

Análisis de toda la comunidad de muerte súbita cardíaca: consecuencias clínicas y de investigación

Dr. Sumeet S. Chugh

Introducción

Los análisis de patrones de progresión de enfermedad realizados al final del último milenio predijeron una incidencia en aumento en forma global de cardiopatías para el año 2020 (1-3). Aún en la primera década del nuevo milenio, estas predicciones ya se están cumpliendo. En un cambio total de tendencias, el mayor aumento se observa en la prevalencia de diabetes y coronariopatía en las naciones en vías de desarrollo (4). Una consecuencia importante de esta población de pacientes que crece rápidamente con cardiopatías e insuficiencia cardíaca será un aumento en la incidencia de muerte súbita cardíaca. Como resultado, la muerte súbita cardíaca (MSC) deberá enfrentarse como un problema de salud pública compartido e indiscriminado en todo el mundo. A pesar de los avances actuales en la ciencia de resucitación, la sobrevivencia del paro cardíaco súbito (PCS) permanece baja aún en los países desarrollados (5). A finales del siglo 20, la toma de conciencia de esta deficiencia importante concentró un interés considerable en los mecanismos de la MSC. A pesar del enfoque renovado, la demora significativa en el desarrollo de medidas efectivas de estratificación de riesgo y prevención de MSC puede atribuirse directamente a la falta de entendimiento de los mecanismos que toman parte en la arritmogénesis fatal (6), particularmente a nivel de la comunidad global. Mientras los estudios de cohorte longitudinal y ensayos multicéntricos de prevención de MSC son invaluable, existe un reconocimiento creciente de la necesidad crítica de ver estas observaciones en el contexto del análisis de toda la comunidad, sin el cual el descubrimiento de la metodología de estratificación de riesgo relevante y significativa no puede ser posible. El objetivo de este estudio es discutir el significado y las ventajas de las evaluaciones de MSC basadas en toda la comunidad, resumir las observaciones recientes de tales estudios y, finalmente, destacar los predictores potenciales y específicos que garanticen más evaluaciones como determinantes de MSC en la población general.

Carga actual de muerte súbita cardíaca en la comunidad

La primera etapa en el proceso de enfrentar cualquier condición de afección en una comunidad global es la evaluación de la magnitud del problema. Por varias razones, esto ha sido difícil de conseguir en el caso de la MSC, la primera de las cuales es que no se empleó una definición estándar para la condición en un gran número de estudios. La definición más aceptada es muerte súbita o inesperada dentro de la hora del inicio de los síntomas (7, 8). De no haber

testigos, los sujetos deben haber sido observados con vida dentro de las 24 hs antes de su muerte. Además, siempre que sea posible, es importante excluir los sujetos que probablemente hayan tenido causa no cardíaca de muerte súbita, tales como pacientes que pudieron haber tenido embolia pulmonar extensa que conduzca a paro cardíaco o en los que se sepa que padecían alguna malignidad que no estuviera en remisión. En segundo lugar, una estimación precisa de la incidencia de MSC requiere de comprobación prospectiva de casos. Es probable que los estudios que utilizaron metodologías basadas en certificados de defunción retrospectivos para identificar casos de MSC sobreestimen significativamente la incidencia de MSC en hasta 200-300% (5). Por lo tanto, las estimaciones publicadas en los Estados Unidos por el Centro Norteamericano para el Control y Prevención de Enfermedades (US Centers for Disease Control and Prevention) (400-450.000 por año) (9) probablemente sean una sobreestimación significativa (5). Previamente a la publicación del número limitado de estudios de toda la comunidad que utilizaron la definición estándar, hubo varios que examinaron de manera prospectiva la incidencia en toda la comunidad de paros cardíacos primarios, utilizando datos recopilados por los primeros respondedores. En estos estudios, la incidencia anual de paros cardíacos primarios tratados varió entre 41 y 89/100.000 (10-13). Sin embargo, la limitación principal de esta metodología es que no incluye proporciones significativas de casos de MSC sin testigos. Además, debido a la no disponibilidad de registros clínicos detallados, no se pudieron hacer diagnósticos importantes que excluyen pacientes (tales como un diagnóstico de malignidad terminal). Un estudio prospectivo en el área de Maastricht de los Países Bajos informó sobre una incidencia anual de paros cardíacos súbitos extrahospitalarios de 90-100/100.000 residentes entre 20-75 años de edad (14). Por otra parte, un estudio retrospectivo de MSC en residentes del sur de Okinawa, Japón, que empleó fuentes múltiples, informó sobre un índice de incidencia anual en bruto de 37 por 100.000 residentes (15). El Estudio de Muerte Súbita e Inesperada de Oregon (Ore-SUDS en inglés) es una evaluación de comunidad global prospectiva en curso de MSC que emplea una definición estándar ampliamente aceptada de MSC (5, 16). Originalmente financiado por el Centro Norteamericano para el Control y Prevención de Enfermedades, este estudio actualmente se encuentra en su quinto año y rastrea todos los casos de MSC que ocurren en el Condado de Multnomah, Oregon (Portland, área metropolitana de Oregon) en una población de 700.000 residentes aproximadamente. Se utiliza un método de comprobación con fuentes múltiples para capturar todos los casos de muerte súbita cardíaca (Figura 1).

