

Muerte súbita cardíaca en jóvenes deportistas

J. Sillero F. de Cañete

Muerte súbita cardíaca en jóvenes deportistas

Harvey Cushing, considerado padre de la neurocirugía, dijo hace casi un siglo: «la muerte de un joven es doblemente trágica» (1). Y —añadimos nosotros— si además ocurre en un deportista, aparentemente en estado de salud excelente, la tragedia resulta aún mayor. Ese fue el caso de Antonio Puerta, futbolista de talla internacional del Sevilla, que falleció el 28 de agosto de 2007, tras haber sufrido un paro cardíaco en el curso del partido que su equipo disputaba con el Getafe tres días antes del deceso. El diagnóstico por necropsia fue «displasia arritmogénica de ventrículo derecho».

Se trata de un ejemplo más de una casuística que de tanto en tanto nos sorprende dramáticamente. La pregunta que de inmediato surge es ésta: ¿no es posible hacer algo para cambiar el escenario actual? Personalmente pensamos que así es, e Italia nos ofrece un ejemplo a imitar.

Recientemente, Josep Brugada (2), presidente de la Sociedad Europea de Arritmias, declaraba a El Periódico: «En España se practica deporte en forma poco controlada. A diferencia de lo que ocurre en otros países, aquí apenas se vigila la salud del deportista. No existe ninguna legislación que determine qué control médico debe recibir la persona que empieza a practicar deporte, ya sea federado, en un polideportivo o por su cuenta. Todo mejoraría con un simple electrocardiograma».

Tal estado de cosas nos ha impulsado a revisar el tema.

Aspectos conceptuales y epidemiológicos

La muerte súbita es aquella que se produce en ausencia de traumatismo o violencia y en muy corto plazo. Se considera relacionada con el deporte si los síntomas que la preludian aparecen durante la práctica deportiva o en la hora siguiente (3). En una gran mayoría de los casos es de índole cardíogena.

Palabras clave: Muerte súbita. Cardiopatía en deportistas.

Fecha de recepción: Febrero 2008

Seminario Médico

Año 2008. Volumen 60, N.º 1. Págs. 108-140

Cuando hablamos de deportistas jóvenes, nos referimos a sujetos con edad inferior a 35 años, bien que hay autores y estadísticas que recortan ese límite a los 30 años. Este distingo es importante, porque la causalidad difiere según edades: por ejemplo, después de los 35 años, acrece la muerte súbita coronaria debida aterosclerosis, hasta convertirse en su primera causa.

Afortunadamente, la incidencia de muerte súbita cardíaca en deportistas (MSCD) es baja. Según los datos de EE.UU., referidos a 25 millones de sujetos practicantes asiduos del deporte, se producen 1 a 5 casos por millón y año. La incidencia en menores de 35 años es de 1/200.000 y en mayores de 1/18.000.

Esa incidencia difiere según la modalidad deportiva. De acuerdo con las cifras proporcionadas por el Registro Nacional de Muerte Accidental y Súbita en España (4), referidas a 12 años (1995-2006), el reparto de 180 casos habidos es este:

Fútbol	40
Ciclismo	39
Atletismo	24
Fútbol sala	6
Deportes de frontón	6
Educación física	7

Fútbol y ciclismo figuran a la cabeza porque a su carácter exigente unen un gran número de adeptos. Por igual motivo, el número de varones fallecidos (164) supera muy ampliamente al de mujeres (12; 4 casos no especificados).

He aquí el reparto según los procesos que determinan la MSCD:

– Menores de 30 años (84 casos):

Miocardopatía arritmogénica	13.72%
Miocardopatía hipertrófica	11.76%
Anomalías coronarias congénitas	9.80%
Hipertrofia de VI idiopática	7.84%
Estenosis valvular aórtica	5.88%
Causa indeterminada	27.45%

– Mayores de 30 años (90 casos):

Enfermedad coronaria	73.43%
Miocardopatía arritmogénica	6.25%
Miocardopatía hipertrófica	4.68%

Puede verse que entre los jóvenes (grupo selectivo de nuestra atención) hay, como en Italia, una mayor incidencia de MSCD por displasia arritmogénica de VD, en contraposición con EE.UU., país en que prevalece la miocardopatía hipertrófica de VI. También debe destacarse que cualquier tipo de cardiopatía constatable en necropsia está superado por el grupo de causa indeterminada, en el que se integran los sujetos en los que no se halló patología responsable; representan más de una cuarta parte de casos.

Por ello, en el abordaje de la problemática de la MSCD, examinaremos 2 apartados: el que alude a individuos con corazón anatómicamente normal y el que integra a los sujetos con daño estructural.

Muerte súbita cardíaca sin daño estructural

Corresponde a lo que en la literatura anglosajona se conoce como SADS (sudden arrhythmic death syndrome), apelativo que presupone que el deceso ha sido originado por un trastorno letal del ritmo cardíaco. Antes de concluir en este diagnóstico, debe descartarse la posibilidad de una commotio cordis como consecuencia de un golpe sufrido por la víctima sobre pared torácica en pleno ejercicio. Tal agresión debe ser inferida a sujetos susceptibles en un momento concreto del ciclo cardíaco: en la fase vulnerable de la fase de repolarización, período de 15-30 ms precedentes al acmé de la onda T y que representa el 1% de la duración total del ciclo cardíaco (5).

Dicho esto, centramos nuestra atención en diversos disturbios del ritmo que pueden abocar a este fin imprevisto, en general a través de una fibrilación ventricular letal (6). En tal contexto, debemos examinar una serie de canalopatías que atañen al miocardio y que son capaces de causar síncope y muerte súbita. Se denominan así porque tienen por base anomalías en los canales iónicos que originan el potencial de acción transmembrana en los cardiomiocitos.

Siguiendo a Modell y Lehmann (7), admitimos cinco fases en el potencial de acción durante el ciclo cardíaco:

– Fase 0 o de despolarización, que implica apertura y luego cierre de los canales iónicos de Na^+ , con el resultante influjo de este catión.

– Fase 1 o inicio de la repolarización, breve plazo de flujo hacia fuera de iones K^+ (I_{to}).

– Fase 2 o plató de la repolarización, en la que hay doble trasiego: salida de K^+ a través de canales rectificadores retrasados (I_{ks} e I_{kr}) y Cl^- y entrada de Na^+ (I_{Na}) y Ca^{2+} ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$).

– Fase 3, en que al eflujo rápido de K^+ (I_{kr}) completado por la corriente lenta del catión (I_{ks}) se suma otro opuesto, de influjo (I_{kl}). La caída del potencial de membrana se acelera.

– Fase 4, de retorno del potencial a la base de partida.

Cuando por causa de modificación de un canal se perturba ese potencial transmembrana, se ofrece oportunidad para la generación un trastorno del ritmo cardíaco. Estas canalopatías son de carácter genético, y han sido muy minuciosamente estudiadas en la última década, recibiendo un gran impulso en su reconocimiento a nivel molecular.

Se contemplan sucesivamente: síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación ventricular idiopática.

Síndrome de QT largo

Fue el primero conocido y por ello ha sido el más estudiado. Como su nombre indica, se caracteriza por un alargamiento del intervalo QT o sístole eléctrico ventricular, susceptible de ocasionar síncope, muerte súbita o muerte súbita abortada espontáneamente o con el concurso de un desfibrilador. Como sucede en el síncope del Stockes-Adams-Morgagni fruto de

un bloqueo a-v. de III grado, puede seguirse de un síndrome epileptiforme (10% de casos), que no debe ocultar su naturaleza al clínico avisado. La arritmia característica de este proceso es la taquicardia ventricular polimórfica conocida como torsade de pointes (8), en razón a los cambios axiales que presenta el trazado.

Por definición, para aceptar tal diagnóstico el QT corregido debe superar los 460 milisegundos. El QT se corrige en función de la frecuencia cardíaca, según la fórmula

$$QTc = QT / (RR)^{1/2}$$

Debemos considerar bajo el punto de vista etiológico dos posibilidades: QT largo congénito y QT largo adquirido.

QT largo congénito

Integra en su concepto una serie de procesos cardiovasculares dotados de arritmogenicidad, determinados genéticamente y producto de mutaciones en los canales iónicos antes indicados. El número de mutaciones ligadas a los genes implicados es extraordinariamente elevada, se cuentan por centenares (8); pueden darse por tanto muchas variantes para cada canal, con la consiguiente diversidad clínica y pronóstica.

En EE.UU. se estima que el QT largo congénito origina 3.000 muertes al año aproximadamente, en niños y adolescentes; también se ha evaluado en 6 a 13% el número de sujetos que, si no son tratados adecuadamente, morirán antes de los 40 años en forma inespera-

da, súbita. Hay cuatro cuadros clínicos que merecen consideración:

- *Síndrome de Romano-Ward*, proceso hereditario de carácter autosómico dominante, aunque de escasa penetrancia: existen bastantes portadores de la anomalía genética completamente asintomáticos de por vida. En 1963, el grupo italiano de C. Romano publicó la primicia en Clin. Paediat. con el título «Assessi sincopali per fibrilazione ventricolare parossistica» (9), y un año más tarde hizo lo propio O. Ward en el J. Ir. Med. Assoc (10). El cuadro cardíaco no se acompaña de ninguna otra anomalía somática. Su prevalencia está fijada en 1 de cada 10.000 individuos.

- Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen (11), también conocido como síndrome cardio-auditivo, fue descrito en una familia noruega en 1957, en la que 4 de los 6 hijos presentaban un cuadro de QT largo, sordera sensorineural y síncope recurrente. Tres de ellos fueron víctimas de muerte súbita. La hipoacusia se transmite en forma autosómica recesiva y la anomalía cardíaca de modo dominante aunque con escasa penetrancia, ya que su frecuencia es muy baja, del orden de 1 a 6 casos por millón. Su curso es más adverso que el anterior, con una más alta tasa de muerte súbita.

- *Síndrome de Andersen*, que afecta no sólo al miocardio sino también a la musculatura esquelética, por lo que combina trastornos del ritmo y parálisis periódica.

- *Síndrome de Timothy*. Implica afectación multisistémica, incluyendo QT largo, cardiopatías congénitas,

sindactilia, una hipoglicemia intermitente, inmunodeficiencia, retraso estatura-ponderal y autismo. Es destacado el grado de prolongación del QT, superior a 600 ms.⁶

Las bases genéticas del proceso son complejas, pero cada vez mejor reconocidas (8) (12) (13). La gran mayoría de casos se producen por cambios en tres genes que dan lugar a otros tantos subtipos genéticos del síndrome, señalados como LQT1, LQT2 y LQT3 respectivamente, aunque se conocen otros subtipos dignos de mención. Cada gen implicado puede sufrir diversas mutaciones, lo que da cuenta de la heterogeneidad del cuadro clínico.

