



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio del Impacto de la Actividad Deportiva
en la Presentación Clínica y los Eventos
en las Miocardiopatías Idiopáticas.

D. Juan José Santos Mateo

2022



Estudio del impacto de la actividad deportiva en la presentación clínica y los eventos en las miocardiopatías idiopáticas.

Tesis doctoral en Ciencias de la Salud

Presentada por
D. Juan José Santos Mateo

Dirigida por
Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes
Dra. María Sabater Molina
Dra. Carmen Muñoz Esparza

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis directores de tesis.

En especial al prof. Juan Ramón Gimeno, por acogerme como parte de este maravilloso grupo cuando todavía era un proyecto de cardiólogo; por transmitirme su energía, su sabiduría y su pasión por este mundo de las cardiopatías familiares y, sobre todo, por su enorme paciencia.

A mis codirectoras, prof. ^a María Sabater por hacerme fácil el complejo campo de la genética, y prof. ^a Carmen Muñoz por sus enseñanzas desde la primera guardia juntos y su enorme cariño.

A los tres por vuestra confianza, apoyo durante este difícil trayecto y por ser un referente para mí.

Por supuesto, a todos y cada uno de los componentes de la Unidad de Cardiopatías Familiares. Por vuestro esfuerzo diario, pero más que nada por los buenos momentos fuera del trabajo.

A mis compañeros, y después amigos, de Cardiología.

A mis padres, por su cariño, apoyo y comprensión. A mis hermanas y hermano, por estar siempre ahí.

A Inma, por infinitas razones. Por creer en mí, por tu ánimo, por tu paciencia y por el tiempo robado.

¡Por fin!

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.	Deporte y salud cardiovascular. Beneficios cardiovasculares de la práctica deportiva...	3
2.	Conceptos relacionados con el deporte.....	10
3.	Adaptación cardiaca al deporte. Corazón de atleta.....	13
3.1.	Definición de corazón de atleta. Importancia en el reconocimiento y diferenciación con patologías cardíacas.	13
3.2	Factores con influencia en el desarrollo del corazón de atleta. Clasificación del tipo de deporte según la repercusión fisiológica.	14
3.3	Efectos adaptativos a nivel electrocardiográfico. Criterios internacionales de interpretación del electrocardiograma en deportistas. Hallazgos electrocardiográficos sugestivos de patología cardíaca.....	19
3.4	Efectos adaptativos a nivel morfológico. Valoración por técnicas de imagen.....	30
4.	Deporte y morbilidad cardiovascular. Asociación de muerte súbita y deporte.	34
4.1	Deporte y morbilidad cardiovascular.	34
4.2	Asociación de muerte súbita y deporte.	44
5.	Deporte y programas de screening cardiovascular.....	54
5.1.	¿Qué es un programa de screening cardiovascular?	54
5.2.	Recomendaciones de la AHA. Historia clínica y exploración física.	55
5.3.	Recomendaciones de la ESC. Utilidad del ECG.....	57
5.4.	Análisis de coste-efectividad de las estrategias de screening.....	60
5.5.	Alternativas al screening preparticipación.....	61
5.6.	Situación actual del screening a nivel mundial.	61
5.7.	Criterios de elegibilidad en la práctica deportiva.....	62
6.	Criterios diagnósticos de la miocardiopatía dilatada, miocardiopatía no compactada y miocardiopatía arritmogénica.....	63
6.1.	Miocardiopatía dilatada.	64
6.2.	Miocardiopatía no compactada.	68
6.3.	Miocardiopatía arritmogénica.....	71
II.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	81

III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
1.	Hipótesis.....	87
2.	Objetivos.	87
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	89
1.	Ámbito y tiempo del estudio.....	91
2.	Diseño.....	91
3.	Población de estudio.....	91
3.1.	Criterios de inclusión.....	92
3.2.	Criterios de exclusión.	92
3.3.	Tamaño de la muestra.....	92
4.	Fuentes de datos e instrumentos de recogida de datos.....	94
5.	Evaluación clínica y genética.....	94
6.	Variables del estudio.....	95
6.1.	Variables demográficas.	95
6.2.	Variables relativas a la patología y al estudio genético.	96
6.3.	Variables relacionadas con el deporte.....	97
6.4.	Variables de expresión fenotípica.....	98
6.5.	Variables de seguimiento/eventos.....	100
7.	Aspectos éticos y legales.....	102
8.	Análisis estadístico	103
V.	RESULTADOS	105
1.	Características generales de la población del estudio.....	107
2.	Impacto de la actividad física en el momento del diagnóstico de la MCD, MA y MNC (estudio de penetrancia).....	109
3.	Impacto de la actividad física en la severidad del fenotipo de la MCD, MA y MNC. ...	116
4.	Impacto de la actividad física en la aparición de eventos en la MCD, MA y MNC.....	126
5.	Análisis descriptivo del subgrupo de afectados con dosis de deporte >10h/sem.....	142
VI.	DISCUSIÓN.....	147
1.	Características generales de la población del estudio.....	149
2.	Impacto de la actividad física en el momento del diagnóstico de la MCD, MA y MNC (estudio de penetrancia).....	151
3.	Impacto de la actividad física en la severidad del fenotipo de la MCD, MA y MNC. ...	154

4.	Impacto de la actividad física en la aparición de eventos en la MCD, MA y MNC.....	158
5.	Limitaciones	161
VII.	CONCLUSIONES	163
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	167
IX.	DIFUSIÓN DE RESULTADOS	189
X.	ANEXO	191
	Anexo 1. Paneles de genes utilizados en el estudio para el diagnóstico mediante la técnica de Next Generation Sequencing (NGS).	191
	Anexo 2.1. Consentimiento informado para realización del estudio genético.....	192
	Anexo 2.2. Dictamen favorable del comité ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en relación al estudio.	197
	Anexo 3. Tablas de genes identificados en los pacientes portadores (afectados o portadores asintomáticos) de variantes patogénicas o probablemente patogénicas.	198
	Anexo 4. Tablas y figuras complementarias de resultados.	201

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Tendencias anuales de mortalidad cardiovascular por cardiopatía isquémica (CI) desde 1980-2008 en países europeos.</i>	4
<i>Figura 2. Tendencias anuales de ingresos por ECV (por 100.000) desde 1980-2015 en países europeos.</i>	4
<i>Figura 3. Principales factores de riesgo de mortalidad cardiovascular.</i>	5
<i>Figura 4. Recomendaciones generales de práctica de ejercicio físico según la edad.</i>	7
<i>Figura 5. Intensidades relativas para el ejercicio aeróbico.</i>	8
<i>Figura 6. Relación dosis de ejercicio y beneficio cardiovascular.</i>	8
<i>Figura 7. Relación dosis de ejercicio y beneficio cardiovascular estratificado según tipo de prevención.</i>	9
<i>Figura 8. Clasificación de la intensidad de la actividad deportiva.</i>	12
<i>Figura 9. Principales factores determinantes del remodelado cardiaco del atleta.</i>	14
<i>Figura 10. Porcentaje de atletas con HVI según la raza.</i>	15
<i>Figura 11. Hipótesis de Morganroth del remodelado cardiaco.</i>	16
<i>Figura 12. Clasificación de Mitchell del deporte en función de los componentes dinámicos y estáticos.</i>	17
<i>Figura 13. Clasificación simplificada del deporte propuesta por la ESC.</i>	18
<i>Figura 14. Criterios de interpretación del ECG del atleta.</i>	22
<i>Figura 15. A) Prevalencia de los cambios ECG en el deportista, controles o afectados por miocardiopatía hipertrófica de raza negra. B) Localización de las ondas T negativas en el deportista, controles o afectados por miocardiopatía hipertrófica de raza negra.</i>	24
<i>Figura 16. Algoritmo para la valoración de atletas con inversión de la onda T.</i>	25
<i>Figura 17. Relación entre la dosis de ejercicio con marcadores de remodelado adverso.</i>	36
<i>Figura 18. Hipótesis de inducción de MA por ejercicio.</i>	43
<i>Figura 19. Riesgo relativo de MS cardiovascular y no cardiovascular asociado al deporte.</i>	46
<i>Figura 20. Principales estudios que evalúan la etiología de la MS del atleta.</i>	53
<i>Figura 21. Protocolo de screening cardiovascular en atletas de 12-35 años recomendado por ESC.</i>	59
<i>Figura 22. Clasificación ESC de las miocardiopatías.</i>	64

<i>Figura 23. Evolución clínica de la MCD.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 24. Diagnóstico de MA.</i>	<i>78</i>
<i>Figura 25. Criterios de selección de la población.</i>	<i>93</i>
<i>Figura 26. Penetrancia de la miocardiopatía dilatada en pacientes sedentarios y deportistas.</i>	<i>111</i>
<i>Figura 27. Penetrancia de la miocardiopatía no compactada en pacientes sedentarios y deportistas.....</i>	<i>113</i>
<i>Figura 28. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica en pacientes sedentarios y deportistas.....</i>	<i>115</i>
<i>Figura 29. Curvas de Kaplan-Meier. Aparición de eventos (fibrilación auricular, ictus, taquicardia ventricular, descarga de DAI, MS, eventos totales, insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, combinado de MS y combinado de IC) a lo largo del seguimiento en pacientes afectados de MCD estratificados en función de la práctica deportiva.</i>	<i>131</i>
<i>Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier. Aparición de eventos (eventos totales, fibrilación auricular, descarga de DAI, combinado de MS, insuficiencia cardíaca, y combinado de IC) a lo largo del seguimiento en pacientes afectados de MNC estratificados en función de la práctica deportiva.</i>	<i>135</i>
<i>Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier. Aparición de eventos (fibrilación auricular, ictus, taquicardia ventricular, descarga de DAI, MS, eventos totales, insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, combinado de MS y combinado de IC) a lo largo del seguimiento en pacientes afectados de MA estratificados en función de la práctica deportiva.</i>	<i>140</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Estudios de incidencia de MS-MSR en atletas.</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 2. Estudios de incidencia de MS-MSR en atletas universitarios (17-24 años).</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 3. Estudios de incidencia de MS-MSR en atletas de edad escolar (14-18 años).....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 4. Principales causas de MS cardiovascular y no cardiovascular.</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 5. Cuestionario de 14 puntos recomendado por la AHA para la realización del screening preparticipación deportiva en atletas de competición.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 6. Características basales de la población total.</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 7. Características de la población con miocardiopatía dilatada (incluye portadores y afectados) estratificados en función de la actividad deportiva.</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 8. Factores predictores de la penetrancia en la miocardiopatía dilatada.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 9. Características de la población con miocardiopatía no compactada (incluye portadores y afectados) estratificados en función de la actividad deportiva.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 10. Características de la población con miocardiopatía arritmogénica (incluye portadores y afectados) estratificados en función de la actividad deportiva.....</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 11. Factores predictores de la penetrancia en la miocardiopatía arritmogénica.</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 12. Características de los pacientes afectados de M. dilatada estratificados en función de la dosis de ejercicio realizado.</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 13. Predictores de severidad de la miocardiopatía dilatada.</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 14. Características de los pacientes afectados de M. no compactada estratificados en función de la dosis de ejercicio realizado.</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 15. Predictores de severidad de la miocardiopatía no compactada.</i>	<i>122</i>
<i>Tabla 16. Características de los pacientes afectados de M. arritmogénica estratificados en función de la dosis de ejercicio realizado.</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 17. Predictores de severidad de la miocardiopatía arritmogénica.</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 18. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía dilatada en función de la realización o no de deporte.</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 19. Factores predictores del evento IC durante el seguimiento en la miocardiopatía dilatada.</i>	<i>128</i>