Fig. 1. Estudio de muerte súbita e inesperada de Oregon



Los casos son informados por los primeros respondedores (personal médico de emergencias y de ambulancia, 70%), los Médicos Forenses del Estado (25%) y de los hospitales del área (aproximadamente 5%). En el primer año de este estudio, la incidencia anual de MSC fue 53 por 100.000 residentes y fue responsable del 5,6% de muertes en total (5). En conjunto, si se utilizan estos estudios para extrapolar una incidencia anual estimada de MSC en los Estados Unidos (población total aprox. 300.000.000), variaría entre 180.000 – 250.000 casos por año. A nivel mundial (población total aprox. 6.540.000.000), la carga estimada anual de MSC variaría entre 4 – 5 millones de casos por año.

Espectro de etiologías de muerte súbita cardíaca

El hallazgo clínico más común asociado con MSC es la coronariopatía y aproximadamente el 80% de las muertes súbitas cardíacas se atribuyen a esta afección (5, 8, 17, 18). Otro 10-15% ocurre en pacientes que tienen miocardiopatías tales como miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, displasia arritmogénica del ventrículo derecho y enfermedades infiltrativas miocárdicas (sarcoidosis, amiloidosis). El 5-10% restante está compuesto por afecciones cardíacas congénitas estructuralmente anormales (anomalías coronarias, enfermedades cianóticas/no cianóticas) o pacientes con corazón estructuralmente normal pero eléctricamente anormal. Además de las afecciones genéticas relativamente raras

tales como el síndrome QT prolongado, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, los pacientes con autopsia negativa de MSC (sin anomalías genéticas identificadas) pueden comprender una parte de este subgrupo mayor de lo que se anticipaba previamente (19). A pesar del amplio espectro de condiciones etiológicas, en la mayoría abrumadora de los casos, la muerte súbita cardíaca resulta de arritmias cardíacas fatales, ya sea fibrilación/taquicardia ventricular o actividad eléctrica sin pulso/bradicardia severa (4, 5).

Predicción de riesgo de muerte súbita cardíaca en la población general

Papel de disfunción VI severa: Actualmente, el diagnóstico de disfunción severa del ventrículo izquierdo (VI) es el mejor predictor disponible de riesgo de MSC. Basados en los datos de ensayos multicéntricos de prevención primaria de MSC, la presencia de disfunción severa del VI es el indicador más importante para la prevención primaria con cardiodesfibrilador implantable (CDI) (20-23). Sin embargo, sólo el 20-30% de los pacientes que recibieron un implante de CDI profiláctico, realmente reciben terapias apropiadas en un período de seguimiento de 4-5 años (20, 23). Por lo tanto, cuando se utiliza la disfunción severa del VI como criterio para CDI profiláctico, se necesita al menos diez receptores de CDI para salvar una vida durante un periodo intermedio de seguimiento. Además, los pacientes de MSC de alto riesgo que observamos en nuestras clínicas y salas hospitalarias, probablemente sean diferentes de los residentes de la comunidad que tienen MSC, a menudo como la primera manifestación de cardiopatía. Los pacientes que se presentan al médico con disfunción VI disminuida severamente, constituyen un grupo de alto riesgo que probablemente comprendan una proporción pequeña del total de los casos de MSC (24). Nosotros y otros colegas hemos observado que esto es realmente cierto en el análisis de toda la comunidad (14, 16, 25). En el Estudio de Muerte Súbita e Inesperada de Oregon (Ore-SUDS) en curso, la disfunción VI severa predijo MSC, pero se halló que afecta solamente a un tercio de todos los casos de MSC en la comunidad (16). Si se siguieran las guías actuales para el implante de CDI, al menos un 65% de todos los casos de MSC no cumplirían con los criterios de CDI profilácticos según las guías actuales. Casi la mitad de todos los casos de MSC tuvieron una función VI normal y el 20% restante tuvo una disminución moderada a ligera de la función sistólica VI (FEVI >0,35 y <0,50). Se informó sobre hallazgos similares en un estudio basado en la comunidad en Maastricht, Países Bajos (14, 25). Entre los 200 casos de MSC con evaluación de función VI

