 1.052-1.061.

282 Yang X, Sachs F. Block of stretch-activated ion channels in Xenopus oocytes by gadolinium and calcium ions. Science 1989; 243: 1068-1071.

283 Trapero I, Chorro FJ, Such-Miquel L, Canoves J, Tormos A, Pelechano F, et al. Effect of streptomicin on stretch-induced change in myocardial activation during ventricular fibrillation. Rev Esp Cardiol 2008; 61: 201-205.

284 Aiello EA, Villa-Abrille MC, Dulce RA, Cingolani HE, Pérez NG. Endothelin-1 stimulates the Na+/Ca2+ exchanger reverse mode through intracellular Na+ (Na+i)-dependent and Na+i independent pathways. Hypertension 2005; 45: 288-293.

285 Lerman BB, Engelstein ED, Burkhoff D. Mechanoelectrical feedback: role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. Circulation 2001; 104: 486-490.

286 Schwartzman D, Kuck KH. Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 1.959-1.978.

287 Schumacher B, Jung W, Lewalter T, Wolpert C, Lüderitz B. Verification of linear lesions using a noncontact multielectrode array catheter versus conventional contact mapping techniques. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 791-798.

288 Taylor GW, Walcott GP, Hall JA, Bishop S, Kay GN, Ideker RE. High-resolution mapping and histologic examination of long radiofrequency lesions in canine atria. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 1.467-1.477.

289 Chorro FJ, Mainar L, Sanchis J, Cánoves J, Llavador E, Such LM, et al. Mapping of atrial activation patterns after inducing contiguous radiofrequency lesions: An experimental study. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 147-156.

290. Chorro FJ, Mainar L, Cánoves J, Sanchis J, Such LM, Porres JC, et al. Características de los electrogramas auriculares registrados en las líneas de bloqueo producidas con radiofrecuencia en un modelo experimental. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1.596-1.606.

291 Azegami K, Satake S, Okishige K, Sasano T, Ohira H, Yamashita K. Monitoring the local electrogram at the ablation site during radiofrequency application for common atrial flutter. Jpn Circ J 1998; 62: 559-564.

292 Delacretaz E, Soejima K, Brunckhorst CB, Maisel WH, Friedman PL, Stevenson WG. Assessment of radiofrequency ablation effect from unipolar pacing threshold. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1.993-1.996.

293 Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, Sager PT, Saxon LA, Pavri B. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 308-314.

294 Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, Brunckhorst CB, Delacretaz E, Blier L, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: Short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. Circulation 2001; 104: 664-669.

295 Zeppenfeld K, Kies P, Wijffels MC, Bootsma M, van Erven L, Schalij MJ. Identification of successful catheter ablation sites in patients with ventricular tachycardia based on electrogram characteristics during sinus rhythm. Heart Rhythm 2005; 2: 940-950.

296 Verma A, Marrouche NF, Schweikert RA, Saliba W, Wazni O, Cummings J, et al. Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 465-471.

297 Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, Jackman WM, Nakagawa H, Kuck KH, et al. Ventricular mapping during atrial and right ventricular pacing: relation of electrogram parameters to

ventricular tachycardia reentry circuits after myocardial infarction. J Intervent Cardiac Electrophysiol 2004; 11: 183-191.

298 Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Circulation 2000; 101: 1.288-1.296.

299 Chorro FJ, Guerrero J, Cánoves J, Trapero I, Mainar L, Pelechano F, et al. Modificaciones de las características espectrales de la fibrilación ventricular en las lesiones producidas con radiofrecuencia. Estudio experimental. Rev Esp Cardiol 2008; 61: 394-403.

300 Choi BR, Liu T, Salama G. The distribution of refractory periods influences the dynamics of ventricular fibrillation. Circ Res 2001; 88: e49-e58.

301 Kim YH, Garfinkel A, Ikeda T, Wu TJ, Athill CA, Weiss JN, et al. Spatiotemporal complexity of ventricular fibrillation revealed by tissue mass reduction in isolated swine right ventricle. Further evidence for the quasiperiodic route to chaos hypothesis. J Clin Invest 1997; 100: 2.486-2.500.

302 Kwan YY, Fan W, Hough D, Lee JJ, Fishbein MC, Karagueuzian HS, et al. Effects of procainamide on wave-front dynamics during ventricular fibrillation in open-chest dogs. Circulation 1998; 97: 1.828-1.836.

303 Mandapati R, Asano Y, Baxter WT, Gray R, Davidenko JM, Jalife J. Quantification of effects of global ischemia on dynamics of ventricular fibrillation in isolated rabbit heart. Circulation 1998; 98: 1.688-1696.

304 Riccio ML, Koller ML, Gilmour RF. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. Circ Res 1999; 84: 955-963.

305 Wu TJ, Yashima M, Doshi R, Kim YH, Athill CA, Ong JJ, et al. Relation between cellular repolarization characteristics and critical mass for human ventricular fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 1.077-1.086.

306 Bjornstad H, Jenssen D, Mortensen E. Diltiazem does not increase ventricular fibrillation threshold during hypothermia. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 659-665.

307 Bjornstad H, Mortensen E, Sager G, Refsum H. Effect of bretylium tosylate on ventricular fibrillation threshold during hypothermia in dogs. Am J Emerg Med 1994; 12: 407-412.

308 Herve JC, Yamaoka K, Twist VW, Powell T, Ellroy JC, Wang LC. Temperature ependence of electrophysiological properties of guinea pig and ground squirrel myocytes. Am J Physiol 1992; 263: R177-R184.

309 Kiyosue T, Arita M, Muramatsu H, Spindler AJ, Noble D. Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocites. J Physiol 1993; 468: 85-106.

310 Mortensen E, Berntsen R, Tveita T, Lathrop DA, Refsum H. Changes in ventricular fibrillation threshold during acute hypothermia. A model for future studies. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1993; 4: 313-319.

311 Spear JF, Moore EN. Modulation of quinidine-induced arrhythmias by temperature in perfused rabbit heart. Am J Physiol 1998; 274: H817-H828.

312 Sprung J, Laszlo A, Turner LA, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Effects of hypothermia, potassium and verapamil on the action potential characteristics of canine cardiac Purkinje fibers. Anesthesiology 1995; 82: 713-722.

313 Tachibana H, Kubota I, Yamaki M, Watanabe T, Tomoike H. Canine model of ventricular fibrillation using programmed stimuli and localized myocardial warming or cooling. Jpn Heart J 1999; 40: 179-188.

314 Ujhelyi MR, Sims JJ, Dubin SA, Vender J, Miller AW. Defibrillation energy requirements and electrical heterogeneity during total body hypothermia. Crit Care Med 2001; 29: 1.006-1.011.

315 Hoffman BF, Cranefield PF. Electrophysiology of the heart. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co, Inc, 1976, p. 95-98.

316 Salama G, Kanai AJ, Huang D, Efimov IR, Girouard SD, Rosenbaum DS. Hypoxia and hypothermia enhance spatial heterogeneities of repolarization in guinea pig hearts: analysis of spatial autocorrelation of optically recorded action potential durations. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 164-183.

317 Gambassi G, Cerbai E, Pahor M, Capogrossi MC, Carbonin P, Mugelli A. Temperature modulates calcium homeostasis and ventricular arrhythmias in myocardial preparations. Cardiovasc Res 1994; 28: 391-399.

318 Smeets JLRM, Allessie MA, Lammers JEP, Bonke FIM, Hollen J. The wavelength of the cardiac impulse and re-entrant arrhythmias in isolated atrium: the role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. Circ Res 1986; 58: 96-108.

319 Higashidate M, Takanashi Y, Fujiwara T, Imay Y. A new method to induce topical cooling of the right atrium for treatment of supraventricular tachyarrhythmia: an experimental study. An Thorac Surg 1987; 43: 313-317.

