

Guía para trabajos de investigación en muerte súbita cardiovascular: Propuesta cubana

MSc. Dra. Daisy Ferrer Marrero^{1,2✉}, Dr. C. Luis A. Ochoa Montes^{2,3} y MSc. Dra. Halina Pérez Álvarez^{2,4}

¹ Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

² Grupo de Investigación en Muerte Súbita de Cuba.

³ Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁴ Instituto de Medicina Legal. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 18 de abril de 2017

Aceptado: 18 de mayo de 2017

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

MSC: muerte súbita cardiovascular

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ D Ferrer Marrero
Blanquita 1706, bajos, e/ Segunda y
Acosta. Casino Deportivo, Cerro
10600, La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
dferrer@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen actualmente la causa más frecuente de muerte prematura e invalidez en el mundo y las proyecciones futuras indican que debe seguir siendo la primera causa en los países industrializados. En Cuba existe un subregistro estadístico de esta enfermedad y a partir de las estimaciones realizadas se prevé una tasa específica de fallecimiento inesperado de 105,2 por cada 100 mil habitantes, lo que equivale aproximadamente al 12,3% de las muertes naturales (un episodio cada 45 minutos). En la mayoría de las naciones, la ausencia de protocolos, directrices, guías y algoritmos diagnósticos, que orienten metodológicamente la recogida de los datos, resulta una importante limitante; además, la no estandarización de criterios, en los países donde existen guías para su estudio, contribuye a las diferencias observadas en los informes actuales de series individuales. Por estas razones se presenta una guía para trabajos de investigación sobre muerte súbita cardiovascular, que muestra la sistemática a desarrollar y contiene las principales variables (estudios necrópsicos e investigaciones complementarias), para ser empleada en los trabajos de investigación sobre esta enfermedad en Cuba. Ello permitirá contar con el dato para el registro de la muerte súbita y de las enfermedades que la provocan (cuando se puedan identificar), sin que se produzca otro tipo de subregistro.

Palabras clave: Muerte súbita cardíaca, Investigación, Sistema de Registros, Guías de Práctica Clínica, Protocolos clínicos

Guidelines for research work on sudden cardiac death: A Cuban proposal

ABSTRACT

Heart diseases are nowadays the most frequent cause of premature death and disability in the world and future projections indicate that it should continue to be the leading cause in industrialized countries. There is a statistical underregistration of this disease in Cuba and from the existing estimates, a specific unexpected death rate of 105.2 per 100 thousand inhabitants is expected, equivalent to nearly 12.3% of natural deaths (one episode each 45 minutes). In most nations, the absence of protocols, strategies, guidelines and diagnostic algorithms, which methodologically guide data collection, remains an important limitation. Moreover, the non-standard-

ization of criteria, in countries where there are guidelines for their study, contributes to the differences observed in the current reports of individual series. Hence practice guidelines for research work on sudden cardiac death are presented; showing the systematics to be developed and containing the main variables (necropsy studies and complementary investigation), to be used for research work on this disease in Cuba. This will allow data recording of sudden death and diseases that cause it (when they can be identified), with no other type of under-reporting.

Key words: Sudden cardiac death, Research, Registries, Practice guidelines, Clinical protocols.

ANTECEDENTES, JUSTIFICACION Y DISEÑO

Las enfermedades cardiovasculares constituyen actualmente la causa más frecuente de muerte prematura e invalidez en el mundo. De un estimado de 54,6 millones de muertes ocurridas en el año 2011, según un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud, el 31,3% corresponde a muertes por enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos; y, en la región de las Américas, de 6,3 millones de fallecidos, 1,8 millones pertenecen a este grupo de enfermedades¹. Las proyecciones futuras indican que esta enfermedad debe seguir siendo la primera causa de muerte en los países industrializados y la tercera en los que actualmente se encuentran en vías de desarrollo². Una de cada dos de estas muertes es debida a una de las manifestaciones de mayor impacto y significación dentro de la enfermedad isquémica del corazón: la muerte súbita cardiovascular (MSC)³.

Su enorme desafío viene dado por su elevada incidencia. Estimaciones recientes en base a estadísticas actuales de la población mundial atribuyen al deceso inesperado cada año en el mundo entre 4 a 5,35 millones de fallecidos, lo cual representa 14650 decesos diarios y 10 eventos por cada minuto⁴. Solo en Europa y Estados Unidos se estima la ocurrencia de 400-450 mil eventos al año⁵. Unido a esto destaca el dramatismo en su presentación, ya que no es infrecuente su ocurrencia en poblaciones jóvenes, aparentemente sanas y laboralmente activas, lo que constituye una de las principales causas de años de vida potencialmente perdidos, con graves afectaciones familiares, económicas y sociales⁶.

En Cuba existe un subregistro estadístico de esta enfermedad. A pesar de estar recogida en la décima Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (cod. I46.1)⁷, la gran mayoría de los casos no son diagnosticados bajo esta condición (en el año 2013 los casos informados representan apenas el 0,07% del total de las muertes naturales registradas)⁸. Las

enfermedades cardiovasculares en Cuba, representan la primera causa de muerte, con un incremento en la tasa por cada 100 mil habitantes de 148,2 en 1970 a 217,7 en el año 2016. A partir de estimaciones realizadas sobre la información aportada por la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública en el año 2016⁹, se cifra una tasa específica de fallecimiento inesperado de 108,8 por 100 mil habitantes, lo que equivale al 12,3% de las muertes naturales (un evento cada 44 minutos). Estudios epidemiológicos informan un 10% de las muertes naturales por esta enfermedad (MSC), con tasas de 54,8 por cada 100 mil habitantes¹⁰.

Uno de los obstáculos en el camino hacia una vigilancia efectiva de la MSC en el futuro continúa siendo la forma en que los investigadores afrontan el problema, partiendo de un grupo de limitantes reconocidas en la investigación clínica de esta enfermedad, dentro de las cuales se relaciona la no estandarización de criterios para el estudio de los casos, lo cual ha de incluir no sólo el examen macroscópico e histológico *post mortem*, sino también los datos clínicos que por su pertinencia debieran ser obtenidos⁶.

En la mayoría de las naciones, la ausencia de protocolos, directrices, guías y algoritmos diagnósticos que orienten metodológicamente la recogida de los datos (socio-demográficos, clínicos y anatomopatológicos), resulta una importante limitante actual a tener presente por los investigadores. La no estandarización de criterios metodológicos en la investigación de los casos en los países donde existen guías para su estudio, contribuye a las diferencias observadas en los informes actuales de series individuales¹¹.

Antecedentes en Cuba

En el año 1998 fue publicada en Cuba, por Falcón y Fernández-Britto¹², una metodología para el estudio integral de la MSC. Resulta un importante instrumento con fines de investigación en los laboratorios

de Anatomía Patológica, dirigido al estudio de la patomorfología y la morfometría de la muerte súbita, el cual utiliza como herramienta básica de trabajo el sistema aterométrico: método científico que permite la evaluación cualitativa y cuantitativa de la lesión aterosclerótica en cualquier sector vascular y en sus órganos dependientes, y que unifica los criterios de estudio, para la apreciación e información del proceso aterosclerótico y sus consecuencias orgánicas¹³.

Se reconocen como limitantes de esta guía metodológica, publicada hace 19 años, el no incluir en la definición la MSC en ausencia de testigos presenciales. Tampoco recoge las variables socio-demográficas y clínicas que por su importancia y su relación con este tipo de suceso deben ser estudiadas. Además, debido a su enfoque orientado a los aspectos patomorfológicos y morfométricos de la lesión aterosclerótica en la muerte súbita, se excluyen los aspectos metodológicos específicos del estudio necrópsico para este tipo de suceso; el cual, según lo expuesto en el artículo, «no difiere en el orden técnico, del realizado habitualmente» para otras causas de muerte¹². En la actualidad, otros autores han aportado documentos similares adaptados para su uso en la Unión Europea y Occidente, los cuales pautan estos aspectos^{14,15}.

Esta metodología tampoco hace referencia a las investigaciones complementarias de obligatoria realización en el cribado (*screening*) de los casos: estudios histopatológico, toxicológico, bioquímico y genético.

Situación problemática

Resulta conocido el importante desafío que representa la MSC para los sistemas sanitarios a nivel mundial y para Cuba, dada la elevada incidencia y la repercusión familiar, económica y social de este problema para la salud. Sin embargo, si bien en Cuba contamos con una metodología para el estudio *post mortem* de los casos, dirigido al estudio de la patomorfología y la morfometría de la muerte súbita¹², no existen instrumentos que pauten metodológicamente los pasos a seguir y que contengan las principales variables, estudios necrópsicos e investigaciones complementarias a ser incluidas en los trabajos de investigación de la MSC.

Problema científico

¿Qué valor metodológico tendrá la elaboración y aplicación de una guía para trabajos de investigación sobre MSC, que muestre la sistemática a desarrollar y contenga las principales variables, estudios

necrópsicos e investigaciones complementarias, para ser empleada en los trabajos de investigación sobre esta enfermedad en Cuba?

Objetivo

Presentar una guía para trabajos de investigación sobre MSC que muestre la sistemática a desarrollar y contenga las principales variables, estudios necrópsicos e investigaciones complementarias, para ser empleada en los trabajos de investigación sobre esta enfermedad en Cuba.

La guía

La guía se inicia con un grupo de definiciones que regulan el marco de trabajo (son 7 ítems que se desarrollan a partir de la propia definición de MSC), dentro de las que se encuentran la definición de MSC; los criterios mayores y menores empleados para su diagnóstico¹⁵; la clasificación en relación con el tiempo; los criterios para definir el momento de inicio de los síntomas; algunas de las acepciones empleadas en la definición que rodean a los dilemas en torno al tema; su carácter, en ocasiones, de muerte sospechosa; y la precisión de la definición tenida en cuenta para el proyecto de guía, junto a los criterios que justifican la extensión del período de tiempo en la definición, así como acepciones añadidas a estos criterios.

Contiene, además, los criterios de inclusión y exclusión, las etapas de la investigación y el modelo de recolección del dato primario.

Dentro de los criterios de inclusión se encuentran los referidos a la muerte que:

- Se presenta de forma inesperada, en presencia de testigos, en un lapso de tiempo de hasta 6 horas desde el comienzo de los síntomas premonitorios¹¹.
- Se presenta de forma inesperada, en ausencia de testigos, en un lapso de tiempo de hasta 24 horas; donde se han descartado todas las causas no cardíacas potencialmente mortales¹¹.
- Los casos de muerte natural de origen cardíaco en los que se coloca al paciente bajo soportes artificiales, que retrasan la muerte en un término mayor a 6 horas¹⁶.