disponible, 101 (51%) tuvieron FEVI normal, definida como $>0,50$ y 38 (19%) tuvieron FEVI reducida severamente, definida como $\leq 0,30$. Estos hallazgos indican que mientras la disfunción VI severa continúa siendo un colaborador valioso, existe una necesidad aguda de identificar predictores clínicos y no clínicos que puedan mejorar el proceso de estratificación de riesgo. Lo que sigue a continuación es una discusión sobre algunos predictores que tienen el potencial de mejorar la estratificación de riesgo de forma independiente o en combinación con diagnóstico de disfunción VI severa.

Diabetes como predictor potencial de riesgo de MSC: El papel independiente de la diabetes mellitus (DM) en el aumento del riesgo de MSC se investigó en un pequeño número de estudios. Sin embargo, todos identificaron consistentemente la DM como un predictor fuerte de MSC. Se realizó un análisis entre >6.000 funcionarios parisinos de edad media, de sexo masculino y con buena salud que se inscribieron en el Estudio Prospectivo de París y se les hizo un seguimiento de más de 23 años (26). Hubo un total de 120 casos de MSC y de forma separada, ocurrieron 192 muertes no súbitas que se relacionaron con infarto agudo de miocardio (IAM). En análisis multivariado, la DM independientemente confirió el riesgo más elevado de MSC (Riesgo Relativo [RR] 2,2) en comparación con todas las otras variables (edad, índice de masa corporal, tabaquismo, historia clínica, frecuencia cardíaca, presión sistólica, niveles de colesterol y triglicéridos) (26, 27). El US Nurses Study y el Physicians Health Study (28, 29) así como un análisis retrospectivo de la base de datos clínica de una cooperativa de salud en Seattle (30) informaron hallazgos similares. Aunque estos hallazgos implican claramente a la DM como un factor importante en la patogénesis de MSC, todavía se debe evaluar la relación en estudios prospectivos de MSC de toda la comunidad. Se postularon varios mecanismos, aunque se conoce muy poco sobre las formas específicas en que los mecanismos relacionados con la DM contribuyen con la patogénesis de la MSC. La DM aumenta el riesgo de coronariopatía, una condición que se encuentra comúnmente asociada con MSC. Sin embargo, puede haber formas aceleradas de DM específicas de aterosclerosis con trombogenicidad aumentada (31). En la literatura, se respalda la hipótesis de la existencia de una forma distinta de disfunción cardíaca, denominada “miocardiopatía diabética” (32, 33). Un hallazgo universal entre diabéticos es una prevalencia elevada de prolongación anormal del intervalo QT en el ECG (34). Estudios clínicos precoces de diabéticos también informaron una buena correlación entre el QTc prolongado y mortalidad cardíaca total (35, 36). Varios estudios hallaron una asociación importante entre

disfunciones diabéticas autonómicas y prolongación de QTc (37, 40). Dado el estado confirmado recientemente del QTc prolongado como marcador de riesgo de MSC en una gran cohorte basado en la comunidad, este parámetro tiene el potencial de adquirir una mayor importancia para los diabéticos.

Repolarización ventricular prolongada y riesgo de MSC: Los síndromes QT prolongados monogénicos y relativamente raros han constituido por largo tiempo un modelo humano de la asociación causativa entre repolarización prolongada y el riesgo aumentado de MSC (41-44). Sin embargo, el estudio Rotterdam informó que el QTc estaba asociado independientemente con la MSC aún en una cohorte de individuos no relacionados (45). En una cohorte de 6.693 pacientes seguidos durante dos años, los pacientes sin evidencias de disfunción cardíaca y QTc >440 ms tuvieron un riesgo 2,3 veces más elevado de MSC en comparación con aquellos con QTc <440 ms. Esta asociación fue independiente de edad, sexo, historia de infarto de miocardio (IM), frecuencia cardíaca y uso de medicamentos. Un análisis más reciente de la misma cohorte informó que el QTc prolongado fue un factor independiente de riesgo para MSC en adultos mayores seguidos durante 6,7 años (46-47). También se halló que el QTc es un predictor de morbilidad cardiovascular total aumentada y mortalidad en varios estudios de cohorte (48-52). Existe un potencial significativo para la repolarización cardíaca prolongada de aumentar la estratificación de riesgo de MSC en individuos no relacionados en la población general y que claramente merece una mayor evaluación.