- LQT1 es la forma más común del síndrome, y deriva de una mutación con pérdida de función en el gen *KCNQ1*, que codifica una corriente de potasio (I_{Ks}) sensible a los adrenérgicos en el miocardio. El canal queda abierto mayor tiempo, se retrasa la repolarización y alarga QT. En esta variante el síncope se precipita por estrés emocional o físico, en este último caso con predilección por la zambullida en agua y la natación (14). Con o tras el ejercicio y la provocación con epinefrina, el QT se alarga muy netamente. Se conocen ejemplos de herencia de la mutación en ambos alelos de I_{Ks} ; ello va a conducir a un cuadro de síncope-sordera tipo Jevell-Lange-Nielssen.

- LQT2 se produce a consecuencia de las mutaciones surgidas en el gen *HERG* (human ether-a-go-go related gene), regulador del canal potásico I_{Kr} . La corriente de salida de K^+ que procura en la fase tardía del ciclo es el mayor contribuyente a

la repolarización del cardiomiocito humano. De consiguiente, su mutación decrece la corriente repolarizante y alarga el intervalo QT (15). El grado de interferencia para el canal es variable, en dependencia de la mutación presente. El síncope o la muerte súbita pueden presentarse en reposo o por estrés, siendo los ruidos bruscos e intensos un fácil desencadenante (p.e., el sonido de un despertador). No hay problema auditivo asociado. La onda T suele estar indentada (16).

- LQT3 deriva de mutaciones en el gen del canal sódico *SCN5A* (17). Este canal normalmente se abre por plazo breve para permitir el influjo de sodio que despolariza la célula, y sus cambios interfieren la inactivación del canal, permitiendo aperturas repetitivas y prolongando la corriente de acción y por ende el QT. Como en los casos anteriores, las diversas mutaciones ofrecen repercusiones diferentes en la longitud de la sístole eléctrica ventricular: las sustituciones/delecciones en 3 aminoácidos de la mutación KPQ altera severamente su funcionamiento. En contraste con LQT1-2, LQT3 se suele presentar durante el reposo y sueño. Las mutaciones de *SCN5A* que reducen el pico del flujo sódico son además una causa del síndrome de Brugada que se comenta después.

Estas tres modalidades genéticas dan cuenta de la gran mayoría (90%) de casos de QT largo. Pero existen otras (6) (7):

- LQT4 es la consecuencia de mutaciones en el gen de la ankirina-B, una proteína que promueve el anclaje

de Na, ATPasa-K e intercambiador Na/Ca; su fallo resulta en expolio de Na⁺ y acúmulo de Ca²⁺ intracelular compensador. Aunque pueden producirse arritmias fatales, el QT sólo en ocasiones está alargado.

- LQT5, se basa en las alteraciones del pequeño gen minK (sólo 40 kb). El producto de este gen (la proteína KCNE1) se integra como subunidad beta en el conjunto de LQT1, regulando por tanto la corriente del canal de potasio I_{ks} (18).
- LQT6 es fruto de la mutación del gen codificador de MiRP1, una proteína relacionada con MinK, situada en el mismo cromosoma. El producto de este gen (proteína KCNE2) se ensambla a título de subunidad beta con subunidades alfa de HERG, para regular las corrientes de potasio I_{Kr} (18).

- El genotipo LQT7 ha sido localizado en el cromosoma 17, como el gen KCNJ2, codificador de la proteína Kir2.1, que juega un papel importante en las corrientes de influjo de K (I_{K1}) durante la fase 3 del potencial de acción cardíaco. El alargamiento del QT que origina es modesto, aunque hay mutaciones más malignas.

- LQT8 responde a cambios en el gen CACNA1C. Se produce entonces una pérdida casi completa de la corriente centrípeta de calcio de la fase de plató o 2 del potencial de acción. El aumento de QT es muy marcado (por encima de los 700 ms) y se registra por ello muerte súbita precoz.

Resumen final de los subtipos genéticos de QT largo:

LOCUS	CROMOSOMA	GEN	CANAL	ENFERMEDAD
LQT1	11p15.5	KCNQ1	IKs	R-W & J-L-N
LQT2	7q35-36	HERG	IKr	R-W
LQT3	3p21-24	SNC5A	Na ⁺	R-W
LQT4	-	AnkirinaB	Na/Ca	R-W
LQT5	21q22	KCNE1	IKs	R-W & J-L-N
LQR6	21q22	KCNE2	IKr	R-W
LQT7	17q23	KNJ2	IK1	Anderson
LQT8	12p13.3	CACNA1C	ICaL	Thimoty

QT largo adquirido

Son variadas las circunstancias que pueden condicionar alargamiento del QT e incluso arritmias, en especial cuando se asocian entre sí o inciden con

una anomalía congénita de las ya descritas que acaso se mantiene oculta.

Un factor frecuente de QT largo es el consumo de fármacos, más si dos de ellos suman sus efectos o si su catabo-

lia hepática es bloqueada a nivel de citocromo P-450. En general, actúan bloqueando los canales del K, aunque algunos, como cisapride, inciden sobre los sódicos. He aquí un lista que no agota ni mucho menos el tema (12):

- Catecolaminas: Adrenalina
- Antihistamínicos: Terfenadina, astemizol, difenhidramina
- Antibióticos: Eritromicina, trimetoprim, pentamidina
- Antifúngicos: Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
- Antiarrítmicos: Quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol
- Hipocolesterolemiantes: Probucol
- Antianginosos: Bepridil
- Reguladores gastro-intestinales: Cisapride
- Diuréticos: Indapamida
- Psicotropos: Amitriptilina, sertralina, fluoxetina, fenotiazinas, haloperidol, risperidona

Algunos, como cisapride, han sido retirados del comercio farmacéutico, justamente ante la aparición de casos de *torsades de pointes*.

- *Drogas de abuso*: alcohol, cocaína y el recurso terapéutico a metadona. La cocaína bloquea varios canales iónicos, de acuerdo con la dosis que se consume. No se olvide su promoción simpaticotónica y su capacidad para bloquear el canal I_{Kr} e incluso producir torsadas. Los pacientes con formas subclínicas de LQTI-2 y de síndrome de Brugada son sensibles a cantidades pequeñas de la droga. Según Maremmeni et al. (19), un tratamiento con metadona prolongado por 6 o más meses prolonga moderadamente el QT; en 2 casos entre

83, el valor de QTc fue superior a 500 ms.

- *Procesos patológicos*: disturbios electrolíticos, en particular hipokaliemia e hipocalcemia; afecciones que cursan con incremento de catecolaminas (feocromocitoma, hemorragia subaracnoidea); hipotiroidismo; anorexia nerviosa.
- El período postparto es una etapa de susceptibilidad en las portadoras de un QT largo, en especial del subtipo LQT2. Khositseth et al. (20) señalan que entre 260 mujeres remitidos a la Clínica Mayo con QT largo, el 3.6% sufrieron tras el parto síncope, muerte súbita o muerte súbita abortada. Contrariamente, durante la gestación el riesgo de síncope está reducido (Seth) (21).

Diagnóstico

Se plantean tres tareas al respecto: el diagnóstico clínico, diagnóstico genético y estratificación del riesgo de síncope y muerte súbita.

a) *El diagnóstico clínico* presupone descartar otras diversas etiologías en pacientes que presentan crisis de palpitaciones, estado presincope, síncope o paro cardíaco. En personas jóvenes, lo más frecuente es que se trate de un síncope vaso-vagal, pero pueden existir daños estructurales importantes, tipo miocardiopatía obstructiva o displasia arritmogénica. Por eso es importante historia clínica y exploración, en la que se incluye ekg y ecocardiografía (u otros procedimientos de imagen: RMI). El ekg es esencial: el intervalo QTc en reposo se mantiene normalmente

por bajo de 440 ms en los varones y 460 en las mujeres; por ello, 470 y 480 ms son una base diagnóstica razonable. La prueba de esfuerzo puede ser útil: al menos en LQT1 es dable observar alargamiento o no acortamiento. En cambio, se usan poco los tests de provocación farmacológica: >QT por epinefrina y <QT tras el uso de mexiletina. Por lo demás, el trazado electrocardiográfico puede ofrecer otros detalles en la repolarización: onda T amplia en LQT1, de baja amplitud y bifida en LQT2 y ST isoelectrico largo seguido de T alta y picuda en LQT3. El sistema de puntuación de Schwartz, que incluye ekg, historia personal y familiar ha sido muy utilizado en punto al diagnóstico (22). Es también útil la historia familiar, en la que pueden detectarse quizá casos de síncope o muerte súbita (tras estrés físico o emocional, anegamiento pulmonar, en accidente de carretera, etc.). En correspondencia, un diagnóstico de síndrome QT largo hace aconsejable la encuesta de familiares, que pueden ser portadores de un proceso semejante que se ha mantenido (y acaso puede seguir así de por vida) silente. Comprobada la realidad de un QT largo, es imperativo eliminar causas exógenas, de las referidas en el parágrafo sobre QT largo secundario.

b) El segundo paso concierne a la *exploración genética*, rentable porque puede proporcionar datos útiles para calibrar el riesgo, modular el tratamiento y elaborar la encuesta familiar. Desde luego, la clínica ya resulta orientadora: si

se ha consolidado el diagnóstico de QT largo, en un 70 a 90% de los casos sugiere el gen afectado (23). Los tests genéticos permiten conocer los diversos subtipos, y están ya disponibles comercialmente, al alcance de cualquier laboratorio. No detectan todos los casos (variantes no codificadoras (24) o genes todavía no identificados; dificultades técnicas del genotipado), llegando sólo a un máximo del 75%. La detección de este síndrome en un familiar puede ser muy rentable, pero también crea problemas si se trata de un sujeto con un ekg normal que se encuentra asintomático.

c) *La estratificación del riesgo* es el tercer paso. En tal sentido, existen parámetros que permiten valorar el grado de gravedad que el QT largo implica, como el grado de alargamiento del QT, el subtipo genético y la historia clínica de accidentes sincopales. En general, se está de acuerdo en que el mejor predictor es la longitud del QT. Merece derecho de cita el trabajo de Priori et al., referido a 647 sujetos portadores de subtipos LQT1, 2 y 3 seguidos hasta los 40 años. Los situados en el cuartil superior (>498 ms) ofrecían un riesgo de síncope/muerte súbita del 70%, frente a menos del 20% en el cuartil inferior (<446 ms) (25). Por lo que atañe a subtipos genéticos, LQT1 y LQT2 son más proclives a producir manifestaciones clínicas pero LQT3 conduce a muerte súbita con más frecuencia sin otros prolegómenos. Hay mutaciones genéticas especialmente malignas. Finalmente, el grado de riesgo en general es

superior en los que ya tienen historia sincopal, especialmente si ha incidido en los dos años previos.

Confirmando lo que antecede, Hobbs et al. (26) dan cuenta en JAMA de un estudio multicéntrico que incluyó 2.772 participantes del International Long QT Syndrome Registry, seguidos entre los 10 y 20 años de edad. Hubo 81 casos de paro cardíaco abortado y 45 de muerte súbita cardíaca. Fueron factores predictivos: timing y frecuencia de los síncope, grado de prolongación del QT y sexo (es superior el riesgo en varones entre los 10 y 12 años, no después).

Tratamiento

Hay que referirse a fármacos, intervenciones y desfibrilador.