El modelo de recolección del dato primario (**Tabla**) cuenta con un certificado de propiedad intelectual y recoge, en 14 capítulos, 167 variables para el estudio de esta enfermedad, de las cuales 30 son de tipo socio-demográficas, 124 clínicas y 13 anatomopatológicas.

TRES ETAPAS EN LA INVESTIGACIÓN

Se consideran tres etapas¹⁷, la referida al trabajo hospitalario, la relacionada con la autopsia verbal y la derivada de la realización de la necropsia, sea clínica o medicolegal. La información alrededor de la muerte se obtiene en las etapas I y II.

Etapa I: Trabajo hospitalario

Con la ocurrencia de una muerte por causas biológicas (naturales) en edades ≥ 18 años, en un individuo con enfermedad cardiovascular (conocida o no), con carácter inesperado, o donde exista algún indicio de índole médica o no, que *a priori* impida definir su etiología y descartar su origen criminal, se inicia esta Etapa I, que se encuentra dirigida a evaluar la hipótesis diagnóstica de una «muerte súbita».

Esta etapa tiene definidos 10 objetivos y las variadas fuentes de obtención de la información relacionadas con los criterios de inclusión.

Etapa II: Autopsia verbal

La «autopsia verbal» es una técnica para la recogida

de la información a través de la entrevista realizada a familiares allegados del fallecido y al médico tratante del enfermo; cuyo empleo, en estos casos, se fundamenta en el carácter súbito e inesperado del episodio; ya que alrededor del 70% de los casos se manifiesta en el ámbito extrahospitalario y, en un tercio, en ausencia de testigos presenciales, por lo cual la entrevista para detectar los antecedentes cardiovasculares y las causas de la muerte posibilita obtener una mayor cantidad de información, en particular cuando el registro de muerte es deficiente o sus causas están mal consignadas¹⁸.

Asimismo, en la guía aparecen plasmados sus dos objetivos y las tres posibles fuentes de obtención de la información, identificadas por los autores, y se añaden las condiciones para su aplicación a fin de garantizar la calidad y homogeneidad del dato obtenido.

Etapa III: Metodología para la necropsia

Es incuestionable la importancia de la realización de una autopsia, sea clínica o medicolegal, pero cuando se trata de la investigación de una muerte que ha

Tabla. Estructura del Modelo de Recolección del Dato Primario – GIMUS (Grupo de Investigación en Muerte Súbita).

Capítulo	Contenido	Tipo de variable	Nº variables
I.	Datos de identidad personal	Socio-demográfica	18
II.	Factores de riesgo	Clínica	11
III.	Hábitos tóxicos	Clínica	5
IV.	Hábitos dietéticos y actividad física	Clínica	6
V.	Examen físico	Clínica	7
VI.	Estrés y personalidad	Clínica	3
VII.	Antecedentes patológicos personales y familiares	Clínica	8
VIII.	Estudios del corazón	Clínica	39
IX.	Datos relacionados con el evento	Clínica	33
X.	Variables anátomo – patológicas	Patológica	4
XI.	Estudio de las arterias coronarias. Aplicación del sistema aterométrico	Patológica	9
XII.	Muerte súbita estructural coronaria	Clínica	11
XIII.	Clasificación de la muerte súbita cardiovascular	Clínica	1
XIV.	Factores socio-demográficos	Socio-demográfica	12
Total de variables			167

ocurrido en un sujeto sano o aparentemente sano, con mucha frecuencia, joven, en un período corto de tiempo, y con breve evolución de los síntomas previos, si hubieran existido; entonces, poder esclarecer esta muerte, sus causas y hasta sus circunstancias, se torna en un reto para el investigador.

Debe ser considerada como un comienzo en el conocimiento de ciertos problemas médicos y sociales, y no como un capítulo final de la historia de la vida. Hay que tener en cuenta que tiene diferentes significados para diversas personas según su relación con el fallecido; por lo que no es posible iniciarla sin tener en cuenta determinados recursos, procedimientos y condiciones que garanticen que cumpla los objetivos y beneficios que la justifican^{19,20}.

Es una obligación ética de todos los especialistas que participan en una investigación, conocer sus detalles, lo cual implica brindar y prestar atención a todas las recomendaciones realizadas; de aquí se derivan las opciones de si resulta adecuado o no el análisis costo-beneficio, si se ha practicado un verdadero consentimiento informado o no y, si los resultados esperados benefician realmente a las personas implicadas en la investigación, entre otros aspectos²¹.

Estructura del contenido de la metodología para la necropsia

1. Información relevante al momento de realizar la necropsia:
 - 1.1. Fuentes de la información
 - 1.2. Información a obtener
2. Procedimientos autópsicos
 - 2.1. Examen del exterior del cadáver
 - 2.2. Examen del interior del cadáver
 - 2.3. Examen macroscópico del corazón
 - 2.4. Aplicación del sistema aterométrico
 - 2.5. Examen microscópico del corazón
 - 2.6. Estudio microscópico de otros órganos y tejidos
 - 2.7. Otras investigaciones diagnósticas
3. Ética y bioética en la investigación
4. Diagnóstico de muerte súbita de origen cardiovascular.

Desarrollo del contenido de la metodología

1. Información relevante al momento de realizar la necropsia

Su objetivo, contenido y significado se corresponden con las etapas precedentes de la guía; pero, por constituir parte intrínseca de la propia investigación

necrópsica, se relacionan a continuación.

Abarca las fuentes de información, que se definen en ellas y se avienen a los criterios de inclusión y a la información que se debe obtener en relación con el fallecido y el evento.

2. Procedimientos autópsicos

En los casos en que se sospeche la existencia de una muerte súbita, en general, y de origen cardiovascular, en particular, resulta imprescindible la realización de una autopsia (necropsia), ya sea medicolegal (con mayor frecuencia, por generar, en muchas ocasiones, sospecha de criminalidad) o clínica, para lo cual existen guías establecidas^{14,15,22-25}.

Como método de investigación de órganos, tejidos y líquidos, debe ser completa y sistemática; por lo que se recomienda, entre otras cosas, no iniciarla sin el cumplimiento de todas las condiciones que se precisan para su realización, para evitar improvisaciones y pérdida de tiempo innecesarias, ya que se insiste en la necesidad de no perder tiempo en aspectos que pueden haber sido previstos con antelación²⁶.

Por ello, se desarrolla este epígrafe, referido a los procedimientos autópsicos, ya que no sólo se debe contar con todos los antecedentes posibles, sino también sospechar todas las causas posibles, al tratarse de una muerte imprevista; dentro de ellas, la intoxicación o el envenenamiento, porque lo que no se piensa es difícil de diagnosticar, y un antiguo refrán reza que en medicina no se cumplen exactamente las matemáticas. Igualmente se debe descartar la existencia de lesiones en las posibles puertas de entrada, para que no sorprendan hallazgos en el interior del cadáver y para no perder elementos de evidencia una vez que se realice la apertura de las cavidades; para ello se debe disecar cuidadosamente y obtener las muestras de forma conveniente, ya que no es posible estudiar lo que no se ha visto previamente^{14,15}.

Es imprescindible visualizar alteraciones y relaciones antes de obtener las muestras para un diagnóstico, ya que una precede a la otra y la determina; así como observar las condiciones previstas para la recogida de muestras para los diferentes estudios a realizar, ya que la fijación para histopatología puede contaminar las muestras para el estudio toxicológico u otro que se entienda necesario. Es importante fijar imagenológicamente lo requerido, según los medios al alcance; ya que un informe debidamente ilustrado resulta de mayor valor y utilidad; sin obviar la importancia del informe histopatológico por su valor

diagnóstico, sugestivo o confirmatorio.

Examen del exterior del cadáver

Se precisan elementos generales que incluyen los signos de identificación del cadáver, la descripción, la exploración de los signos de la muerte con el establecimiento de su cronología, la exploración músculo- esquelética, en los casos necesarios, y los orificios naturales. Los signos de identificación del cadáver incluyen la edad, no solo reflejada en los antecedentes sino también a juicio del examinador, y también la longitud (talla), el peso, el hábito corporal y el sexo.

Se trata de un estudio minucioso donde se precisan prácticamente todas las alteraciones que puede presentar el cadáver: color y lesiones de la piel, se incluyen también los tatuajes, malformaciones o deformidades, cicatrices, intervenciones quirúrgicas, trastornos de los orificios naturales y otros^{12,14,15,26}.

Además de fundamentarlo, se incluyen los objetivos de este examen y seis procedimientos que lo caracterizan.

Examen del interior del cadáver

Para la extracción de los órganos se realiza habitualmente una incisión desde la cara anterior del cuello hasta la sínfisis del pubis, que permite extraer en bloque los órganos torácicos y abdominales. En el cráneo se practica una incisión de oreja a oreja y se decola la piel hasta dejar libre la superficie ósea, que se abre con sierra o segueta para poder extraer el encéfalo, con el cerebelo y el tallo, así como la hipófisis. En caso de sospechas de lesiones de la médula espinal, esta también debe extraerse.

Antes y después de la extracción de dichos órganos, se revisan las cavidades corporales (exploración *in situ*) para la visualización de los órganos correspondientes y sus relaciones con alteraciones observadas o con ellos entre sí; así como en búsqueda de anomalías de posición o ausencias de órganos, presencia de líquido, adherencias u otras alteraciones^{12,14,15,26}.

Una vez concluida la apertura y exploración de las cavidades se procede a la disección del bloque visceral, como parte de la necropsia, para lo que se deben tener en cuenta las condiciones del lugar, el vestuario y el instrumental requeridos, en cumplimiento de las regulaciones establecidas.

El examen interno permite el estudio de los distintos órganos con la finalidad de descartar causas de muerte súbita de origen no cardíaco, como las encefálicas (entre las que destacan las hemorragias),

respiratorias (como asma o neumonías), hemorragias de origen diverso, *shock*, así como enfermedades digestivas y renales, entre otras.

A la fundamentación general, se une la formulación de los objetivos de realización y su metodología en 3 *ítems*, donde se destaca la posible evidencia de otras causas de muerte súbita no cardíaca.