Situación socioeconómica y riesgo de MSC: Dada la asociación relativamente común entre pobreza y prevalencia aumentada de condiciones de enfermedades humanas, los factores socioeconómicos probablemente tengan efectos significativos en la incidencia de MSC (53-55). Hasta hace poco tiempo, esta asociación no había sido evaluada en un estudio prospectivo de toda la comunidad. Existen algunos análisis de casos de paros cardíacos primarios, pero nuevamente la evaluación se limitó a sujetos sometidos a resucitación (56). Como resultado, el 40-50% del total de los casos de MSC que no tuvieron testigos o no fueron sometidos a intentos de resucitación, puede que no se incluyeran en la mayoría de los análisis existentes. En el Estudio de Muerte Súbita e Inesperada de Oregon (Ore-SUDS) en curso (5), realizamos una evaluación prospectiva durante 2 años de la relación potencial entre situación socioeconómica y ocurrencia de MSC, evaluando no sólo la dirección de la vivienda sino también la ubicación geográfica específica del paro cardíaco (57). El análisis fue realizado en casos de MSC con

testigos y sin testigos. En esta investigación de todos los casos de MSC en un gran condado norteamericano urbano y suburbano (Población: 670.000), la incidencia de MSC basada en la dirección de la vivienda fue de 30% a 80% más elevada en residentes de vecindarios en el cuartil de situación socioeconómica más baja, en comparación con los vecindarios en el cuartil de situación socioeconómica más elevada. El gradiente de situación socioeconómica fue significativamente más agudo en pacientes menores a 65 años vs. mayores de 65 años. Se observaron además efectos significativos e idénticos en base a la ubicación geográfica de MSC. A largo plazo, probablemente existan múltiples factores que resulten en la asociación observada entre situación socioeconómica y MSC y estos merecen una mayor evaluación. Los factores de riesgo para coronariopatía tales como falta de actividad física, tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad y DM son más comunes en individuos en situaciones socioeconómicas inferiores (55, 58, 59). En un estudio realizado en el Reino Unido se halló que la incidencia de MSC extrahospitalaria fue significativamente más elevada en áreas de pobreza socioeconómica, pero no puede afirmarse lo mismo en todas las coronariopatías (60). También se propuso un papel contribuyente de factores psicosociales como desencadenantes directos de arritmias ventriculares y MSC consiguiente (54). Dado que los desfibriladores externos automáticos (DEAs) probablemente tengan un impacto significativamente benéfico en la supervivencia de las MSC extrahospitalarias (61, 62), estos hallazgos sugerirían que para la colocación de DEAs se debe tener en cuenta la situación socioeconómica del vecindario.

Papel potencial de características genéticas para predecir riesgos de MSC: Dos grandes estudios retrospectivos de cohorte proporcionaron evidencias de que los factores genéticos contribuyen al riesgo de MSC. La asociación potencial entre MSC e historia clínica o MSC o coronariopatía en un familiar de primer grado, se analizó en una cohorte de hombres y mujeres atendidos por los primeros respondedores en el Condado King, Washington (235 casos, 374 controles) (63). Se llevó a cabo un análisis separado del Estudio Prospectivo de París en una cohorte de 7.746 hombres asintomáticos de edad mediana seguidos de un promedio de 23 años, y se clasificó las muertes cardíacas como muertes súbitas o no súbitas con infarto de miocardio (26). Los análisis multivariados indicaron que la ocurrencia de MSC en padres o parientes de primer grado resulta en un aumento de 1,6-1,8 veces en la susceptibilidad de MSC luego de realizar un control de factores de riesgo convencionales de coronariopatías. En un número muy limitado de casos en el estudio de París, donde hubo historias clínicas de eventos de MSC (n=19)

tanto en la madre como en el padre, los hijos tuvieron riesgo 9 veces mayor de MSC. La incidencia familiar de MSC en el estudio de París segregó independientemente la incidencia familiar de muerte debido a infarto agudo del miocardio. Estos estudios proporcionan evidencias de una contribución genética significativa a la MSC y el paso lógico siguiente es identificar defectos de gen específico que se puedan utilizar para un *screening* e identificación del paciente de alto riesgo. Continuamente se realizan avances significativos en la tecnología para hallar genes, pero es necesario resolver algunos problemas básicos antes de que podamos llevar a cabo una búsqueda de genes candidatos (64). La mayoría de los pacientes que sufrieron MSC tienen comorbilidades múltiples asociadas tales como coronariopatías, DM, obesidad e insuficiencia cardíaca, cada una de las cuales puede tener riesgo genético que podría estar no relacionado al riesgo genético de MSC (Figura 2).