320 Mouritzen CV, Andersen MN. Mechanisms of ventricular fibrillation during hypothermia. Relative changes in myocardial refractory period and conduction velocity. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 51: 579-584.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO
Ilmo. Sr D. Juan Brines Solanes

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. E Ilmos. Sres. Académicos,
Ilmas. Sras. Académicas,
Señoras y Señores:

Una de las gratas y honrosas ocasiones que proporciona ser miembro de esta honorable Corporación es la de representarla en momentos como el presente, donde en compañía de ilustres colegas y distinguidas personalidades de la medicina y cultura valencianas evocamos las virtudes de nuestros mayores, los méritos de nuestros coetáneos y la prometedora arribada de nuevos académicos, ilusionados con la esperanza de que mantengan y enriquezcan el legado del pasado. Acto este de particular relieve en el que asistimos al ingreso de un nuevo miembro, entrañable como el que más. Con él hemos tenido el privilegio de compartir durante varios decenios una empresa profesional común y estimulante en la atención al enfermo y en la formación de los estudiantes, y en homenaje a su labor y amable convivencia, nos reunimos recibiéndole sin reserva y rejuvenecido el espíritu, para testimoniarle nuestro reconocimiento, amistad y afecto.

El discurso de recepción le correspondía pronunciarlo, en buena ley, al académico electo y gran maestro de la cardiología española D. Vicente López Merino. Sus problemas de salud se lo han impedido y ello justifica que yo le haya sustituido, sustitución que considero un honor. Todos sois conscientes, sin necesidad de que os lo confirme, de cuánto habéis perdido en el cambio; conozco las dificultades que he de superar para llevar a feliz término el encargo de la Academia y la responsabilidad que he contraído al sustituir tan notable personalidad; fácilmente entenderéis, pues, mi zozobra cuando acepté tan alta distinción y, confieso que, de entrada, me sentí tentado a renunciar porque dudé —y dudo— de ser la persona más acreditada para el empeño. Y no me hubiera atrevido, os lo aseguro, a ocupar el estrado si de antemano no estuviera convencido de contar con vuestra amable consideración e indulgencia. Con ellas, pues, por guía, voy a contestar en esta sesión la magnifica conferencia que acabamos de escuchar.

Si honrado me siento al representar a esta Ilustre Corporación en acto tan solemne, no lo soy menos por la categoría científica, profesional y humana del doctor recipiendario y adelanto que, ajeno al ditirambo, no será posible que mi discurso iguale en justa objetividad los méritos que debe glosar y que la brevedad del acto no posibilita destacar. Pero debo añadir que este acontecimiento me permite hablar en este salón, bajo estos techos, de nuestro pasado más reciente en el que se agolpan recuerdos de mi juventud, de mi formación humana y científica que se desarrolló entre estos muros bajo la tutela de mis maestros, los profesores Miguel Carmena, que me enseñó el valor máximo de la clínica, José Mª. López Piñero, la persona que más ha influido en mi formación universitaria, y sobre todo mis queridos maestros de la clínica pediátrica D. Tomás Sala Sánchez y D. Joaquín Colomer Sala, especialmente a éste último a quien debo, más que a nadie, haber alcanzado las máximas ilusiones de mi vida profesional, ser profesor universitario y pediatra del Hospital Clínico. No quiero dejar pasar la oportunidad de rendir tributo de gratitud a la decidida, continua e inestimable ayuda de otros ilustres profesores que, afortunadamente, pueden asistir a este acto y cuya presencia y discreción me impiden citar sus nombres. Trataré de perfilar por lo tanto, algunas consideraciones de carácter general que puedan interesar a este culto auditorio, aun cuando no ejerzan la misma especialidad.

La recepción de un nuevo académico suscita, al menos en el que les habla, un sentimiento ambivalente: por un lado asiste ilusionado a la nueva incorporación pero por otro no deja de añorar la ausencia del que se fue.

Hablar del que se incorpora es relativamente fácil. Es de sobra sabido los esfuerzos de Javier Chorro por atender al enfermo en forma responsable y humanitaria y no haber limitado su contribución en ninguna iniciativa que contribuyera al progreso de la medicina y de la educación médica. Todo ello adobado con la firme convicción, mejor diría pasión, fría pero pasión, en los objetivos, que ha mostrado a lo largo y ancho de su actividad profesional y universitaria. Pues por encima de su personalidad científica sobresale de Javier Chorro su humanidad, su comprensión y su sencillez. En el transcurso de los años estos rasgos distintivos se han ido afianzando destacando esa naturalidad de

comportamiento incluso en los momento más delicados, yendo por el hospital como distraído lejos de los afanes cotidianos, ...la mente Dios sabe donde, el paso despreocupado. A veces, una gracia de cualquier compañero encendía momentáneamente su ilusión y esta pequeña emoción daba vueltas por el lugar y desprevenidamente lo iluminaba. Por un momento fue, fuimos sería mejor decir, sencilla y gloriosamente dichosos. Quisiera, como regalo de vida, que estos momentos se repitieran con más frecuencia; nos gustaría verte siempre así.

Trazado este perfil general del personaje obligado es que entremos en detalles comenzando como es debido por sus orígenes, infancia y estudios iniciales. Javier Chorro Gascó nació, hace cincuenta y seis años, en Moncada, en el domicilio de la familia materna y vive actualmente en Valencia. Su padre, natural de esta ciudad y funcionario de la Administración Local, estudió Derecho en la Literaria y Bellas Artes en San Carlos, donde fue discípulo del famoso Ernest Furió (1902-1995) del que heredó su afición por el grabado. Su abuelo paterno, natural de Oliva, fue durante muchos años el bibliotecario del Instituto Luis Vives de Valencia, institución memorable para muchos valencianos como el que ahora os habla, ya que en él inicié mis estudios de bachillerato. Aquel bibliotecario permanece todavía en la memoria de muchos de los que allí estudiaron por su corrección, accesibilidad, buen juicio y pronta disposición. Su padre, esto es el bisabuelo de Javier, fue farmacéutico en Ondara y Oliva. Así pues el nuevo miembro es valenciano de norte a sur, del campo y de la ciudad, hecho de Valencia y de su tierra, mediterráneo pues, de la cepa más pura.

Su infancia y educación primaria transcurrió en el seno de una familia de clase media y tuvo la fortuna de topar en la primaria con buenos maestros que influyeron decididamente en su trayectoria vital y profesional al inducir el aprecio por la lectura, la curiosidad y la inquietud por aprender. Evoca con cariño su paso por la escolarización primaria y por el bachillerato que le proporcionaron una formación integral en conocimientos, convicciones, principios y valores mediante una metodología educativa más bien tradicional pero estimulante, que fomentaba una sana competencia estudiantil pero, también, el compañerismo y un fuerte sentimiento de pertenencia al grupo, lejos pues de esas aventuras pedagógicas a la moda que tratan de buscar la igualdad por la mediocridad, que obstaculizan y ridiculizan todo sacrificio y perseverancia, todo intento de emulación; modelo educativo insuperable y brillante para algunos, pero que en la cruda realidad ha conseguido para nuestros escolares el triste privilegio de situarse en el furgón de cola del espacio educativo de la Unión Europea.