Está indicado en pacientes sintomáticos y asintomáticos en su infancia; probablemente también en todos los menores de 40 años.

a) En cuanto a fármacos, los agentes beta-bloqueantes son el recurso básico. Se utilizan de preferencia preparaciones de acción prolongada, del tipo de atenolol o nadolol, y la eficacia del bloqueo beta se asegura por la menor taquicardia durante el ejercicio (> no superior al 20% del ritmo de reposo). El QT no se acorta sustancialmente. Se ha comprobado que los pacientes bajo beta-bloqueo tienen mayor supervivencia (Hayoun et al.) (27). Esta terapia es efectiva sin duda en pacientes con KVLQT1 y en los más de los casos con genotipo HERG; parece limitado cuando el canal afecto es el del Na⁺. De acuerdo con Vincent (12), potasio y flecai-

nida rinden beneficio en QT largo del genotipo HERG, en tanto que mexiletina es útil en el SCN5A,

- b) Se considera apropiada la implantación de desfibrilador cuando los beta-bloqueantes fallan, pero incluso si éstos son eficaces cabe simultanear los dos procedimientos. El desfibrilador no va a evitar la *torsade de pointes*, y así el sujeto puede sufrir dolor, aparte del disturbio emocional de repetidas descargas del dispositivo.
- c) Como recurso intervencionista, se ha recomendado la gangliectomía del g. estrellado izquierdo, con buen resultado (Schwartz et al. 28)). Quedan prohibidos los deportes de competición, pero pueden tolerarse bien los simplemente recreativos. Tras sudoración por el esfuerzo, la reposición de agua e iones (K⁺) es lógica.

Síndrome de QT corto

En 2000, Gussak et al. (29) describieron una familia en la que madre y dos hijos presentaban un QT netamente acortado (280 ms en aquella, que había sufrido crisis iterativas de fibrilación auricular). También se refería el caso de un paciente hispano con QT corto y muerte súbita. Se sugería en el trabajo que el QT corto podría ser el contrapunto del QT largo y poseer asimismo capacidad arritmogénica.

En 2003, Gaita et al. (30) estudian una familia italiana en la que 3 miembros con intervalo QT promedio de 240 ms sufrían palpitaciones, síncope y muerte súbita abortada. Comprobaron que flecainida aumentaba el pe-

riodo refractario y reducía el riesgo de fibrilación ventricular.

Recientemente, se han reconocido mutaciones en 3 genes que codifican los canales potásicos: $KCNH_2$, $KCNQ_1$ y $KCNJ_2$; en todas ellas hay ganancia de función, aumento de flujos de K^+ y acortamiento del potencial de acción (31).

Viskin (32) sugiere que casos calificados de fibrilación ventricular idiopática en realidad se deben a un QT corto, cuando está por debajo de 360 ms. Parece que el límite a partir del cual este diagnóstico debe plantearse es un $QT < 320$ ms.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, además de la brevedad del QT, la onda T en sí es alta y picuda, evocando la típica de hiperkaliemia.

El tratamiento farmacológico tiene como primera elección quinidina y en segunda instancia flecainida. La fibrilación auricular se ha combatido con éxito con propafenona.

La aplicación del desfibrilador es correcta en casos refractarios.

Síndrome de Brugada

En 1992, los hermanos Brugada (33) describieron un nuevo proceso en el que desde un punto de vista clínico había episodios sincopales y muerte súbita, el ekg mostraba bloqueo de rama derecha y elevación de ST en precordiales V1 a V3, y en la necropsia el miocardio se ofrecía estructuralmente sano. Los pacientes sufren crisis de taquicardia ventricular polimórfica capaces de inducir fibrilación y muerte. Son circunstancias desencadenantes de las crisis el uso de alcohol,

la fiebre y el estrés en general, pero no pocas veces surgen en pleno reposo nocturno, alentadas por el hipertono vagal.

El Brugada puede cursar asintomático hasta que se descubre en un ekg ocasional o por el deceso brusco de un familiar, que invita a la investigación. El pronóstico es malo, pues colecta una mortalidad del 40%. Aunque los sujetos asintomáticos suelen tener menos riesgo de muerte súbita, es un hecho que, una vez diagnosticados, la posibilidad de síncope letal por fibrilación se eleva a un tercio de los casos. Se ha dicho que del 4 al 12% de las muertes súbitas en jóvenes tienen por base este síndrome.

Como quiera que no siempre el trazado eléctrico resulta típico, puede recurrirse en situación de sospecha a la administración de ajmalina, capaz de desenmascarar las alteraciones. El mismo efecto se consigue con procaínamida y flecainida.

El síndrome de Brugada se hereda en forma autosómica dominante, y en el 60% de los casos se descubre historia familiar positiva de muerte súbita. Hay mutaciones en el canal Na^+ $SCN5A$, el mismo que es responsable del síndrome QTL3, aunque en otros puntos, con inactivación funcional de algunos canales y funcionamiento normal de otros, lo que facilita las taquiarritmias por mecanismos de reentrada (34). No todos los pacientes ofrecen el mismo patrón genético: Priori (35) sólo lo detectó en 28 de 130 casos, lo que depone hacia una evidente heterogeneidad genética. El diagnóstico de síndrome de Brugada aconseja sin más la colocación

de un dispositivo desfibrilador. Probablemente se excluyan aquellos enfermos plenamente asintomáticos sin historia familiar positiva.

Completemos esta información recordando otro proceso que radica en el mismo canal: enfermedad de Lenegre-Lev, más frecuente y caracterizada por trastornos de la conducción aurículo-ventricular y/o bloqueos de rama.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Myriantsefs et al. (36) comunicaron en 1997 una familia con fallecimiento precoz de 3 hermanos (2 durante esfuerzo físico y 1 tras estrés), y en la que la madre y otra hermana tenían antecedentes de síncope, mostrando un trazado electrocardiográfico en reposo y una ecocardiografía sin hallazgos patológicos. Pero durante el registro ekg de esfuerzo se desarrollaba taquicardia ventricular polimórfica.

En un trabajo muy autorizado, Napolitano y Priori (37) señalan que la TVPC está caracterizada por episodios de síncope que surgen durante el ejercicio o la emoción aguda en individuos sin anomalías cardíacas estructurales. La causa subyacente a estos síncope es el inicio de una rápida taquicardia ventricular (bidireccional o polimórfica), que puede concluir espontáneamente o al contrario abocar a fibrilación ventricular y muerte súbita si no se desfibrila con celeridad. La edad media del inicio de la TVPC es de 7 a 9 años, aunque se han descrito casos más tardíos, hasta la cuarta década.

El diagnóstico de este proceso se basa en la reproducción de las crisis en el curso del ekg de esfuerzo. Otros rasgos son la alternancia del eje de QRS a 180° de latido a latido (taquicardia bidireccional) o un vector QRS polimorfo, irregularmente alternante.

Se han descrito dos anomalías genéticas asociadas a TVPC: RYR2 y CASQ2. La primera se hereda en forma autosómica dominante y la segunda recesiva. En el 50-55% de probandos se identifican mutaciones heterocigóticas en RYR2 y en 1-2% mutaciones homocigóticas para CASQ2.

En la prevención de crisis de TVPC son válidos los beta-bloqueadores, que probablemente deben ser aplicados incluso en casos silentes con la mutación RYR2. La eficacia de esta medicación puede ser comprobada mediante ekg de esfuerzo. Como quiera que este tipo de fármacos no siempre resulta eficaz, se ha recurrido a su asociación con calcio-antagonistas; de acuerdo con Rosso et al. (38), la combinación es ventajosa. Si la medicación no es de suficiente eficacia, la implantación de un desfibrilador es perentoria.

Como medidas complementarias se recomiendan abstención de ejercicio extenuante y deportes físicos de competición. La encuesta familiar es obligada.

Fibrilación ventricular idiopática

Es un diagnóstico de exclusión, que se impone cuando cualquiera otra causa (estructural o no) de arritmia de esta índole ha sido concienzudamente descartada.

Es lógico suponer que nos enfrentamos a un proceso heterogéneo, que reúne diversas entidades arritmogénicas. Ya se ha hecho alusión al parecer de Viskin (32) acerca de casos de QT corto que pueden quedar enmascarados como formas idiopáticas de FV. Añadamos ahora aquellos pacientes que exhiben patrones eléctricos de síndrome de Brugada (bloqueo de RD y ST elevado en V1-3), que significan al menos una quinta parte de los casos calificados como FVI (39).

Peeters et al. (40) evidencian en el mapeo eléctrico epicárdico de pacientes que han sufrido FVI áreas de repolarización lenta o dispersa que acaso alientan mecanismos de reentrada. En un sentido similar, Kasanuki et al. (41) consideran zonas de retraso en la conducción ubicadas en pared anterior y tracto de salida de VD, susceptibles ante una actividad vagal exagerada.

Chen et al. (42), tras indicar que en EE.UU. hay 300.000 casos de muerte súbita, estiman que un 5 a 12% son debidas a FVI. Añaden un rasgo genético detectado en un grupo concreto: mutación missense en el gen SCN5A que va a permitir una más rápida recuperación del canal sódico tras la inactivación.

En lo concerniente a terapia, las opiniones están lógicamente divididas, habiéndose obtenido resultados con antiarrítmicos clase I, ablación mediante catéter de radiofrecuencia y, sin duda, implantación de un desfibrilador.

Al término del capítulo, debemos resaltar el valor del electrocardiograma en la cualificación de los diversos

procesos aquí incluidos. Pero hay que admitir que el trazado de 12 derivaciones electrocardiográficas de un joven atleta bien entrenado puede presentar un espectro de modificaciones, entre las que son comunes las anomalías en la repolarización y aumento de voltaje de R o S, sugerentes de hipertrofia ventricular izquierda. Tales cambios se consideran inocentes, expresión del llamado «corazón de atleta». No obstante, un grupo de estos atletas ofrecen alteraciones de la repolarización (inversiones profundas y difusas de T) sugerentes de patología cardíaca. ¿Siguen siendo inocentes, o poseen un significado negativo?

Eso justamente se han planteado Pelliccia et al. (43), por lo que han hecho seguimiento durante 9 años de 81 atletas que presentaban ondas T invertidas (de 2 mm o más) en 3 o más derivaciones precordiales (V_2 a V_6). El resultado fue el descubrimiento de 5 atletas (6%) que demostraron cardiopatía, de los cuales uno falleció súbitamente por displasia arritmogénica de VD. Los otros 4 desarrollaron cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (3) y cardiomiopatía dilatada (1). En el grupo control de 229 atletas, ninguno mostró cardiopatía al término del plazo de observación.

La conclusión es que los trazados marcadamente anómalos en atletas pueden ser expresión de una cardiomiopatía subyacente que se exteriorizará años después. El daño estructural está latente, y el atleta requiere vigilancia.