Examen macroscópico del corazón

Como parte del examen interno, se destaca la evaluación macroscópica del corazón, que es imprescindible, dado que un gran número de enfermedades cardíacas pueden explicar la muerte súbita; ya sea por mecanismos eléctricos o mecánicos. Muchas de ellas, a su vez, tienen expresión macroscópica, como las enfermedades arteriales causantes de isquemia, donde se acepta que el grado mínimo de enfermedad arterial que puede asociarse razonablemente a la muerte, es un área de estenosis de 75%²⁷; sin que exista un patrón de distribución específico y donde lo más frecuente es que estén afectados todos los vasos.

Otras que pueden causar la muerte súbita y explicarse a través del examen macroscópico son las relacionadas con el daño miocárdico y valvular^{12,14,15}. En la guía para esta exploración se definen sus objetivos y procedimientos, a realizar en 11 *ítems*, que se desarrollan paso a paso, incluidas las técnicas y soluciones a emplear.

Estudio microscópico del corazón

El examen anterior se complementa con el estudio microscópico del corazón^{12,14,15}. El patólogo o legista, según se trate, al tener en cuenta los antecedentes, la descripción macroscópica y sus conclusiones preliminares, comienza a observar al microscopio óptico los cortes histológicos procesados²⁰; pues debe tenerse presente el aporte que hace al diagnóstico, y la observación del patólogo inglés Bennett, en 1844, de las limitaciones de la patología macroscópica.

Las muestras de miocardio obtenidas para el estudio microscópico deben ser bien seleccionadas, lo que permite que su observación narre el caso por sí solo. Se recomienda tomar la unión entre zonas de aspecto normal y patológico, ya que siempre el continuo estudio muestra los límites de la variabilidad. Igualmente, debe garantizarse la conservación del remanente de las muestras, hasta la conclusión final.

Aquí se detallan las condiciones y el procedimiento a través de 9 *ítems*, con pasos dentro de ellos para su procesamiento en el laboratorio e in-

interpretación posterior.

Estudio microscópico de otros órganos y tejidos

No se puede investigar la muerte súbita a través de la realización de una necropsia si ésta no es completa, por lo que es imprescindible el estudio microscópico de otros órganos y tejidos, lo que promueve la exclusión de la MSC como causa de muerte, si se logran encontrar causas de muerte súbita vinculada a otros aparatos y sistemas^{14,15}.

Este apartado incluye los objetivos de este examen y detalla, en 6 ítems, los procedimientos, destacando la posible evidencia de otras causas de muerte súbita no cardíaca.

Otras investigaciones diagnósticas

Complementa el estudio la realización de otras investigaciones ya que, en dependencia de la historia médica y las circunstancias de la muerte, se deben indicar todos los exámenes que se consideren necesarios, previo a la fijación en formalina de órganos y tejidos, porque se debe garantizar la cadena de custodia de las muestras obtenidas y el cumplimiento de todas las etapas de las investigaciones en los laboratorios, constitutivas de la garantía de calidad de las etapas preanalíticas, analíticas y postanalíticas¹².

En la guía se consideran las condiciones de realización y 9 procedimientos que abarcan los estudios toxicológicos, bioquímicos y genéticos.

El sistema aterométrico: un aparte en la estructura²⁸

El desarrollo y aplicación de los métodos morfométricos en las ciencias biomédicas ha favorecido el conocimiento de muchas enfermedades y ha brindado, al mismo tiempo, un vehículo adecuado para comparar los resultados entre diferentes investigaciones, toda vez que se hace menos expresiva la influencia de la subjetividad evaluativa²⁸. Según Fernández-Britto *et al.*²⁹, el surgimiento y desarrollo del sistema aterométrico se enmarca con la publicación, por Carlevaro y Fernández-Britto Rodríguez, en 1982, de «Bases métricas para la caracterización de la lesión aterosclerótica».

Este método, desarrollado y puesto en práctica por el Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH)^{28,30}, brinda una herramienta útil para la evaluación cualitativa y cuantitativa de la lesión aterosclerótica en cualquier sector vascular y en sus órganos dependientes, y unifica los criterios de estudio, apreciación e infor-

mación del proceso aterosclerótico, así como sus consecuencias orgánicas. Este método ha sido utilizado para el estudio de la muerte súbita desde el año 1985^{30,32}.

Se trata de un conjunto de métodos y procedimientos, mediante los cuales se elaboran una serie de variables, interdependientes y fuertemente relacionadas, producto de razonamientos y consideraciones biofísicas (reológicas, geométricas, hemodinámicas y matemáticas); dirigido a analizar cualitativa y cuantitativamente las lesiones ateroscleróticas de cualquier arteria (variables arteriales); así como las lesiones que, como consecuencia de ellas, se producen en los tejidos y órganos dependientes de la irrigación de esos vasos (variables órgano-dependientes). Mediante la medición en milímetros (mm) de la longitud arterial y en mm² de la superficie endoarterial total y de las áreas ocupadas por estrías adiposas, placas fibrosas y graves (conjunto de variables arteriales primarias de este sistema), permite explorar, mediante la correcta utilización de las variables y sus diferentes combinaciones, las alteraciones patomorfológicas y fisiopatológicas.

El sistema aterométrico, en la investigación de la muerte súbita, se aplica en el estudio de las arterias coronarias, carótidas, aorta, ilíacas, femorales y el polígono de Willis; así como en el estudio del corazón o cualquier otro órgano o arteria que se requiera, según el diseño de la investigación planificada. Los mencionados principios biofísicos y matemáticos del sistema pueden ser revisados en artículos previamente publicados por el Profesor Fernández-Britto Rodríguez y sus colaboradores^{29,33}.

Se incluyen algunos pasos y procesos necesarios en su aplicación, los que pueden ser susceptibles de mejoras tecnológicas, según lo permita el desarrollo científico-técnico.

En la guía se despliega la evaluación cuantitativa del miocardio^{12,34}, mediante variables descriptivas y ponderativas para el estudio de las arterias (obtención, definición, tinción y mediciones) y la evaluación cuali y cuantitativa de los sectores vasculares definidos. Se detallan todas las mediciones a realizar y los análisis que se derivan de ellas.

La evaluación cuantitativa se hace aplicando los criterios descritos para las variables descriptivas (volumétricas) y las ponderativas (índices aterométricos) organodependientes del sistema aterométrico, las que se utilizan para el estudio de cualquier órgano.

La evaluación cualitativa del proceso ateroscleró-

tico en las arterias se realiza según el tipo de lesión y consiste en clasificarlas, aplicando el sistema aterométrico, que sigue la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, y considera 3 tipos de lesiones ateroscleróticas básicas: estría adiposa, placa fibrosa y placa grave¹³.

Para la realización de la evaluación cuantitativa del proceso aterosclerótico en las arterias se efectúa un grupo de mediciones que constituyen la información primaria a partir de la cual se obtienen el resto de las variables que conforman el sistema aterométrico. Pueden realizarse por cualquier método planimétrico; mediante un digitalizador acoplado a una computadora, como se realiza en el CIRAH, que cuenta con un programa confeccionado al efecto que transmite la información a un paquete estadístico o; mediante un software de imágenes; estos últimos simplifican el trabajo y brindan una información confiable de los datos primarios¹³.

En este apartado se detallan las variables a consignar, analizar y comparar.

3. Ética y bioética en la investigación

No puede obviarse que, al desarrollar todos los manuales de organización y procedimientos (administrativos, docentes o investigativos), o proceder –de alguna manera– a su reglamentación, hay que dejar plasmada la necesaria conducta ética a asumir por todos los intervinientes en el proceso, entre ellos y hacia los demás.

Téngase presente que, dentro de las funciones de los especialistas se recoge, explícitamente, el actuar de acuerdo a las normas éticas y deontológicas que rigen el ejercicio de la profesión médica; pero debe tenerse presente que éstas incluyen la docencia y la investigación, entre otras, que también tienen aspectos éticos a considerar.

Cualquier actuación sobre el cadáver, ya sea anatomopatológica o medicolegal, como es en el caso de la muerte súbita, abarca, de inicio, los principios generales de la ética médica; al igual que las obligaciones deontológicas y bioéticas derivadas de los códigos existentes³⁵⁻³⁹.

Desde un punto de vista general, es imprescindible hacer referencia a los 3 principios éticos considerados en el Informe Belmont y que se extienden y se aplican más allá de la investigación. El respeto a la dignidad de las personas, conocido como principio de autonomía (incluye convicciones éticas), el principio de beneficencia y el de justicia, que exigen la equidad en la distribución de cargas y beneficios²¹.

El principio bioético del consentimiento tiene sus peculiaridades, según sea autopsia clínica o medicolegal; en la primera, es un consentimiento informado expreso por parte de los familiares del fallecido y en la segunda, se comporta como tal, al materializarse la solicitud de la realización de la pericia por parte de la autoridad competente. También se hace evidente que el respeto a la dignidad de las personas exige dar al cuerpo, e incluso al tejido que se procesa, el uso y destino para el que se obtiene, siempre que se asegure la calidad en todas las etapas de su procesamiento y diagnóstico.

No pueden excluirse las particularidades de las actuaciones medicolegales, comunes a todo el que sea llamado como perito²¹, que tiene la obligación de proceder bien y fielmente en el desempeño de sus funciones, sin otro fin que el de descubrir y declarar la verdad; así como la confidencialidad^{35,37} que, en casos medicolegales, no es de carácter absoluto, sino que está limitada específicamente con la autoridad judicial que ordenó la elaboración del informe pericial.

Puede afirmarse que en todos estos procedimientos se hacen manifiestos los principios éticos o valores de la honestidad, la sencillez, el respeto, el pudor, el humanismo, la honradez y la discreción, entre otros; sin discriminar entre unas u otras actuaciones. En ocasiones, con más significación e impacto que en cualquier otra actuación médica, por la repercusión social del hecho que motiva la actuación y sus consecuencias.

Los principios cubanos de la ética médica³⁸ también se hacen manifiestos, fundamentalmente en los vinculados con las relaciones entre trabajadores. A ellos pudieran añadirse: objetividad, prudencia, reflexión, juicio, imparcialidad, veracidad y honestidad^{39,40}. No obstante, existen principios basados en esta relación que no se modifican, tales como el empleo de un lenguaje claro, el respeto a la víctima y la no realización de acciones que resulten perjudiciales.

4. El diagnóstico de muerte súbita cardiovascular

Estos procedimientos autopsicos concluyen con el diagnóstico de MSC^{14,15}, ya que resulta importante establecerlo a partir de los criterios que hacen pensar en su posibilidad, una vez excluidos elementos de violencia y otras causas de muerte súbita; y está encaminado a demostrar la existencia de enfermedades arteriales, valvulares y mio-cárdicas que hagan presumir su diagnóstico (**Figura 1**).

