

## Retroalimentación mecanoeléctrica y muerte súbita en insuficiencia cardiaca

José Fernando Guadalajara Boo\*



### Resumen

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que perpetúan la insuficiencia cardiaca, que promueven su progresión y condicionan la muerte en los pacientes afectados por este grave padecimiento, ha permitido, encontrar un tratamiento farmacológico que mejora sin duda la clase funcional, reduce la mortalidad y prolonga la vida de estos pacientes, al evitar la progresión de la disfunción ventricular; por ello, se ha hecho más evidente la mortandad causada por arritmias, la cual se manifiesta por muerte súbita. En este artículo se revisan los aspectos involucrados en la génesis y fisiopatología que condicionan la muerte súbita en pacientes afectados por insuficiencia cardiaca crónica. Se enfatiza el papel que desempeña la retroalimentación mecano-eléctrica en la génesis de la muerte por arritmias, que afecta a estos pacientes, y la relación que tiene con otros mecanismos que interactúan en este proceso.

### Summary

MECHANO-ELECTRICAL FEEDBACK AND SUDDEN DEATH IN CHRONIC HEART FAILURE

Better knowledge of mechanisms which perpetuate heart failure and promote progression and death in patients with these sicknesses, has led to find a better medical treatment to improve the functional status, decrease mortality and improve life span, avoiding the progression of ventricular dysfunction. Mortality reduction due to the disease progression has led to evident arrhythmic mortality show by sudden death. Aspects involved in the genesis and pathophysiology of sudden death in patients with chronic-heart failure; are reviewed in this paper. Special reference to mechano-electrical feedback is considered.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca crónica. Muerte súbita. Retroalimentación mecanoeléctrica.  
**Key words:** Chronic heart failure. Sudden heart death. Mechanoelectrical feedback.

### Muerte súbita en insuficiencia cardiaca

#### Magnitud del problema

La muerte súbita constituye un problema de enormes dimensiones en los países industrializados si tomamos en cuenta que se informan más de 300,000 paciente en los que se presente este problema cada año; 50% de ellos tienen como causa una enfermedad cardiaca y en el 25% es la forma en que se presente la “muerte natural”.<sup>1</sup> En la Unión Americana, la insuficiencia cardiaca afecta a 2 millones de personas adultas<sup>2</sup> lo que corresponde aproximadamente al 1% de la población, con la aparición de 400,000 nuevos casos cada año, de ellos, más del 50% fallecen por muerte súbita.<sup>3</sup>

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que perpetúan la insuficiencia cardiaca, que promueven su progresión y condi-

cionan la muerte de los pacientes afectados por este grave padecimiento,<sup>4</sup> ha permitido, encontrar un tratamiento farmacológico que mejora definitivamente la clase funcional, reduce la mortalidad y prolonga la vida de estos pacientes al evitar la progresión de la enfermedad, cada vez se hace más evidente la mortandad causada por arritmias, lo cual se manifiesta por muerte súbita.<sup>3</sup> En este artículo nos proponemos revisar aquellos aspectos involucrados en la génesis y fisiopatología que condicionan la muerte súbita en pacientes afectados por insuficiencia cardiaca crónica.

#### Concepto

La palabra “súbita” proviene de la raíz latina *subitaneus* cuyo significado es “extremadamente rápido”, “inesperado” o “intempestivo” y aun cuando hay diversas definiciones de muerte sú-

\* Dirección de Enseñanza. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. (INICICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

bita, después del paso de los años en los que se ha convivido con ella, los expertos en la materia han llegado a definirla como “la muerte no violenta, no traumática, que aparece en forma instantánea o que ocurre pocos minutos después de haber aparecido los primeros síntomas”.<sup>5</sup> Se ha enfatizado que no es recomendable aplicar este término a un evento de reanimación cardiopulmonar satisfactoria, ya que en este caso debe preferirse el término de “paro cardíaco no fatal”.<sup>4,5</sup> Cuando la causa de muerte súbita tiene su origen en el corazón se ha reconocido a la isquemia miocárdica,<sup>6,7</sup> la hipertrofia patológica<sup>8,9</sup> a la dilatación también patológica de las cavidades ventriculares (insuficiencia cardíaca),<sup>4,10</sup> a reflejos neurológicos anormales (estimulación vagal o adrenérgica),<sup>12</sup> a defectos electrofisiológicos específicos (síndrome de QT largo o síndrome de Wolf-Parkinson-White)<sup>11,13</sup> o por fin, condicionada por graves alteraciones electrolíticas.<sup>14,15</sup>