Muerte súbita cardíaca con daños estructurales

En esta segunda parte comentaremos tres procesos susceptibles de dar lugar a graves incidentes e incluso muerte súbita en jóvenes deportistas:

- Displasia arritmogénica de ventrículo derecho
- Cardiomiopatía hipertrófica
- Anomalías congénitas de sistema arterial coronario.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

En 1977, el grupo francés encabezado por G. Fontaine (44) describió una serie de pacientes intervenidos por taquicardias ventriculares refractarias a la terapia médica sin cardiopatía aparente, en los que se descubrió un ventrículo derecho de contractilidad anormal y con sustitución del músculo cardíaco por tejido adiposo o fibroadiposo. Cinco años más tarde, Markus et al. (45) publicaron la primera serie clínica, describiendo los rasgos principales de los pacientes con DAVD. A partir de entonces, el proceso se ha ido reconociendo en forma creciente y en la actualidad está presente en toda discusión diagnóstica sobre arritmias ventriculares, especialmente si se originan en el VD.

En 1966, la nueva clasificación de cardiomiopatías de la OMS introdujo el término cardiomiopatía arritmogénica ventricular derecha, que incluye un haz de enfermedades caracterizadas por taquicardia ventricular originada en el VD, compartiendo histología si-

milar aunque con clínica y pronóstico diversificado (46):

1. Displasia arritmogénica de VD (DAVD)
 - forma típica
 - forma primitiva
 - forma oculta
2. DAVD con afectación mayor de ventrículo izquierdo
 - displasia biventricular pura
 - displasia complicada con miocarditis
sobreaguda
subaguda
crónica
evolutiva (autoinmune)
3. Enfermedad de Naxos
4. Cardiopatía veneciana
5. Elevación del segmento ST no coronaria
6. Taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho
7. Prolapso de la válvula mitral
8. Extrasístoles benignos
9. Anomalía de Uhl.

Nuestra atención se centra en el primer apartado de esta lista, DAVD

Concepto

La DAVD es una miocardiopatía progresiva de transmisión autosómica dominante, caracterizada por atrofia del miocardio ventricular derecho, que se sustituye paulatinamente por tejido graso o fibroadiposo.

Cursa con inestabilidad eléctrica, propendiendo a crisis de taquiarritmia ventricular capaces de conducir a muerte súbita; a la larga, cabe el compromiso del ventrículo izquierdo.

Su expresión clínica es variable, incluyendo palpitaciones, precordialgia, vahidos y síncope.

Anatomía patológica y fisiopatología

El reemplazo del miocardio por tejido fibroadiposo afecta principalmente a capas epi- y mesocárdicas, con mayor respeto de las subendocárdicas. Hay en aquellas un reparto irregular de la atrofia, que se produce sobre todo en el área o triángulo de la displasia: zonas póstero-inferiores del tracto de entrada del VD adyacentes a la válvula tricúspide –infundíbulo anterior–ápex. Con el avance de la displasia, la resistencia del ventricular puede ser superada, produciéndose una dilatación aneurismática bajo la tricúspide. Por lo general, las áreas adyacentes al septo interventricular quedan indemnes. Previamente se ha mencionado el compromiso ventricular izquierdo que puede surgir en el curso de la DAVD: es indicio del carácter progresivo del proceso, que afecta a sujetos de más edad y propende a la insuficiencia cardíaca. La DAVD se distingue bien de la enfermedad de Uhl, con pared VD papiriforme.

Se han evidenciado en los especímenes de biopsia numerosas células apoptóticas (Kavantzias et al.) (47); de origen discutido, se han atribuido a cambios en la concentración de calcio intramiocitario. También se detectan a menudo infiltraciones inflamatorias linfocíticas, lo que postula a favor de un componente miocárdico añadido a factores genéticos de los que se trata después. En este sentido, es de interés el hallazgo en las muestras miocárdicas de ciertos tipos de virus: Coxsackie

B(336) y otros enterovirus, y adenovirus, mediante PCR (48). No se sabe si la miocarditis viral es causal en la displasia o si ésta promueve la infección secundaria.

La patología descrita determina hipoaquinesia o disquinesia de reparto regional o difuso, detectables por ecocardiografía y, mejor aún, ventriculografía de contraste.

En el origen de la DAVD hay que prestar atención a las anomalías genéticas. Entre el 30 y el 50% de los pacientes presentan una historia familiar positiva (49). La heterogeneidad genética ampliamente comprobada explica una expresión clínica cambiante. La herencia es autosómica dominante, si bien una de las cardiomiopatías del grupo, la enfermedad de Naxos (queratosis palmo-plantar, cabello lanoso y displasia de VD) se transmite en forma recesiva.

En análisis de linkage familiar, se han desvelado mutaciones en hasta 7 cromosomas (1, 2, 3, 6, 10, 14 y 17); el tipo ARVD2, ubicado en el locus 1q42-q43 se traduce en anomalías en el receptor de rianodina tipo 2 (RYR2) y el 6p24, procura cambios en la desmoplaquina. Se puede concluir por tanto que DAVD es el resultado de varios disturbios genéticos que conducen a anomalías en la liberación del calcio y de las proteínas comprometidas en la adhesión entre células (50).

El receptor cardíaco de la rianodina (RYR2) regula los canales cálcicos en el retículo sarcoplasmático; su funcionamiento correcto es necesario para el acoplamiento de la excitación contracción y homeostasis del Ca^{2+} miocitario.

Hay dos proteínas que son clave para la adherencia: placoglobina (JUP) y desmoplaquina (DSP). JUP es una proteína citoplasmática que participa en la unión de los filamentos intermedios y el citoesqueleto de la actina que conectan células adyacentes. JUP regula además la expresión de BCL-2, reconocida por su capacidad antiapoptótica (51).

Por su parte, DSP es un componente de la placa desmosómica que ancla los fragmentos intermedios a la membrana plasmática, constituyendo una plataforma esencial para el mantenimiento de la integridad celular.

Se estima que las anomalías funcionales debilitan la resistencia parietal, favorecen la apoptosis y subsiguiente displasia. Más aún, la actividad deportiva intensa, que caracteriza a muchos pacientes con DAVD, procura estiramiento exagerado de las fibras miocárdicas y descarga catecolamínica, que aceleran su degeneración. La especial estructura plexiforme del tejido miocárdico puede ser la base para una conducción lenta (potenciales tardíos) y reentrada, que facilitan la taquiarritmia (52).

Características clínicas

La DAVD se manifiesta de forma preferente en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años); es rara en niños y sujetos de edad superior a 60 años. Afecta más a varones que a mujeres, y ya se ha referido su predilección por deportistas.

Su distribución geográfica es muy variable: en el Véneto italiano se habla de una prevalencia muy alta, un caso cada 10³-10⁴ personas. Por eso, Corrado et

al. (53) consideran que es la causa más frecuente de muerte súbita en atletas italianos, responsable de un 20% de los casos. Frente a los datos del Registro Nacional de Muerte Accidental y Súbita (6.25%) citados anteriormente, Aguilera et al. (54) afirman que DAVD podría serlo asimismo entre jóvenes hispanos.

Las manifestaciones clínicas dependen de dos parámetros: grado de inestabilidad eléctrica y progreso de la disfunción ventricular. Hay pacientes en los que la presentación del proceso es la muerte súbita; aunque infrecuentes, se constatan cada vez con mayor asiduidad, por un mejor conocimiento de esta entidad. En otros, la inestabilidad eléctrica se manifiesta clínicamente como palpitaciones, mareos, visión borrosa e incluso amaurosis fugaz o síncope. La duración de los síntomas se prolonga unos minutos, sin que obligadamente haya inconsciencia (55). Cuando el deterioro hemodinámico del VD es flagrante, puede aún quedar ocultos los signos de fracaso cardíaco, que sin duda serán inevitables si la displasia se extiende al VI.

He aquí la historia natural de la DAVD:

1. Fase temprana o silente, por lo general asintomática;
2. Fase inestable, con predominio de arritmias sintomáticas, con un ekg de la crisis evidenciando patrones de bloqueo de rama izquierda.
3. Fase de fracaso ventricular derecho, con relativa conservación de VI.
4. Fase final de progresiva dilatación ventricular, que se asemeja a la de una miocardiopatía dilatada. En-

tonces son frecuentes los accidentes trombo-embólicos y la fibrilación auricular (56).

En cualquier fase puede presentarse muerte súbita. La MS ocurre con cierta frecuencia durante el ejercicio vigoroso (como en el caso del deportista sevillano que ha estimulado nuestra revisión), resultado del aumento del tono simpático, sobrecarga de la circulación de retorno (aumento de la precarga) e incluso por el impacto traumático en la pared anterior del tórax, factores todos ellos convergentes en el desencadenamiento de la taquiarritmia.

Exploraciones complementarias

Hay un extenso haz de proceder para deslindar la DAVD (57):

- *Electrocardiograma en ritmo sinusal.* Acaso poco sensible en fases no avanzadas, cuando la enfermedad se extiende ofrece un patrón típico de bloqueo incompleto de rama derecha y negativización de T en V1 a V3. En el 30% de los casos puede apreciarse una pequeña onda inmediata tras QRS que se conoce como ϵ (épsilon) y que verosímelmente es expresión de despolarización tardía del VD. Esta onda se evidencia mejor en una F1 bipolar, en la que el electrodo de succión del brazo derecho (-) se coloca en el manubrio esternal y el del brazo izquierdo (+) a nivel xifoideo (58). Fontaine et al. (59) encuentran además un QRS prolongado, superior a 25 ms y más notable en V1-3 que en V6 en presencia de bloqueo de rama derecha.

El estudio ergométrico puede provocar arritmias ventriculares.

- *Radiografía de tórax.* Se demuestra cardiomegalia moderada, con una convexidad entre botón aórtico y perfil del VI; no es signo constante.

- *Ecocardiograma.* Es de uso común y se aplica como primera instancia entre el haz de técnicas de imagen a nuestro alcance. Puede evidenciar, si se hace un estudio minucioso, una dilatación de VD así como áreas de disquinesia y prominencias (incluso aneurismáticas) en su superficie. La disquinesia más común se sitúa en la porción inferobasal. Es dable a veces detectar desestructuración trabecular y/o dilatación del tracto de salida ventricular.

- *Ventriculografía isotópica.* Otra técnica no invasiva muy útil en la DAVD. Informa sobre tamaño y contractilidad ventricular, así como cálculo de la fracción de eyección. El análisis de Fourier facilita la detección de áreas de contracción asincrónica.

- *Resonancia nuclear magnética.* Está dotada de gran sensibilidad para denunciar la presencia de tejido adiposo en el miocardio ventricular, si bien no debe perderse de vista que componente graso en el miocardio puede hallarse en individuos sanos. Permite la localización de zonas de contractilidad anómala, así como el cálculo de volumen del VD (60). Según Aufferman et al., esta técnica puede obviar la necesidad del recurso a la angiografía convencional.

- *TAC «ultrafast».* Igualmente consigue medir volúmenes y función de

las cámaras cardíacas, e identificar tejido graso en el VD.