El examen del exterior del cadáver, así como de

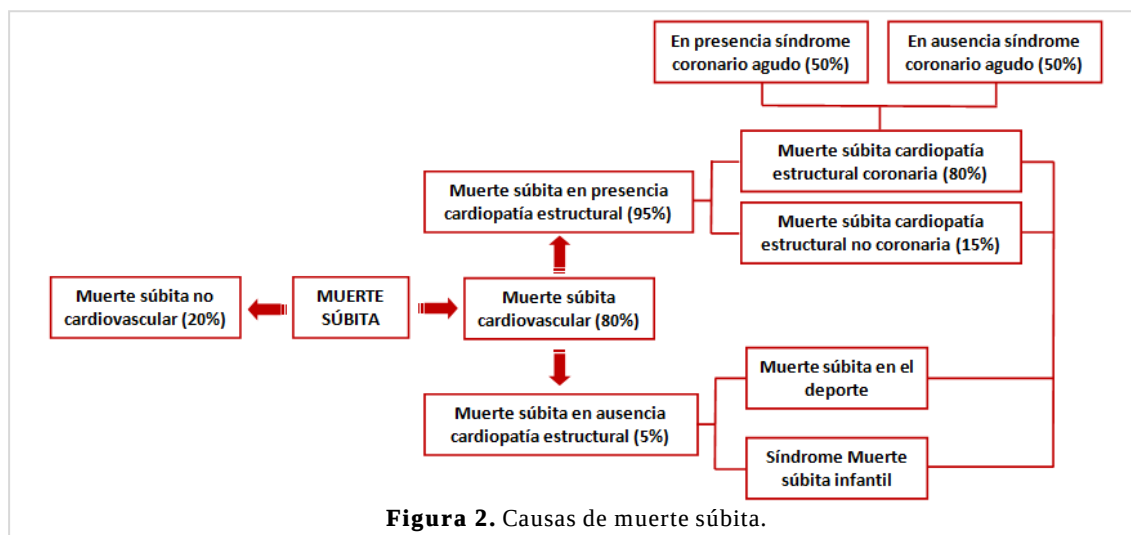
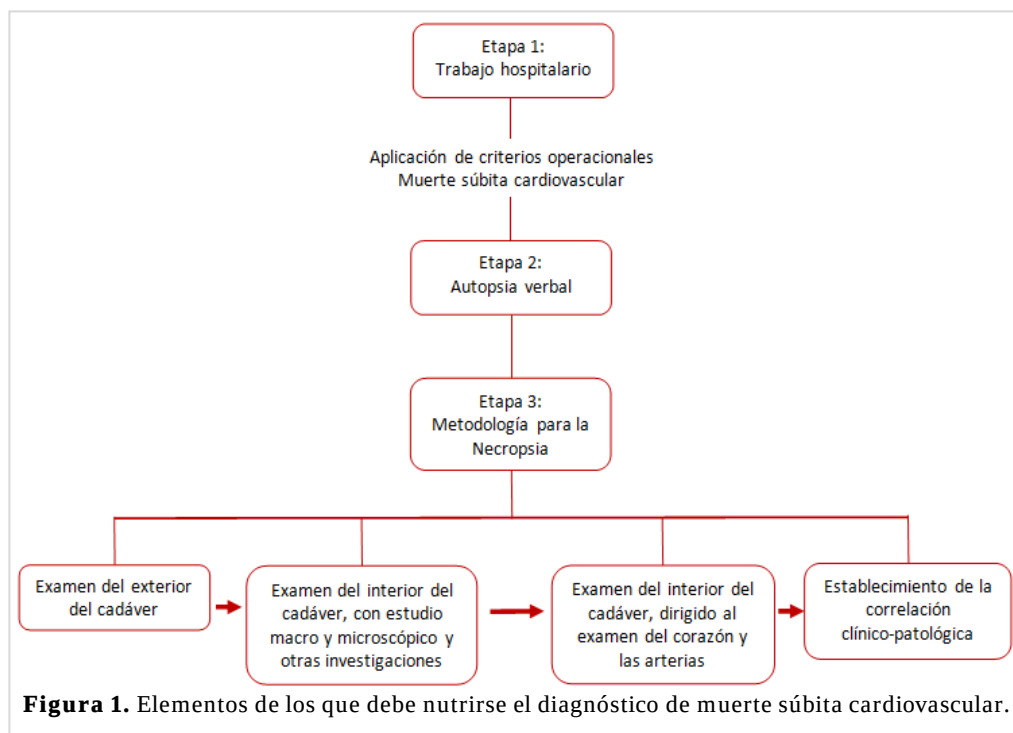
su interior –con o sin estudio microscópico u otras investigaciones–, puede establecer la existencia o no de signos de violencia o de otras alteraciones que permitan un diagnóstico de causa de muerte no cardiovascular, lo que facilita el algoritmo diagnóstico.

El examen dirigido al estudio del corazón y las arterias puede evidenciar una causa de muerte de origen cardiovascular (**Figura 2**), isquémica o no; así como arribar al diagnóstico de muerte inexplicada (autopsias blancas o negativas), de carácter funcional con hallazgos necrópsicos inespecíficos, como los trastornos del ritmo cardíaco.

El investigador, al correlacionar los antecedentes, las conclusiones macroscópicas preliminares, el análisis de los cortes histológicos procesados y el resto de los resultados de las investigaciones realizadas, emite las conclusiones finales de la necropsia. Aunque muy debatido, siempre que sea posible, se debe agregar la epicrisis o valoración final, donde se hace una conclusión de la evolución y muerte del

paciente, y se destaca –si existiera– la falta de correlación⁴¹.

Quiere esto decir que se establece la secuencia de causas de muerte y se debe ajustar a la certificación⁴², cuando proceda, como causa directa, de la MUERTE SÚBITA CARDIOVASCULAR DEBIDA A... (infarto de miocardio, taponamiento cardíaco, rotura de aneurisma, y otras), de cumplirse los criterios válidos para el establecimiento de su carácter de muerte súbita y de la enfermedad causal si se evi-



denciara. Ello permite contar con el dato para el registro de la muerte súbita y de las enfermedades que la provocan (cuando se puedan identificar), sin que se produzca otro tipo de subregistro.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación [Internet]. Ginebra: OMS; 2011 [citado 31 Oct 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
3. Brugada R. La muerte súbita en el corazón sano. *Rev Esp Cardiol*. 2010;10(Supl. A):78-84.
4. Ochoa Montes LA, González Lugo M, Vilches Izquierdo E, Fernández-Britto Rodríguez JE, Araujo González RE. Muerte súbita cardiovascular en poblaciones de riesgo. *CorSalud* [Internet]. 2014; 6(Supl. 1):71-8. [citado 31 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/suplementos/2014/v6sla14/pob-riesgo.html>
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
6. Ochoa Montes LA. Exclusión social y muerte súbita cardíaca. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2010 [citado 31 Oct 2016];36(3): 266-70. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v36n3/spu12310.pdf>
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión [Internet]. Washington DC: OPS-OMS; 2008 [citado 31 Oct 2016]. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014.
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017.
10. Ochoa Montes LA. Muerte súbita cardíaca en comunidades de Arroyo Naranjo en el período 2000-2010 [Tesis doctoral]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2012 [citado 31 Oct 2016]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/639/1/Luis_Alberto_Ochoa_Montes.pdf
11. Carter-Monroe N, Virmani R. Tendencias actuales en la clasificación de la muerte súbita cardíaca según los datos de autopsias: una revisión de los estudios sobre la etiología de la muerte súbita cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):10-2.
12. Falcón Vilaú L, Fernández-Britto Rodríguez JE. Aterosclerosis y muerte súbita: Aplicación de una metodología para su estudio integral. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 1998 [citado 31 Oct 2016];17(2):152-64. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v17n2/ibi05298.pdf>
13. Fernández-Britto JE, Falcon L, Campos R, Guski H, Hufnagl P. Coronary atherosclerosis in sudden death: A comparative study applying an atherometric system. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1989; 135(1):183-4.
14. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch*. 2008;452(1):11-8.
15. Castellá García J, Medallo Muñoz J, Marrón Moya T. Aspectos medicolegales de la muerte súbita cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2013;13(Supl. A):30-7.
16. Rea TD, Page RL. Community approaches to improve resuscitation after out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Circulation*. 2010;121(9):1134-40.
17. Ochoa Montes LA, Tamayo Vicente ND, González Lugo M, Vilches Izquierdo E, Quispe Santos JF, Pernas Sánchez Y, et al. Resultados del Grupo de Investigación en Muerte Súbita, 20 años después de su creación. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2015 [citado 31 Oct 2016];41(2):298-323. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v41n2/spu10215.pdf>
18. Muratore C, Belziti C, Di Toro D, Gant López J, Mulassi A, Barrios A, et al. Precisión del certificado de defunción comparado con la autopsia verbal. Estudio PRISMA. *Rev Argent Cardiol*. 2006;74(6):441-6.
19. Ferrer Marrero D, Pantoja Vacaflor SP. Un encuentro con la Patología Forense Cubana. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés; 2005.
20. Ferrer Marrero D. La Patología Forense en Cuba [Internet]. La Habana: Instituto de Medicina Legal; 2012 [citado 31 Oct 2016]. Disponible en: <http://medicinalegal.edu.uy/bibliografia/archivos/pf-cuba.pdf>