### Concepto de retroalimentación mecano-eléctrica

Se ha demostrado que las arritmias ventriculares aparecen con gran frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca y este hecho se encuentra asociado a un incremento en el riesgo de muerte súbita.<sup>9</sup> Inicialmente se intentó utilizar medicación antiarrítmica con objeto de reducir la aparición de arritmias ventriculares malignas y con ello la posibilidad de muerte súbita<sup>16,17</sup> pero sorpresivamente se encontró que ciertos medicamentos antiarrítmicos, lejos de reducir el riesgo de muerte eléctrica aumentaban la mortalidad de los sujetos con alto riesgo de presentarla,<sup>18</sup> así mismo, se demostró que la eficacia de la medicación antiarrítmica era definitivamente menor en pacientes que tenían mala función ventricular<sup>19</sup> y en ellos además aparecía una mayor cantidad de eventos cardiovasculares adversos<sup>20</sup> incluyendo efecto proarrítmico ya que en los pacientes con fracción de expulsión menor de 30% éste se presentó en más del doble de los que tenían mejor fracción de expulsión.<sup>21</sup> Todas estas observaciones dejaron en claro que en la insuficiencia cardíaca, las arritmias malignas no respondían igual al tratamiento antiarrítmico que en pacientes con función ventricular conservada, que no provenían la muerte súbita sino que por el contrario, podían favorecerla y que por tanto, las arritmias ventriculares eran sólo el resultado final de otros procesos más complejos sobre los que no se actuaba con el tratamiento farmacológico dirigido a suprimir o prevenir a las arritmias ventricu-

lares. Pitt<sup>22</sup> en 1982 emite observaciones fundamentales en las que destaca que el 90% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (FE < 40%) tienen arritmias ventriculares complejas y que el 27.6% de un grupo estudiado por él, experimentó un episodio de fibrilación ventricular en un seguimiento de 7 meses; así mismo, la administración de pequeñas dosis de catecolaminas por vía intravenosa en ellos, desencadenaba fibrilación ventricular, evento que no aparecía cuando se administraban las mismas dosis del fármaco a sujetos con función ventricular normal; por lo que concluyó que estos pacientes tenían aumentada la vulnerabilidad eléctrica que los predisponía a presentar arritmias ventriculares malignas y muerte súbita. Estudios experimentales han demostrado que el estiramiento transitorio del miocardio en reposo produce despolarización diastólica y que ésta da lugar a extrasístoles; si este estiramiento se realiza durante la contracción isovolumétrica en el ventrículo de la rana se producen *post-potenciales tempranos*;<sup>23</sup> asimismo, si la dilatación ventricular se hace en forma rápida y es de gran magnitud, se pueden provocar extrasístoles y arritmias ventriculares no sostenidas<sup>24</sup> y por fin, se ha encontrado que en el corazón del conejo cuando la dilatación ventricular es sostenida se provoca una reducción en la duración del potencial de acción y por tanto del periodo refractario.<sup>25</sup>

En el corazón perfundido aislado del conejo el incremento del volumen diastólico hasta aumentar su presión intracavitaria a un nivel de 35 mmHg provoca un acortamiento del periodo refractario efectivo hasta de un 23%, pero es importante llamar la atención de que este efecto causa una reducción heterogénea de los periodos refractarios en toda la región del ventrículo izquierdo.<sup>25</sup>

En el corazón humano también ha sido posible demostrar que los cambios en el estrés parietal tienen efectos electrofisiológicos sobre el potencial de acción transmembrana. En efecto, la dilatación ventricular que se produce durante valvuloplastia pulmonar<sup>26</sup> en la interrupción transitoria de la aorta<sup>27</sup> o durante la salida de circulación extracorpórea<sup>28</sup> condiciona acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario.

Estos hallazgos sustentan el hecho de que tanto en el corazón del animal como en el humano los cambios del estrés parietal tienen por sí mismos efectos electrofisiológicos. Más aún, cuando la dilatación ventricular se acompaña de taquicardia se ha demostrado un acortamiento en la duración del periodo refractario, efectivo hasta de



**Tabla I.** Interacción de hipokalemia y dilatación ventricular en la génesis de arritmias. (Reiter MJ y col. Am J Physiol 1993; 265 (Heart Circ Physiol 34): H1544-H1550).