<i>Tabla 20. Factores predictores del evento combinado de IC durante el seguimiento en la miocardiopatía dilatada.</i>	132
<i>Tabla 21. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía no compactada en función de la realización o no de deporte.</i>	132
<i>Tabla 22. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía arritmogénica en función de la realización o no de deporte.</i>	136
<i>Tabla 23. Factores predictores del evento FA durante el seguimiento en la miocardiopatía arritmogénica.</i>	137
<i>Tabla 24. Factores predictores del evento IC durante el seguimiento en la miocardiopatía arritmogénica.</i>	141
<i>Tabla 25. Factores predictores del evento MS durante el seguimiento en la miocardiopatía arritmogénica.</i>	141
<i>Tabla 26. Características clínicas, genéticas y relativas a la actividad deportiva del subgrupo de deportistas afectados por una miocardiopatía con dosis de deporte >10hs/sem.</i>	143
<i>Tabla 27. Características fenotípicas y eventos del subgrupo de deportistas afectados por una miocardiopatía con dosis de deporte >10hs/sem.</i>	145

ABREVIATURAS

ACC	American College of Cardiology	MAVD	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
AHA	American Heart Association	MAVI	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo
AI	Aurícula izquierda	MCD	Miocardiopatía dilatada
ASC	Área indexada por superficie corporal	MET	Equivalentes metabólicos
BCRDHH	Bloqueo de rama derecha	MH	Miocardiopatía hipertrófica
BCRIHH	Bloqueo de rama izquierda	MNC	Miocardiopatía no compactada o espongiiforme
BNP	Péptido natriurético cerebral (Brain natriuretic peptic)	MS	Muerte súbita
CDH2	N- cadherina	MSR	Muerte súbita reanimada o recuperada
CI	Cardiopatía isquémica	MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina (myosin binding protein C)
CTNNA3	Alfa-T catenina	MYH7	Isoforma beta de la cadena pesada de miosina (myosin heavy chain 7)
DAI	Desfibrilador automático implantable	NCAA	National Collegiate Athletic Association
DSC2	Desmocolina 2	NYHA	Clase funcional según la New York Heart Association
DSG	Desmogleína	OMS	Organización Mundial de la Salud
DSP	Desmoplakina	PCP	Presión capilar pulmonar
ECG	Electrocardiograma	PEC	Plano paraesternal eje corto
ECV	Enfermedades cardiovasculares	PEL	Plano paraesternal eje largo
EEF	Estudio electrofisiológico	PKP2	Plakofilina 2
ESC	European Society of Cardiology	PLN	Fosfolamban
EV	Extrasistolia ventricular	PRKAG2	Subunidad gamma 2 de la enzima proteína quinasa activada por AMP (AMPK- protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2)
FA	Fibrilación auricular	RM	Resonancia magnética
FC	Frecuencia cardiaca	RR	Riesgo relativo
FEVI	Función sistólica del ventrículo izquierdo	SAECG	Electrocardiograma promediado de señal
FLNC	Filamina C		
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda		
IC	Insuficiencia cardiaca		
JUP	Plakoglobina		
LMNA	Lamina A/C		
MA	Miocardiopatía arritmogénica		

SCN5A	Subunidad 5 alfa del canal de sodio voltaje dependiente (sodium voltaje gated channel alpha subunit 5)
SQTL	Síndrome de QT largo
TAPSE	Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)
TGFB3	Factor de crecimiento transformante beta 3
TMEM43	Proteína transmembrana 43
TSVD	Tracto de salida del ventrículo derecho
TTN	Titina
TVNS	Taquicardia ventricular no sostenida
TVPC	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VO2 máx	Consumo de oxígeno
VPP	Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

1. Deporte y salud cardiovascular. Beneficios cardiovasculares de la práctica deportiva.

En las últimas décadas las llamadas enfermedades no transmisibles, principalmente las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes, se han convertido en un problema de salud global (1–3). Según datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), se estima que de los 57 millones de muertes ocurridos a nivel global en 2008, el 63% (36 millones) fueron provocados por dichas enfermedades. Especial mención merece el caso de las ECV y el cáncer, dado que suponen un elevado porcentaje de las mismas (48% y 21% respectivamente) y se tratan de enfermedades prevenibles.

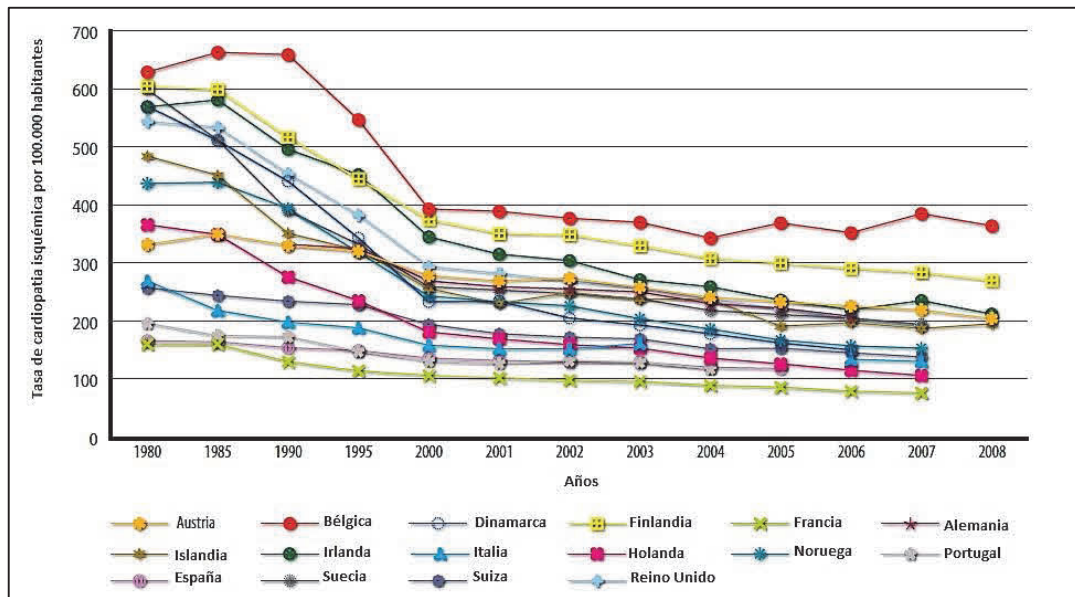
Todas ellas comparten una serie de factores de riesgo predisponentes que están relacionados con un estilo de vida poco saludable: el tabaco, la inactividad física y una inadecuada nutrición. La exposición a largo plazo de dichos factores va a condicionar la aparición de hipertensión, diabetes, dislipemia y obesidad. Habitualmente estos factores se van a encontrar asociados y van a interactuar, incrementando de manera exponencial el riesgo total de desarrollo de las enfermedades no transmisibles (1,2,4).

Las ECV son un grupo de enfermedades que engloban las patologías cardíacas, las enfermedades vasculares cerebrales y las alteraciones a nivel de los vasos sanguíneos, y son la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial. Entre ellas se engloban la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca, etc (4).

Más de 17 millones de personas fallecieron en 2008 a causa de alguna ECV, siendo en torno a los 3 millones de forma precoz (<60 años) y claramente prevenibles (1–4). De éstas se estima que en torno al 13% podrían ser atribuibles a la hipertensión arterial, el 9% al consumo de tabaco, el 6% a la hiperglucemia, el 6% a la inactividad física y el 5% al sobrepeso-obesidad.

Las tasas de mortalidad cardiovascular han ido disminuyendo de forma progresiva desde 1980 en los países desarrollados de forma paralela a la implementación de medidas de carácter poblacional encaminadas al control de los factores de riesgo, a la mejora en el tratamiento de las ECV y del acceso a los sistemas de salud. Sin embargo, sigue persistiendo una amplia variabilidad con respecto a los países en vías de desarrollo, e incluso con respecto a las diferentes regiones dentro de Europa (3,4) (Figura 1).

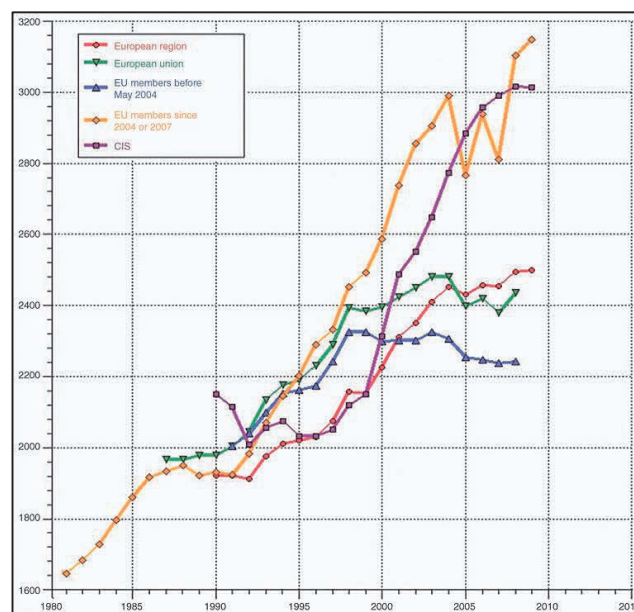
Figura 1. Tendencias anuales de mortalidad cardiovascular por cardiopatía isquémica (CI) desde 1980-2008 en países europeos.



Reproducido de (4).

Como consecuencia de lo anterior, se ha producido un incremento en el número de altas hospitalarias derivadas de las ECV y, por tanto, un incremento muy significativo en el gasto sanitario (Figura 2). En concreto, en el año 2006 en la Unión Europea se estima que el gasto derivado de las ECV llegó a alcanzar los 190 billones de euros, lo que representa el 10% del presupuesto total destinado a sanidad (3).

Figura 2. Tendencias anuales de ingresos por ECV (por 100.000) desde 1980-2015 en países europeos.

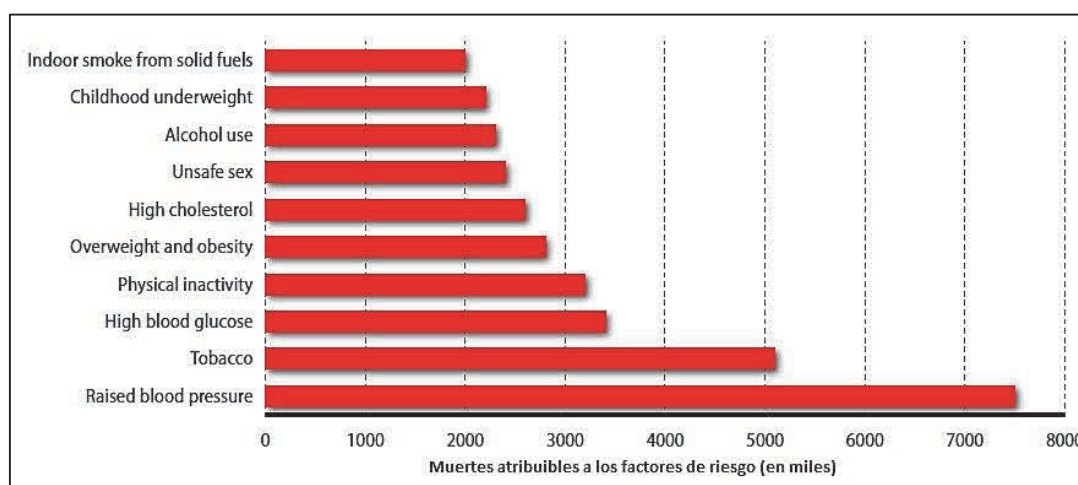


Reproducida de Jorgensen et al (3).

Desde diferentes entidades gubernamentales, asociaciones científicas y la OMS (1,2) se han planteado diferentes estrategias encaminadas al desarrollo y promoción de planes de prevención y tratamiento de las enfermedades no transmisibles, implicando diversos niveles de acción (internacional, gobiernos nacionales y locales, sistemas educativos, industria alimentaria y deportiva, medios de comunicación...). Todas ellas tienen en común el objetivo de reducir de forma significativa la carga de factores de riesgo cardiovascular en la población para prevenir la aparición de las ECV.