21. Virgilí Jiménez D, Ferrer Marrero D, Leal Rivero Y. La violencia en salud, como problema médico legal y ético. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2013 [citado 31 Oct 2016];12(2):286-93. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v12n2/rhcm16213.pdf>
22. Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, Fokstuen S, Gräni C, Martos V, *et al*. Sudden cardiac death in forensic medicine – Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2015 [citado 31 Oct 2016];145:w14129. Disponible en: <https://smw.ch/resource/jf/journal/file/download/article/smw.2015.14129/smw.2015.14129.pdf>
23. Ferrer Marrero D. Muerte súbita del adulto. Módulo 3. Tema 9. Máster en Medicina Forense. 11ª Ed. Valencia: Universidad de Valencia; 2014.
24. Gallagher PJ. The pathological investigation of sudden cardiac death. *Curr Diagn Pathol*. 2007; 13(5):366-74.
25. Nanavati PP, Mounsey JP, Pursell IW, Simpson RJ, Lewis ME, Mehta ND, *et al*. Sudden Unexpected Death in North Carolina (SUDDEN): methodology review and screening results. *Open Heart* [Internet]. 2014 [citado 31 Oct 2016];1: e000150. Disponible en: <http://openheart.bmj.com/content/1/1/e000150.full.pdf>
26. Hurtado de Mendoza Amat J. Autopsia. Garantía de calidad en la medicina. La Habana: Ecimed; 2009.
27. Morales Martínez PE. Muerte Súbita de Origen Cardiovascular. En: Gutiérrez-Hoyos A, Etxeberria Gabilondo F, Eds. Segundo Curso de Patología Forense. Donostia-San Sebastián: Universidad del País Vasco, 2001; p. 207-21.
28. Fernández-Britto JE, Falcon L, Campos R, Contreras D, Guski H. Cardiac sudden death: A morphometric study applying an atherometric system. *Pathol Res Pract*. 1987;182(4):489 [Resumen].
29. Fernández-Britto JE, Carlevaro, PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. The lesional state vector: a new approach to characterize atherosclerotic lesions. *Zentralbl Allg Pathol*. 1987;133(4):361-8.
30. Fernández-Britto JE, Bacallao J, Carlevaro PV, Koch AS, Guski H, Campos R, *et al*. Atherosclerotic lesion of the circle of Willis: its study applying an atherometric system using multivariate statistical techniques. *Cor Vasa*. 1991;33(3):188-96.
31. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Atherometric system: morphometric standardized methodology to study atherosclerosis and its consequences. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1989;135(1):2-12.
32. Fernández-Britto JE, Bacallao J, Wong R, Campos R, Falcon L, Castillo J. Atherosclerosis, lesión miocárdica y lipidograma. Estudio multiarterial patomorfológico y morfométrico utilizando el sistema atermométrico y la correlación canónica. *Aterosclerosis al día II. Progresos en Ciencias Médicas*. Caracas: Ediciones Galénicas; 1993. p. 85-98.
33. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Sistema atermométrico: metodología estandarizada para el estudio de la lesión aterosclerótica y sus consecuencias. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 1988;7(3):113-23.
34. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. Technique for studying atherosclerotic lesions. *Lab Invest*. 1958;7(1):42-7.
35. Rodríguez H. La peritación de la violencia: algunas cuestiones éticas. *Rev Psiquiatr Urug*. 2010; 74(1):38-44.
36. American Psychiatric Association. Opinions of the Ethics Committee on the Principles of Medical Ethics with Annotations Especially Applicable to Psychiatry [Internet]. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association; 2016 [citado 31 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/Ethics/Opinions-of-the-Ethics-Committee.pdf>
37. Berro G. Bioética y actividad pericial. *Rev Psiquiatr Urug*. 2007;71(1):20-4.
38. Colectivo de Autores. Principios de la Ética Médica. Ciudad de La Habana: Editora Política; 1983.
39. González J, Rapún A, Altisent R, Irigoyen J. Principios éticos y legales en la práctica pericial psiquiátrica. *Cuad Med Forense*. 2005;42:275-85.
40. Piga Rivero A. Ética en la pericia médico-legal. *Med Leg Costa Rica*. 2000;17(1):7-8.
41. Hutchins GM, Berman JJ, Moore GW, Hanzlick R. Practice guidelines for autopsy pathology: Autopsy reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(11): 1085-92.
42. Ochoa Montes LA, López Messa JB, Ferrer Marrero D, Fernández Viera MR. Los registros estadísticos en la muerte súbita cardiovascular. *CorSalud* [Internet]. 2014 [citado 31 Oct 2016];6(Supl. 1):98-100. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/suplementos/2014/v6s1a14/mesas.html#mesa3>

Guidelines for research work on sudden cardiac death: A Cuban proposal

Daisy Ferrer Marrero^{1,2}✉, MD, MSc; Luis A. Ochoa Montes^{2,3}, PhD; and Halina Pérez Álvarez^{2,4}, MD, MSc

¹ Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Havana, Cuba.

² Grupo de Investigación en Muerte Súbita de Cuba.

³ Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Havana, Cuba.

⁴ Instituto de Medicina Legal. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: April 18, 2017

Accepted: May 18, 2017

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

SCD: sudden cardiac death

On-Line Versions:
Spanish - English

✉ D Ferrer Marrero
Blanquita 1706, bajos, e/ Segunda y
Acosta. Casino Deportivo, Cerro
10600, La Habana, Cuba.
E-mail address:
dferrer@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Heart diseases are nowadays the most frequent cause of premature death and disability in the world and future projections indicate that it should continue to be the leading cause in industrialized countries. There is a statistical underregistration of this disease in Cuba and from the existing estimates, a specific unexpected death rate of 105.2 per 100 thousand inhabitants is expected, equivalent to nearly 12.3% of natural deaths (one episode each 45 minutes). In most nations, the absence of protocols, strategies, guidelines and diagnostic algorithms, which methodologically guide data collection, remains an important limitation. Moreover, the non-standardization of criteria, in countries where there are guidelines for their study, contributes to the differences observed in the current reports of individual series. Hence practice guidelines for research work on sudden cardiac death are presented; showing the systematics to be developed and containing the main variables (necropsy studies and complementary investigation), to be used for research work on this disease in Cuba. This will allow data recording of sudden death and diseases that cause it (when they can be identified), with no other type of under-reporting.

Key words: Sudden cardiac death, Research, Registries, Practice guidelines, Clinical protocols.

Guía para trabajos de investigación en muerte súbita cardiovascular: Propuesta cubana

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen actualmente la causa más frecuente de muerte prematura e invalidez en el mundo y las proyecciones futuras indican que debe seguir siendo la primera causa en los países industrializados. En Cuba existe un subregistro estadístico de esta enfermedad y a partir de las estimaciones realizadas se prevé una tasa específica de fallecimiento inesperado de 105,2 por cada 100 mil habitantes, lo que equivale aproximadamente al 12,3% de las muertes naturales (un episodio cada 45 minutos). En la mayoría de las naciones, la ausencia de protocolos, directrices, guías y algoritmos diagnósticos, que orienten metodológicamente la recogida de los datos, resulta una importante limitante; además, la no estandarización de criterios, en los países donde existen guías para su estudio, contribuye a las diferencias observadas en los informes actuales de series

individuales. Por estas razones se presenta una guía para trabajos de investigación sobre muerte súbita cardiovascular, que muestra la sistemática a desarrollar y contiene las principales variables (estudios necrópsicos e investigaciones complementarias), para ser empleada en los trabajos de investigación sobre esta enfermedad en Cuba. Ello permitirá contar con el dato para el registro de la muerte súbita y de las enfermedades que la provocan (cuando se puedan identificar), sin que se produzca otro tipo de subregistro.

Palabras clave: Muerte súbita cardíaca, Investigación, Sistema de Registros, Guías de Práctica Clínica, Protocolos clínicos

BACKGROUND, JUSTIFICATION AND DESIGN

Cardiovascular diseases are currently the most frequent cause of premature death and disability in the world. Of an estimated 54.6 million deaths in 2011, according to a report published by the World Health Organization, 31.3% are related to deaths from heart and blood vessels diseases. In the Americas region, out of 6.3 million deaths, 1.8 million belong to this group of diseases¹. Future projections indicate that this disease should continue to be the leading cause of death in industrialized countries and the third in those currently developing². One in every two of these deaths result from one of the most striking and significant manifestations within ischemic heart disease: sudden cardiac death (SCD)³.

SCD is an enormous challenge because of its high incidence. Recent estimations based on current world population statistics ascribe nearly 4 to 5.35 million deceased to unexpected death every year in the world, which accounts for 14650 daily deaths and 10 events per minute⁴. About 400-450 thousand events per year⁵ are estimated to occur only in Europe and the USA.

Along with this is the dramatic nature of its presentation, since SCD is not infrequent in young, seemingly healthy and occupationally active populations, which is one of the main causes of potentially lost years of life, bringing on serious family, economic and social effects⁶.

There is a statistical underreporting of this disease in Cuba. Despite being included in the Tenth International Classification of Diseases (ICD) (code I46.1)⁷, the majority of cases are not effectively diagnosed (in 2013, the cases reported are only 0.07% of the total registered natural deaths)⁸. At present, cardiovascular diseases are the second cause of death, with a rate increase of 100 thousand inhabitants from 148.2 in 1970 to 211.6 in 2014. From estimates based on information provided by the National Registry of Medical Records Executive and Health Statistics of

the Ministry of Public Health in 2014⁹, a specific unexpected death rate of 105.2 per 100 thousand inhabitants is calculated, adding up to, 12.3% of natural deaths (1 episode every 45 minutes). Epidemiological studies report 10% of natural deaths from SCD, rating 54.8 per 100 thousand inhabitants¹⁰.

Future effective surveillance of SCD remains affected by the way researchers approach the problem, starting from several known limitations in the clinical investigation of this disease, comprising non-standardization of criteria for case study, which must include not only post-mortem macroscopic and histological examination, but also clinical data to be procured because of their relevance⁶.

In most nations, the lack of protocols, guidelines, guides and diagnostic algorithms to methodologically manage data collection (socio-demographic, clinical and anatomopathological), is an important current limitation to be considered by researchers. The non-standardization of methodological criteria for the investigation of cases in countries where there are guidelines to study them, contributes to the differences observed in the present Individual series reports¹¹.

Background in Cuba

A methodology for the integral study of SCD was published in Cuba in 1998 by Falcón and Fernández-Britto¹². It is an important tool for research purposes in Pathological Anatomy laboratories, aimed at the study of pathomorphology and morphometry of sudden death, which uses the atheometric system as a basic work tool: scientific method that allows qualitative and quantitative evaluation of the atherosclerotic lesion in any vascular sector and in its dependent organs, which also unifies the criteria of study, for the appreciation and information of the atherosclerotic process and its organic consequences¹³.

This 19 years old publication has some known limitations like not including unwitnessed SCD in the definition. Nor does it include the socio-demograph-

ic and clinical variables that must be studied, because of their importance and relation to this type of event. Besides, as it focuses on the pathomorphological and morphometric aspects of atherosclerotic lesion in sudden death, the specific methodological aspects of post-mortem study are excluded for this type of event; which, according to the article claim, "does not differ in the technical aspect from those usually performed" for other causes of death¹². At present, other authors have provided similar documents adapted for use in the European Union and the West, which outline these aspects^{14,15}.

This methodology does not make reference either to the mandatory complementary investigations on case screening: histopathological, toxicological, biochemical and genetic studies.