- *Cineangiografía de VD.* Debe practicarse en las proyecciones oblicua derecha y oblicua izquierda. La inyección del contraste puede provocar extrasistolia que dificulta la interpretación de las imágenes. Es regla de oro para el diagnóstico de DAVD, donde se comprueban (61) (62)
 - dilatación de VD
 - reducción de la contractilidad global
 - áreas de disquinesia
 - protuberancias y aneurismas localizados (el signo más específico)
 - aumento de la trabeculación
 - fisuración en cara anterior del VD
 - imagen en pila de monedas
 La valoración de estos datos es poco reproducible, y hay diferencias intra e interobservador.
- *Biopsia endomiocárdica.* Es de valor decisivo, a condición de demostrar la sustitución del tejido miocárdico por fibro-adiposo; lo que no siempre ocurre, ya que la displasia tiene reparto zonal, con áreas indemnes (63).
- *Estudio electrofisiológico.* Pretende inducir una taquicardia ventricular de tipo monomórfico susceptible de interrupción mediante estimulación, lo que prueba su origen reentrante. Es más adecuada su práctica cuando el diagnóstico de DAVD se ha alcanzado con los procedimientos anteriores, a fin de establecer una estrategia terapéutica (57).

Criterios diagnósticos

Quedaron establecidos en 1994 por una Task Force ad hoc encabezada por McKenna et al. (64):

- *Disfunción global o regional y cambios estructurales (detectados por ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética o ventriculografía isotópica)*
 - Mayores
 - Dilatación severa y reducción de la FE de VD sin daño (o ligero) en VI
 - Aneurismas localizados del VD (áreas acinéticas o discinéticas con abultamiento diastólico)
 - Dilatación severa de VD
 - Menores
 - Ligera dilatación global de VD y/o <FE, sin afectación de VI
 - Dilatación ligera y segmentaria de VD
 - Hipoquinesia regional de VD
- *Características tisulares*
 - Mayores
 - Sustitución del tejido miocárdico por fibroadiposo en biopsia e-m
- *Anomalías de la repolarización*
 - Menores
 - T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V2-V3) en individuos de más 12 años y en ausencia de bloqueo completo de rama derecha
- *Anomalías de la despolarización/conducción*
 - Mayores
 - Ondas epsilon o prolongación localizada (>110 ms) del QRS en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3)

- Menores
 - Potenciales tardíos en el ekg de señal promediada
 - *Arritmias*
 - Menores
 - Taquicardia ventricular con patrón de bloqueo de rama izquierda (en el ECG, Holter o ergometría)
 - Extrasistolia ventricular frecuente en Holter (>1000/24 h)
 - *Historia familiar*
 - Mayores
 - Enfermedad familiar confirmada en autopsia o cirugía
 - Menores
 - Historia familiar de muerte súbita prematura (<35 años) con sospecha de DAVD
 - Historia familiar (diagnóstico clínico basado en los criterios expuestos).
- Se propone un diagnóstico definitivo cuando se cumplan
- 2 criterios mayores
 - 1 criterio mayor y 2 menores, o
 - 4 criterios menores.

Estratificación del riesgo

Hay un haz de datos que, aislados o conjugarlos, permiten establecer el grado de riesgo de muerte súbita (55):

- **Bajo riesgo**
 - Sin antecedentes familiares de muerte súbita
 - Asintomático
 - Dilatación leve de VD
 - Buena capacidad funcional
 - Extrasistolia ventricular aislada que mejora o no se modifica en ergometría
- **Riesgo moderado**

- Antecedentes familiares de muerte súbita
- Síntomas menores (palpitaciones, mareos)
- Dilatación moderada de VD
- Taquicardia ventricular no sostenida
- **Alto riesgo**
 - Antecedentes familiares de muerte súbita
 - Síntomas mayores (presíncope, síncope, muerte súbita abortada)
 - Clase funcional III-IV
 - Dilatación severa de VD y/o comprometido del VI
 - Extenso compromiso miocárdico
 - Baja fracción de eyección
 - Arritmias graves durante el ejercicio
 - Taquicardia ventricular sostenida con compromiso hemodinámico y/o FV.

Tratamiento

El objetivo de la terapia en la DAVD estriba en supresión de las arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita; si existen signos de hiposistolia, sea derecha o combinada, ha de añadirse el tratamiento cardiotónico-diurético pertinente. Como dicen Brugada et al. (57), el manejo de estos pacientes se ha ido modificando conforme se ha comprobado la potencial gravedad incluso de los casos aparentemente asintomáticos: el curso clínico no es tan benigno como en principio se suponía.

Existen diversos recursos que posibilitan un tratamiento individualizado, de acuerdo con la problemática presente: agentes farmacológicos, desfibrilador automático implantable

(DAI), ablación con radiofrecuencia y trasplante.

a) Hay acuerdo en considerarlos betabloqueadores como antiarrítmicos preferenciales, y más en concreto sotalol, en dosis de 320 a 480 mg/día, con una tasa de éxitos en torno al 68%. Es especialmente útil para la prevención de las taquiarritmias desencadenadas tras estímulos catecolaminérgicos (ejercicio, estrés emocional, etc.). Su eficacia debe controlarse mediante estimulación eléctrica programada, registro Holter y/o prueba de esfuerzo. También se ha constatado la de amiodarona, sola o en combinación con sotalol; pero los efectos tóxicos importantes de esta última usada a largo plazo han marginado su uso. Quizá en beneficio de verapamilo, que parece ser más exitoso en arritmias desencadenadas en reposo y suprimidas por el ejercicio. En un grupo de pacientes con DAVD y automaticidad anormal, Witcher et al. (65) encontraron tasas de eficacia de 44% para betabloqueantes y 25% de verapamilo; las arritmias ventriculares reentrantes respondieron peor.

b) El paciente con DAVD con riesgo elevado es candidato a DAI. A este respecto, debe citarse un estudio prospectivo de Corrado et al. (66) en el que se implantó el dispositivo en 132 sujetos que habían sufrido paro cardíaco TV con compromiso hemodinámico o TV no sostenida detectada en Holter o en test de esfuerzo o tenían historia familiar de muerte súbita. Tras el análisis estadístico de los

resultados, se señalan los marcadores de riesgo de fibrilación ventricular (que aconsejan DAI): parada cardíaca previa, TV con compromiso hemodinámico, edad temprana y fracción de eyección del VI deprimida. El síncope de etiología no establecida casi alcanzó significación estadística, pero los pacientes con una historia familiar de muerte súbita o TV sin repercusión hemodinámica no presentaron beneficio ostensible. Los resultados de otras cohortes de suficiente amplitud (Wichter et al. (67), Rougin et al. (68) etc.) son parejos. Hodgkinson (69) señala el buen resultado de DAI en una concreta forma genética de DAVD (DAVD-5, con mutación en 3p25). Se ha calculado el beneficio de DAI en punto a supervivencia en función del concepto de «muerte hipotética», o diferencia entre la mortalidad total y la incidencia de TV superior a 240 l/m –potencialmente letal– dominada por DAI. El riesgo de colocación de un desfibrilador es bajo, en cuanto a muertes perioperatorias o perforaciones del VD, pero la situación del electrodo es crítica y la creciente fibroadiposis en el sitio de su implantación puede conducir a su anulación (67).

c) El predominio de TV de origen reentrante, ha promovido la ablación con catéter, que inicialmente se hizo con corriente directa y más tarde mediante corriente de radiofrecuencia. Se consiguen resultados iniciales muy aceptables, de supresión de las crisis en el 60 a 80%

de los casos; pero el seguimiento a largo plazo (3-5 años) comprueba recurrencia en el 50-70%, por desarrollo de nuevos substratos arritmogénicos con el progreso de la displasia (70).

- d) La cirugía ha pretendido la desarticulación de la pared libre del VD mediante incisión a lo largo del borde del septo interventricular, tratando con ello de prevenir la transmisión de ritmos anormales al VI. Finalmente, en caso de insuficiencia ventricular derecha refractaria, con o sin afectación del VI, hay lugar para trasplante cardíaco. Los pacientes asintomáticos que sufren DAVD no requieren medicación antiarrítmica u otro tipo de terapia, pero debe llevarse a cabo un seguimiento con investigaciones cardiológicas comunes, a fin de reconocer precozmente la aparición de arritmias ventriculares y el progreso de la enfermedad: ekg, test de esfuerzo y ecocardiografía son el mínimo exigible.

Como conclusión, que concierne a la finalidad de esta revisión, el clínico debe plantearse la posibilidad de DAVD en deportistas que presentan síntomas congruentes, máxime si existe síncope en el curso de su actividad específica.

Cardiomiopatía hipertrófica

Representa otro importante capítulo en el estudio de la MSCD, sobre todo por su frecuencia entre jóvenes atletas americanos (71), convirtiéndose así en enfermedad tristemente famosa.

Concepto

La CMH es un proceso miocárdico primario, caracterizado por hipertrofia asimétrica del VI, sin ninguna causa justificativa. En gran parte de los casos es hereditaria, con carácter autosómico dominante, aunque también existen casos esporádicos.

Su manifestación clínica más dramática es la muerte súbita, para la que se estima una frecuencia de 2-3% y año entre los adultos portadores. Los síntomas de mayor resalte son disnea, dolor torácico, presíncope o síncope. Los cambios fisiopatológicos que entraña incluyen una menor relajación y llenado diastólicos, oclusión coronaria intramiocárdica, demanda excesiva de O₂ por un miocardio hipertrófico e hipercontráctil y obstrucción dinámica al flujo de salida del VI. El resultado de todo ello implica isquemia y fibrosis, que a su vez contribuyen a las arritmias capaces de conducir a muerte súbita (72).

Ha recibido otras diversas acepciones: estenosis subaórtica hipertrófica idiopática y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva; hay además variantes no obstructivas como la cardiomiopatía hipertrófica apical, también conocida como cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva o cardiomiopatía hipertrófica variante japonesa (en atención a que en el Japón se describieron los primeros casos) (73).

Genética

La heredabilidad depende de la existencia de mutaciones de genes que codifican para proteínas sarcoméricas: cadena pesada de la α -miosina, actina, troponina T e I, tropomiosina- α ,

proteína C que enlaza a miosina y α -miosina. Hasta 400 mutaciones han sido localizadas en estos genes. Un 45% de las mutaciones asientan en el gen del cromosoma 14 q11.2-3 de la β -miosina y un 35% en el de la proteína C de enlace⁷⁴. Las diferentes anomalías genéticas gozan de su particular pronóstico.

Son de interés además las modificaciones en el gen de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), ya que existe una delección (D/D) que procura mayor hipertrofia y más alto riesgo evolutivo (75).

Anatomía patológica

En la CMH existe un destacado incremento de la masa miocárdica, con cavidades ventriculares empujadas, siendo predilecta la afectación de VI.; las aurículas aparecen dilatadas y también hipertrofiadas, a consecuencia de la resistencia al flujo de llenado ventricular y regurgitación ventrículo-atrial.

El reparto de la hipertrofia es típicamente asimétrico, ya que afecta de manera preferente al septo, de modo que la razón grosor de septo/pared libre en VI es superior a 1.3; hay, desde luego, excepciones con reparto simétrico.

El grado y distribución de la hipertrofia del VI determinan los síntomas y la evolución del proceso: patrones difusos e intensos conllevan una obstrucción subaórtica más neta, mayor propensión a la insuficiencia cardíaca congestiva, más arritmias potencialmente letales y superior posibilidad de muerte súbita. En pacientes con gradientes netos de presión intraventricular en reposo se aprecia con fre-

cuencia una lesión a modo de placa en el tracto de salida de VI, fruto del trauma que produce la valva anterior mitral al contacto con el septo durante la sístole.