Corazón de tamaño normal	+	K plasmático normal	=	No arritmias
Corazón dilatado	+	K plasmático Inducidas en el 38%	=	Arritmias ventriculares
Corazón de tamaño normal	+	Hipokalemia	=	Inducción de FV en el 42%
Corazón dilatado	+	Hipokalemia	=	Inducción de FV en el 92%

**Tabla II**

Factores arritmogénicos en insuficiencia cardiaca

- I. **Alteraciones estructurales**
  - a) Hipertrofia inadecuada
  - b) Fibrosis intersticial
  - c) Necrosis miocárdica
  - d) Apoptosis
- II. **Efectos neurohumorales**
  - a) Aumento de catecolaminas circulares
- III. **Retroalimentación mecano-eléctrica**
  - a) Dilatación cardiaca excesiva
  - b) Aumento del estrés parietal
  - c) Taquicardia
- IV. **Isquemia miocárdica**
- V. **Alteraciones electrolíticas**
  - a) Hipokalemia
  - b) Hipomagnesemia
- VI. **Efecto proarrítmico de medicamentos antiarrítmicos**
  - a) Quinidia
  - b) Propafenona
  - c) Flecainida
  - d) Encainida

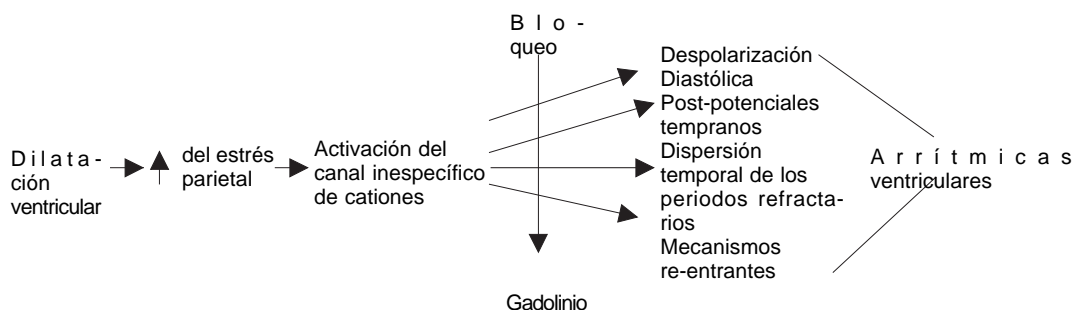
23%,<sup>29</sup> por lo que se concluye que los efectos electrofisiológicos inducidos por aumento del estrés de la pared ventricular son dependientes de la duración del ciclo o sea que estos efectos se magnifican con el aumento de la frecuencia cardiaca. Todos estos hallazgos experimentales han lleva-

do a la conclusión de que existe un mecanismo específico capaz de inducir cambios electrofisiológicos, son capaces de general arritmias cardiacas. A este mecanismo se le ha denominado retroalimentación mecano-eléctrica con lo que se quiere decir que los cambios mecánicos producidos por las cargas hemodinámicas sobre la pared miocárdica se traducen en trastornos eléctricos, los cuales a su vez generan arritmias que alteran la acción mecánica (función ventricular) del corazón (Fig. 1).

Los procesos moleculares que gobiernan este mecanismo son desconocidos, aún cuando se ha reconocido un canal catiónico inespecífico localizado en el sarcolema que es activado por el estiramiento miocárdico y que al parecer es activado por cambios en la concentración intracelular de  $Ca^{++}$ .<sup>30</sup> La activación de este canal durante la diástole, activa las corrientes de entrada iónica por lo que prolonga la duración del potencial de acción y por otro lado, su activación durante la fase 2 del potencial de acción, facilita las corrientes de salida, por lo que acorta la duración de dicho potencial.<sup>31</sup> Este canal inespecífico que responde a los cambios de estrés parietal ha sido debidamente identificado<sup>32</sup> e incluso, es posible bloquear su acción con gadolinio (Fig. 2).