Problematic situation

It is well known the important challenge SCD implies for health systems worldwide and for Cuba, given its high incidence and its family, economic and social impact. However, although we have a methodology for postmortem study of cases in Cuba, aimed to study the pathomorphology and morphometry of sudden death,¹² there are no means to methodically guide every step to be taken containing the main variables, post-mortem studies and complementary research to be included in research works on SCD.

Scientific problem

What methodological value would have the development and application of a guide for research work on SCD, showing the systematics to be developed and containing every main variable, post-mortem studies and complementary research to use in the research work on this disease in Cuba?

Objective

To propose a guide for research work on SCD showing the systematics to be developed and containing every main variable, post-mortem studies and complementary research to use in the research work on this disease in Cuba.

The Guide

The guide starts with a group of definitions to adjust the framework (there are 7 items developed from the definition of SCD), within which is the definition of SCD; major and minor criteria used for its diagnosis¹⁵; time-based classification; criteria to define the time of onset of symptoms; some of the meanings used in the definition about dilemmas regarding the

issue; its character, occasionally, of suspicious death; and the accuracy of the definition taken into account for the draft guide, along with the criteria that justify the extended time period in the definition, as well as additional meanings to these criteria.

It also comprises inclusion and exclusion criteria, investigation stages and primary data collection model.

Within the inclusion criteria are those referred to death that:

- Occurs unexpectedly, witnessed, in an interval of up to 6 hours from the onset of premonitory symptoms¹¹.
- Occurs unexpectedly, unwitnessed, in an interval of up to 24 hours; where all life-threatening non-cardiac causes have been ruled out¹¹.
- The cases of natural death of cardiac origin in which the patient is placed under artificial supports, delaying death in a term greater than 6 hours¹⁶.

Primary data collection model primario (**Tabla**) has copyright and includes, in 14 chapters, 167 variables for SCD study, (30 socio-demographic, 124 clinical and 13 anatomopathological).

THREE STAGES IN THE INVESTIGATION

Three stages¹⁷ are considered, the one related to hospital work, the one related to verbal autopsy and the one derived from performing necropsy, either clinical or medicolegal. Information about death is obtained in stages I and II.

Stage I: Hospital work

Stage I, which is aimed at evaluating the diagnostic hypothesis of a "sudden death", begins with the occurrence of a death due to biological (natural) causes at ages ≥ 18 years, in a person with cardiovascular disease (known or not), unexpected, or where there is some indication of a medical nature or not, which a priori prevents defining its etiology and ruling out its criminal origin.

This stage defines 10 objectives and the many sources for information gathering related to the inclusion criteria.

Stage II: Verbal autopsy

The "verbal autopsy" is a technique for collecting information through an interview with family members close to the deceased and the doctor treating

the patient; whose use, in these cases, is based on the sudden and unexpected nature of the episode; since about 70% of cases are manifested in an out-of-hospital setting and, unwitnessed, in a third; thus an interview to detect any cardiovascular history and the causes of death makes it possible to obtain a greater amount of information, particularly when the death record is deficient or its causes are poorly registered¹⁸.

Likewise, the guide shows its two objectives and the three possible sources for obtaining information, identified by the authors, and the conditions for its application are added in order to guarantee data quality and homogeneity.

Stage III: Methodology for necropsy

The importance of performing an autopsy, whether clinical or medicolegal, is unquestionable, but when it comes to the investigation of a death that has occurred in a healthy or apparently healthy subject, very often, young, in a short period of time, and with a brief evolution of the previous symptoms, if they existed; then, clarifying the death, its causes and

even its circumstances, becomes a challenge for the researcher.

It should be considered as a beginning in the knowledge of certain medical and social problems, and not as a final chapter in the history of life. We must bear in mind that it has different meanings for different people according to their relationship with the deceased; so it is not possible to initiate it without taking into account certain resources, procedures and conditions to guarantee it meets the objectives and benefits that justify it^{19,20}.

It is an ethical obligation of the specialists that participate in an investigation, to know its details, which implies providing and paying attention to all of the recommendations; This is where we derive the options of whether cost-benefit analysis is appropriate or not, whether true informed consent has been practiced or not, and whether the expected results really benefit the people involved in the research, among other aspects²¹.

Structure of the methodology content for necropsy

1. Relevant information when performing the nec-

Table. Structure of the Primary Data Collection Model - GIMUS (Acronym in Spanish: Sudden Death Research Group).

Chapter	Content	Type of variable	Nº variables
I.	Personal identity data	Socio-demographic	18
II.	Risk factors	Clinical	11
III.	Toxic habits	Clinical	5
IV.	Dietary habits and physical activity	Clinical	6
V.	Clinical examination	Clinical	7
VI.	Stress and personality	Clinical	3
VII.	Personal and family pathological background	Clinical	8
VIII.	Heart studies	Clinical	39
IX.	Data related to the event	Clinical	33
X.	Anatomopathological variables	Pathological	4
XI.	Study of the coronary arteries Application of the atheometric system	Pathological	9
XII.	Sudden Structural Coronary Death	Clinical	11
XIII.	Classification of sudden cardiac death	Clinical	1
XIV.	Socio-demographic factors	Socio-demographic	12
Total variables			167

ropsy:

- 1.1. Sources of information
- 1.2. Information to obtain
2. Autopsy procedures
 - 2.1. External examination of the body
 - 2.2. Internal examination of the body
 - 2.3. Macroscopic examination of the heart
 - 2.4. Application of the atherometric system
 - 2.5. Microscopic study of the heart
 - 2.6. Microscopic study of other organs and tissues
 - 2.7. Other diagnostic tests
3. Ethics and bioethics in research
4. Diagnosis on sudden death of cardiovascular origin.

Development of the methodology content

1. Relevant information when performing the necropsy

Its purpose, content and meaning relate to the previous stages of the guide; but, being an intrinsic part of the post-mortem investigation itself, they are listed below.

It covers the sources of information, which are defined in them and conform to the inclusion criteria and the information that must be obtained in relation to the deceased and the event.

2. Autopsy procedures

In cases in which there is a suspicion of sudden death, in general, and of cardiovascular origin, in particular, it is essential to perform an autopsy (necropsy), either medicolegal (more frequently, as in many cases raises suspicion of criminality) or clinic, for which there are established guidelines^{14,15,22-25}.

As a method of investigation of organs, tissues and liquids, it must be complete and systematic; so it is recommended, among other things, not to start it without complying with each condition required for its realization, to avoid unnecessary improvisation and waste of time, since it insists on the need to not waste time on aspects that may have been provided in advance²⁶.

Thus we develop this section referring to autopsy procedures, since not only one must count all possible antecedents, but also suspect of anything difficult to diagnose, for an old saying goes that in medicine mathematics are not exact. Likewise, the existence of lesions in the possible entry doors should be ruled out, so that any finding in the corpse would be

surprising and so as not to lose evidence elements once the cavities are opened; To do this, it is necessary to carefully dissect and obtain the samples in a convenient way, since it is not possible to study what has not been previously seen^{14,15}.

It is essential to visualize alterations and relationships before obtaining the samples for a diagnosis, since one precedes the other and determines it; as well as observing the conditions predicted in the samples collection for the different studies to be carried out, since histopathology fixation may contaminate the samples for the toxicological study or another one that is deemed necessary. It is important to fix the required image, according to the existing means; since a well-illustrated report is of greater value and usefulness; without overlooking the importance of histopathological report because of its diagnostic, suggestive or confirmatory value.

External examination of the body

General elements must include the identification signs of the corpse, description, exploration of death signs along with its chronology setting, musculoskeletal exploration if necessary, and natural orifices. Signs for corpse identification include age, not only recorded in the background but also in the examiner's opinion, and also length (height), weight, body habit and sex.

It is a detailed study which requires almost every alteration in the corpse: color and skin lesions, tattoos, malformations or deformities, scars, surgical interventions, malformation of natural orifices and others^{12,14,15,26}.

Besides supporting it, the objectives of this examination and six typical procedures are included.

Internal examination of the body

For organs removal, an incision is usually made from the front of the neck to the symphysis pubis, which allows the thoracic and abdominal organs to be extracted in blocks. In the skull, an incision is made from ear to ear and the skin is removed to bony surface, which is opened with a saw or blade to extract the brain, with the cerebellum and the stem, as well as the pituitary gland. In case of suspicion of spinal cord injuries, this should also be removed.

Before and after removing these organs, the corporal cavities are examined (in situ exploration) in order to visualize the corresponding organs and their relations with observed alterations or within themselves; as well as in search of position anomalies.

lies or absences of organs, presence of fluid, adhesions or other alterations^{12,14,15,26}.

Once the opening and exploration of the cavities is completed, the visceral block is dissected, as part of the necropsy, for which room conditions, clothing and instruments required must be taken into account, in compliance with the regulations established.

The internal examination allows the study of different organs in order to rule out causes of sudden death of non-cardiac origin, such as encephalic (among which hemorrhages stand out), respiratory (such as asthma or pneumonia), hemorrhages from different origin, shock, as well as digestive and renal diseases, among others.

To the general foundation, the formulation of accomplishment objectives and its 3-steps methodology items is united, where the possible evidence of other causes of sudden cardiac death stands out.

Macroscopic examination of the heart

The macroscopic evaluation of the heart stands out as part of internal examination, which is essential, because a large number of heart diseases explain sudden death; either by electrical or mechanical mechanisms. Many of them, in turn, have macroscopic expression, such as arterial diseases causing ischemia, where it is accepted that the minimum degree of arterial disease that can be reasonably associated with death is an area of stenosis of 75%.²⁷; without having a specific distribution pattern and where most often all vessels are affected.

Others that may cause sudden death and be explained through macroscopic examination are those related to myocardial and valvular damage^{12,14,15}. Its objectives and procedures are defined in the guide for this exploration, to be carried out in 11 items, which are developed step by step, including the techniques and solutions to be used.

Microscopic study of the heart

The previous examination is complemented with the microscopic study of the heart^{12,14,15}. The pathologist or legal expert, depending on the case, taking into account antecedents, macroscopic description and preliminary conclusions, begins to observe every processed histological sections under the microscopy²⁰; since must be borne in mind the contribution made to the diagnosis, and the observation of the English pathologist Bennett, in 1844, on the limitations of macroscopic pathology.

The samples of myocardium obtained for the mi-

croscopic study must be well selected, which allows their observation to narrate the case by itself. It is recommended to take the union between zones of normal and pathological aspect, since always continuous study shows the variability limits. Likewise, remnant preservation of the samples must be guaranteed until final conclusion.