Por lo tanto, los genes que contribuyen con la ocurrencia de MSC deben ser separados de los genes que llevan a condiciones asociadas. En segundo lugar, aún para los llamados “síndromes monogénicos” tales como el síndrome QT prolongado, pueden existir genes modificadores adicionales que estén implicados (65, 66). Es muy probable que para un paciente individual, para el fenotipo complejo de MSC total, se deba efectuar *screening* de un panel de genes en lugar de un solo gen. Es probable que se necesiten, desde un punto de vista metodológico, enfoques que utilicen un mapa de muy alta resolución de polimorfismos nucleótidos únicos (67) para la

búsqueda de asociaciones, desequilibrio de ligaciones o pequeños segmentos genómicos compartidos entre individuos afectados (64). Aunque la búsqueda de genes de MSC no ha empleado actualmente enfoques para toda la comunidad, es probable que se conduzcan estos estudios en un futuro muy cercano (64).

Consecuencias Clínicas y de Investigación.

A pesar de los avances significativos en la prevención y estrategias terapéuticas para las cardiopatías en general, es probable que presenciemos un aumento global y actual en el índice de paros cardíacos súbitos. Esto se debe en gran parte a la brecha significativa en el conocimiento actual sobre estratificación de riesgo de MSC. Si no mejoramos la estratificación de riesgo, la prevención de MSC, probablemente sea ineficiente e ineficaz. Por lo tanto, el descubrimiento de marcadores de estratificación de riesgo novedosos se ha convertido en la máxima prioridad en el campo de investigación del paro súbito cardíaco. También sabemos que, mientras la disfunción VI severa es un predictor útil para un subgrupo de pacientes que tendrán futuras MSC, la especificación de este elemento es significativamente inferior a lo esperado y debemos extender nuestra investigación más allá de la fracción de eyección. Existe una falta importante de análisis en toda la comunidad entre las estrategias que se utilizaron previamente para identificar elementos de predicción de muerte súbita cardíaca. Esta tendencia se debe revertir, como se ilustra en los hallazgos relacionados con disfunción VI severa en los estudios de toda la comunidad de los Países Bajos, Maastricht y en Portland, Oregon (Estados Unidos). Los estudios que emplean confirmaciones basadas en clínicas y hospitales de pacientes de MSC tendrán aún un papel, pero los predictores de MSC probablemente sean descubiertos por investigación prospectiva de toda la comunidad. Existen distintos predictores clínicos y no clínicos que ya son prometedores en estudios de toda la comunidad y de cohortes longitudinales. Los ejemplos específicos de estudios relativamente recientes son un diagnóstico de diabetes mellitus, repolarización ventricular prolongada (intervalo QTc) en ECG y situaciones socioeconómicas bajas. Resulta claro que los factores genéticos tienen un papel en la ocurrencia de MSC y los avances rápidos en el campo de la tecnología para hallar genes indican que la disponibilidad de predictores genéticos es inminente. Se deben considerar factores tan diversos como los genómicos y la situación socioeconómica para que la estratificación de MSC sea exhaustiva. Todos estos predictores, además de aquellos que se descubran en el futuro, requerirán de

validación en poblaciones múltiples para asegurar la importancia y aplicabilidad para la prevención global de muerte súbita cardíaca.

REFERENCIAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
3. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9061):1269-76.
4. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004;148(1):7-15.
5. 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(6):1268-75.
6. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(7):709-23.
7. Report of a Working Group on Ischaemic Heart Disease Registers. Parts I and II. Regional Office for Europe WHO. In: Euro 5010; 1969; Copenhagen; 1969.
8. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 865-908.
9. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104(18):2158-63.
10. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *Jama* 2002;288(23):3008-13.
11. Kass LE, Eitel DR, Sabulsky NK, Ogden CS, Hess DR, Peters KL. One-year survival after prehospital cardiac arrest: the Utstein style applied to a rural-suburban system. *Am J Emerg Med* 1994;12(1):17-20.
12. Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City. The Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) Study. *Jama* 1994;271(9):678-83.
13. Westal RE, Reissman S, Doering G. Out-of-hospital cardiac arrests: an 8-year New York City experience. *Am J Emerg Med* 1996;14(4):364-8.

14. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree 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(6):1500-5.
15. Tokashiki T, Muratani A, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K. Sudden death in the general population in Okinawa: incidence and causes of death. *Jpn Circ J* 1999;63(1):37-42.
16. 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: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1161-6.
17. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000;102(6):649-54.
18. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345(20):1473-82.
19. Chugh SS, Senashova O, Watts A, Tran PT, Zhou Z, Gong Q, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1625-9.
20. 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(3):225-37.
21. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-90.
22. 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(26):1933-40.
23. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2002;346(12):877-883.
24. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, Jr., Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation* 1998;97(15):1514-21.

25. Gorgels AP, Gijbbers 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(13):1204-9.
26. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99(15):1978-83.
27. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;354(9194):1968-9.
28. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107(16):2096-101.
29. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343(19):1355-61.
30. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26(20):2142-7.
31. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 2002;287(19):2570-81.
32. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25(4):543-67.
33. Govind S, Saha S, Brodin LA, Ramesh SS, Arvind SR, Quintana M. Impaired Myocardial Functional Reserve in Hypertension and Diabetes Mellitus Without Coronary Artery Disease: Searching for the Possible Link With Congestive Heart Failure in the Myocardial Doppler in Diabetes (MYDID) Study II. *Am J Hypertens* 2006;19(8):851-7.
34. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999;42(1):68-75.
35. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 2003;34(9):2187-94.
36. Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, et al. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart* 2005;91(1):44-50.

37. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ. Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1975;3(5974):15-7.
38. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004;116 Suppl 5A:11S-22S.
39. Pourmoghaddas A, Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2003;249(1-2):125-8.
40. Veglio M, Chinaglia A, Borra M, Perin PC. Does abnormal QT interval prolongation reflect autonomic dysfunction in diabetic patients? QTc interval measure versus standardized tests in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1995;12(4):302-6.
41. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80(5):795-803.
42. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001;104(4):569-80.
43. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84(3):1136-44.
44. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997;17(3):338-40.
45. 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(6):1888-94.
46. Moss AJ. QTc prolongation and sudden cardiac death: the association is in the detail. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):368-9.
47. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):362-7.
48. 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(2):779-85.

49. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kirshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19(9):1391-400.
50. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol* 1991;67(1):55-8.
51. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, Viitasalo M. QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population. *Heart* 1997;77(6):543-8.
52. 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(4):1516-23.
53. Escobedo LG, Zack MM. Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996;93(11):2033-6.
54. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001;22(13):1082-101.
55. Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, Greenlund KJ, Croft JB. State of disparities in cardiovascular health in the United States. *Circulation* 2005;111(10):1233-41.
56. Feero S, Hedges JR, Stevens P. Demographics of cardiac arrest: association with residence in a low-income area. *Acad Emerg Med* 1995;2(1):11-6.
57. Reinier K, Stecker EC, Vickers C, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Incidence of sudden cardiac arrest is higher in areas of low socioeconomic status: A prospective two year study in a large United States community. *Resuscitation* 2006;70(2):186-92.
58. Jaglal SB, Goel V. Social inequity in risk of coronary artery disease in Ontario. *Can J Cardiol* 1994;10(4):439-43.
59. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):637-51.
60. Soo L, Huff N, Gray D, Hampton JR. Geographical distribution of cardiac arrest in Nottinghamshire. *Resuscitation* 2001;48(2):137-47.

61. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351(7):637-46.
62. Hazinski MF, Idris AH, Kerber RE, Epstein A, Atkins D, Tang W, et al. Lay rescuer automated external defibrillator ("public access defibrillation") programs: lessons learned from an international multicenter trial: advisory statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2005;111(24):3336-40.
63. 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(2):155-60.
64. Arking DE, Chugh SS, Chakravarti A, Spooner PM. Genomics in sudden cardiac death. *Circ Res* 2004;94(6):712-23.
65. Benhorin J, Moss AJ, Bak M, Zareba W, Kaufman ES, Kerem B, et al. Variable expression of long QT syndrome among gene carriers from families with five different HERG mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7(1):40-6.
66. Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, De Ferrari GM, et al. KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2005;112(9):1251-8.
67. Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science* 1996;274(5287):536-9.