En animales de experimentación, la duración de los periodos refractarios son similares en ambos ventrículos. La dilatación del ventrículo izquierdo induce un aumento del estrés parietal, lo cual es seguido por dispersión temporal de los periodos refractarios en toda la región y se incrementa significativamente la posibilidad de inducir la aparición de arritmias ventriculares a un 35%, en comparación un 3% cuando los ventriculares a un 35%, en comparación de un 3% cuando los ventrículos no están dilatados.<sup>32</sup>

Con base en toda esta evidencia es posible sugerir que los cambios electrofisiológicos produci-

**Fig. 1.** Retroalimentación mecano-eléctrica.

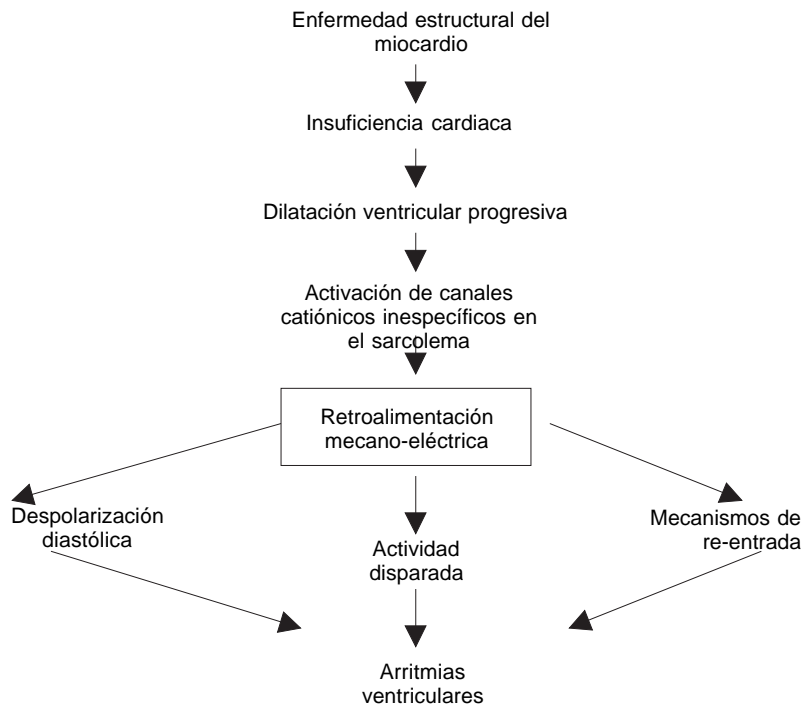


Fig. 2.

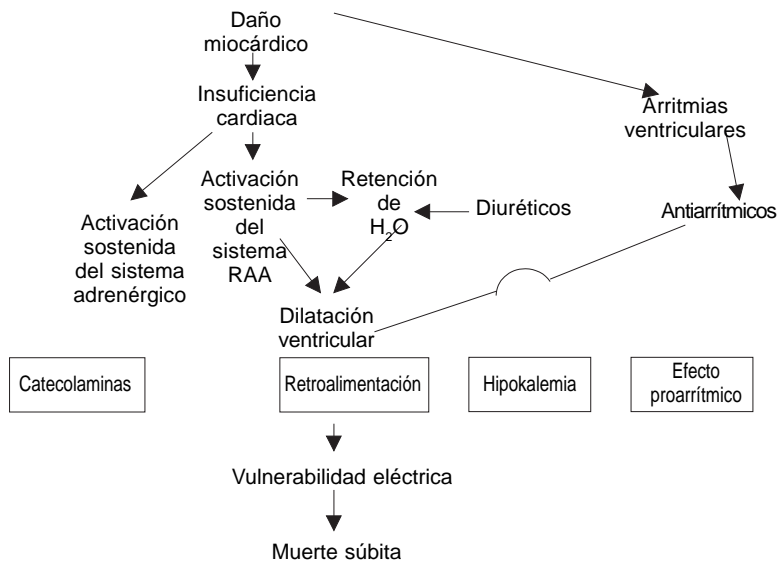


Fig. 3.

dos por el aumento del estrés parietal condicionado a su vez por la dilatación ventricular crónica y progresiva en los pacientes con insuficiencia cardíaca y mediados por un canal catiónico inespecífico en el sarcolema, pueden desempeñar un papel preponderante en la génesis de las arritmias potencialmente letales a través del mecanismo de retroalimentación mecano-eléctrica<sup>31</sup> (Fig. 1) y este mecanismo ha recibido soporte

experimental al demostrarse que la dilatación ventricular favorece los mecanismos re-entrantes al acortar la longitud de onda en el miocardio.<sup>33</sup> En conclusión, todas estas observaciones experimentales y clínicas sugieren que el estiramiento miocárdico excesivo en los corazones dilatados por insuficiencia cardíaca, por sí mismo se constituye en un mecanismo arritmogénico propio que la evidencia sugiere, es muy importante y que al coincidir con otras alteraciones neurohumorales, electrolíticas, de perfusión miocárdica, etc., pueden interactuar convirtiéndose en factores de riesgo de muerte para los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca de evolución crónica.