Dentro de estas estrategias adquiere gran relevancia la promoción de la actividad física (5–10). La inactividad física supone el cuarto factor de riesgo en importancia respecto a la mortalidad cardiovascular, provocando hasta 3.2 millones de muertes anuales e incrementando entre un 20-30% el riesgo de mortalidad en aquellas personas sedentarias (Figura 3). Se estima que hasta un 41% de los varones y un 48% de las mujeres no alcanzan los niveles de actividad física recomendados en los países desarrollados, siendo dicho porcentaje mucho menor en los países en desarrollo (4).

Figura 3. Principales factores de riesgo de mortalidad cardiovascular.



Reproducida de (4).

Existe una importante evidencia respecto a los beneficios de la práctica deportiva en múltiples aspectos de la salud. Se han demostrado efectos beneficiosos a nivel neurológico, al disminuir la aparición de demencia, ansiedad o depresión, y mejorar el estado cognitivo; a nivel endocrino, mejorando el perfil lipídico y glucémico, y disminuyendo la aparición de obesidad; a nivel musculoesquelético, disminuyendo la osteoporosis y la incidencia de caídas; e, incluso, a nivel oncológico (10–13).

Introducción

Por otro lado, es muy clara la relación entre la actividad física y la disminución de las ECV. Múltiples estudios observacionales y posteriores metaanálisis han demostrado que el ejercicio tiene una relación inversa con la mortalidad cardiovascular (7,9,13–16). En ellos se ha objetivado una disminución de la mortalidad cardiovascular del 35% y de la mortalidad total del 33% en las personas activas con respecto a sedentarios (15,16), tanto en prevención primaria como secundaria (13,14).

Los mecanismos que explicarían dicho beneficio han sido ampliamente documentados. Una de las consecuencias más importantes de la práctica de deporte de manera regular es el incremento en la biodisponibilidad del óxido nítrico, uno de los principales vasodilatadores a nivel vascular y que también actúa como neutralizador de los radicales libres. Además, el óxido nítrico se ha relacionado con el incremento de la capacidad de reparación del endotelio vascular y de la regeneración vascular. Otros importantes mecanismos implicados son la disminución de la rigidez vascular y el incremento de la circulación colateral a nivel miocárdico (11,13).

Debido a esta relación positiva, los principales organismos internacionales (British Association of Sports and Exercise Sciences, US Department of Health and Human Services, OMS y European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation) recomiendan que los adultos realicen al menos 150 min semanales de ejercicio de moderada intensidad o 75 min de intensidad alta. Esto supondría la realización de actividades físicas alcanzando entre el 50-70% de la frecuencia cardiaca máxima para las actividades moderadas (3-6 equivalentes metabólicos o METs) o entre el 70-90% de la frecuencia cardiaca máxima para las actividades de alta intensidad (>6 METs), equivalente a un gasto energético de unas 1000 kcal/semana aproximadamente (5,6,9,10,17) (Figura 4 y 5). Otra forma de cuantificar en términos absolutos el gasto energético es mediante la utilización de los equivalentes metabólicos o METs, correspondiendo 1 MET al gasto energético en reposo (5,11). Incrementos de actividad física de 1 MET se han relacionado con disminuciones del 13 y 15% de mortalidad total y cardiovascular (8,18).

Figura 4. Recomendaciones generales de práctica de ejercicio físico según la edad.

	Tipo de actividad	Frecuencia (nº sesiones/semana)	Duración (min/día)	Intensidad	Volumen
Adultos	Aeróbico	≥5	≥30	40-60% VO2 máx. o 50-70% FCM	Gasto energético ≥1000 Kcal/semana
	Resistencia	≥ 2 no consecutivos	≥30	40-60% Repetición máxima	1-3 sets, 8-12 repeticiones, 8-10 ejercicios
Ancianos	Aeróbico	≥5	≥30	40-60% VO2 máx. o 50-70% FCM	Gasto energético ≥1000 Kcal/semana
	Resistencia	≥ 2 no consecutivos	≥30	40% Repetición máxima	1-2 sets, 10-15 repeticiones, 8-10 ejercicios
	Flexibilidad y ejercicios de equilibrio	≥5	10	20-40% FCM	10-30 s para resistencia estática, 3-4 repeticiones
Jóvenes	Aeróbico	≥5	≥60	≥60-75% VO2 máx. o 50-85% FCM	Gasto energético ≥1500 Kcal/semana
	Resistencia	2-3 no consecutivos	≥30	40-60% Repetición máxima	Maquinas isotónicas o peso libre, 1-3 sets; 6-8 repeticiones, 5-8 ejercicios

Adaptada de Vanhees et al (7).

FCM: Frecuencia cardiaca máxima. Kcal: Kilocalorías. VO2 máx: Consumo de oxígeno.

La mayoría de los trabajos se han focalizado en el estudio de los efectos de la actividad física aeróbica, aunque también se han descrito efectos positivos del ejercicio de resistencia al mejorar el control de la tensión arterial, el perfil glucémico y reducir el perfil de riesgo cardiovascular (5,7,10). No obstante, las recomendaciones generales se basan en la realización de ejercicio de tipo aeróbico o en una combinación de ambos, sobre todo en personas de mayor edad donde la capacidad de realización de ejercicio aeróbico puede estar disminuida, y el ejercicio de resistencia mejora el equilibrio previniendo caídas y disminuyendo la pérdida de masa muscular (5,10). Además, el beneficio no solo aparece en relación con la actividad física profesional o semiprofesional, sino que también se ha demostrado en relación con la recreacional (19) o, incluso, con el transporte activo al trabajo (caminando o en bicicleta, por ejemplo) o la realización de labores domésticas (7). No se ha observado una significativa heterogeneidad entre los diferentes subgrupos de población; no hay diferencias en cuanto a la edad, sexo o raza, aunque en este último caso los datos son escasos debido al bajo porcentaje de población no blanca incluida en los estudios (7,16).

Figura 5. Intensidades relativas para el ejercicio aeróbico.

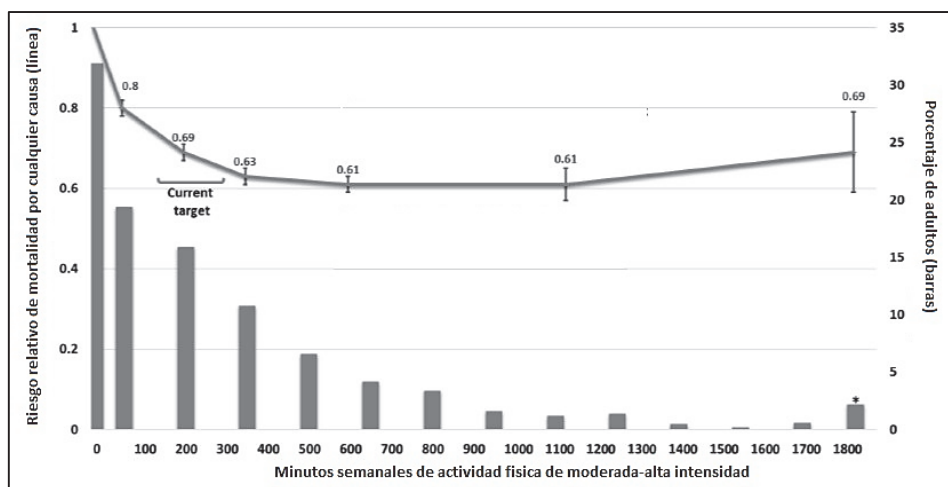
Intensidad	METs	%VO2 máx	% FCM	Escala RPE	Ejemplos
Baja, esfuerzo ligero	2-4	28-39	45-54	10-11	Caminar, jardinería ligera
Moderada, esfuerzo moderado	4-6	40-59	55-69	12-13	Andar rápido
Alta, esfuerzo vigoroso	6-8	60-79	70-89	14-16	Correr (trote)
Muy alto esfuerzo	8-10	>80	>89	17-19	Correr rápido
Esfuerzo máximo	>10	100	100	20	Máximo sprint

Adaptada de Vanhees et al (7).

FCM: frecuencia cardiaca máxima. MET: equivalente metabólico. RPE: escala de percepción subjetiva del esfuerzo. VO2máx: consumo de oxígeno.

Por otro lado, parece que el beneficio es independiente de la frecuencia de realización (número de veces/semana) y de la intensidad o duración de cada ejercicio, siendo realmente relevante el volumen total acumulado de actividad física (10). La evidencia científica actual demuestra que el mayor potencial de reducción del riesgo se obtiene al realizar una actividad física equivalente a 500-1000 MET/semana, es decir, entre 150-300 min/semana de ejercicio de moderada intensidad o 75-150 min/semana de alta intensidad. Múltiples trabajos han estudiado la relación dosis-respuesta del deporte, demostrándose una relación en forma de “U” (Figura 6). De esta forma, existe un claro beneficio en la disminución del riesgo con incrementos de la actividad física en aquellos individuos sedentarios o que realizan actividad de baja intensidad, y es menor con incrementos mayores (de moderada a alta intensidad) o incluso perjudicial a muy altas intensidades (7,10,11).

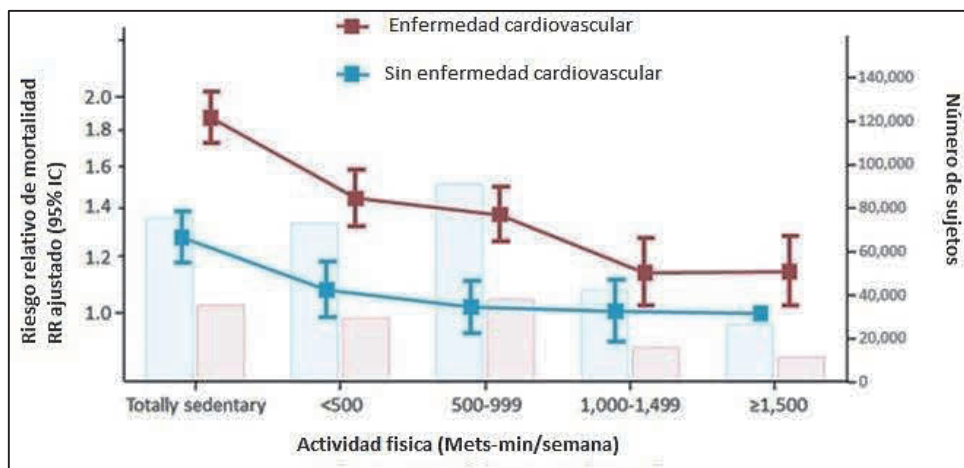
Figura 6. Relación dosis de ejercicio y beneficio cardiovascular.



Reproducida de (10).

Además, la curva muestra un patrón diferente según se trate de población con ECV previa (prevención secundaria) o no (prevención primaria) (Figura 7). El mayor beneficio en prevención primaria se obtiene con la realización de un volumen de actividad física entre 0-500 MET·min/semanales, siendo marginal el beneficio obtenido con incrementos por encima de 500 MET·min/semanales. Sin embargo, en población con ECV establecida el beneficio es todavía mayor en el rango de 0-500 MET·min/semana y se extiende de forma significativa con incrementos de la actividad física por encima de 1000 MET·min/semana (14).

Figura 7. Relación dosis de ejercicio y beneficio cardiovascular estratificado según tipo de prevención.



Reproducida de Jeong et al (14).

En el contexto de la prevención secundaria, la rehabilitación cardíaca ha tomado en los últimos años un papel predominante. Se trata de programas multidisciplinarios compuestos por planes estructurados de ejercicio físico, medidas farmacológicas y de cambio en los estilos de vida encaminado a la intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular (9,20,21). En los recientes metaanálisis de Anderson et al. (22) y Long et al. (23) se ha demostrado que el ejercicio físico en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca es seguro, eficaz y coste-efectivo. En el grupo de pacientes post-infarto, los programas de rehabilitación han demostrado mejorar la supervivencia al disminuir la mortalidad cardiovascular un 36% y las tasas de ingresos hospitalarios un 18%. En el caso de la insuficiencia cardíaca, la rehabilitación cardíaca no ha podido demostrar beneficio en supervivencia, pero, por el contrario, sí que disminuye las tasas de ingresos hospitalarios a corto plazo (<12 meses) en un 41%. En ambos casos se produce una mejoría en la calidad de vida tras la realización del plan de ejercicios.