En 1970 ingresa en la Facultad de Medicina de Valencia. Desde entonces han pasado cuarenta años en los que ha consumido toda su juventud y parte de su madurez en pro de un ideal. En la Facultad perteneció a una espléndida generación de alumnos del Alma Mater valenciana, donde su formación se vio, en verdad, muy favorecida por las circunstancias y por el encuentro azaroso con profesores notables por su sapiencia y sólida personalidad académica, a quienes hoy evocamos con nostalgia y gratitud. El nuevo académico me recordaba, con particular respeto y afecto, a los doctores D. Francisco Tomás Vert, catedrático de Química Orgánica, magnífico y excelentísimo rector de nuestra Universitat hasta hace bien poco, que le inició en el estudio de las ciencias básicas, al inolvidable maestro de Patología General D. Miguel Carmena Villarta, que le sensibilizó para la clínica y al catedrático de Historia de la Medicina D. José Mª. López Piñero, que le enseñó los fundamentos de toda la medicina y le inculcó la necesidad de profundizar en el pasado si se deseaba entender con propiedad el presente. Pero recordaba sobre todo el futuro encuentro con su maestro, D. Vicente López Merino cuya influencia sería decisiva para su devenir profesional. Pronto volveremos a él en nuestro relato.

Se licencia en Medicina y Cirugía en nuestra Universitat en 1976, alcanzando la calificación de sobresaliente mediante tesis de licenciatura "Diabetes experimental y velocidad de conducción motora" en 1978. Recibe el título de doctor en 1984 con la tesis "Cuantificación de la conducción oculta en el nódulo auriculoventricular" dirigida por los profesores Vicente López Merino y José Viña Giner con la que obtiene la calificación de sobresaliente cum laude.

Su formación como cardiólogo la adquiere por el sistema MIR en el Hospital Clínico de Valencia entre los años 1977 al 1982; si bien se le concede el título de médico especialista en cardiología en 1980. Su incorporación en 1977 como residente de cardiología fue un momento decisivo en su biografía fruto de un encuentro fortuito y de un consejo oportuno. El Servicio de Cardiología del Hospital Clínico de Valencia, engastado en el Departamento de Medicina de la Universitat y dirigido por D. Vicente López Merino era excepcional en muchos aspectos. D. Vicente, clínico eminente, de extraordinaria inteligencia, honorable y sabio, conducía un servicio bien organizado, donde asistencia a los enfermos y

docencia a los estudiantes eran actividades inseparables. El reconocimiento de sus méritos docentes, investigadores y asistenciales promovió la creación en Valencia de la primera Cátedra de Cardiología de la Universidad Española.

En el Servicio de Cardiología se respiraba una atmósfera estimulante y de gran tolerancia de la que se impregnaron muchos de sus discípulos en el esfuerzo de continuar la tarea inacabable de hacer progresar la cardiología y la especialidad cardiológica en un país en transición. Los ayudantes de D. Vicente, todos ellos, profesionales de gran prestigio, tenían una dedicación ejemplar a la clínica y a la enseñanza. Entre los académicos correspondientes se encuentran los doctores D. Luis Daniel Insa Pérez, D. Segismundo Botella Solana, D. Javier Merino Sesma y D. Javier Haba Ejarque, con quienes ha compartido primero, sus años de residente, y después, las actividades profesionales en el Hospital.

A estas contribuciones ha añadido las del Departamento de Farmacología con su colaboración y participación en las fases precoces, siendo director el ilustre profesor D. Juan Esplugues Requena, y las del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Valencia y en él, en sus inicios, la de su director el inolvidable profesor D. José Viña Giner, y después la del profesor D. Luis Such Belenguer y su grupo de trabajo, cuyas actividades han sido imprescindibles para el desarrollo de las principales líneas de investigación mencionadas; desarrollo en el que han influido decisivamente las aportaciones realizadas por el profesor Roberto García Civera, cuyo trabajo en el ámbito clínico ha contribuido de manera notable a poner las bases y a asentar la electrofisiología cardiaca clínica en nuestro país.

Esta fue la atmósfera donde se despertó la vocación universitaria de Javier que inició una carrera académica que se ha prolongado hasta hoy, interrumpida sólo por los periodos en que se desplazó al Biomedisch Centrum de la Universidad de Limburg (Maastricht) para perfeccionar sus conocimientos y habilidades en el laboratorio de electrofisiología cardiaca dirigido por el profesor Maurits Allessie. A todos ellos, a los miembros del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y a quienes cotidianamente han colaborado en su labor investigadora, que afirma, no se hubiera podido realizar sin su ayuda, les ha agradecido su apoyo y colaboración y les ha hecho partícipes del honor que se le concede.

La actividad docente del Dr. Javier Chorro es, en muchos aspectos, sencillamente extraordinaria. La inicia como profesor colaborador adscrito a la Unidad de Cardiología de la Universitat de València desde el 1 de enero de 1984 al 22 de diciembre de 1986. A resultas del correspondiente concurso es nombrado el día siguiente profesor titular de universidad, adscrito al Área de Conocimiento de Medicina en la Facultad de Medicina de Valencia, puesto que desempeña hasta finales del año pasado. El 22 del último diciembre, tras los preceptivos concursos de habilitación y de adjudicación de plaza, es nombrado catedrático de universidad de la misma área de conocimiento de la Universitat de València situación en la que se encuentra actualmente. Toda la actividad profesoral la ha desplegado el profesor Chorro con dedicación exclusiva a la Universitat de València y toda su labor clínica, en el ámbito de la asistencia pública.

Tiene cinco componentes por méritos docentes reconocidos. La evaluación de los estudiantes mediante encuestas anónimas de su docencia a lo largo de toda su trayectoria universitaria ha alcanzado la nota promedio de 4,3 sobre 5, una de las mejores de nuestra institución.

Cuenta que en su vida universitaria lo más gratificante ha sido la enseñanza a los estudiantes de medicina, internos y médicos residentes y, particularmente, a grupos pequeños de alumnos destinados al aprendizaje de la historia clínica tanto de los síntomas y signos como de la información complementaria, especialmente la electrofisiológica. Su carácter tutorial le ha permitido un conocimiento de la personalidad del alumno, así como el intercambio vivo de saberes médicos y de experiencias humanas sobre el enfermo, en armonía con dos de las realidades fundamentales de la medicina: la primera que el eje sobre el que gira la doctrina y práctica médicas es el enfermo; y la segunda, que la relación médico-paciente sigue siendo el pilar fundamental de esa práctica.

La primera de estas afirmaciones no requiere mucha argumentación para su justificación pues resulta inimaginable la existencia de médicos en una sociedad sin enfermos, mientras que lo contrario ha sido norma habitual de la humanidad.

Respecto a la relación médico-enfermo no cabe duda que constituye el procedimiento necesario e ineludible para que puedan concretarse la finalidad primaria del médico respecto al paciente, esto es, la elaboración de los juicios clínicos. Efectivamente el enfermo reclama al médico que lo cure, le alivie

o le consuele y, en lo posible, que formule un pronóstico, y para ello el médico necesita un diagnóstico. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico constituyen el núcleo del arte médico: los juicios clínicos. Sin ellos no existiría medicina al menos tal como se ha entendido en toda su trayectoria histórica desde la Antigüedad Clásica.

Por ello no deja de asombrarnos la osadía de algunos profanos que, desde sitiales privilegiados o arropados por una innegable y bien ganada fama científica en otras disciplinas, se atrevan a inmiscuirse en los intrincados vericuetos de la medicina. Utilizando una información que no acaban de entender, guiados a veces por consejeros escogidos más bien por fidelidad que por experiencia y saber, tomando de prestado una terminología cuyo significado real apenas intuyen, promueven actuaciones que difícilmente asumiría un estudiante de patología general. Sirva como ejemplo el fracaso institucional en las predicciones y dispositivos activados en la reciente y supuesta pandemia de gripe. Y para este caso concreto el fracaso sería menor si se aprovechara la experiencia y se estudiaran a fondo las causas y circunstancias que han contribuido a los excesos y errores cometidos a fin de identificar y reforzar los puntos débiles de nuestro sistema sanitario a fin de poder abordar con éxito la contingencia de una pandemia que sea realmente grave; pues no conviene olvidar que se aprende más de los errores que de los aciertos aunque para ello se requiere voluntad de enmienda lo que no parece que sea al caso.