En el análisis histológico, se hallan tres rasgos:

- Desorganización de los miocitos (*myocardial disarray*), ya que aparecen engrosados, deformes y con relaciones aberrantes respecto a las células vecinas, formando ángulos oblicuos e incidencias perpendiculares. Esta textura afecta tanto a septo como a pared libre de VI, siendo esta la más afectada cuando no existe gradiente de presión subaórtico. Tal cambio estructural es básico en el desorden en los patrones de despolarización/repolarización y en la génesis de las arritmias.
- Formación exagerada de tejido conjuntivo en el VI, tanto en el intersticio intermiocitario cuanto como reemplazo de las miofibrillas, a resultas de una perfusión coronaria restringida, insuficiente. El tejido fibroso presta rigidez a la cámara y contribuye a su disfunción diastólica.
- Yes que las arterias coronarias intramurales aparecen anormales en 4/5 de los pacientes con CMH, engrosada su pared por fibras musculares lisas, colágeno, fibras elásticas y depósito mucoso subintimal, todo lo cual redundará en reducción del calibre luminal.

Son, por último, importantes las anomalías en la válvula mitral: aumento del área valvular por elongación de las valvas, situación valvular más posterior en el tracto de salida del VI y mayor excursión en la sístole de la

valva anterior (SAM: systolic anterior motion), que establece contacto con el tabique (76).

Fisiopatología

Conocemos muy a fondo los mecanismos fisiopatológicos que se ponen en marcha en la CMH: obstrucción del tracto de salida del VI, disfunción diastólica, isquemia miocárdica y arritmias. Es necesario discernir en cada caso el grado de contribución de estos factores en el determinismo sintomático, ya que el tratamiento debe atemperarse al trasunto fisiopatológico.

– *Obstrucción en el tracto de salida del VI (76)*. Presente en el 25-35% de los casos, es en esencia de tipo dinámico y, por consecuencia, dependiente de las circunstancias que inciden sobre la contractilidad del miocardio, volumen ventricular y presión arterial. Así, la obstrucción y consiguiente gradiente subaórtico aumenta durante el ejercicio, tras la administración de isoproterenol, la maniobra de Valsalva y los agentes hipotensores; por el contrario, se reduce mediante betabloqueantes, por la posición en cuclillas y la aplicación de vasoconstrictores.

En la obstrucción al flujo de salida y gradiente se implican variablemente estos factores:

- reducción del tracto de salida
- hipertrofia del tabique interventricular
- desplazamiento anterior durante la sístole ventricular de la hojuela anterior de la válvula mitral (SAM)
- aumento de tamaño de las valvas mitrales

– eyección hiperdinámica del VI, procurando con su chorro de alta velocidad un efecto Venturi sobre la valva mitral anterior

– anómala geografía del aparato valvular mitral, que distorsiona la orientación de la válvula y músculos papilares, en ocasiones mal implantados (77).

El SAM interfiere invariablemente el cierre valvular normal, lo que genera insuficiencia mitral, tanto más importante cuanto mayor sea el gradiente subaórtico.

– *Disfunción diastólica*. La ya comentada rigidez y engrosamiento del VI es causa de dificultad u obstrucción a la entrada; tal disfunción diastólica se da en el 80% de los casos y es en buena parte responsable de la disnea de esfuerzo (aumento de la presión de llenado y estasis pulmonar), fatigabilidad (reducción del volumen por latido) e incluso de los episodios anginosos (compresión coronaria) (77, 78).

– *Isquemia miocárdica*. La isquemia miocárdica con traducción clínica se basa en tres mecanismos convergentes: aumento de la demanda de O_2 , compromiso del flujo coronario y prolongación de la relajación diastólica con mayor tensión parietal.

– *Arritmias*. La base de las mismas ha quedado ya explicitada: la anormal estructura miocárdica, a la que se une la distensión atrial.

Manifestaciones clínicas

Se suele diagnosticar en personas jóvenes (promedio, 26 años); y es de trascendencia su diagnóstico precoz, por la posibilidad de muerte súbita (79).

La enfermedad puede cursar bastante tiempo asintomática, e incluso la MS ser su expresión inaugural. Su expresión clínica, incluye (80):

- *Disnea*. Es el síntoma más frecuente (hasta en el 90% de los casos está presente), en concordancia con la menuda disfunción diastólica. Acrece la presión telediastólica de VI y por consecuencia la del círculo menor. Durante el ejercicio hay taquicardia exagerada y el llenado es menos eficiente.
- *Angina*. Está presente en el 75% de los sujetos con CMH. Su aparición en sujetos jóvenes, verosímelmente sin patología aterosclerótica, debe sugerir al clínico este proceso. Hasta es posible que se produzca infarto transmural, o al menos áreas de necrosis con fibrosis subsiguiente; a lo que contribuye la enfermedad de los pequeños vasos coronarios.
- *Fatigabilidad, vahídos e incluso síncope*, como síntomas de bajo gasto, pueden estar presentes. El síncope aparece en un 20% de las CMHs, y puede ser también expresión de arritmia grave. Un presíncope, traducido por oscurecimiento visual (graying out) con el orto, se alivia al adoptar el decúbito.
- *Ortopnea y DPN*, trasunto de fracaso VI; menos veces ICC.
- *Examen físico*. Aunque a veces resulta normal, ofrece en muchos casos datos sugerentes:
 - impulso apical lateralizado por crecimiento del VI; fuerte y sostenido, suele ser doble (sístole auricular), y a veces triple
 - thrill a nivel de ápex o en margen esternal izquierdo bajo
 - onda «a» prominente en el pulso yugular
 - pulso carotídeo bisferiens, con colapso y elevación secundaria
 - < de presión del pulso tras un extrasístole (signo de Brockenbrough-Braunwald-Morrow (81))
 - soplo sistólico (meso: distanciado del 1.º ruido, que queda respetado, y concluido antes del 2.º); mejor audible en punta y margen esternal izquierdo, sin irradiación a cuello; se genera por la turbulencia en el tracto de salida o por insuficiencia mitral y se modifica por maniobras que alteran tamaño y volumen de VI, como ha quedado explicitado anteriormente
 - *Arritmias*. En el 30-60% de los sujetos con CMH, se desarrollan arritmias supraventriculares, de las que la fibrilación auricular es la más frecuente; su presencia procura un deterioro hemodinámico, porque perturba aún más el llenado del VI. La taquicardia ventricular sostenida es más bien rara, pero si se presenta tiene una significación peyorativa. La TV no sostenida (25% de los casos) en cambio ofrece un pronóstico variable: malo en pacientes con historia sincopal y por contra benigno en sujetos asintomáticos (82).

Aún hay otros trastornos del ritmo: extrasístoles, pausas sinusales, flutter atrial, bloqueos intermitentes y ritmos lentos.

Exploraciones paraclínicas

- El *electrocardiograma*, además de ser esencial para la demostración de las arritmias, es muy frecuente que ofrezca alteraciones del segmento de

- repolarización (ST y onda T), con complejos QRS elevados por mor de la hipertrofia de VI. Las ondas T negativas profundas en precordiales son típicas de CMH de asiento apical. En un 25 a 50% de los casos hay Q patológica, inferior o lateral. El EKG sólo es normal en un porcentaje menor (25%) de pacientes asintomáticos.
- La *radiografía de tórax* puede mostrar agrandamiento de silueta cardíaca a expensas de cavidades izquierdas.
 - La *ecocardiografía-Doppler* con mucho es el método más utilizado para el diagnóstico en firme de MCH. Los hallazgos que proporciona son muy valiosos (83):
 - hipertrofia asimétrica de VI, que afecta con predilección al septo y pared anterolateral; el grosor del septo (en su porción media) es igual o mayor a 15 mm, y la relación grosor septal/pared posterior > 1.3
 - estrechamiento del tracto de salida de VI, limitado anteriormente por el septo y por detrás por la valva mitral anterior; malposición del aparato valvular, demasiado próximo al tabique
 - SAM, fruto de:
 - contracción de músculos papilares de situación anómala
 - malposición de la propia válvula en el tracto de salida, y/o
 - aspiración de la valva anterior por el flujo (efecto Venturi)
 - Otros hallazgos:
 - cavidad ventricular pequeña
 - movimiento septal reducido
 - movimiento normal o aumentado de pared posterior
 - cierre incompleto de la válvula mitral
 - prolapso valvular mitral
 - cierre sistólico parcial de válvula aórtica o, mejor, fluttering por el flujo turbulento
 - El Doppler permite cuantificar el gradiente hemodinámico, fijar el lugar de la obstrucción y ponderar el grado de reflujo mitral.
 - La rigidez ventricular puede valorarse por el tiempo de relajación isovolumétrica (cierre valvular aórtico-apretura mitral), aumentado aquí.
 - Otras exploraciones menos habituales son el estudio electrofisiológico, el empleo de isótopos (talio-201), coronariografía y ventriculografía. En aras de la brevedad, omitimos su comentario.

Tratamiento

Tres objetivos se propone el tratamiento en la CMH: prevenir la muerte súbita, mitigar los síntomas y mejorar la capacidad funcional del paciente. Para cumplir estas finalidades, disponemos de un arsenal farmacológico amplio que incluye betabloqueantes, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, IECA, etc. Si la terapia conservadora no alcanza sus objetivos, queda el recurso a la cirugía, en forma de miotomía-miectomía septal o reposición valvular, según los casos (84).

Es necesario manejo activo de la CMH en las siguientes circunstancias:

- Supervivientes de un episodio de muerte súbita (MS abortada)
- Antecedentes familiares floridos, incluyendo MS

- Pacientes sintomáticos (disnea, dolor torácico, presíncope o síncope) o con importante deterioro funcional comprobable en la prueba de esfuerzo
- Holter demostrativo de episodios repetitivos de TV no sostenida o TV sostenida en el estudio electrofisiológico
- Hipertrofia severa de VI (grosor del septo de 20 mm o más en ecocardiografía)
- Arritmias supraventriculares o alteraciones en la conducción
- Dilatación progresiva de VI, con mengua de la fracción de eyección
- Defectos de perfusión en la gammagrafía con Talio²⁰¹
- **Betabloqueantes:** Fármacos de primera elección, porque reducen los requerimientos miocárdicos de O₂, aumentan la distensibilidad del VI, menguan la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo y previenen en cierto grado las arritmias, aunque ignoramos hasta qué punto protegen frente a la MS (85). Las dosis iniciales de propranolol son 20-40 mg/4vd, y pueden elevarse luego hasta 360 mg/d.
- **Calcioantagonistas.** Debe preferirse verapamilo, por su efecto depresor de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca; mejora el llenado ventricular y reduce gradiente en el tracto de salida. Se produce un aumento de la capacidad de ejercicio y reducción de los síntomas, utilizado a dosis de 360 mg/día. Pueden tener acciones colaterales no deseables (inotropismo negativo excesivo, trastornos de la conducción a-v, edema pulmonar, etc.). Otros antagonistas del calcio

tales diltiazem, y nifedipino, están en un segundo plano.