2. Conceptos relacionados con el deporte.

Existen múltiples términos dentro del ámbito de la actividad deportiva que en muchas ocasiones suelen ser confundidos e, incluso, intercambiados de forma errónea.

Se denomina actividad física a todo movimiento corporal por acción del sistema musculoesquelético que resulta en un gasto energético. Por tanto, el ejercicio físico se considera una subcategoría de la actividad física. Se trata de cualquier actividad física planeada, estructurada y repetitiva que se realiza con la finalidad de mejorar la capacidad o condición física (fitness) o la salud en general (7,9,10). Finalmente, el deporte se define como el ejercicio físico realizado bajo unas reglas preestablecidas y con clara intención competitiva (24). Dentro de este último concepto será importante diferenciar si se realiza a un nivel competitivo (atleta) o bien de manera recreacional. Tanto la European Society of Cardiology (ESC) como la American Heart Association (AHA) consideran que el deportista competitivo o atleta es aquel que realiza un entrenamiento físico regular, ya sea de manera amateur o profesional, y que participa en competiciones oficiales con el objeto de ganarlas y mejorar el rendimiento; por el contrario, el deportista recreacional lo realiza durante su tiempo de ocio y su finalidad es meramente de obtener satisfacción o bienestar personal (25).

Por otro lado, la condición física, o también denominada “fitness”, es la capacidad de realizar tareas con vigor y alerta, sin fatiga y con energía suficiente para disfrutar de las actividades realizadas en el tiempo libre y llevar a cabo las actividades imprevistas. Está formada por múltiples componentes: la resistencia cardio-respiratoria, el rendimiento musculo-esquelético, el equilibrio y la velocidad de movimientos.

Tanto la actividad física como la condición física están claramente relacionadas de forma positiva con mejoras en la salud. El incremento en la actividad física va a provocar mejoras en la condición física, asociándose a una disminución en la mortalidad total, cardiovascular y disminuyendo el riesgo de aparición de las enfermedades no transmisibles (7,9,10,25).

En el lado opuesto se sitúan las actividades sedentarias. Se trata de cualquier comportamiento durante la fase de vigilia en el que el gasto energético es menor o igual a 1.5 METs, por ejemplo, estar sentado o tumbado (10).

La actividad física se puede clasificar desde diferentes puntos de vista, por ejemplo, desde el tipo específico de actividad, la respuesta fisiológica que provoca, la finalidad o el contexto en el que se realiza, o la intensidad, el volumen o la dosis realizada.

En función de la respuesta fisiológica se clasifica en:

- Actividad física aeróbica: es toda actividad realizada en intensidad y duración suficiente como para mejorar la resistencia cardio-respiratoria; son todas aquellas actividades que requieren el uso de los grandes grupos musculares, por ejemplo, caminar, correr, bailar...
- Actividad física anaeróbica: es toda actividad de alta intensidad que excede la capacidad del sistema cardiovascular de proveer oxígeno a las células musculares, desarrollándose bajo un metabolismo anaerobio.
- Actividades de fortalecimiento muscular: encaminadas a aumentar la fuerza, resistencia y potencia muscular.
- Actividades de fortalecimiento óseo: encaminadas a aumentar la resistencia a las fracturas.
- Entrenamiento de equilibrio: incrementan el control sobre los cambios posicionales.
- Entrenamiento de flexibilidad.

En función de la finalidad o contexto en el que se realiza se clasifica en:

- Ejercicio físico: actividad física planeada, estructurada y repetitiva que se realiza con la finalidad de mejorar la capacidad o condición física (fitness) o la salud en general.
- Actividad física no relacionada con el ejercicio físico:
 - Ocupacional: cualquier actividad realizada durante el trabajo.
 - Recreacional: cualquier actividad fuera del ámbito laboral.
 - Actividad física durante el transporte (andando, bicicleta...)
 - Actividad física durante la realización de labores domésticas.

La intensidad a la que se realiza un ejercicio puede ser medida de forma absoluta o relativa. La primera hace referencia a la cantidad de energía gastada al realizar una determinada actividad física. Ésta se puede medir en MET, Kcal o por consumo de oxígeno (VO₂ máx). 1 MET equivale al gasto energético en reposo, y a un VO₂ máx de 3.5ml O₂/kg/min. El gasto energético del resto de actividades se expresa como múltiplo de MET, y existen tablas representativas del gasto energético de las principales actividades físicas. En función de la intensidad absoluta, clasificamos las actividades físicas de la siguiente manera:

- Actividad de intensidad elevada o alta: aquéllas que requieren un gasto energético igual o superior a 6 METs, por ejemplo, caminar a paso rápido (> 5Km/h), correr o subir escaleras.

Introducción

- Actividad de intensidad moderada: requieren entre 3-6 METs. Por ejemplo, realizar labores domésticas.
- Actividad de intensidad ligera: requieren entre 1.6-3 METs. Por ejemplo, permanecer de pie inmóvil o cocinar.
- Actividad sedentaria: requieren entre 1-1.5 METs.

Sin embargo, la medida absoluta de la intensidad no tiene en cuenta otros factores que van a condicionar la percepción del grado de dificultad para realizar una actividad física. Otros determinantes como el sexo, peso, edad o condición física han de ser considerados, dado que para un mismo grado de intensidad absoluta la percepción de dificultad en la realización de esa actividad será diferente para un adulto joven que para un anciano, o para un deportista comparado con un individuo sedentario. Es lo que se denomina intensidad relativa, y se determina usando parámetros fisiológicos como el porcentaje de VO₂ máx. o el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima (% FC máx. o % HR máx.), o por herramientas que nos permiten graduar la percepción individual como la escala de Borg (RPE o percepción subjetiva del esfuerzo) o el test del habla (Talk test) (10,17) (Figura 8).

Figura 8. Clasificación de la intensidad de la actividad deportiva.

Intensidad	Intensidad absoluta		Intensidad relativa		
	MET	Ejemplos	% FC máx.	Escala RPE	Test habla
Ligera	1,1-2.9	Caminar <4.7Km/h, labores domésticas ligeras	50-63	10-11	
Moderada	3-5.9	Caminar rápido (4.8-6.5Km/h), bicicleta lenta (15Kh/h), pintar/decorar, jardinería, golf, tenis dobles, bailes de salón.	64-76	12-13	Respiración acelerada pero compatible con hablar frases completas
Alta	>6	Correr, bicicleta >15Km/h, labores agricultura, nadar, tenis individual	77-93	14-16	Respiración dificultosa, incompatible con mantener una conversación

Adaptado de Piepoli et al (17).

FC máx: frecuencia cardíaca máxima. MET: equivalente metabólico. VO₂máx: consumo de oxígeno.

Por último, los conceptos de dosis y volumen nos aportan información respecto a la cantidad de actividad física realizada. La dosis de actividad física viene determinada por la frecuencia (número de sesiones por día o semana), la duración (tiempo realizado en cada sesión) y por la intensidad (energía empleada en cada sesión expresada en METs) y se suele utilizar para el cálculo de la actividad física de moderada o alta intensidad. El volumen hace referencia a la dosis acumulada a lo largo de un periodo de tiempo, calculándose al multiplicar la duración y

frecuencia de realización de la actividad por los METs correspondientes a esa actividad. Habitualmente se expresa en forma de MET·min u horas/día o semana (7,9,10,17).

3. Adaptación cardiaca al deporte. Corazón de atleta.

3.1. Definición de corazón de atleta. Importancia en el reconocimiento y diferenciación con patologías cardíacas.

Un deportista de competición puede llegar a practicar más de 10-20hs semanales de deporte y, consecuencia de esta actividad regular de alta intensidad, desarrollar en el sistema cardiovascular una serie de cambios adaptativos tanto morfológicos como funcionales conocidos como corazón de atleta (12,26–28). Las alteraciones secundarias al corazón de atleta incluyen anomalías electrocardiográficas, un aumento tanto de las dimensiones de las cavidades cardíacas como de los grosores parietales y una mejora de los índices de función diastólica comparado con la población sedentaria. En general, dichas variaciones son modestas y no exceden los límites de la normalidad, siendo consideradas una respuesta adaptativa benigna y reversible tras un periodo de desacondicionamiento; sin embargo, en otras ocasiones estas alteraciones se solapan con las presentes en algunas patologías cardíacas, lo que dificulta su diagnóstico y posterior manejo clínico (12,26).

En aquellos pacientes con una patología cardíaca no diagnosticada como, por ejemplo, una miocardiopatía, el ejercicio intenso junto a las alteraciones hidroelectrolíticas, en el equilibrio ácido-base, en la volemia, o la descarga adrenérgica secundaria al mismo pueden actuar como detonante de la aparición de arritmias ventriculares y, por tanto, de muerte súbita (MS) de origen cardíaco (28). En estos casos es de vital importancia el diagnóstico precoz, la estratificación del riesgo de MS y, de ser necesario, la descalificación para la práctica deportiva con el objetivo de prevenir dicho evento fatal.

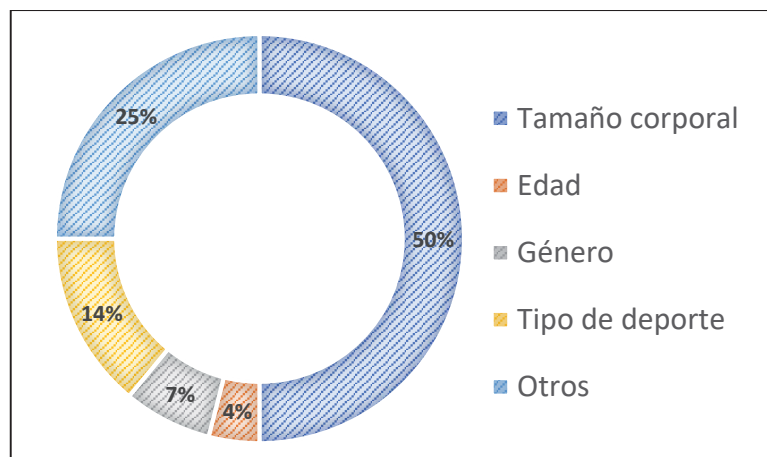
Por otro lado, hay que tener en cuenta el potencial riesgo de un diagnóstico erróneo (“sobrediagnóstico”). Este hecho puede suponer la descalificación de la actividad deportiva y, en consecuencia, limitar al deportista del beneficio en salud, del económico asociado a su práctica y conllevar repercusiones en el ámbito psicológico (28). Todo ello implica que la valoración de aptitud de un deportista sea un proceso clínico altamente complejo, y requiera en

muchas ocasiones de una valoración multidisciplinar y de la realización de exploraciones complementarias avanzadas.

3.2 Factores con influencia en el desarrollo del corazón de atleta. Clasificación del tipo de deporte según la repercusión fisiológica.

La respuesta fisiológica adaptativa al entrenamiento es variable, apareciendo algún rasgo en aproximadamente un 50% de los atletas. La aparición de los cambios adaptativos cardiovasculares va a estar influenciada por diferentes factores como son el sexo, la edad, la raza, la superficie corporal y el tipo de deporte (12,25,26) (Figura 9).

Figura 9. Principales factores determinantes del remodelado cardiaco del atleta.