A esta situación han contribuido en gran manera los propios médicos y aunque no es este el momento de profundizar en el tema permítanme que, como toque de atención, le dedique por su pertinencia la reflexión de dos maestros insignes que parecen intencionados. La primera es de D. Manuel Beltrán Báguena, catedrático de Patología General en esta Universitat, miembro destacado de la Corporación y al que podemos considerar el abuelo académico de Javier Chorro ya que precedió en el sillón a su antecesor inmediato. En su discurso de ingreso en esta Academia, por allá 1946, decía D. Manuel:

"Hay dos formas de situarse ante la vida, formas diametralmente opuestas que resultan del mandato imperioso de sendos complejos psicológicos de indiscutible antagonismo, a las que yo he calificado en alguna ocasión de posición "tartarín" a una y de posición "antitartarín" a su oponente. La primera es de fácil identificación, pues viene expresada en los sujetos, por el deseo, más bien necesidad, de llamar la pública atención con piruetas y acrobacias de difícil funambulismo, actos a que les obliga su incontenible ambición y el sobrestimado valor que dan a sus propias condiciones personales. Posición, triste es decirlo, que les procura en ocasiones éxitos insospechados cuando su anestesia para el ridículo coincide con el acrecentamiento inexplicable y transitorio del sector con papanatismo potencial, larvado, que existe en todos los ambientes humanos.

La posición"antitartarín" –seguía el maestro– es la línea de conducta regida precisamente por el contraste. Posición obscura y laboriosa, tímida y constante en el esfuerzo, que no ansía oropeles ni ambiciona más pago que la íntima satisfacción del deber cumplido a conciencia. Grata esencia que aroma el alma y la sidera de una alegría inefable, embriagadora; emoción que sólo puede concebir aquel que sea capaz de comprender, amar y agradecer la bondad de Dios y el respeto de los hombres".

Como bien puede apreciarse, nihil novum sub sole y los que conocen a Javier no precisan gran esfuerzo, ni requieren mi señal para ubicarlo debidamente en uno de estas dos actitudes polares de los facultativos que con presciencia, distinguía Beltrán Báguena.

Estamos viviendo un modelo de medicina que hace prevalecer las consideraciones técnicas, políticas, administrativas y económicas sobre los factores humanos. Ello me obliga a introducir la segunda reflexión que proviene de mi maestro José Mª. López Piñero incluida en nuestro libro de reciente aparición sobre la Historia de la Pediatría:

"La publicidad que inunda hoy todos los medios de comunicación pretende mantener la creencia en un progreso continuo y desenfrenado, con noticias diarias de descubrimientos trascendentales. Su tópico favorito es un milenio de "nuevas tecnologías", cuya directa relación con el lenguaje de las cotizaciones bursátiles es sobradamente conocida. En este contexto se ha incrementado extraordinariamente el llamado "presentismo", desenfoque que consiste en estimar exclusivamente actuales los conocimientos válidos y las técnicas avanzadas, reduciendo cualquier trayectoria anterior

a una serie arbitraria de "antecedentes", como suele hacerse en las pintorescas cabalgadas seudohistóricas que sirven de introducción a numerosos libros y artículos médicos.

Las actitudes presentistas, repetidas ciegamente en cada generación, llegan en ocasiones a convertirse en una ideología tan irracional como las racistas. Desde la más completa ignorancia, los seguidores de este "chauvinismo histórico" se complacen en destacar la supuesta falsedad y torpeza de los conocimientos y prácticas de la medicina del pasado, o los reducen a meras supersticiones. Hay incluso tratados de medicina clínica que presentan la "medicina basada en la evidencia científica" como gran novedad de la "práctica médica en el siglo XXI". Aparte de la necia traducción del vocablo inglés evidence (prueba) como evidencia (lo que está tan claro que no necesita pruebas), afirman que hasta ahora la práctica médica se ha basado en el "ojo clínico". De esta forma, se idealiza el presente como una espectacular revolución científica y técnica que exige cambios profundos, cuya necesidad se utiliza para justificar retóricamente conductas y organizaciones antisociales".

Es en el encuentro libre, íntimo y amistoso del médico con su enfermo, y en el caso de los niños pequeños, con su madre o familiar, donde cristaliza, y sólo en ella, la auténtica medicina como doctrina y como arte. Así lo ha sido ayer, lo es hoy y, confiamos, lo será mañana en tanto la medicina sea la respuesta al gran problema humano de la enfermedad y los médicos, los profesionales encargados de combatirla y de mantener el estado de salud de la población.

Similares conceptos son aplicables a la relación de las instituciones sanitarias con los pacientes: toda colectividad debería aspirar a disponer de servicios médicos a los que se les pueda exigir no sólo que sean técnicamente eficientes y económicamente viables, sino que hagan posible un modo de relación en la que prevalezca el interés, el afecto y el respeto por todos los seres humanos, desde la concepción hasta la muerte. Vivimos épocas en que se promueve la confusión, en que las palabras, más que para aclarar la realidad, se usan para encubrirla. Nuestros discursos están cada vez más repletos de bellos términos como el de la ética médica pasando por alto, por olvido o malicia, que donde mayor acomodo tiene este vocablo es en la práctica y que su invocación doctrinal, si no se refleja en la debida acción responsable no pasa de ser un mero recurso estilístico. Y en este marco resulta obligada aportar otra breve reflexión sobre las connotaciones que para nuestra profesión tiene la recién aprobada *Ley Orgánica de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo* o los diversos intentos de legalizar la eutanasia asistida. ¿Que término convendría para calificar la ética de estas disposiciones? Convendrán conmigo que no resultaría muy desacertado el de ética veterinaria, pues el tratamiento que puede recibir el ser humano tiene cierta analogía con el que se dispensa a los animales domésticos ya que, por lo común, mientras son útiles, trabajan o diviertan se les cuida y mantiene en vida pero cuando se acaba la diversión, dejan de trabajar o suponen una carga, se les elimina.

Para finalizar este apartado debo añadir que en mi opinión la medicina, tanto en sus aspectos doctrinales como en su práctica, está obligada a ser fiel a sus principios y naturaleza. Por consiguiente deberá enfrentarse con frecuencia a los poderes extraños que progresivamente la erosionan, sean estos poderes de índole económica, técnica, política o administrativa pues desvirtúan sus procedimientos y la alejan de sus objetivos que en último extremo no persiguen otra cosa que el bien del individuo y de la colectividad actuando para lo que nos han enseñado: combatir la enfermedad y promover la salud. Para ello es indispensable mantener la referencia de sus valores fundacionales y asumir la convicción del carácter profundamente humanitario de nuestra práctica, liberándola del lastre de las concepciones extremas que la trastornan y desnaturalizan. Y en este punto conviene traer a la memoria que la población distingue nuestra profesión con unas expectativas individuales y colectivas inusuales para cualquier otra, concediéndole altas cotas de confianza en las cualidades éticas de sus protagonistas. Poco sería pedir que mantuviéramos el nivel de las expectativas tratando de satisfacer rectamente las necesidades de esa población contribuyendo, en la modestia de nuestra práctica cotidiana, al bienestar común y a mantener la profesionalidad, decencia, dignidad y carácter humanista de nuestro cometido. En esta línea se inscribe el nuevo académico.