Here the conditions and the procedure are detailed through 9 items, with sub-steps for their laboratory processing and subsequent interpretation.

Microscopic study of other organs and tissues

Sudden death cannot be investigated through necropsy performance if it is not complete, so microscopic examination of other organs and tissues is essential, which promotes the exclusion of SCD as a cause of death, if causes of sudden death linked to other devices and systems are found^{14,15}.

This section includes the objectives for this examination and details, in 6 items, its procedures, highlighting the possible evidence of other causes of sudden cardiac death.

Other diagnostic tests

The study is complemented by other investigations, depending on the medical history and circumstances of death, all of the examinations that are considered necessary must be indicated, prior to formalin immersion of organs and tissues, because the supervision chain of the obtained samples and the fulfillment of every investigation stage in the laboratories must be guaranteed, constituting the quality guarantee of the preanalytical, analytical and post-analytical stages¹².

The guide considers the performance conditions and 9 procedures comprising toxicological, biochemical and genetic studies.

The atherometric system: an attach on structure²⁸

The development and application of morphometric methods in the biomedical sciences has favored the knowledge of many diseases and has provided, at the same time, an adequate vehicle to compare results between different investigations, since the influence of evaluative subjectivity becomes less expressive²⁸. According to Fernández-Britto *et al.*²⁹, the emergence and development of atherometric system is framed with the publication, by Carlevaro and Fernández-Britto Rodríguez, in 1982, of «Metric aspects for the characterization of atherosclerotic lesion».

This method, developed and put into practice by

the Center for Research and Reference of Atherosclerosis in Havana^{28,30}, provides a useful tool for qualitative and quantitative evaluation of atherosclerotic lesions in any vascular region and its dependent organs, and unifies the criteria of study, appreciation and information of the atherosclerotic process, as well as its organic consequences. This method has been used for the study of sudden death since 1985³⁰⁻³².

It is a set of methods and procedures, through which a series of interdependent and strongly related variables are elaborated, resulting from biophysical reasoning and considerations (rheological, geometric, hemodynamic and mathematical); aimed at qualitatively and quantitatively analyzing the atherosclerotic lesions of any artery (arterial variables); as well as the lesions that, as a result, occur in the tissues and organs dependent on the irrigation of these vessels (organ-dependent variables). By measuring in millimeters (mm) of the arterial length and in mm² of the total endoarterial surface and of the areas occupied by fatty streaks, fibrous and severe plaques (set of primary arterial variables of this system), it allows to explore pathomorphologic and pathophysiological alterations, through the correct use of the variables and their different combinations.

The atheometric system, in the investigation of sudden death, is applied in the study of the coronary, carotid, aorta, iliac, femoral arteries and the polygon of Willis; as well as in the study of the heart or any other organ or artery that is required, according to the planned investigation design. The mentioned biophysical and mathematical principles of the system can be reviewed in articles previously published by Professor Fernández-Britto Rodríguez and his collaborators^{29,33}.

Some steps and processes necessary in its application are included, which may be susceptible to technological improvements, as allowed by the scientific-technical development.

In the guide, the quantitative evaluation of the myocardium is deployed^{12,34}, by means of descriptive and weighting variables for the arteries study (obtaining, definition, staining and measurements) and the qualitative and quantitative evaluation of the defined vascular sectors. Measurements to be carried out and analyzes deriving from them are detailed. The quantitative evaluation is done by applying the described criteria for the descriptive (volumetric) variables and the ponderative (atheometric indexes) organodependent factors of the atheometric system, which are used for the study of any or

gan.

The qualitative evaluation of the atherosclerotic process in the arteries is carried out according to the type of lesion and consists on classifying them, applying the atheometric system, which follows the World Health Organization classification, and considers 3 types of basic atherosclerotic lesions: fatty streak, fibrous plaque and severe plate¹³.

To carry out the quantitative evaluation of the atherosclerotic process in the arteries, a group of measurements is made that constitute the primary information from which the rest of the variables that make up the atheometric system are obtained. They can be done by any planimetric method; by means of a digitizer coupled to a computer, as is done in the Center for Research and Reference of Atherosclerosis of Havana (CIRAH), which has a program made for this purpose that transmits the information to a statistical package or; using an image software; the latter simplify the work and provide reliable information on the primary data¹³.

In this section, the variables to be registered, analyzed and compared are detailed.

3. Ethics and bioethics in research

It cannot be ignored that, when developing all the manuals of organization and procedures (administrative, teaching or investigative), or proceed –in some way– to its regulation, the necessary ethical conduct to assume by any intervening in the process, between them and towards the others should be registered.

It should be noted that, within the functions of the specialists, it is explicitly stated that acting in accordance with the ethical and deontological norms that govern the exercise of the medical profession; but it must be borne in mind that these include teaching and research, among others, which also have ethical aspects to consider.

Any action on the corpse, whether anatomopathological or medicolegal, as it is in the case of sudden death, includes, at the outset, the general principles of medical ethics; as well as deontological and bioethical obligations derived from existing codes³⁵⁻³⁹.

From a general point of view, it is essential to refer to the 3 ethical principles considered in the Belmont Report, and that extend and apply beyond the research. Respect for people's dignity, known as the principle of autonomy (including ethical convictions), the principle of beneficence and justice, which require fairness in the distribution of bur-

dens and benefits²¹.

The bioethical principle of consent has its peculiarities, depending on whether it is a clinical or medicolegal autopsy; in the first, it is an express informed consent from part of the relatives of the deceased and in the second one, it behaves as such, when the application for the realization of the expertise by the competent authority materializes. It also becomes clear that respect for people's dignity requires giving the body, and even the fabric that is processed, the use and destination for which it is obtained, provided that quality is ensured at all stages of processing and diagnosis.

The particularities of medico-legal proceedings cannot be excluded, common to anyone called as expert²¹, who must proceed well and faithfully in the performance of his duties, with no other purpose than to discover and declare the truth; as well as confidentiality^{35,37} which, in medico-legal cases, is not absolute, but is specifically limited to the judicial authority that ordered the preparation of the expert report.

It can be affirmed that in all these procedures the ethical principles or values of honesty, simplicity, respect, modesty, humanism, honesty and discretion, among others, are made manifest; without discriminating between one or the other actions. Sometimes, with more significance and impact than in any other medical action, due to the social repercussion of the fact that motivates the action and its consequences.

The Cuban principles of medical ethics³⁸ are also made manifest, fundamentally in those related to relations between workers. They could be added: objectivity, prudence, reflection, judgment, impartiality, truthfulness and honesty^{39,40}. However, there are principles based on this relationship that are not modified, such as the use of clear language, respect for the victim and the non-

performance of harmful actions.

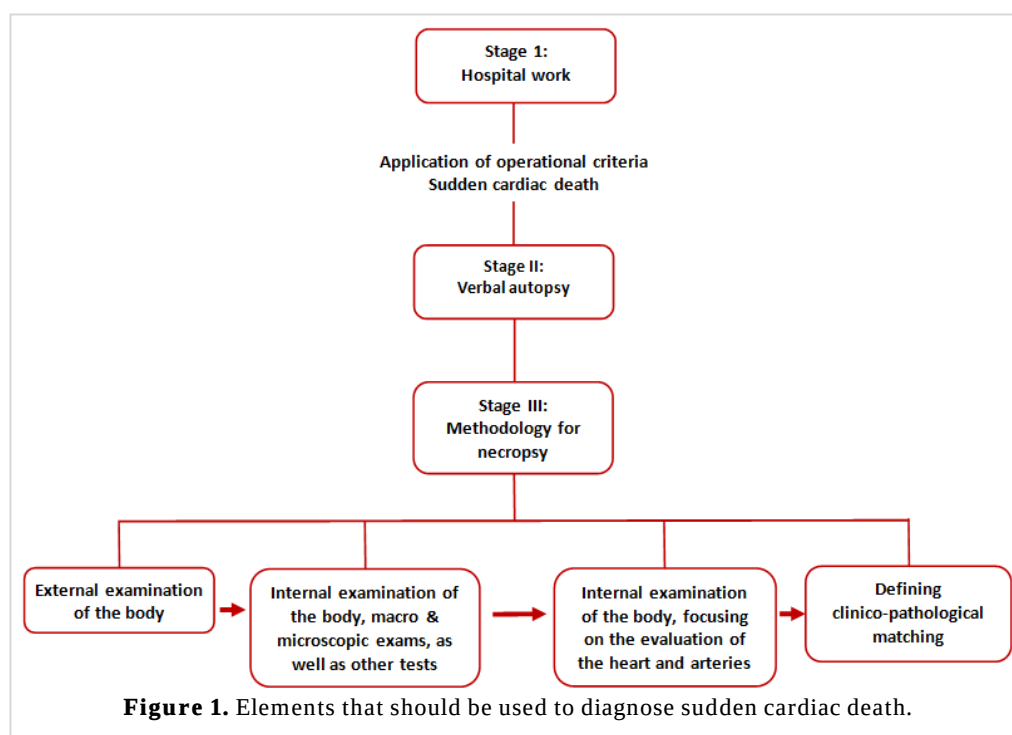
4. The diagnosis of sudden cardiac death

These autopsy procedures conclude with the diagnosis of SCD^{14,15}, since it is important to establish it based on criteria that suggest its possibility, once elements of violence and other causes of sudden death have been excluded; and it is aimed at demonstrating the existence of arterial, valvular and myocardial diseases that make presume its diagnosis (**Figure 1**).

The Examination of the exterior of the body, as well as of its interior –with or without microscopic study or other investigations–, can establish the existence or not of signs of violence or other alterations that allow a diagnosis of non-cardiovascular cause of death, which facilitates the diagnostic algorithm.

The examination directed to the study of the heart and the arteries can show a cause of death of cardiovascular origin (**Figure 2**), ischemic or not; as well as arriving at the diagnosis of unexplained death (white or negative autopsies), of a functional nature with nonspecific post-mortem findings, such as heart rhythm disorders.