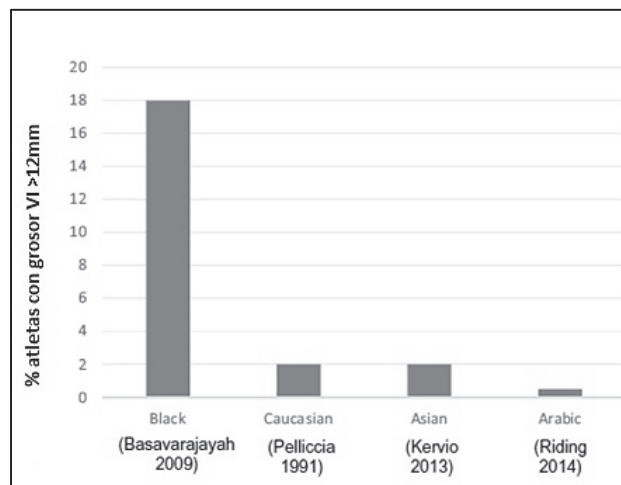
Adaptado de Maron et al (27).

El principal factor influyente en las dimensiones y los grosores cardiacos es la superficie corporal, suponiendo hasta el 50% de la variabilidad entre los atletas altamente entrenados. De tal manera que aquellos deportistas con mayor superficie corporal, sobre todo varones, van a presentar valores absolutos de dimensiones y grosores ventriculares mayores. Por ello, se recomienda que las medidas absolutas sean indexadas según la superficie corporal (26,27). Las mujeres deportistas van a presentar el mismo tipo de adaptaciones que los varones, pero de menor intensidad, con ligeros incrementos en los valores absolutos con respecto a la población femenina sedentaria.

En relación a la edad, se han encontrado ligeras diferencias en la adaptación en deportistas senior y jóvenes. En los primeros se objetivan volúmenes y dimensiones cardíacas menores y, también, cierto empeoramiento de la función diastólica, lo que es indicativo del proceso de envejecimiento normal.

Los deportistas de raza negra (africanos o afroamericanos) presentan cambios significativos electrocardiográficos y mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), sin que se haya demostrado un aumento de la prevalencia de enfermedad cardíaca o de la aparición de eventos en esta población. Estos cambios en el electrocardiograma pueden estar presentes en hasta el 40% de los deportistas de raza negra, destacando la inversión de la onda T en precordiales izquierdas en un 20% y la presencia de HVI con grosores >12mm en el 13% de la cohorte frente al 2% en la población blanca (26–30). Otros estudios en población asiática o árabe han demostrado una prevalencia similar o inferior de dichas cambios con respecto a la población caucásica (26) (Figura 10).

Figura 10. Porcentaje de atletas con HVI según la raza.



Reproducida de Pelliccia et al (26).

Otro factor muy importante en la adaptación es el propio ejercicio; las características del mismo, la intensidad y la duración del entrenamiento van a condicionar en gran medida la aparición de cambios a nivel del sistema cardiovascular. También hay que tener en cuenta que la respuesta puede ser aguda (durante la realización del ejercicio) o crónica (secundario al entrenamiento regular).

Introducción

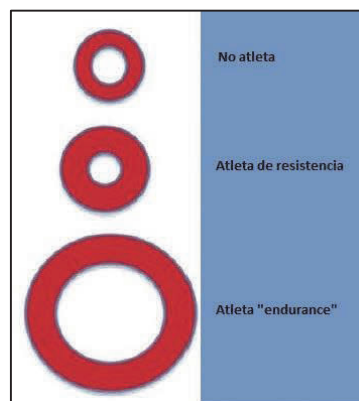
Tradicionalmente se han clasificado a los deportes en dinámicos o de resistencia. Los deportes dinámicos (aeróbicos, isotónicos o “endurance”) son aquellos que implican un entrenamiento aeróbico y provocan contracciones musculares con cambios en la longitud muscular y movimientos articulares. Ejemplos de estos son la natación, la carrera o el ciclismo. Por el contrario, los deportes de resistencia (estáticos, isométricos o anaeróbicos) implican un entrenamiento anaeróbico, y no provocan cambios en la longitud muscular, por ejemplo, la halterofilia o la lucha.

La respuesta aguda fisiológica al entrenamiento de resistencia consiste en un ligero incremento del gasto cardiaco y de la frecuencia cardiaca, con aumentos marcados de la presión arterial y de las resistencias vasculares periféricas. Por contraposición, los deportes dinámicos provocan incrementos del VO₂ máx., del volumen latido, gasto cardiaco y presión arterial sistólica con descenso en las resistencias vasculares periféricas (27,31).

En relación a la adaptación crónica se han publicado múltiples estudios, sobre todo en el ámbito de los deportes dinámicos. Ya en 1975 Morganroth et al. (32) estudiaron la respuesta morfológica adaptativa del corazón en función del tipo de sobrecarga hemodinámica ocasionada por deportes de perfil dinámico o de resistencia (28,33).

Según la hipótesis de Morganroth et al. (32), los deportes de resistencia provocan una sobrecarga de presión y un aumento del estrés parietal sistólico y, en consecuencia, la aparición de una hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) concéntrica (aumento de los grosores parietales sin cambios en el tamaño de la cavidad); y los deportes dinámicos provocan una sobrecarga de volumen crónica y un aumento del estrés parietal diastólico que lleva a la aparición de una hipertrofia excéntrica (aumento del grosor parietal y del tamaño de la cavidad) (28,33) (Figura 11).

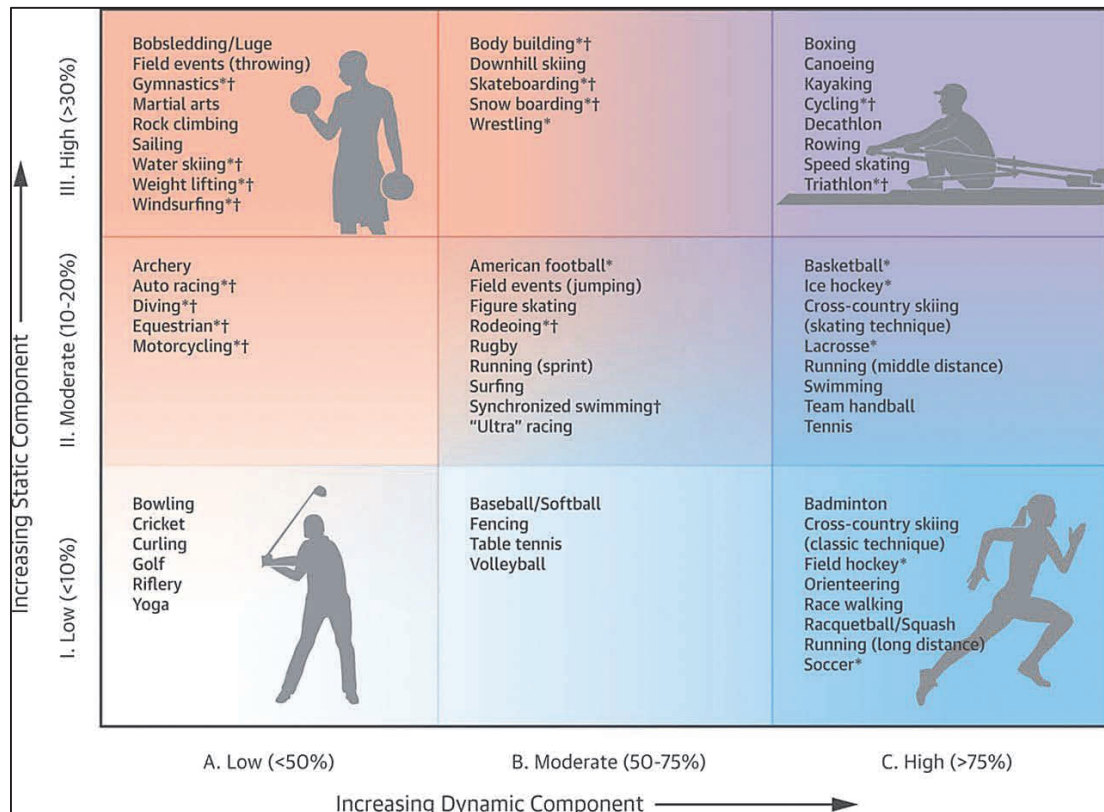
Figura 11. Hipótesis de Morganroth del remodelado cardiaco.



Reproducida de Galderisi et al (33).

Basándose en estas premisas, se desarrolló una clasificación de los tipos de deportes conocida como clasificación de Mitchell (Figura 12). Cada deporte se categoriza en función de la intensidad (leve, moderada o alta) del componente dinámico o estático que se precisa para realizarlo durante la competición (34,35).

Figura 12. Clasificación de Mitchell del deporte en función de los componentes dinámicos y estáticos.



Reproducida de Levine et al (35).

El objetivo de dicha clasificación fue guiar al clínico en la toma de decisiones respecto a la elegibilidad para la práctica deportiva en pacientes con patología cardiovascular, de tal manera que aquellos deportes que requieren mayores demandas cardiovasculares y, por tanto, van a ocasionar una mayor riesgo arrítmico, deberían ser evitados por los pacientes afectados de dichas enfermedades (34–36). Sin embargo, esta clasificación se ha considerado una guía simplista dada la presencia de numerosas limitaciones. En primer lugar, la mayoría de las disciplinas combinan ambos tipos de componentes de manera variable e, incluso, dentro de un mismo deporte, dependiendo de la posición del jugador o del momento de la competición, los requerimientos son diferentes. Tampoco se tiene en cuenta si el ejercicio se realiza durante el

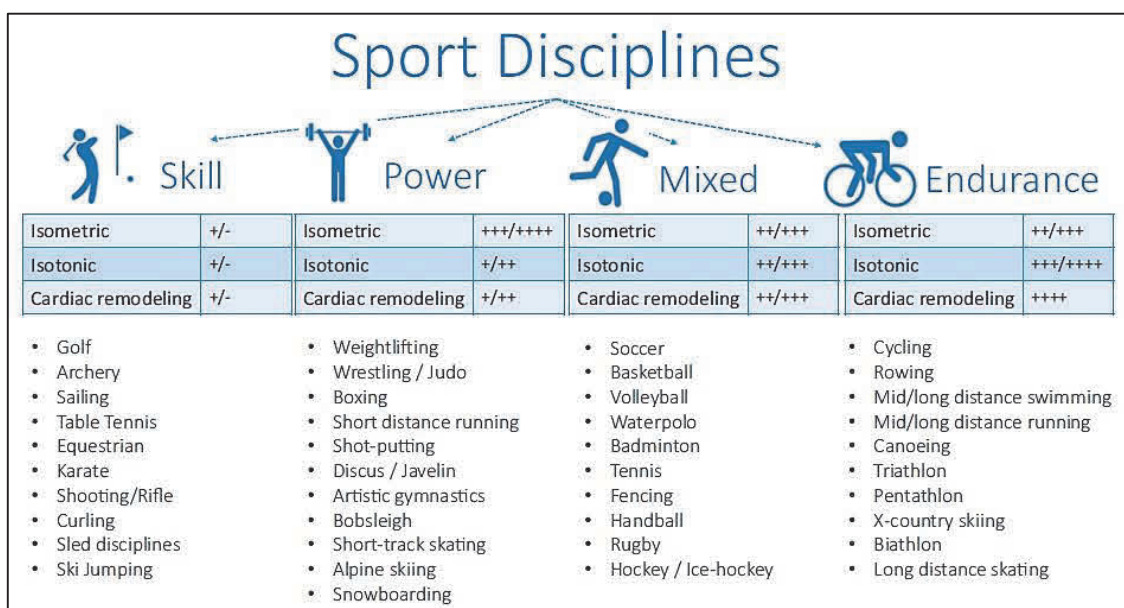
Introducción

entrenamiento o durante la competición, si el ejercicio es de tipo recreacional, las condiciones ambientales, o el estrés emocional y psicológico (35,36).

Por otro lado, la hipótesis de Morganroth ha sido ampliamente validada para deportes de tipo dinámico, pero existe gran controversia respecto a los de resistencia. Múltiples estudios han demostrado que aquellos deportes con baja carga dinámica y alta estática tiene poco impacto en el remodelado cardiaco, manteniendo tanto las dimensiones como los grosores parietales dentro de los límites de la normalidad (27,28,33). Esto se justifica porque los deportes de resistencia consisten en ráfagas de alta intensidad, pero de duración acumulada corta (26).