Por lo que respecta a su actividad asistencial autónoma la inicia en 1982 al ganar por concurso-oposición la plaza de médico especialista de corazón y pulmón del INSALUD en Valencia, finalizando esta actividad al año y medio por excedencia voluntaria. Es nombrado facultativo especialista en cardiología en el Hospital Clínico en 1988, con vinculación de las plazas docente y asistencial el 1 de

enero de 1991. En esta situación se mantiene hasta la actualidad, vinculado a la plaza de médico adjunto. Su dedicación exclusiva durante 30 años a la función pública 24 como profesor titular y desde al año pasado como catedrático no han bastado para adscribirle ni siquiera a una plaza de jefe clínico cuando por categoría académica y por experiencia y dedicación bien merecería la de jefe de servicio. Desequilibrio flagrante entre el nivel docente y el asistencial que se repite en demasiados profesionales en esta Comunidad y que reclama urgente corrección para restablecer la debida y justa correspondencia. Y es precisamente en la callada abnegación con que Javier ha asumido esta injusta situación donde más claramente se expresa la grandeza de su espíritu.

Sus líneas de investigación se han dirigido preferentemente hacia los estudios electrofisiológicos del corazón, electrocardiografía, arritmias, ablación con radiofrecuencia, cardiopatía isquémica, ecocardiografía doppler y otras materias de perfil cardiológico.

Ha sido editor de seis libros: *Electrocardiografía* (2003), *Cardiopatía isquémica* (2002), *Prevención enfermedades cardiovasculares* (2004), *Alimentación y enfermedades del corazón* (2005), *Cardiología Clínica* (2007) y recientemente *Producción científica cardiovascular española* (2009). Autor o coautor de 58 capítulos de libro entre los que se incluyen diversas obras de divulgación encaminadas a controlar los factores de riesgo cardiovascular. Director de 27 tesis doctorales en la Universitat de Valencia, en la Universidad Politécnica de Valencia y en la Universidad de Murcia.

Ha publicado en las más prestigiosas revistas nacionales e internacionales de su especialidad; un centenar de artículos aparecen en extranjeras del prestigio de *Circulation, Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal, Heart, American Heart Journal, American Journal of Cardiology, Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Journal of Applied Physiology, American Journal Physiology (Heart and Circulatory), International Journal of Cardiology* y un largo etcétera que no detallo por mor de los presentes. El número de las publicaciones en revistas españolas supera con mucho al de las extranjeras.

Sus comunicaciones a congresos científicos de la especialidad cardiológica se cuentan por centenares.

Ha sido distinguido con la concesión de un elevado número de proyectos nacionales autonómicos o locales de investigación. Cuatro sexenios reconocidos en la evaluación de la actividad investigadora.

Se le ha llamado reiteradamente a ocupar cargos de la mayor responsabilidad en el Departamento de Medicina, en la Facultad, en la Universitat y en las sociedades más relevantes de cardiología española y europea cuya simple enumeración sería tan extensa que podríais considerarlo un atentado a vuestra infinita paciencia.

Comentarios al discurso

Ya desde sus comienzos la conferencia que acabáis de oir atrae nuestro aplauso y simpatía por el respeto y afecto del autor hacia nuestra Corporación, por sus temores explícitos sobre el tema elegido y el desarrollo efectuado y, sobre todo, por su preocupación de no haber alcanzado la suficiente dignidad científica para cubrir el sillón que ocuparon previamente tan insignes académicos como D. Manuuel Beltrán Báguena y D. Vicente Tormo Alfonso, presidentes ambos de esta institución.

Nos ha informado de los balbuceos de la especialidad y del perfil de sus avanzados en nuestra Comunidad. Ha puesto de relieve la inigualable personalidad científica y humana de D. Manuel Beltrán Báguena así como sus aportaciones en el estudio de las cardiopatías, especialmente la reumática y la isquémica. Ha dado cumplida noticia de la contribución al desarrollo de la cardiología de su antecesor en el sillón y presidente de nuestra Corporación D. Vicente Tormo Alfonso que inició la rehabilitación de los pacientes cardiópatas con la creación, en el seno del Servicio de Cardiología del Hospital General de Valencia, de la primera unidad específica de nuestra Comunidad. Su labor durante décadas al frente de aquel servicio le facilitó la suficiente información para elaborar propuestas asistenciales y organizativas definidas para las cardiopatías del niño y del adulto, enfatizando en los últimos, los aspectos claves de su recuperación y reinserción laboral y social. Las propuestas de D. Vicente Tormo, en opinión del nuevo académico mantienen toda su vigencia.

A continuación, dedica su recuerdo a la figura señera de su maestro D. Vicente López Merino conjugando la gratitud y fervor de un discípulo con el rigor de un observador imparcial y sereno. Bien merece el ausente que uno de sus más brillantes y queridos discípulos le rinda emocionado tributo

como hombre, médico y maestro. De hecho, el trabajo que se presenta refleja en parte la actividad de la Unidad de Electrofisiología Cardiaca Experimental que él creó.

En el discurso de recepción se ha hablado de la historia, los conocimientos actuales y los desafíos que plantea en nuestra sociedad la muerte súbita de origen cardíaco, definida como la muerte inesperada y rápida que ocurre en menos de una hora tras la aparición de síntomas, excluyendo causas no cardiacas. El tema desarrollado con tanto acopio de datos como de buen sentido por Javier Chorro tiene para nosotros no sólo el mero atractivo del estudio o del interés genérico sino que además puede directa o indirectamente afectarnos.

Nos ha hablado de la evolución de los conceptos, del estado actual de los conocimientos y de los retos planteados para avanzar en la comprensión de sus mecanismos, en su prevención y en su tratamiento. Se nota la sólida formación médica del Dr. Chorro reconociendo y asumiendo la ímproba labor y la trayectoria multisecular de generaciones en las que la observación y el razonamiento colocaron lo sillares doctrinales que justifican las actuales actitudes asistenciales ante esta desconcertante afección.

El discurso se ha estructurado en tres apartados: el primero de ellos, ha ofrecido la secuencia histórica del problema a fin de fundamentar la situación actual; el segundo, afincado en el presente, ha analizado la epidemiología, el estudio de las causas y mecanismos, los factores de riesgo y las medidas disponibles para prevenir y tratar los episodios morbosos; el tercero, ha abordado con toda prudencia y siguiendo el juicio de Niels Bohr, de que "es difícil hacer predicciones, especialmente para el futuro", los retos presentes y las perspectivas plausibles.

Por lo que a la secuencia histórica respecta ha expuesto la evolución de los conceptos en cuatro aspectos vinculados directamente con las causas y mecanismos de la muerte súbita: a) la circulación sanguínea; b) la asociación entre muerte súbita y paro cardiaco; c) los mecanismos por los que ocurre la parada cardiaca; y d) la posibilidad de interrumpir el proceso restableciendo la actividad cardiaca.

En relación con la circulación sanguínea, ha seleccionado y comentado textos de las civilizaciones arcaicas y de las civilizaciones clásicas griega y romana, así como las aportaciones del mundo islámico al creciente conocimiento anatómico y funcional del corazón y de los vasos sanguíneos, del pulso periférico y de su significación clínica. Ha subrayado las aportaciones que durante los siglos xvi y xvii condujeron a la descripción de la circulación de la sangre tal como la conocemos hoy en día.

En cuanto a la asociación entre muerte súbita y paro cardiaco ha recordado también las observaciones de los clásicos articulando la relación entre el dolor torácico o los desvanecimiento frecuentes y la muerte repentina, así como las aportaciones de estudios como el de Lancisi en el que se efectuó una aproximación a este fenómeno intentando establecer el vínculo existente entre los hallazgos anatomopatológicos y los mecanismos del mortal paroxismo.