The researcher, when correlating the antecedents, preliminary macroscopic conclusions, analysis of the processed histological sections and the rest of



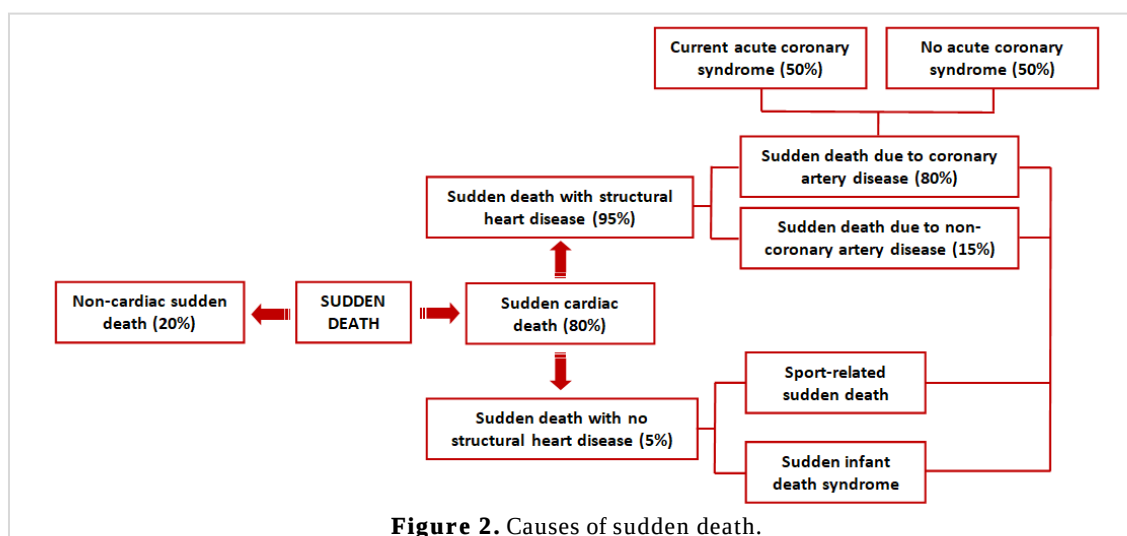


Figure 2. Causes of sudden death.

the carried out investigations' results, gives the final conclusions of the necropsy. Although much debated, whenever possible, the epicrisis or final assessment must be added, where a conclusion of the evolution and death of the patient is made, and the lack of correlation stands out –if it existed⁴¹.

This means that the sequence of causes of death is established and must be adjusted to the certification⁴², when appropriate, as a direct cause, of SUD- DEN CARDIAC DEATH DUE TO ... (myocardial infarction, cardiac tamponade, aneurysm rupture, and others), if valid criteria for the establishment of its character of sudden death and of the causal disease were observed. This makes it possible to count on the data for the recording of sudden death and the diseases that cause it (when they can be identified), without any other type of under-reporting.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación [Internet]. Ginebra: OMS; 2011 [citado 31 Oct 2016]. Available at: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
3. Brugada R. La muerte súbita en el corazón sano. Rev Esp Cardiol. 2010;10(Supl. A):78-84.
4. Ochoa Montes LA, González Lugo M, Vilches Izquierdo E, Fernández-Britto Rodríguez JE, Araujo González RE. Muerte súbita cardiovascular en poblaciones de riesgo. CorSalud [Internet]. 2014; 6(Supl. 1):71-8. [citado 31 Oct 2016]. Available at: <http://www.corsalud.sld.cu/suplementos/2014/v6s1a14/pob-riesgo.html>
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation. 2001;104(18):2158-63.
6. Ochoa Montes LA. Exclusión social y muerte súbita cardíaca. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 31 Oct 2016];36(3): 266-70. Available at: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v36n3/spu12310.pdf>
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión [Internet]. Washington DC: OPS-OMS; 2008 [citado 31 Oct 2016]. Available at: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volumel.pdf>
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014.
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017.
10. Ochoa Montes LA. Muerte súbita cardíaca en comunidades de Arroyo Naranjo en el período 2000-2010 [Tesis doctoral]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2012 [citado 31 Oct 2016].

- 2016]. Available at:
http://tesis.repo.sld.cu/639/1/Luis_Alberto_Ochoa_Montes.pdf
11. Carter-Monroe N, Virmani R. Tendencias actuales en la clasificación de la muerte súbita cardiaca según los datos de autopsias: una revisión de los estudios sobre la etiología de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):10-2.
 12. Falcón Vilaú L, Fernández-Britto Rodríguez JE. Aterosclerosis y muerte súbita: Aplicación de una metodología para su estudio integral. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 1998 [citado 31 Oct 2016];17(2):152-64. Available at:
<http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v17n2/ibi05298.pdf>
 13. Fernández-Britto JE, Falcon L, Campos R, Guski H, Hufnagl P. Coronary atherosclerosis in sudden death: A comparative study applying an atherometric system. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1989; 135(1):183-4.
 14. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, *et al*. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch*. 2008;452(1):11-8.
 15. Castellá García J, Medallo Muñoz J, Marrón Moya T. Aspectos medicolegales de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2013;13(Supl. A):30-7.
 16. Rea TD, Page RL. Community approaches to improve resuscitation after out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Circulation*. 2010;121(9):1134-40.
 17. Ochoa Montes LA, Tamayo Vicente ND, González Lugo M, Vilches Izquierdo E, Quispe Santos JF, Pernas Sánchez Y, *et al*. Resultados del Grupo de Investigación en Muerte Súbita, 20 años después de su creación. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2015 [citado 31 Oct 2016];41(2):298-323. Available at:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v41n2/spu10215.pdf>
 18. Muratore C, Belziti C, Di Toro D, Gant López J, Mulassi A, Barrios A, *et al*. Precisión del certificado de defunción comparado con la autopsia verbal. Estudio PRISMA. *Rev Argent Cardiol*. 2006;74(6):441-6.
 19. Ferrer Marrero D, Pantoja Vacafior SP. Un encuentro con la Patología Forense Cubana. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés; 2005.
 20. Ferrer Marrero D. La Patología Forense en Cuba [Internet]. La Habana: Instituto de Medicina Legal; 2012 [citado 31 Oct 2016]. Available at:
<http://medicinallegal.edu.uy/bibliografia/archivos/pf-cuba.pdf>
 21. Virgilí Jiménez D, Ferrer Marrero D, Leal Rivero Y. La violencia en salud, como problema médico legal y ético. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet] 2013 [citado 31 Oct 2016];12(2):286-93. Available at:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v12n2/rhcm16213.pdf>
 22. Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, Fokstuen S, Gräni C, Martos V, *et al*. Sudden cardiac death in forensic medicine – Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2015 [citado 31 Oct 2016];145:w14129. Available at:
<https://smw.ch/resource/jf/journal/file/download/article/smw.2015.14129/smw.2015.14129.pdf>
 23. Ferrer Marrero D. Muerte súbita del adulto. Módulo 3. Tema 9. Máster en Medicina Forense. 11^a Ed. Valencia: Universidad de Valencia; 2014.
 24. Gallagher PJ. The pathological investigation of sudden cardiac death. *Curr Diagn Pathol*. 2007; 13(5):366-74.
 25. Nanavati PP, Mounsey JP, Pursell IW, Simpson RJ, Lewis ME, Mehta ND, *et al*. Sudden Unexpected Death in North Carolina (SUDDEN): methodology review and screening results. *Open Heart* [Internet]. 2014 [citado 31 Oct 2016];1: e000150. Available at:
<http://openheart.bmj.com/content/1/1/e000150.full.pdf>
 26. Hurtado de Mendoza Amat J. Autopsia. Garantía de calidad en la medicina. La Habana: Ecimed; 2009.
 27. Morales Martínez PE. Muerte Súbita de Origen Cardiovascular. En: Gutiérrez-Hoyos A, Etxeberria Gabilondo F, Eds. Segundo Curso de Patología Forense. Donostia-San Sebastián: Universidad del País Vasco, 2001; p. 207-21.
 28. Fernández-Britto JE, Falcon L, Campos R, Contreras D, Guski H. Cardiac sudden death: A morphometric study applying an atherometric system. *Pathol Res Pract*. 1987;182(4):489 [Resumen].
 29. Fernández-Britto JE, Carlevaro, PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. The lesional state vector: a new approach to characterize atherosclerotic lesions. *Zentralbl Allg Pathol*. 1987;133(4):361-8.
 30. Fernández-Britto JE, Bacallao J, Carlevaro PV, Koch AS, Guski H, Campos R, *et al*. Atherosclerotic lesion of the circle of Willis: its study applying an atherometric system using multivariate statistical techniques. *Cor Vasa*. 1991;33(3):188-96.
 31. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Atherometric system: morphometric standardized methodology to study atherosclerosis and its consequences. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1989;135(1):2-12.

32. Fernández-Britto JE, Bacallao J, Wong R, Campos R, Falcon L, Castillo J. Aterosclerosis, lesión miocárdica y lipidograma. Estudio multiarterial patomorfológico y morfométrico utilizando el sistema aterométrico y la correlación canónica. Aterosclerosis al día II. Progresos en Ciencias Médicas. Caracas: Ediciones Galénicas; 1993. p. 85-98.
33. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Sistema aterométrico: metodología estandarizada para el estudio de la lesión aterosclerótica y sus consecuencias. Rev Cubana Invest Bioméd. 1988;7(3):113-23.
34. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. Technique for studying atherosclerotic lesions. Lab Invest. 1958;7(1):42-7.
35. Rodríguez H. La peritación de la violencia: algunas cuestiones éticas. Rev Psiquiatr Urug. 2010;74(1):38-44.
36. American Psychiatric Association. Opinions of the Ethics Committee on the Principles of Medical Ethics with Annotations Especially Applicable to Psychiatry [Internet]. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association; 2016 [citado 31 Mar 2017]. Available at:
<http://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/Ethics/Opinions-of-the-Ethics-Committee.pdf>
37. Berro G. Bioética y actividad pericial. Rev Psiquiatr Urug. 2007;71(1):20-4.
38. Colectivo de Autores. Principios de la Ética Médica. Ciudad de La Habana: Editora Política; 1983.
39. González J, Rapún A, Altisent R, Irigoyen J. Principios éticos y legales en la práctica pericial psiquiátrica. Cuad Med Forense. 2005;42:275-85.
40. Piga Rivero A. Ética en la pericia médico-legal. Med Leg Costa Rica. 2000;17(1):7-8.
41. Hutchins GM, Berman JJ, Moore GW, Hanzlick R. Practice guidelines for autopsy pathology: Autopsy reporting. Arch Pathol Lab Med. 1999;123(11):1085-92.
42. Ochoa Montes LA, López Messa JB, Ferrer Marro D, Fernández Viera MR. Los registros estadísticos en la muerte súbita cardiovascular. CorSalud [Internet]. 2014 [citado 31 Oct 2016];6(Supl. 1):98-100. Available at:
<http://www.corsalud.sld.cu/suplementos/2014/v6sla14/mesas.html#mesa3>