### Papel de las alteraciones electrolíticas en insuficiencia cardíaca

Los pacientes afectados por insuficiencia cardíaca de evolución crónica, con frecuencia presentan alteraciones electrolíticas, tanto por la intensa estimulación neurohumoral que se manifiesta por hiponatremia,<sup>34</sup> e hipomagnesemia, los cuales tienen un poderoso efecto arritmogénico.<sup>35</sup>

Reiter demostró en corazones aislados del conejo, que cuando las concentraciones de potasio son normales y el corazón no se encuentra dilatado no hay arritmias ventriculares. Cuando el corazón del animal se dilata en presencia de normokalemia se pueden inducir arritmias ventriculares en el 38% de los casos; por el contrario, en corazones no dilatados con hipokalemia, es posible inducir fibrilación en el 42% de los casos; por el contrario, en corazones no dilatados con hipokalemia, es posible inducir fibrilación en el 42% de los casos. En ambos ejemplos se acorta la longitud de onda en aproximadamente un 12% y ello es consecutivo a un acortamiento de los periodos refractarios.

En aquellos corazones a los que se les provocó dilatación ventricular y además se les expuso a hipokalemia fue posible inducir fibrilación ventricular en casi todos (92%); en ellos, se demostró un acortamiento del 28% de la longitud de onda.<sup>36</sup> Estos hallazgos sugieren fuertemente el efecto sinérgico entre la dilatación ventricular y la hipokalemia para generar fibrilación ventricular (Tabla I).

Con toda esta evidencia experimental y clínica es claro que los mecanismos involucrados en la aparición de muerte súbita en aquellos pacientes afectados por insuficiencia cardíaca son complejos y a la fecha no están completamente dilucidados. El papel que desempeña la *retroalimentación mecano-eléctrica* parece ser de gran impor-

tancia en la génesis de arritmias ventriculares capaces de favorecer la muerte súbita en estos pacientes y la probable secuencia fisiopatológica se esquematizan en la *Figura 2*.

En la *Tabla II* se resumen algunos de los factores arritmogénicos reconocidos que se conjuntan para producir arritmias potencialmente letales en estos enfermos.

Sin embargo, como ha sido mencionado previamente aún cuando la evidencia apoya a la *retroalimentación mecano-eléctrica* inducida por la dilatación ventricular progresiva como un mecanismo fundamental para generar arritmias ventriculares graves en pacientes con insuficiencia cardíaca, este no es el único y realmente se debe contemplar el panorama integral al que se ve sometido el corazón dañado de estos pacientes. En la *Figura 3* se intenta resumir la participación e interacción de aquellos factores que se han reconocido como de importancia en la génesis de la muerte súbita que se presenta en pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### **Muerte súbita por bradiarritmias en insuficiencia cardíaca**

En estudios sobre paro cardíaco en pacientes externos se ha encontrado que la fibrilación es responsable del evento en aproximadamente el 60% de los casos, la taquicardia ventricular en el 10% y

en el restante 30% son los ritmos lentos los responsables de la muerte de estos pacientes.<sup>37,38</sup> La causa de bradiarritmias que terminan en asistolia y muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca todavía no tiene una explicación clara. En estos pacientes el enlentecimiento de la circulación de la sangre dentro de las cavidades cardíacas dilatadas favorece la formación de trombos murales con el riesgo de fenómenos tromboembólicos<sup>39</sup> y de hecho en la cuarta parte de pacientes con muerte por bradiarritmias coincide la presencia de trombosis coronaria o tromboembolia pulmonar,<sup>39</sup> sin embargo, al 54% de ellos no se les encuentra una causa que explique claramente la bradiarritmia terminal,<sup>39</sup> por lo que se ha sugerido que el reflejo de Bezold-Jarisch<sup>39</sup> pudiera ser una causa precipitante de los episodios de bradiarritmia terminal en los pacientes afectados por insuficiencia cardíaca sin que esta suposición haya sido comprobada. Finalmente la hiperkalemia puede ser causa de ritmos lentos que condicionen la muerte de estos enfermos hasta en el 14% de los casos<sup>40</sup> debido a que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora puede causar hiperkalemia especialmente si además se administran suplementos de potasio en presencia de la hipoperfusión renal que usualmente tienen estos enfermos. Las formas en que se presentan estas bradiarritmias son bradicardia sinusal, bloqueo AV o disociación electromecánica.