Para intentar solventar las desventajas anteriormente descritas, recientemente se ha publicado una nueva clasificación basada en las características fisiológicas: “endurance”, mixtos, potencia (power) o de habilidad (25,26) (Figura 13).

Figura 13. Clasificación simplificada del deporte propuesta por la ESC.



Reproducida de Pelliccia et al (26).

Las principales disciplinas con un mayor impacto en el remodelado son aquellas con un alto componente tanto dinámico como estático, las de “endurance”, como el ciclismo, el triatlón, el remo o la natación. En estas disciplinas se ha demostrado que el grado de remodelado cardiaco está relacionado estrechamente con el rendimiento deportivo (medido mediante el VO₂ máx.) (26). Los deportes mixtos son aquellos que alternan fases de ejercicio (dinámico o de resistencia) con fases de recuperación. Se engloban aquellos deportes de equipo o de pelota. Estos muestran

un incremento de los volúmenes ventriculares con ligeros incrementos en la masa y los grosores parietales. Por último, los deportes de habilidad y de resistencia únicamente requieren ligeros incrementos de las demandas, apareciendo cambios adaptativos leves o, incluso, sin repercusión cardiovascular alguna (26).

3.3 Efectos adaptativos a nivel electrocardiográfico. Criterios internacionales de interpretación del electrocardiograma en deportistas. Hallazgos electrocardiográficos sugestivos de patología cardíaca.

Como se ha comentado previamente, una de las principales manifestaciones de la adaptación del sistema cardiovascular a la práctica deportiva regular es la aparición de variaciones a nivel electrocardiográfico. Dichas variaciones pueden solaparse con las presentes en algunas de las patologías causantes de MS en el atleta. Por ello, la correcta interpretación del electrocardiograma (ECG) es una herramienta de vital importancia en la valoración del deportista.

A lo largo de la última década se han publicado 4 recomendaciones de interpretación del ECG en el deportista con el objetivo de diferenciar entre los cambios electrocardiográficos adaptativos fisiológicos y los patológicos. La publicación de dichas recomendaciones se ha realizado de forma paralela a la cada vez mayor evidencia a favor de la utilización del ECG como herramienta de screening previo a la participación deportiva. A lo largo de las sucesivas modificaciones se ha conseguido mejorar la capacidad diagnóstica y disminuir los falsos positivos. Con ello se pretende evitar descalificaciones de la actividad deportiva inadecuadas al interpretar cambios adaptativos como secundarios a patología cardíaca y, por otro lado, conseguir la identificación de aquellas patologías susceptibles de ocasionar la MS en el atleta de manera precoz (37–40).

Las adaptaciones electrocardiográficas secundarias a la práctica de ejercicio físico regular (al menos 4hs/semanales) son reflejo del crecimiento de las cavidades cardíacas o de los grosores ventriculares y del incremento del tono vagal. Son consideradas una adaptación fisiológica normal y no requieren la realización de estudios detallados (40). Las principales que se describen son:

- Hipertrofia ventricular izquierda o derecha.

La presencia de criterios aislados de voltaje (criterios de Sokolow-Lyon) para HVI no se ha demostrado que tenga correlación con la presencia de patología en el atleta, teniendo una prevalencia de hasta el 45% (40,41). Es más frecuente en deportes con alto contenido dinámico y en varones (37,42). Además, dicha alteración de manera aislada es muy infrecuente en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MH), estando únicamente presente en menos del 2%. Por otro lado, se considera como patológica a la hipertrofia asociada a otras características electrocardiográficas como son la presencia de inversión de la onda T en derivaciones inferiores y laterales, descenso del segmento ST u ondas Q patológicas.

Al igual que ocurre con la HVI, la aparición de criterios aislados de hipertrofia ventricular derecha es relativamente frecuente en deportistas, alcanzando hasta un 13%, y no se correlaciona con la presencia de patología estructural.

- Repolarización precoz.

La repolarización precoz es un hallazgo electrocardiográfico muy frecuente en población general, con prevalencias variables según la definición adoptada en los diferentes estudios que oscilan entre el 2-44%. Su prevalencia aumenta en los varones, los jóvenes, los deportistas y en población de raza negra. En deportistas de raza caucásica se ha reportado una prevalencia de hasta el 45% y en la negra entre el 63-91% (40,41). Predominantemente se localiza en las derivaciones precordiales, aunque puede verse en otras. La magnitud de la repolarización está influenciada por cambios a nivel de la frecuencia cardiaca y del tono autonómico, siendo más patente con frecuencias más bajas o en situación con predominio del tono vagal (37).

El patrón más frecuente en los caucásicos es la elevación cóncava del segmento ST con T positivas, picudas y altas. En los deportistas negros la morfología predominante es diferente, una elevación del punto J y del segmento ST convexa seguida de ondas T negativas en derivaciones anteriores (V1-V4) (30,40,43).

Además, también se ha descrito el denominado patrón de repolarización precoz juvenil. Consiste en la aparición de ondas T negativas o bifásicas en derivaciones precordiales anteriores (V1-V3) en adolescentes que no han alcanzado la madurez física. Está presente en hasta el 10-15% de los adolescentes hasta los 12 años, siendo infrecuente

su aparición en mayores de 16 años (prevalencia de 2.5% entre 14-15 años y 0.1% en mayores de 16 años) (40,44–46).

- Arritmias fisiológicas.

Debido al aumento del tono parasimpático se van a producir una serie de alteraciones a nivel del ritmo cardiaco o de la conducción auriculoventricular. Entre ellas destacan la bradicardia sinusal y la arritmia sinusal por ser las más frecuentes, sobre todo en deportes de tipo “endurance”. Frecuencias cardiacas ≥ 30 lpm se consideran normales en deportistas altamente entrenados, resolviéndose tras el ejercicio ligero (37,40–42).

También se han descrito la aparición de ritmos nodales o de la unión, ritmos ectópicos auriculares, bloqueos auriculo-ventriculares de primer grado y de segundo grado tipo Wenchebach secundarios a la hipertonia vagal.

Todas ellas desaparecen tras la administración de atropina, la hiperventilación, el inicio del ejercicio y van a disminuir con el desentrenamiento.

- Bloqueo incompleto de rama derecha.

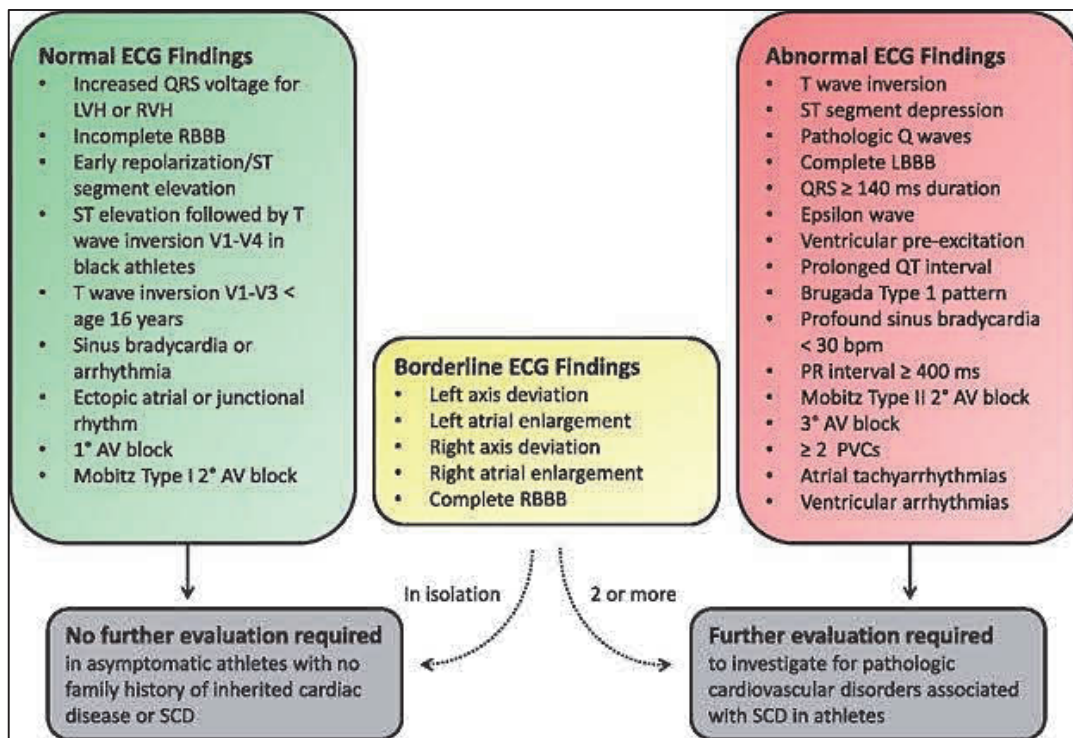
Aparece en hasta el 40% de los deportistas con alta carga de entrenamiento, y parece ser secundario al incremento del tamaño del ventrículo derecho (VD).

En el último consenso publicado por Sharma et al. (40) se clasifican las alteraciones electrocardiográficas como hallazgos normales, es decir, adaptaciones fisiológicas (anteriormente descritas), hallazgos limítrofes (o “borderline”) y anormales (Figura 14).

Los hallazgos limítrofes son considerados variantes de la normalidad en el atleta si aparecen de forma aislada. Sin embargo, en caso de que aparezcan asociados dos o más se recomienda una valoración más detallada con el objetivo de descartar una patología subyacente. Entre estos hallazgos encontramos:

- Desviación izquierda (-30° a -90°) o derecha del eje ($> 120^\circ$).
- Criterios de crecimiento auricular izquierdo (prolongación de la onda P ≥ 120 ms en las derivaciones I o II, con porción negativa de la onda P ≥ 1 mm en profundidad y ≥ 40 ms de duración en V1) o derecho (onda P $\geq 2,5$ mm en II, III o aVF).
- Bloqueo completo de rama derecha (patrón rSR' en V1 y onda S $> R$ en V6 con QRS ≥ 120 ms).

Figura 14. Criterios de interpretación del ECG del atleta.



Reproducida de Sharma et al (40).

La presencia de desviación del eje o de crecimiento auricular de manera aislada no se ha correlacionado con la presencia de cardiopatía y, por tanto, son consideradas adaptaciones normales al deporte. Respecto al bloqueo completo de rama derecha, su significado clínico es todavía incierto. Aparece en el 2.5% de los deportistas, y su presencia se asocia a mayores dimensiones y menor función sistólica del ventrículo derecho en reposo, sin estar relacionado con cardiopatía estructural (47).

Por último, los hallazgos anormales no son considerados una adaptación y siempre precisan una evaluación cuidadosa para descartar una patología subyacente, ya sea una miocardiopatía, una canalopatía, alteraciones del ritmo o preexcitación ventricular. En los deportistas con estas alteraciones se recomienda una restricción temporal del deporte hasta completar dicha evaluación.

Además, sabemos que en algunas miocardiopatías como la hipertrófica, la arritmogénica o la dilatada, las alteraciones electrocardiográficas pueden preceder a la aparición de la alteración estructural. Por ello, en caso de que la evaluación con estudios de imagen no sea concluyente y las alteraciones electrocardiográficas sean sugestivas de ser patológicas se recomienda un seguimiento anual tanto durante la vida deportiva como posteriormente (40,47,48).

Entre las alteraciones patológicas se encuentra las siguientes:

- Inversión de la onda T.

Se define como inversión de la onda T la presencia de ondas T negativas en dos derivaciones contiguas ≥ 1 mm (excluyendo aVR, III y V1).

La prevalencia y la distribución va a estar condicionada por varios factores como son la edad, el sexo y la raza. Según Pellicia et al. (49) la prevalencia de ondas T negativas en población no seleccionada (caucásica) en el contexto del screening pre-participación es del 2.5%. Datos similares han sido publicados en estudios más recientes (44,50,51).