- **Otros fármacos.** En este apartado se incluye la disopiramida, por reducir inotropismo y gradiente subaórtico, a dosis de 600 mg/día. La amiodarona está justificada en la prevención y control de arritmias ventriculares refractarias y de igual modo de la fibrilación auricular, en dosis que no debe superar los 300 mg diarios (86).
- **Tratamiento quirúrgico.** Pretende aliviar la obstrucción a la salida de VI y reducir por consiguiente las presiones intracavitarias elevadas. Está reservado para pacientes con síntomas severos, refractarios a fármacos, y con un gradiente de presión de 50 mm Hg o superior. La intervención utilizada es la miotomía-miectomía del septo ventricular, que a veces se acompaña de plicatura o reemplazo de la válvula mitral, si la insuficiencia mitral es significativa. La operación exige control ecográfico transesofágico para precisar bien el grosor septal, adaptando la miectomía a las necesidades del sujeto sin riesgo de crear una comunicación interventricular.
- Otras alternativas a la cirugía son el marcapasos secuencial y la implantación de un desfibrilador (87).

Anomalías coronarias en pacientes jóvenes

En este último capítulo, nos ceñimos a sujetos con edades inferiores a 35 años, en los que se encuentra patología coronaria no aterosclerótica en el estudio necrótico tras muerte súbita. Nos

basamos para ello en un amplio trabajo de Carratalá et al. (88), aparecido en *Cuadernos de Medicina Forense* en 2006. Consideraremos 3 tipos de anomalías: puente miocárdico, disección coronaria y origen anómalo.

Puente miocárdico

El curso de las arterias coronarias principales es epicárdico, aunque a veces una parte de su trayecto pueden profundizar, penetrando en el miocardio adyacente por un tramo de mayor o menor longitud. Eso ocurre con más frecuencia en la coronaria descendente anterior y menos en la circunfleja o en coronaria derecha.

Muchas veces esta variante anatómica carece de relevancia, pero hay casos en que se produce un ordeño (*milking*) que reduce la luz arterial durante la sístole. La incidencia de este disturbio es variable, según estadísticas: en 1976 se publicó una de las más amplias series, la de Noble et al. (89); sobre 5.250 sujetos estudiados angiográficamente, un 0.5% ofrecían un trayecto intramural con *milking*; otras posteriores han oscilado entre el 0.5 y el 2.5%. Los estudios necrópticos de búsqueda intencionada ofrecen considerable mayor frecuencia, entre 23 y 55% (90).

Se postulan varios mecanismos de isquemia miocárdica:

- sistólico
- retraso en la relajación diastólica durante su fase precoz
- vasospasmo coronario
- agregación plaquetaria en un área de injuria endotelial.

La expresión clínica de esta anomalía es variable (91), permaneciendo no pocas veces silente. El síntoma más

frecuente es la angina, que puede adoptar una forma estable con expresión durante el esfuerzo, o inestable, si surge por vasospasmo. En los casos más graves, puede exteriorizarse con un infarto de miocardio, arritmia ventricular o muerte súbita. Ésta puede ser precipitada por un ejercicio intenso o estrés emocional, caso de los deportistas. La necropsia puede revelar en tal caso signos de isquemia (necrosis subendocárdica y fibrosis) en la región irrigada por la arteria anómala. En casos de muerte súbita, Thiene et al. (92) establecen significación patológica para el puente miocárdico de 2-3 cm de longitud y 2-3 mm de profundidad, rodeado de desestructuración miocárdica y fibrosis.

En los casos sintomáticos, la terapia recurre a betabloqueantes, stents coronarios, miectomía liberadora o revascularización con mamaria interna.

Disección coronaria

Si el puente tiene por objetivo jóvenes deportistas de ambos sexos (más varones), la disección coronaria prefiere mujeres también jóvenes, con mayor frecuencia en el período periparto (3 últimos meses de gestación y 6 meses posteriores). El tenor hormonal reinante en esta etapa crea alteraciones en el tejido conectivo que facilitan clivajes intraparietales de éstas y otras arterias (caso de la esplénica, muy exótica fuera de esta coyuntura). Pero tanto el ejercicio físico como el consumo de cocaína pueden ser factores precipitantes.

La incidencia de la disección coronaria no aterosclerótica es escasa: en la

estadística angiográfica de Virmani et al. (93) representaba un 0.18%.

Desde un punto de vista anatomopatológico, es la descendente anterior la arteria más veces lacerada, y la disección se ubica en el tercio externo de la media arterial, donde aparte el coágulo formado destaca un ribete inflamatorio adventicial formado predominantemente por eosinófilos, a los que hay autores que achacan un papel causal (digestión proteásica) (93).

La mayor parte de los casos se diagnostican postmortem, tras MS.

Origen anómalo de las arterias coronarias

Es la última anomalía que traemos a colación, porque resulta causa significativa de MSCD en sujetos menores de 35 años (Basso et al.) (94), aunque sea rara en series angiográficas (1.2%, Felmeden et al.).

La variante más frecuente es el origen de la arteria coronaria izquierda en el seno aórtico derecho. Se supone

que este arranque facilita la oclusión del ostium coronario por el efecto de válvula que produce el mismo ángulo agudo de su inserción, pero también puede ser influyente la compresión de esa arteria coronaria entre los dos grandes troncos pulmonar y aórtico, facilitando así vasospasmo e injuria endotelial; la situación intramural del primer tramo de la arteria en la pared aórtica puede jugar un papel, como en el caso de puentes miocárdicos (Taylor et al.) (95). Virmani (93) piensa que si la estenosis orificial supera el 75%, debe suponerse una etiología aterosclerótica, pero no puede olvidarse que la formación de una placa de tal naturaleza puede estar facilitada por el permanente trauma a que el vaso está sometido.

Se estima que alrededor del 60% de los casos de origen anómalo se anuncian por muerte súbita, que puede haberse precedido en lo inmediato de síncope o dolor torácico. Los ekg y ecocardiografías previos, si existen, es lo más probable que sean normales.

J. Sillero F. de Cañete

Referencias Bibliográficas

1. COHEN-GADOL, A. A.; SPENCER, D. D: The legacy of Harvey Cushing: profiles of patient care. Thieme. N. York, 2007.
2. BRUGADA, J: Entrevista en *El Periódico*. 15/1/2008.
3. EVIDENCIA: Muerte súbita en deportistas jóvenes. *Actualización en la Práctica Ambulatoria*. Vol. 7. Núm. 3. Mayo-Junio 2004.
4. DEBBAG, N: Trabajo español sobre muerte súbita en el deporte. <http://dialnet.es/servlet/articulo?codigo=2316762>
5. KOEHLER, S. A.; SHAKIR, A.; et al: Cardiac concussion. Definition, differential diagnosis, and cases presentation and the legal ramification of a misdiagnosis. *Am. J. Foren. Med. Pathol.* 2004. 25:205-208.
6. ACUILERA TAPIA, B: Muerte súbita cardíaca en corazones estructuralmente normales. *Rev. Esc. Med. Leg.* 2007. 25-39.
7. MODELL, S. M.; LEHMANN, M: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies. A huge review. *Genet. Med.* 2006. 8:143-155.
8. RODEN, D. M: Long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008. 358:169-176.
9. ROMANO, C.; GENRME, G.; PONCIGLIONE, R: Aritmie cardiache rare dell'età pediátrica. II. Assesi sincopali per fibrillazione ventricolare parossística. *Clin. Paediat.* 1963. 45:656-683.
10. WARD, O: A new familial cardiac syndrome in children. *J. Ir. Med. Assoc.* 1964. 54:103-106.
11. JERVELL, A.; LANGE-NIELSEN, F: Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957. 54:59-68.
12. VINCENT, G. M: The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu. Rev. Med.* 1998. 49:263-274.
13. MOSS, A. J.; KASS, R. S: Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 2005. 115:2018-2024.
14. SCHWARTZ, P. J.; PRIORI, S. G.; SPAZZOLINI, C., et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001. 103:89-85.
15. CURRAN, M. E.; SPLAWSKI, I.; TIMOTHY, K., et al: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995. 80:805-811.
16. LUPOCLAZOFF, J. M.; DENJOY, I.; BERTHET, M., et al: Notched-T waves on Holter recording enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations. *Circulation.* 2001. 103:1095-1101.
17. WANG, Q.; SHEN, J.; LI, Z., et al: Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited arrhythmia. *Human Mol. Genet.* 1995. 4:1603-1607.
18. SPLAWSKI, I.; SHEN, J.; THIMOTY, K. W., et al: Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2. *Circulation.* 2000. 102:1178-1185.
19. MAREMMENI, I.; PACCINI, M.; CESARON, C., et al: QT interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur. Ad. Res.* 2005. 11:44-49.
20. KHOSISETH, A.; SHAKIR, A., et al: Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac

- events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004. 1:65-66.
21. SETH, R.; MOSS, A. J.; SCHWARTZ, P., et al: Long QT syndrome and pregnancy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. 49:1092-1098.
 22. SCHWARTZ, P. J.; MOSS, A. J.; VINCENT, G. M.; CRAMPTON, R. S: Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993. 88:782-784.
 23. VAN LANGEN, I.; BIRNIE, E.; ALDERS, M., et al: The use of correlations genotype-phenotype in mutations analysis for the long QT syndrome. *J. Med. Genet.* 2003. 40:141-145.
 24. ZHANG, L.; VINCENT, G. M.; BARALLE, M., et al: A intronic mutation causes long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 44:1283-1291.
 25. PRIORI, S. G.; CURRAN, M. E.; SPLAWSKI, I., et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003. 348:1866-1874.
 26. HOBBS, J. B.; PETERSON, D. R.; MOSS, A. J., et al: Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long QT syndrome. *JAMA*. 2006. 296:1249-1254.
 27. HAYOUN, B.; LUPOGLAZOFF, J. M.; MAGNIER, S., et al: Congenital long QT syndrome: an elective indication for beta blocker treatment. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1995. 88:737-742.
 28. SCHWARTZ, P. J.; PRIORI, S. G.; CERRONE, M., et al: Left cardiac sympathetic denervation in the management of high risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation*. 2004. 109:1826-1833.
 29. CUSSAK, I.; BRUGADA, P.; BRUGADA, J., et al: Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome. *Cardiology*. 2000. 94:99-102.
 30. GAITA, F.; GIUSTETTO, C.; BIANCHI, F., et al: Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003. 108:965-967.
 31. BRUGADA, R.; HONG, K.; CORDEIRO, J. M: Short QT syndrome. *CMAJ*. 2005. 173:1349-1354.
 32. VISKIN, S.; ZELTSER, D.; ISH-SALON, M., et al: Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic fibrillation and healthy controls. *Heart Rhythm*. 2004. 1(5):587-591.
 33. BRUGADA, P.; BRUGADA, J: Right bundle branch block, persistent ST elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. 20:1391-1396.
 34. DÍAZ-PADRÓN, R.; CASTRO HEVIA, J.; QUIÑONES, M: Síndrome de Brugada. *Rev. Cubana Cardiol. Cir. Cardiovasc.* 2000. 14(2):133-140.
 35. PRIORI, S. G.; NAPOLITANO, C.; GASPARINI, M., et al: Natural history of Brugada syndrome. *Circulation*. 2002. 105:1342-1347.
 36. MYRIANTHEFS, M.; CARILOU, M; ELDAR, M; et al: Exercise-induced ventricular arrhythmias and sudden death in a family. *Chest*. 1997. 111:1130-1134.
 37. NAPOLITANO, C.; PRIORI, S. G: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Gene Rev.* March, 2007.
 38. ROSSO, R.; KALMAN, J. M.; ROGOWSKY, O., et al: Calcium channels blockers and beta blockers versus beta blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2007. 40:1149-1154.
 39. VISKIN, S.; FISH, R.; ELDAR, M., et al: Prevalence of the Brugada sign in idiopathic ventricular fibrillation