En la patogenia de la parada cardiaca ha comentado los avances efectuados en épocas más recientes derivados de la disponibilidad de técnicas y procedimientos diagnósticos que permiten obtener registros precisos de la actividad mecánica y eléctrica del corazón. Se ha detenido en algunas de las interpretaciones mediante las que las culturas clásicas intentaron acercarse a la comprensión de este fenómeno y de los mecanismos implicados, así como a la descricpión de los signos premonitorios. Después ha expuesto los avances durante los siglos xix y xx que establecieron la conexión directa que existe entre muerte súbita e isquemia miocárdica así como entre este acontecimiento y la aparición de arritmias premonitorias de la parada, en la que se observó la presencia de movimientos fibrilares del corazón. Ha recordado que, por la época, la fibrilación ventricular fue inducida experimentalmente mediante estimulación eléctrica y se comenzó a estudiar su relación con la muerte súbita en pacientes con angina de pecho. Ya en el siglo xx, tras la introducción de la electrocardiografía clínica, se efectuaron registros de la fibrilación ventricular desencadenada en el contexto de episodios de isquemia miocárdica y del infarto agudo de miocardio.

En referencia a los intentos de interrumpir estos episodios restableciendo la actividad cardiaca, tras comentar las aportaciones clásicas para prevenir y evitar la muerte súbita ha detallado el desarrollo de dos de las vías fundamentales para interrumpir el proceso, las técnicas de resucitación cardiopulmonar y el descubrimiento y los posteriores avances en el conocimiento de la electricidad y de su presencia y efectos en los seres vivos. Ha mencionado los estudios experimentales de finales del siglo xix en los que se pudo intterrumpir la fibrilación ventricular mediante choques de corriente contínua o alterna aplicados directamente sobre el miocardio. Ya en el siglo xx se efectuó la

desfibrilación a tórax abierto mediante descargas de corriente aplicadas directamente sobre el corazón humano durante la realización de procedimientos quirúrgicos, y se llevaron a cabo con éxito las primeras resucitaciones en pacientes con infarto agudo de miocardio mediante la realización de masaje cardiaco interno y desfibrilación directa del corazón. Con posterioridad se aplicó la desfibrilación a través del tórax interrumpiendo la arritmia mediante choques externos. Por último ha comentado los avances más recientes de las últimas décadas relacionados con el desarrollo de los desfibriladores autómáticos tanto externos como internos (desfibriladores implantables) y su progresivo perfeccionamiento técnico.

Epidemiología

Ha aportado los datos epidemiológicos disponibles de diversos países y de los españoles, en especial la información derivada de las encuestas a familiares de fallecidos súbitamente en la ciudad de Valencia en los años 1986 y1987. Este estudio permitió observar que la tasa anual de mortalidad por muerte súbita extrahospitalaria fue de 38,9 por 100.000 habitantes y, añadiendo las intrahospitalarias, sumaban 42,3 por 100.000 habitantes.

Con respecto al caso particular de la muerte súbita del lactante, además de recordar su relación con la posición del niño mientras duerme, de modo que en decúbito prono se triplica el riesgo, ha recordado que suponen alrededor del 80% de las muertes infantiles súbitas, debiéndose el 20% restante a otras causas que van de las infecciones a las genopatías como las que determinan las alteraciones de los canales iónicos transmembrana, presentes en alrededor del 5 al 10% de los casos.

Etiología

Al hablar de las causas de la muerte súbita de origen cardiaco ha recordado que la cardiopatía isquémica es la enfermedad que se asocia con mayor frecuencia a este acontecimiento, estando presente en un 80% de los casos siguiendo en orden de frecuencia las miocardiopatías entre ellas, las hipertróficas, las dilatadas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho así como las miocardiopatías restrictivas e infiltrativas. El restante 5 al 10% se debe a alteraciones cardiacas estructurales congénitas y a otras sin alteraciones estructurales identificables pero con patentes anomalías electrofisiológicas.

Factores desencadenantes. En este apartado nos ha recordado que la muerte cardiaca súbita habitualmente es el resultado de la interacción entre un sustrato patológico y unos factores que provocan el inicio de una taquiarritmia maligna o de una bradicardia grave. Factores genéticos y ambientales intervienen en ambos y modulan el riesgo de aparición de esta complicación. Además de la isquemia miocárdica, que es el factor más frecuentemente implicado, se encuentran otros que a su vez pueden originar isquemia miocárdica favoreciendo la aparición de arritmias. Entre ellos se encuentran el ejercicio físico sobre el que existen datos contradictorios pues al considerar el balance entre los riesgos y los beneficios, el ejercicio reduce el riesgo global de padecer complicaciones relacionadas con la cardiopatía isquémica, aunque durante su realización se pueden desencadenar episodios de infarto de miocardio y de muerte súbita. No obstante la práctica continuada de ejercicio disminuye el riesgo asociado a los episodios de esfuerzo, por estos motivos las sociedades científicas aconsejan la realización de ejercicio de manera continuada. En relación con los casos de muerte súbita que ocurren entre los atletas jóvenes, ha recordado que estos casos frecuentemente están asociados a determinadas cardiopatías congénitas, por ejemplo anomalías de las arterias coronarias o a cardiopatías determinadas genéticamente.

Ha comentado que otro de los desencadenantes es el estrés emocional y en diversos estudios se ha observado que los estados de cólera pueden originar arritmias ventriculares en pacientes con riesgo elevado. Las acciones de diversas drogas y sustancias también se han relacionado con el desencadenamiento de la muerte cardiaca súbita. Así el consumo de cocaína, anfetaminas o de esteroides anabolizantes se asocia a la aparición de miocardiopatías, y en el caso de las dos primeras

sus acciones simpaticomiméticas pueden favorecer episodios isquémicos y/o el desencadenamiento de arritmias cardiacas malignas. Los trastornos electrolíticos producidos por determinados diuréticos y la acción de diversos fármacos que prolongan el intervalo QT también pueden favorecer el desencadenamiento de arritmias malignas.

Nos ha instruido sobre la commotio cordis, caso particular de muerte súbita derivada de la contusión cardiaca tras un impacto mecánico sobre el tórax sin herida o fractura de las costillas o del esternón. En esta circunsancia el mecanismo de la muerte consiste, por lo común, en el desarrollo de una fibrilación ventricular y no se relaciona con cambios estructurales.

Factores de riesgo. En los estudios poblacionales efectuados en países industrializados los factores de riesgo relacionados con la muerte cardiaca súbita son similares a los de la cardiopatía isquémica, es decir, la edad, el sexo masculino, la historia familiar de enfermedad coronaria, la elevación del colesterol LDL, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Otros factores demográficos y socioeconómicos también están relacionados, tales como la pobreza o la educación deficiente.

Refiriéndose a las cardiopatías ha comentado que en la fase aguda del infarto de miocardio, especialmente durante las primeras horas, el riesgo es elevado y generalmente se debe a la aparición de taquicardias ventriculares polimórficas que degeneran en fibrilación ventricular. Una vez superada la fase aguda del infarto, en ausencia de complicaciones, de deterioro importante de la función ventricular o de signos de isquemia, el riesgo es bajo y no son necesarias medidas terapéuticas adicionales, excepto las dirigidas a prevenir la progresión de la enfermedad coronaria y la disfunción ventricular. Otras cardiopatías asociadas a riesgo elevado son la estenosis aórtica grave y las miocardiopatías, tanto las dilatadas como las hipertróficas; aunque conviene recordar que, en términos generales, la insuficiencia cardiaca presenta este problema como complicación evolutiva de la enfermedad. En personas jóvenes la aparición de arritmias malignas es menos frecuente y cuando aparecen habitualmente se relacionan con enfermedades hereditarias.