En población adolescente caucásica la prevalencia es similar a los adultos, en torno al 3-4%. Además, no se han encontrado diferencias con respecto a los adolescentes sedentarios (4% vs 3% respectivamente). La inversión de la onda T principalmente va a estar localizada en las derivaciones precordiales anteriores y, sobre todo, en menores de 16 años (85%) representando el patrón de repolarización precoz juvenil (45).

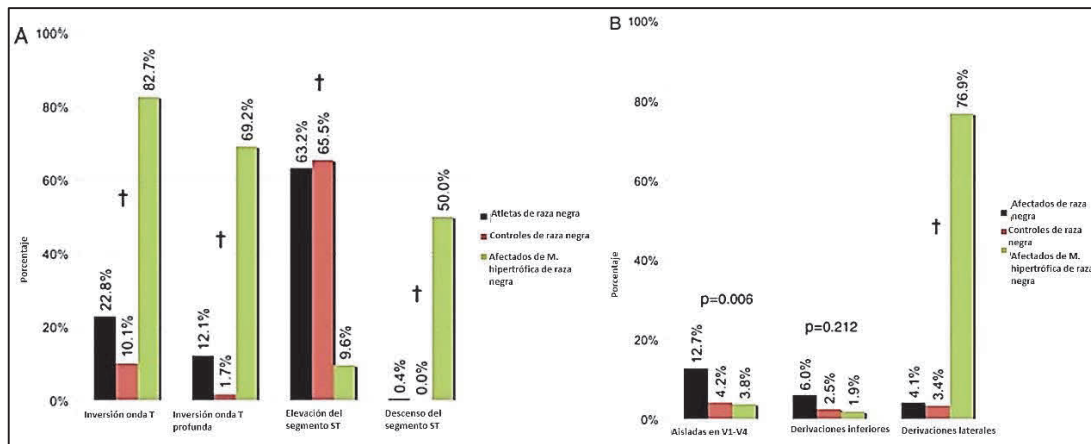
Sin embargo, la presencia de ondas T negativas profundas (>2 mm), con una extensión más allá de V2 (0.8% en adolescentes atletas >16 años y 0.5% en sedentarios), localizadas en derivaciones inferiores o laterales (1.5%) o en mujeres (0.3% anterior, 0% inferior/lateral) son extremadamente raras, lo que nos debe hacer sospechar la presencia de una patología subyacente (44,51).

La datos de la prevalencia entre sexos presentan resultados contradictorios en las diferentes series (44,50,52), probablemente en relación con el diferente porcentaje de población femenina incluida en las diferentes cohortes.

El último factor asociado es la raza. Los atletas de origen africano/afrocaribeño presentan prevalencias de ondas T negativas en torno al 20-25%, porcentajes muy por encima de los caucásicos y asiáticos (3%) (30,41,52). Además, aproximadamente dos tercios asocian la presencia de elevación convexa del segmento ST, y la localización predominante es en derivaciones anteriores (V1-V4) (12%). En la serie publicada por Papadakis et al. (30) tras la realización de un estudio basado en ecocardiograma, Holter de 24hs, ergometría y resonancia magnética (RM) cardiaca no se encontró asociación entre la presencia de dicho patrón con patología cardiaca ni eventos en un seguimiento medio de 7 años, por lo que es considerado como una variante de la normalidad (40). Al igual que en población caucásica, la localización de las ondas T en cara inferior o lateral (4% y 6%), su asociación a ondas Q, descensos del ST o una extensión más allá de V4 precisará de un estudio

exhaustivo, dado que dichas alteraciones se han relacionada claramente con la presencia de cardiopatía estructural (Figura 15).

Figura 15. A) Prevalencia de los cambios ECG en el deportista, controles o afectados por miocardiopatía hipertrófica de raza negra. B) Localización de las ondas T negativas en el deportista, controles o afectados por miocardiopatía hipertrófica de raza negra.



Reproducida de Papadakis et al (30).

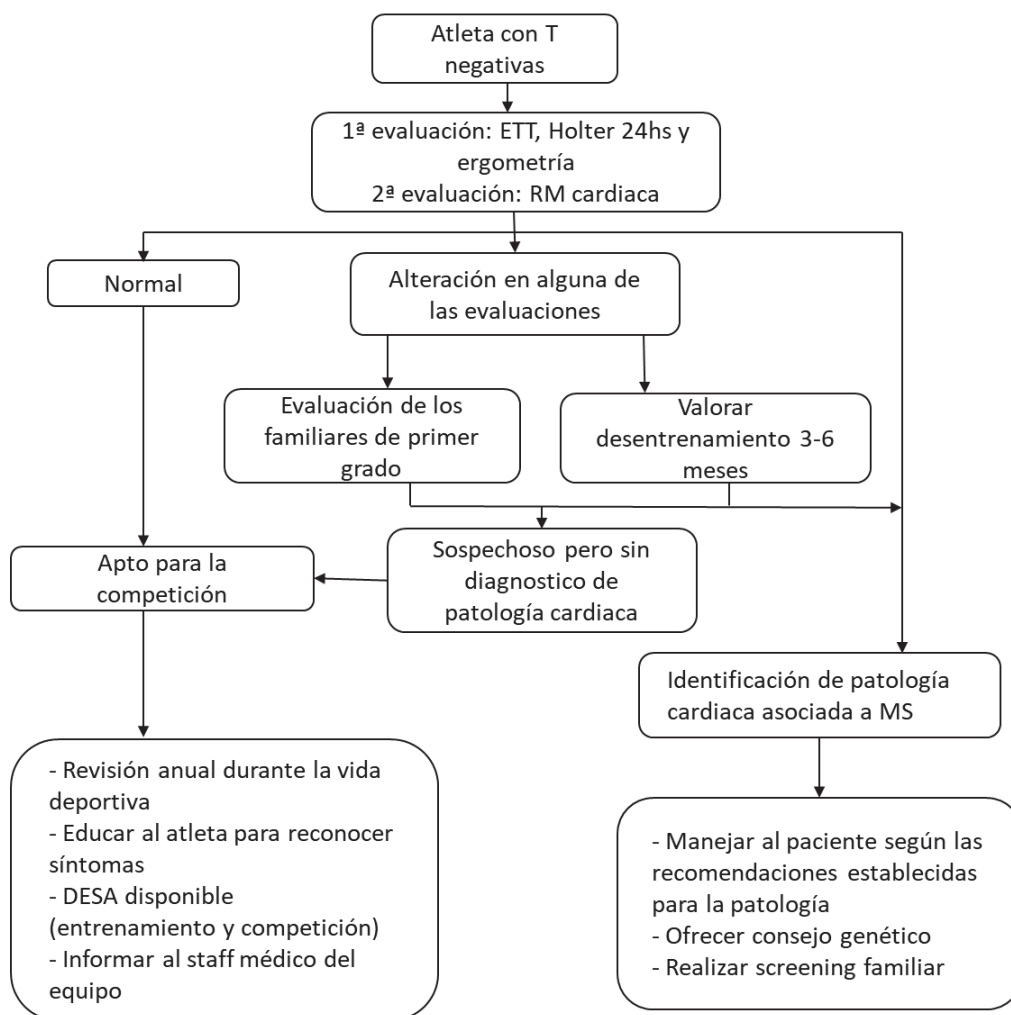
En este contexto, Schnell et al. (51) demostraron la presencia de patología cardiaca en un 45% de los pacientes evaluados inicialmente y otro 6% en el seguimiento posterior, siendo las principales patologías diagnosticadas la MH y la miocardiopatía arritmogénica (MA). En este estudio se remarcan dos principios importantes. En primer lugar, la importancia de la realización de resonancia cardiaca en aquellos que presentan la inversión de la onda T y estudio ecocardiográfico normal dado que se incrementa la capacidad diagnóstica en hasta un 16% y, en segundo lugar, la necesidad de realización de un seguimiento a aquellos pacientes sin diagnóstico por técnicas de imagen dado que hasta un 6% son diagnosticados en los siguientes años (Figura 16). Estos resultados son concordantes con los presentados previamente por Pelliccia et al. (48), que demostraron en su serie de 81 deportistas, que presentaban marcadas alteraciones de la repolarización sin alteración estructural basalmente, que hasta en un 6% de los mismos se desarrollaba una miocardiopatía a lo largo de un seguimiento medio de 9 años.

Por tanto, la presencia de ondas T invertidas asociadas a elevación del punto J o del segmento ST es considerada una variante de la normalidad en población de raza negra (40,51). Sin embargo, esta recomendación no se puede hacer extensiva al resto de etnias. En concreto, Brosnan et al. (53) demostraron que la prevalencia de elevación del punto J

en población caucásica es similar entre los atletas y los pacientes afectados de MA (27% vs 16%, $p=0.09$), presentando escasa rentabilidad diagnóstica (especificidad 27% y precisión diagnóstica del 60% en identificar atletas sanos). Identificaron en población caucásica una serie de predictores de MA: inversión onda T más allá de V3 o en derivaciones inferiores, presencia de extrasístoles ventriculares y bajos voltajes (voltaje QRS $<20\text{mm}$), consiguiendo mejorar la capacidad diagnóstica (sensibilidad 80%, especificidad 82% y valor predictivo positivo (VPP) 80%).

Además, se ha comprobado que el comportamiento de la inversión de la onda T en precordiales derechas durante la realización de una prueba de esfuerzo es similar tanto en pacientes diagnosticados de MA como en atletas sanos, lo que limita su utilidad para el diagnóstico diferencial (51,54).

Figura 16. Algoritmo para la valoración de atletas con inversión de la onda T.



Adaptado de Schnell et al (51).

Introducción

DESA: Desfibrilador externo semiautomático. ETT: Ecocardiograma transtorácico. MS: Muerte súbita. RM: Resonancia cardíaca.

- Descenso del segmento ST.

La presencia de descenso del segmento ST no es una característica propia del entrenamiento y siempre requiere una valoración cardiológica. Se define como el descenso del segmento ST con profundidad ≥ 0.5 mm en al menos 2 derivaciones contiguas.

- Ondas Q patológicas.

Las ondas Q patológicas pueden aparecer en diversas patologías como, por ejemplo, la MH, la MA, la preexcitación o un infarto transmural. Incluso, en ocasiones, puede verse debido a un mal posicionamiento de los electrodos a un nivel alto respecto a la posición normal del corazón, apareciendo un patrón de pseudo-infarto antero-septal (V1-V2).

Se define como la aparición de una relación $Q/R \geq 0.25$ o $Q \geq 40$ ms en al menos 2 derivaciones (salvo III y aVR).

Por tanto, en caso de objetivarse la presencia de ondas Q patológicas se recomienda la realización de un ecocardiograma para excluir cardiopatía estructural. Además, podría valorarse la realización de un test de isquemia si se sospechase la posibilidad de infarto o el paciente tenga un elevado número de factores de riesgo cardiovascular (40).

- Bloqueo completo de rama izquierda y trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

La presencia de un bloqueo completo de rama izquierda (BCRIHH) se considera un hallazgo siempre patológico. La prevalencia en población deportista es escasa (1/1000 atletas), estando asociado frecuentemente a la presencia de una miocardiopatía o una cardiopatía isquémica (CI).

El significado pronóstico y la fisiopatología del trastorno inespecífico de la conducción intraventricular en deportistas no están claros. Parece estar relacionado con un enlentecimiento a nivel del sistema de conducción y por el incremento de la masa miocárdica. Se recomienda una valoración cardiológica en aquellos deportistas con un retraso de la conducción inespecífico superior de 140ms.

- Preexcitación ventricular.