- and healthy controls. *Cardiovasc. Med.* 2000. 84:31-36.
40. PEETERS, Hap.; SIPPENSGROENEWEGEN, A.; WEBER, Efd., et al: Electrocardiographic identification of abnormal ventricular depolarization and repolarization in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Am. Coll. Cardiol.* 1998. 31:1406-1413.
 41. KASANUKI; CUNISHI, S; OHTUKA, M., et al: Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity without obvious heart disease. *Circulation.* 1997. 95:2277-2285.
 42. CHEN, O.; KIRSCH, G. E.; ZHANG, D., et al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998. 392:293-296.
 43. PELLICIA, A.; DI PAOLO, F.; QUATTRINI, F. M., et al: Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N. Engl. J. Med.* 2008. 358:152-161.
 44. FONTAINE, G.; GUIRAUDON, G.; FRANK, R: Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery. In: Hulbertus, HE, ed. Reentrant arrhythmias. Pg 334-350. *MT Publishers.* Lancaster PA, 1977.
 45. MARKUS, F. I.; FONTAINE, G.; GUIRAUDON, G., et al: Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. *Circulation.* 1982. 65:384-399.
 46. RICHARDSON, P. J.; MC KENNA, W. J.; BRISTOW, M., et al: Report of World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996. 93:841-842.
 47. KAVANTZAS, N. G.; LAZARIS, A. C.; ACAPITOS, E. V., et al: Histological assessment of apoptotic cell death in cardiomyopathies. *Pathology.* 2000. 32:176-180.
 48. NORGETT, E. E.; HATSELL, S. J.; CARVAJAL-GUERTA, L., et al: Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and caused dilated cardiomyopathy, wholly hair and queratoderma. *Hum. Mol. Genet.* 2000. 9:2761-2766.
 49. HAMID, M. S.; NORMAN, M.; QUARAIHLI, A., et al: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40:1455-1450.
 50. TOMÉ ESTEBAN, M. T.; GARCÍA PINILLA, J. M.; MC KENNA, W. J: Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: genética, diagnóstico, manifestaciones clínicas y estratificación del riesgo. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004. 57:757-767.
 51. RUIZ LOZANO, P.; NAKAMURA, T.; CHEN, K. R: Genes del desarrollo y enfermedad cardíaca. *Rev. Esp. Cardiol.* 2001. 54:1439-1445.
 52. ROSENFELD, L. E.; BATSFORD, W P: Intraventricular Wenckebach conduction and localized reentry in a case of right ventricular dysplasia with recurrent ventricular tachycardia. *J. Am. Coll Cardiol.* 1983. 2<.585.
 53. CORRADO, D.; THIENE, G.; NAVA, A., et al: Sudden death in young competitive athletes. clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am. J. Med.* 1990. 59:588-596.
 54. ACULERA, B.; SUÁREZ-MIER, M. P.; MORENTIN, B: Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev. Esp. Cardiol.* 1999. 52:556-562.

55. CARNIELLO, Nms: Displasia arritmogénica de ventrículo derecho. *Coronarec.* 2006. 84:56-71.
56. CORRADO, D.; FONTAINE, G.; MARCUS, F. I., et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. European Society of Cardiology and the Scientific Council of Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000. 11:827-832.
57. BRUGADA, J.; MONT, L. L.; BRUGADA, R: Dysplasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev. Esp. Cardiol.* 1997. 50:541-547.
58. FONTAINE, G.; FONTALIRAN, F.; HÉBERT, J. L., et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu. Rev. Med.* 1999. 50:17-35.
59. FONTAINE, G.; SOHAL, P. S.; PIOT, O., et al: Parietal block superimposed on right bundle branch block: a new ECG marker of right ventricular dysplasia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. 29(2):110A (Abstr.).
60. GRIMM, W.; LIST-HELLWIG, E.; HOFFMANN, J., et al: Magnetic resonance imaging and signal-averaged electrocardiography in patients with repetitive monomorphic ventricular tachycardia and otherwise normal electro-cardiogram. *PACE.* 1997. 20:1826-1833.
61. BLOMSTROM-LUNDQVIST, C.; SELIN, K.; JONSSON, R., et al: Cardioangiographic finding in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Brit. Heart J.* 1988. 59:556-563.
62. FONTAINE, G.; FONTALIRAN, F.; ROSAS ANDRADE, F., et al: The arrhythmogenic right ventricle. Dysplasia versus cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 1995. 10:227-235.
63. CRUZ, F. E.; HEVENTH, M.; BRUGADA, P., et al: Pathologic findings after sudden death in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1990. 3:329-332.
64. MCKENNA, W. J.; THIENE, J.; NAVA, A., et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Brit. Heart J.* 1994. 71:215-218.
65. WICHTER, T.; BORCGREEF, M.; BÖCKER, D.; BREITHARDT, G: What therapies to prevent sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular dysplasia? In: Aliot E, Clementy, J, Priystowsky, EN, eds. *Fighting Sudden Cardiac Death: A worldwide challenge.* Futura Pub. Co. Armonk, N.Y. 2000. Pg 275-298.
66. CORRADO, D.; LEONI, L.; LINK, M. S., et al: Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *Circulation.* 2003. 108:3084-3091.
67. WICHTER, T.; PAUL, M.; WOLLMANN, C., et al: Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation.* 2004. 109:1503-1508.
68. ROUGIN, A.; BOMMA, C. S.; NASIR, K., et al: Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 43: 1843-1852.
69. HODGKINSON, K. A.; PARFREY, P. S.; BASSETT, A. S., et al: The impact of implantable cardioverter defibrillator therapy on survival in an autosomal dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 45:400-408.
70. FONTAINE, G.; FRANK, R.; TONET, J.; GROSOGGEAT, Y: Identification of a

- zone of slow conduction appropriate for VT ablation. Theoretical and practical considerations. *PACE*. 1989. 12(II):262-267.
71. MARON, B. J.; THOMPSON, P. D.; PUFFER, J. C., et al: Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in young), American Medical Association. *Circulation*. 1996. 94:850-856.
 72. MARON, B: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002. 287:1308-1320.
 73. RIVERA-DÍAZ, J.; MOOSVI, A. R: Apical hypertrophic cardiomyopathy *South Med. J.* 1996. 89:711-713.
 74. BEVILACQUA, LM; BERUL, CL: Familial hypertrophic cardiomyopathy genetics. *Mol. Genet. Cardiol.* 2000. 187-193.
 75. DOOLAN, G; NGUYEN, L; CHUNG, J; et al: Progression of left ventricular hypertrophy and the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2004. 96:157-163.
 76. JIANG, L.; LEVINE, R. A.; KING, M. E.; WEYMAN, A. E: An integrated mechanism for systolic anterior motion of mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am. Heart J.* 1987. 1112:633-644.
 77. KLUES, H. G.; MARON, B. J., DOLLAR, A. L.; ROBERTS, W. C: Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992. 85:1651-1660.
 78. ELLIOT, P. M: Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1988. 19(8): 1125-1127.
 - 78 bis. WIGLE, D.; SASSON, Z.; HENDERSON, M. A., et al: Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985. 28: 1-83.
 79. MARON, B. J.; ROBERTS, W. C.; EPGSTEIN, S. E: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*. 1982. 65:1388-1394.
 80. WIGLE, E. D.; RAKOWSKI, H; KIMBALL, B. P; WILLIAMS, W. G: Hypertrophic cardiomyopathy – clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995. 92:1680-1692.
 81. BRAUNWALD, E: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical analysis of 126 patients with emphasis on natural history. *Circulation*. 1968. 59:759-788.
 82. ADABAG, A. S.; CASEY, S. A.; KUSKOWSKI, M. A., et al: Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 45:697-704.
 83. SHERRID, M.; CHU, C. K.; DE LIA, E., et al: An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. 22:816-825.
 84. SPIRITO, P; SEIDMAN, C. E.; MC KENNA, W. J.; MARON, B. J: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1997. 336:775:782,
 85. OSTMAN-SMITH, I.; WETTRELL, G.; RIESENFELD, T. A: A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptors antagonist treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. 34:1813-1822.
 86. MC KENNA, W. J.; OAKLEY, C. M.; KRIKLER, D. M.; GOODWIN, J. F: Improved survival with amiodarone in

- patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Brit. Heart J.* 1985. 53:421-416.
87. ALMQUIST, A. K.; MONTGOMERY, J. V.; HAAS, T. S.; MARON, B. J: Cardioverter-defibrillator implantation in high-risk hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2005. 2:814-819.
 88. CARRATALÁ CALVO, F; ORTIZ CRIADO, J. M.; BLASCO, C. P.; MOLINA AGUILAR, P: Patología coronaria o aterosclerótica como causa de muerte súbita en adultos. Casuística del Instituto de Medicina Legal de Valencia (1997-2005). *Cuadernos de Medicina Forense.* Nº 42. Sevilla, oct. 2005.
 89. NOBLE, J; BOURASSA, M. G.; PETTICLERC, R.; DYRDA, Y: Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *Am. J. Cardiol.* 1976. 37:993-999.
 90. FERREIRA, A. G. Jr; TROTTER, S. E.; KONIG, B. Jr., et al: Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Brit. Heart J.* 1991. 66:364-367.
 91. BOURASSA, M. G.; BUTNARU, A.; LESPERANCE, J.; TARDIF, J. C: Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. 41:351-359.
 92. THIENE, G.; BASSO, C.; CORRADO, D: Cardiovascular causes of sudden death. In: Silver MD, Gotlieb AI & Schoen FJ, eds. *Cardiovascular Pathology.* 3th ed. Pg 326-374. *Churchill Livingstone.* New York, 2001.
 93. VIRMANI, R.; BURKE, A.; FARB, A.; ATKINSON, J. B: *Cardiovascular Pathology. Major Problems in Pathology.* 2th ed. Pg 140-142. *WB Saunders Co.* Philadelphia, 2001.
 94. BASSO, C.; MARON, B. J.; CORRADO, D.; THIENE, G: Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. 35:1493-1501.
 95. FELMEDEN, D.; SINGH, S. P.; LIP, G. Y: Anomalous coronary arteries of aortic origin. *Int. J. Clin. Pract.* 2000. 54:390-394.
 96. TAYLOR, A. J.; BYERS, J. P.; CHEITLIN, M. D.; VIRMANI, R: Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: «high risk» abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am. Heart J.* 1997. 133:428-435.