#### **Referencias**

1. AKHTAR M, MYERBURG RJ, RUSKIN JN: *Sudden Cardiac Death. Prevalence, Diagnosis and management*. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1994.
2. SCHOCKEN DD, ARRIETA MI, LEAVERTON PE, ROSS EA: *Prevalence and Mortality rate of Congestive heart failure in the United States*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 301-306.
3. Kjekshus J: *Arrhythmias and Mortality in Congestive heart failure*. Am J Cardiol 1990; 65: 421-481.
4. PACKER M: *Neurohumoral Interactions and Adaption in Congestive heart failure*. Circulation 1988; 77: 721-30.
5. JOSEPHSON ME: *Sudden Cardiac Death*. Cambridge, Mass, USA. Blackwell SCL. Pub., 1993.
6. KANNEL WB, SHATZKIN A: *Sudden death; Lessons from subsets in population studies*. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 141B.
7. HORWITZ JL, JOSEPHSON ME: *Sudden Cardiac death in patients with chronic coronary heart disease*. Circulation 1992; 85(suppl. I): 143-149.
8. WEBER KT, BRILLA CG: *Pathological hypertrophy and cardiac Interstitium: fibrosis and Renin-Angiotensin-aldosterones system*. Circulation 1991; 83: 1849-65.
9. KANNEL WB, DAYLE JT, MCNAMARA PM, KOK FJ, VANDENBROUCKE JP, POOL J: *Precursor of sudden death: factors related to the incidence of sudden death*. Circulation 1975; 65: 606-13.
10. GRADMAN A, DEEDWAMIA P, CODY R, MASSIE B, PACKER M, PITT B, GOLSTEIN S: *Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure*. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 564-70.
11. SCHWARTZ PJ, LA ROVERE MT, VANOLI E: *Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for pops-miocardial*

- infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 1-77.
12. SCHOUTEN EG, DEKKER JM, MEPPÉLIN KP, QUIEKENTON P, GORDON T: *QT Interval prolongation predicts cardiovascular mortality in apparently healthy population*. *Circulation* 1991; 84: 1516-1522.
  13. DUNERWAY WFC: *Sudden death in Wolf-Parkinson-White syndrome*. *Am J Cardiol* 1977; 39: 472.
  14. PODRID P: *Potassium and ventricular arrhythmias*. *Am J Cardiol* 1990; 65: 33E-44E.
  15. HOLLENBERG NK, HOLLIFIELD JWA: *Symposium: Potassium/magnesium depletion: Is your patient at risk of sudden death?* *Am J Med* 1987; 82(Suppl. 3A).
  16. WINKLE RA: *Clinical efficacy of antiarrhythmic drugs in prevention of sudden coronary death. Sudden coronary death*. Ed. Greemberg HM, Dwyees EM. Eds. *Ann NY Acad Sci* 1982; 382: 247-257.
  17. CHAMBERLAIN DA, JEWITT CE, JULIAN RW, CAMPBELL DM, BOYLE R, SHANKS, ET AL: *Oral mexiletine in high risk patients after myocardial infarction*. *Lancet* 1980; 2: 8208-8209.
  18. *The cardiac arrhythmias suppression trial (Cast) Investigators preliminary report: Effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmic suppression after myocardial infarction*. *N Engl J Med* 1989; 340: 406-12.
  19. SPIELMAN SR, SCHWARTZ JS, MCCARTHY DM, HORWITZ LN, GREENSPAN AM, SADOWSKY, ET AL: *Predictors of the success of failure of medical therapy in chronic recurrent sustained ventricular tachycardia: a discriminate analysis*. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 401-408.
  20. PRATT CM, EATON T, FRANCES M, WOOLBERT S, MAHMORIAN J, ROBERTS R, ET AL: *The inverse relationship between baseline left ventricular ejection fraction and outcome of antiarrhythmic therapy: a dangerous imbalance in the risk-benefit ratio*. *Am Heart J* 1989; 118: 433-40.
  21. SALTIER W, LAMPERTS, PODRID PJ, LOWN B: *Clinical predictors of arrhythmia by antiarrhythmic drugs*. *Am J Cardiol* 1988; 61: 349-53.
  22. PITT B: *Sudden Cardiac Death: Role of left ventricular dysfunction*. *Ann NY Acad Sci* 1982; 382: 218-222.
  23. LAB MJ: *Mechanically dependent changes in action potentials recorded from intact frog. Ventricle*. *Circ Res* 1978; 42: 519-528.
  24. STACY GP, JOBE RL, TAYLOR K, HANSEN DE: *Stretch-induced depolarizations as a trigger of arrhythmias in isolated canine Jet ventricles*. *Am J Physiol* 1992; 263(Heart Circ Physiol 32) H613-H621.
  25. REITER MJ, SYNHORST DP, MANN DE: *Electrophysiologic effects of acute ventricular dilation in the isolated rabbit heart*. *Circ Res* 1988; 62: 554-562.
  26. LEVINE JH, GUARNIERI T, KADISH AH, WHITE RI, CALKINS H, KAN JS: *Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis: evidence for contraction-excitation feedback in human*. *Am J Physiol* 1992; 263 (Heart Circ Physiol 32): H816-H823.
  27. TAGGART P, SUTTON P, LAB M: *Effect of abrupt changes in ventricular loading on repolarization induced by transient aortic occlusions in humans*. *Am J Physiol* 1992; 263 (heart Circ Physiol 32): H816-H823.
  28. TAGGART P, SUTTON PM: *Monophasic action potentials at discontinuation of cardiopulmonary bypass: evidence for contraction excitation feedback in man*. *Circulation* 1988; 77: 1266-1275.
  29. REITER MV, ZETELAKI Z, KIRCHBOF CJ, ALLESIE MA: *Decrease in ventricular refractoriness due to dilatation is cycle length dependent*. *Circulation* 1994; 90: I-519.
  30. ENGELSTEIN ED, ZELANO JA, HELM RE, BERMAN K, KIM E, LERMAN BB: *Mediation of mechano-electrical feedback by Ca++ activated potassium channels*. *J Am Coll Cardiol* 1994; 1<sup>a</sup>: 88<sup>a</sup> (Abstr.).
  31. REITER MJ: *Effects of mechano-electrical feedback potential arrhythmogenic influence in congestive heart failure*. *Cardiovas Res* 1996; 32: 44-51.
  32. BUSTAMANTE JO, RUKNADIN S, SACHS F: *Stretch-activate channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl. 2): S110-S113.
  33. FRANZ MR, CIMA R, WANG D, PROFITT D, KURZ R: *Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch – activated arrhythmias*. *Circulation* 1992; 86: 968-978.
  34. LEIER CV, DEICAS L, METRAS M: *Clinical relevance and management of the mayor electrolyte abnormalities in congestive heart fa-*

- ilure: hyponatremia, hypokalemia and hypomagnesemia. Am Heart* 1994; 128: 565-74.
35. WESTER PO, DYCKNER T: *Intracellular electrolytes in cardiac failure. Acta Med Scand (Suppl.)* 1986; 707:33-36.
36. REITER JM, MANN DE, WILLIAMS GR: *Interactions of hypokalemia and ventricular dilatation in isolated rabbit hearts. Am J Physiol* 1993; 265 (Heart Circ Physiol 34): H1544-1550.
37. ISERI LT, HUMPREY SB, SENER EJ: *Pre-hospital bradysystolic cardiac arrest. Ann Intern Med* 1978; 88: 741-745.
38. MARK AL: *Bezold-Jarish reflex revisited. Clinical implication of inhibitory reflexes originating in the heart. J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
39. LUU M, STEVERSON WG, STEVENSON LW, BARON K, WALDEN J: *Diverse mechanism of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. Circulation* 1989; 80: 1675-1680.
40. PACKER M, LEE WH: *Provocation of hyper or hypokalemia sudden death during treatment with and without converting enzyme inhibition in severe chronic congestive heart failure. Am J Cardiol* 1986; 57: 347-348.