Ha insistido en el hecho de que en la evolución de la insuficiencia cardiaca, tanto en el contexto de la cardiopatía isquémica como en el de otras cardiopatías, el deterioro de la función sistólica ventricular izquierda es un predictor de riesgo de muerte súbita; aunque conviene subrayar la necesidad de identificar otros indicadores ya que este hecho está presente en una proporción reducida (entre un 20% y un 30%) de los casos de muerte cardiaca súbita en los que se ha estudiado. Es decir los pacientes con disfunción ventricular grave tienen un riesgo elevado pero constituyen una proporción limitada de los casos de muerte súbita.

En cuanto a los determinantes genéticos, en la mayoría de los casos deben ser multifactoriales y se están comenzando a definir, aunque las repercusiones clínicas son más evidentes en las alteraciones monogénicas. En estudios epidemiológicos se ha demostrado una asociación familiar y se ha postulado que diferentes combinaciones de polimorfismos genéticos pueden dar lugar a una predisposición para la muerte súbita. Entre las alteraciones monogénicas que predisponen a la muerte súbita se incluyen el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada, las miocardiopatías hipertróficas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, las taquicardias ventriculares catecolaminérgicas y algunas formas de taquicardias ventriculares polimórficas o de miocardiopatías dilatadas.

El interés del que os habla por el tema lo podréis inferir por un caso realmente excepcional que pude seguir junto con el nuevo académico, el cardiólogo Ricardo Ruiz y el pediatra cardiólogo Francisco Núñez. Caso realmente sorprendente donde los haya en el que tuvimos ocasión de estudiar, a partir de un episodio abortado de parada cardiaca en una niña, una familia radicada en la comarca del Bajo Segura, varios de cuyos miembros habían fallecido repentinamente y de manera inexplicable. El análisis de los hechos permitió diagnosticar en varios familiares la anomalía estructural de los canales iónicos transmembrana y su correspondiente mutación génica. Dado que entre los desencadenantes de la parada cardiaca se incluyen las situaciones de gran tensión, se aconseja en estos sujetos evitar cualquier excitación, altercados, disputas, riñas y, en general, cualquier exceso. Pues bien a pesar de los antecedentes y de las preceptivas advertencias, la niña falleció de repente en el transcurso de una fuerte discusión doméstica. La singularidad del caso mereció su aceptación para ser expuesto oralmente y publicado en las actas del último Congreso de la International Pediatric Association del año 2007 celebrado en Atenas.

Patogenia

Al hablar de los mecanismos de producción y de aparición de arritmias ventriculares malignas ha incluido tanto las características del sustrato (miocardio ventricular) como las acciones de iniciadores o disparadores y las de determinados factores moduladores. El sustrato y los disparadores, son modulados por mecanismos que pueden favorecer la aparición de la arritmia o la desestabilización de patrones regulares de activación miocárdica. La perpetuación del proceso arrítmico puede conducir a la disminución o a la abolición del gasto cardiaco y a la muerte súbita del individuo.

Ha enfatizado, entre los factores moduladores el papel de uno de los mejor estudiados como es el sistema nervioso autónomo, que modifica la probabilidad de inducción de la arritmia. Otros factores moduladores son las concentraciones de electrolitos, los fármacos antiarrítmicos, la isquemia o el estiramiento miocárdico, y entre sus acciones quedan incluidas la acentuación de la dispersión de las propiedades electrofisiológicas miocárdicas y la aparición de extrasístoles por automatismos anormales o por actividad desencadenada. Asociados a estos factores moduladores se encontrarían determinadas circunstancias que ya se han apuntado, como la tensión emocional, la actividad física, los ritmos circadianos o las sobrecargas mecánicas y el estiramiento miocárdico, cuyo papel es objeto de investigación.

De los mecanismos que promueven la fibrilación ha informado que una de las hipótesis clásicas estaba basada en la heterogeneidad de la refractariedad miocárdica que determina una propagación irregular de los frentes de activación por aparición de bloqueos unidireccionales que conducen a la reactivación de zonas previamente activadas en el mismo proceso. El análisis de la actividad de reentrada se ha abordado desde distintas aproximaciones subrayando bien el papel determinante de la presencia de activaciones reentrantes persistentes (rotores) con conducción fibrilatoria hacia el resto del miocardio, bien el papel predominante del fraccionamiento de los frentes de activación como responsable de la perpetuación del proceso durante la fibrilación. La hipótesis de la restitución amplía estos conceptos subrayando el hecho de que la dispersión espacial de la duración del potencial de acción y de la velocidad de conducción es proarritmogénica.

En presencia de heterogeneidades electrofisiológicas la aparición de un latido precoz produce o acentúa las diferencias regionales en la recuperación de las células miocárdicas, y el bloqueo de activaciones precoces sucesivas origina reentradas. Las reentradas estables, tanto en circuitos anatómicos como funcionales, dan lugar a taquicardias monomórficas mientras que la desestabilización de las activaciones reentrantes da lugar a taquicardias ventriculares polimórficas y a la fibrilación ventricular.

Prevención

Nos ha ilustrado sobre la irresolución actual del problema clínico de la muerte súbita de origen arrítmico. Esta irresolución es debida a las limitaciones de los procedimientos terapéuticos disponibles y a que las medidas profilácticas encaminadas a impedir la aparición o la progresión de las enfermedades con riesgo de muerte súbita de origen cardíaco todavía no se aplican de manera eficaz o no están claramente definidas.

Dada la relación existente entre los factores de riesgo clásicos y el desarrollo de cardiopatía isquémica, por un lado, y la estrecha relación entre este tipo de cardiopatía y la muerte súbita, por otro, las medidas preventivas más directas son las encaminadas a reducir, controlar o suprimir la hipertensión arterial, el tabaquismo, las dislipemias, la diabetes o el sedentarismo. Se ha demostrado que el tabaquismo es un predictor independiente de riesgo de muerte cardiaca súbita, riesgo que disminuye al suprimir este factor, especialmente en los pacientes con cardiopatía isquémica.

Los fármacos antiarrítmicos del tipo 1 y los calcioantagonistas han resultado, por lo común, ineficaces para prevenir la muerte súbita y, los primeros, incluso aumentan su frecuencia. La amiodarona reduce los episodios arrítmicos pero no parece disminuir la mortalidad total. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los betabloqueantes han mostrado un efecto beneficioso reduciendo la mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardiaca o tras el infarto de miocardio y en el caso de los betabloqueantes este efecto ha sido relacionado con la disminución de la frecuencia cardiaca y de la actividad del sistema nervioso simpático.

Los desfibriladores automáticos implantables reducen la muerte súbita de origen cardíaco en las personas de alto riesgo. Sin embargo solamente un 20% de los pacientes que fallecen de manera súbita reúnen los criterios clínicos indicados para su implante y entre los portadores de estos dispositivos solamente un 20% recibe un choque eléctrico por presentar taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. Los procedimientos de ablación transcatéter con radiofrecuencia pueden reducir el número de episodios arrítmicos.

Tratamiento de los episodios

Especial reflexión sugiere aquella parte del discurso en la que, con diáfana claridad, razona sobre el tratamiento de los episodios de muerte súbita cardiogénica.

Las taquicardias ventriculares se pueden interrumpir mediante la administración de fármacos, aunque si la arritmia conduce a una situación inestable se utiliza la cardioversión eléctrica. La aplicación rápida de maniobras de resucitación junto a la utilización de los desfibriladores permite recuperar a pacientes que han sufrido una parada cardiaca por fibrilación ventricular. La organización de servicios de atención urgente a los pacientes con parada cardiorrespiratoria es fundamental para hacer llegar estos beneficios a los afectados. En este sentido si la arritmia se identifica en los momentos iniciales, tanto los desfibriladores convencionales como los desfibriladores externos semiautomáticos o automáticos, son eficaces para interrumpir gran número de los episodios.

Ha recordado que en las tres últimas décadas la utilización de los desfibriladores automáticos implantables ha crecido de forma exponencial a medida que se iba demostrando su eficacia y seguridad. La detección automática e inmediata de las arritmias y la aplicación interna de estimulación programada o choques eléctricos apropiados ha disminuido la mortalidad en pacientes con riesgo alto de arritmias ventriculares malignas. Así, en la guías para el tratamiento de las arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardiaca súbita se han establecido las indicaciones para el implante de desfibriladores en relación con la prevención primaria y secundaria en pacientes que siguen un tratamiento farmacológico óptimo y tienen unas expectativas razonables de supervivencia con buen estado funcional durante más de un año.

Perspectivas

En ellas se ha centrado en los retos planteados, las alternativas terapéuticas y las líneas de investigación que considera más operativas.

Desafíos. Ha subrayado que aunque se ha avanzado en el conocimiento de las causas, de los mecanismos implicados y en el tratamiento de la muerte cardiaca súbita, todavía existen muchos aspectos que necesitan ser estudiados con mayor amplitud y profundidad. Entre ellos ha citado los relacionados con la identificación de las personas de riesgo, con la prevención de su aparición y con la eficacia y seguridad de los tratamientos empleados. Para progresar en estos aspectos considera que es necesario mejorar el conocimiento de los mecanismos implicados y, en relación con la fibrilación ventricular, de los mecanismos que están presentes en su inicio, en su perpetuación o en su cese.

Ha recordado que las predicciones de progresión de las enfermedades en el siglo xxi incluyen un incremento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y particularmente de la cardiopatía isquémica y de la insuficiencia cardiaca, hecho que previsiblemente se asociará a un aumento de la incidencia de muerte súbita. Estas previsiones obligan a dedicar esfuerzos adicionales para progresar en el conocimiento de los mecanismos, en el desarrollo de procedimientos más exactos para cuantificar el riesgo y prevenir la muerte súbita, en la difusión y aplicación de los procedimientos de reanimación cardiopulmonar y tratamiento de los episodios y en el desarrollo de procedimientos terapéuticos más asequibles, seguros y eficaces que los impidan o interrumpan. Por este motivo considera que sigue siendo un reto la obtención de marcadores de riesgo que permitan aplicar medidas preventivas y procedimientos terapéuticos adicionales.

Otro de los retos actuales es el derivado de la deficiente aplicación de los procedimientos preventivos y terapéuticos eficaces y disponibles cuyo uso no se ha difundido suficientemente. Los obstáculos mayores proceden de la dificultad de obtención de determinados indicadores de riesgo, del

precio y disponibilidad de los tratamientos y de la aceptación de los procedimientos propuestos. Con este fin ha comentado la necesidad de medidas de educación sanitaria, de difusión de guías, de facilitación de indicadores de riesgo, de abaratamiento de los dispositivos, de mejora en su seguridad, complejidad técnica y riesgo de descargas inapropiadas.

Recuerda que se ha avanzado mucho en la opción terapéutica basada en la cardioversión mediante choque eléctrico y que se ha incrementado de manera notable la utilización de los desfibriladores implantables, y con ello la obtención de información valiosa sobre las indicaciones, utilidad y eficacia de estos dispositivos.

Ha informado sobre los últimos avances en nuevos fármacos antiarrítmicos y otros procedimientos que actúan sobre los mecanismos de inicio, perpetuación y cese de la fibrilación ventricular, pero que aún no suponen una alternativa eficaz a la cardioversión eléctrica.

Alternativas terapéuticas. Estas posibilidades medicamentosas para el control de la muerte cardiaca súbita han merecido algunos comentarios añadidos pues, como ya se ha adelantado, las alternativas farmacológicas con antiarrítmicos convencionales han sido, en términos generales, perjudiciales o desalentadoras. La utilización profiláctica de estos fármacos no ha reducido la mortalidad o incluso la ha aumentado, a excepción de los betabloqueantes que han mejorado la supervivencia tras el infarto. Se han propuesto actuaciones terapéuticas encaminadas a modificar las propiedades electrofisiológicas de las células miocárdicas basadas en otras alternativas, propuestas que se encuentran en fases iniciales de la investigación.

En relación con la cardioversión eléctrica se ha postulado que la energía mínima necesaria para conseguir la desfibrilación disminuye cuando también lo hace la complejidad de los patrones de activación, que está determinada por diversos factores como la duración del potencial de acción, la pendiente de curva de restitución, la anisotropía y la excitabilidad del tejido miocárdico o el estiramiento del mismo.

Pero además de la utilización de choques eléctricos existen otras opciones para interrumpir la fibrilación ventricular o al menos para modificarla y facilitar su interrupción, opciones que están siendo objeto de pesquisa, entre ellas la captura miocárdica mediante sobreestimulación o la ablación con radiofrecuencia, esta última con la finalidad de modificar los iniciadores y de alterar el sustrato.

Líneas de investigación. Las líneas de investigación abiertas en este campo de la cardiología son muy diversas, ya lo ha comentado, y abarcan desde la identificación de nuevos marcadores de riesgo hasta el desarrollo de nuevos fármacos y dispositivos capaces de interrumpir las arritmias responsables.

De la cardioversión mediante choque eléctrico y con desfibriladores automáticos implantables ha recordado su utilidad en la prevención de la muerte arrítmica, así como la existencia de otras aproximaciones, con resultados clínicos incipientes o sin traducción clínica.

A la exposición de estos temas, que forman parte de las líneas de investigación que desarrolla su grupo de trabajo ha añadido los estudios experimentales realizados, dirigidos al desarrollo de técnicas de análisis de la fibrilación ventricular y al estudio de los efectos de actuaciones encaminadas a modificar la arritmia. La información aportada por estos trabajos puede ser útil para conocer mejor los mecanismos que sustentan el trastorno y plantear nuevos procedimientos terapéuticos. En estos estudios emplean modelos experimentales de fibrilación ventricular que permiten la utilización de procedimientos cartográficos de alta resolución para analizar la arritmia y sus modificaciones mediante distintos procedimientos.

Las líneas de investigación en las que trabajan se centran en el análisis de la modificación de la fibrilación ventricular mediante sobreestimulación eléctrica, estiramiento mecánico, fármacos, lesiones producidas con radiofrecuencia y por variación térmica. Entre las líneas abordadas se encuentran las siguientes: a) Análisis del papel jugado por diversas zonas del miocardio en la inducción y el mantenimiento de la fibrilación ventricular. b) Estudio de la utilidad de diversos procedimientos de análisis para identificar la arritmia, reconocer las variaciones de los patrones de activación y conocer mejor las características del sustrato (zonas lesionadas, zonas isquémicas). c) Estudio de las modificaciones de la arritmia inducidas por fármacos, estimulación eléctrica, ejercicio físico, variaciones térmicas localizadas o procedimientos de ablación con radiofrecuencia.

Acabo con esto mi respuesta como padrino del discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana de D. Javier Chorro Gascó. Todo cuanto he referido lo sé como testigo personal o de ciencia cierta. Por ello lo considero merecedor del reconocimiento que hemos creído de justicia otorgar.

Doy por terminada mi intervención agradeciendo vivamente la presencia, audiencia y benevolencia de todos ustedes que han atendido con ejemplar paciencia el precioso tiempo que les he sustraído.

Y como no me siento capaz de volver al silencio tras el anglicismo tan de moda de unas "Gracias", me valdré por esta vez de la algo jactanciosa fórmula tradicional, que ruego se reciba desprovista de toda petulancia:

He dicho.