La preexcitación ventricular supone la conducción anormal al ventrículo a través de una vía accesoria, que es evidente cuando objetivamos en el ECG un intervalo PR acortado (< 120 ms) con onda delta (empastamiento de la rama ascendente inicial del complejo QRS) y QRS ancho (≥ 120 ms). La incidencia en población general se sitúa en torno al 0.1-0.3%, similar a la descrita en población deportista (1/250). La mayoría de los afectados van a permanecer asintomáticos a lo largo de su vida; y en caso de aparecer síntomas, éstos van a estar mediados por taquicardias de tipo macroreentrantes (principalmente por taquicardia ortodrómica). Además, también se ha descrito un aumento en la incidencia de fibrilación auricular. Algunas vías accesorias tienen la capacidad de conducción rápida anterógrada de la fibrilación auricular, pudiendo degenerar en fibrilación ventricular. Dicho mecanismo es el responsable de los casos de MS asociado a preexcitación ventricular. El riesgo de MS asociada a la preexcitación en pacientes asintomáticos es del 0.15% anual y del 0.25% anual en sintomáticos (37).

Se recomienda la realización de un ecocardiograma para descartar algunas de las patologías estructurales asociadas a la preexcitación (algunas miocardiopatías como las provocadas por mutaciones en el gen de la subunidad gamma-2 de la enzima proteína quinasa activada por AMP (PRKAG2) y la enfermedad de Ebstein) y una ergometría para estratificar el pronóstico. Se considera que aquellos casos en los que se produzca una pérdida brusca y completa del patrón de preexcitación a frecuencias altas y/o la aparición de la preexcitación sea intermitente son de bajo riesgo, y no precisarían estudios adicionales.

En caso contrario, se recomienda la realización de un estudio electrofisiológico para valorar la refractariedad de la vía accesoria y su posible ablación (si el intervalo RR preexcitado es ≤ 250 ms). Algunos autores recomiendan la realización de un estudio electrofisiológico y ablación en todos los deportistas de moderada o alta intensidad, independientemente del resultado de las pruebas no invasivas, dado que la descarga adrenérgica secundaria al deporte podría alterar la refractariedad de la vía de forma poco predecible mediante los estudios no invasivos (40).

- Prolongación del intervalo QT.

El síndrome de QT largo congénito es una alteración genética asociada a la MS de origen arrítmico y una de las principales patologías presentes en los casos de MS con estudio

necrópsico negativo. La principal característica es la prolongación del intervalo QT. Para evitar errores diagnósticos es de vital importancia realizar una medición correcta mediante la fórmula de Bazett, con frecuencias cardíacas comprendidas entre 50-100lpm, en las derivaciones II o V5, mediante el método de la tangente, y debe ponerse especial atención a la morfología de las ondas T.

Además, habrá que descartar la presencia de algunas causas reversibles como son los desequilibrios hidroelectrolíticos o el uso de fármacos que prolonguen el QT.

Se define un QT prolongado como la presencia de un QTc ≥ 470 ms en varones o ≥ 480 ms en mujeres. En este caso se recomienda confirmar el hallazgo en otro ECG e iniciar un estudio familiar. La presencia de una marcada prolongación del QTc (≥ 500 ms) tras excluir causas adquiridas hace altamente probable la existencia de un síndrome QT largo congénito. Ante la existencia de síncope de causa no explicada, muertes súbitas precoces en < 50 años o convulsiones asociados a una prolongación del intervalo QT por encima de los límites antes referenciados se recomienda la valoración por parte de un especialista en electrofisiología y/o cardiopatías familiares (40,47).

- Patrón de Brugada tipo I.

El síndrome de Brugada es otra de las canalopatías asociadas a MS, caracterizándose por la aparición de arritmias ventriculares en el contexto de un aumento del tono vagal. Los criterios diagnósticos son la presencia de un patrón rSr' cóncavo, elevación del segmento ST ≥ 2 mm, e inversión de la porción final de la onda T en V1, V2 y V3.

Este patrón es similar al encontrado en deportistas con repolarización precoz. Para facilitar la diferenciación entre ambas entidades se ha validado el denominado "índice de Corrado". En caso de que el STJ/ST80 > 1 (elevación del ST a nivel del punto J/ elevación del ST a 80ms de su inicio) es indicativo de Sd. Brugada; mientras que si el STJ/ST80 < 1 es sugestivo de repolarización precoz (55). Además, el cambio de posición de los electrodos V1 y V2 al segundo o tercer espacio intercostal ayuda a desenmascarar el patrón de Brugada tipo I. En todos los casos en los que se demuestra el patrón de Brugada se recomienda una valoración por parte de un especialista en electrofisiología y/o cardiopatías familiares, independientemente de la presencia o no de síntomas (40).

- Ondas épsilon.

La presencia de ondas épsilon definidas como la presencia de señales de baja amplitud (deflexión positiva o muesca) entre el final del QRS y el comienzo de la onda T en V1-V3 son un marcador específico de MA.

- Bradicardia sinusal grave y bloqueo auriculoventricular.

La presencia de bradicardia sinusal extrema (FC en reposo < 30lpm), pausas sinusales > 3 segundos y/o la prolongación marcada del intervalo PR (> 400ms) requieren descartar la posibilidad de disfunción sinusal. La primera maniobra a realizar es reevaluar la frecuencia cardíaca durante la realización de ejercicio ligero o durante una ergometría. En caso de que el deportista está asintomático, la FC se incremente y se acorte el intervalo PR no se aconseja ampliar el estudio.

Además, se consideran patológicas la aparición de un bloqueo auriculo-ventricular de segundo grado tipo Mobitz II o completo.

- Taquiarritmias supraventriculares.

La presencia de taquiarritmias supraventriculares es escasa en atletas, y en caso de aparición se recomienda la realización de estudios para descartar patologías subyacentes.

- Extrasistolia ventricular y arritmias ventriculares.

La presencia de ≥ 2 extrasístoles ventriculares en el ECG basal deben obligarnos a realizar estudios diagnósticos para el despistaje de enfermedad cardíaca estructural. Se recomienda la realización de un ecocardiograma, monitorización con Holter 24hs y una ergometría como parte del estudio inicial.

Se consideran de buen pronóstico cuando se excluye cardiopatía estructural, las extrasístoles son de baja densidad y desaparecen con el incremento de la intensidad durante el ejercicio. Por el contrario, en aquellos casos en los que la densidad de aparición sea >2000 extrasístoles ventriculares (EV)/24hs, con formas complejas (dupletes y taquicardias ventriculares no sostenidas) o que muestren un incremento de aparición de forma paralela al incremento de la carga de ejercicio se recomienda la realización de estudios avanzados como la resonancia cardíaca y/o estudios electrofisiológicos dado que la probabilidad de diagnóstico de una cardiopatía es significativamente mayor (hasta un 30%) (40,56). La presencia de dupletes, tripletes o taquicardias ventriculares no sostenidas siempre requieren un estudio exhaustivo.

3.4 Efectos adaptativos a nivel morfológico. Valoración por técnicas de imagen.

El entrenamiento regular va a provocar a nivel cardiaco un incremento de las dimensiones de las cavidades, del grosor parietal y una mejora de los índices de función sistólica y diastólica comparado con la población sedentaria con el objetivo de incrementar el volumen latido y, por tanto, el gasto cardiaco.

- Dimensiones cardiacas.

Varios estudios observacionales de cohortes han evaluado las diferentes características fenotípicas del corazón del atleta (29,57–61). El estudio que mayor población incluye hasta la fecha es el publicado por Pelliccia et al. (57) en el que se evaluó a 1309 atletas italianos de élite (73% varones, edad media de 24.3 ± 6 años) de 38 disciplinas diferentes. Este estudio demuestra que en la mayoría de los atletas (55%) el diámetro telediastólico del VI permanece dentro del rango de normalidad ($<54\text{mm}$). Por otro lado, el restante 45% presentaba diámetros superiores al rango alto de la normalidad, aunque solamente un 14% de los atletas presentaban diámetros significativamente incrementados ($>60\text{mm}$). El diámetro telediastólico medio en varones fue de $55.5 \pm 4.3\text{mm}$ (rango de 43-70mm) y en mujeres de $48.4 \pm 4.2\text{mm}$ (rango de 38-66mm).

Hay que destacar que la presencia de un diámetro telediastólico $>60\text{mm}$ se asociaba a aquellos atletas que competían en deportes de “endurance”, principalmente ciclismo, esquí de fondo y piragüismo, eran predominantemente varones (97%), con mayor superficie corporal y, además, mostraban otros datos de adaptación cardiaca al entrenamiento como son un incremento de los grosores ventriculares, de la masa del VI y dilatación de la aurícula izquierda (AI). Todos ellos presentaron una función sistólica del VI normal, sin alteraciones en la contractilidad segmentaria ni tampoco clínica compatible con empeoramiento del rendimiento basalmente ni en el seguimiento a medio y largo plazo (media de seguimiento de 4.7 años, 1-12 años) (57).

Posteriores trabajos han demostrado que las dimensiones cardiacas tienen una correlación con respecto a la condición física, al presentar el tamaño ventricular una asociación robusta con el VO_2 máx. (62).

Por tanto, al evaluar las dimensiones cardíacas en atletas no solo hay que tener en cuenta los valores absolutos, sino que, además, es preciso una valoración de dichos parámetros indexados por la superficie corporal (<35mm/m² en varones y 40mm/m² en mujeres), y corroborar la relación entre intensidad-tipo de deporte practicado con el grado de adaptación cardíaca; es decir, sospechar una miocardiopatía dilatada (MCD) en aquellos casos en los que el grado de dilatación sea desproporcionado al grado de actividad física realizada (26,33).

En el caso de los atletas adolescentes se ha demostrado que presentan unas dimensiones y grosores mayores que los adolescentes sedentarios, pero esta diferencia es menor que la que se produce en los adultos deportistas (63).

- Grosores parietales

Al igual que ocurre con las dimensiones cardíacas, la gran mayoría de los atletas presentan grosores parietales dentro del límite de la normalidad para la población general. Únicamente se ha demostrado un incremento del grosor septal >13mm en el 1.7% de éstos, y en ningún caso >16mm (58). Las atletas mostraban todos grosores dentro de los límites de la normalidad. De nuevo, el incremento de los grosores estaba asociado a la superficie corporal, al sexo (varones) y a la práctica de deportes de tipo “endurance” (remo, piragüismo y ciclismo). Además, los atletas con mayores grosores parietales también mostraban diámetros ventriculares incrementados.

En deportistas adolescentes solamente el 0.4% presentaban grosores >12mm (63).

Estos datos han sido obtenidos de población principalmente caucásica y, por tanto, no pueden ser extrapolados a otros atletas de origen africano o afrocaribeño. En relación a esto, Basavarajaiah et al. (29) evaluaron las diferencias en el remodelado en este subgrupo. Los atletas negros presentaban unos grosores ventriculares mayores sin diferencia en las dimensiones ventriculares con respecto a los atletas caucásicos. Hasta un 18% de atletas negros presentaban un grosor >12mm (vs 4% en atletas blancos), y un 3% grosores ≥15mm.

Tanto el grado de dilatación como de hipertrofia ventricular van a estar condicionados por varios factores: la edad (>16 años), el sexo (varones), la etnia (raza negra), la superficie corporal (BSI >2m²) y el tipo de disciplina deportiva (“endurance”) (26,33,60,64,65).

Dichas adaptaciones han demostrado ser reversibles en la mayoría de los atletas tras un periodo de desacondicionamiento de al menos 3 meses. Tras este tiempo se ha demostrado una disminución del 7% en las dimensiones cardíacas y del 15% del grosor. Sin embargo, hasta en un 22% de los atletas se mantenía unas dimensiones cardíacas aumentadas >60mm, con normalización en todos ellos de los grosores parietales (66).

- Función sistólica y diastólica de VI.

En atletas la función sistólica medida mediante la fracción de eyección permanece dentro de los límites normales como se ha comprobado en diversos estudios (60,61). Sin embargo, otros autores consideran que la medición de la función sistólica mediante la FEVI en reposo no es un parámetro fiable dado que tiende a infraestimar la función del VI, sobre todo en deportistas con volúmenes telediastólicos elevados en los que la FEVI puede ser límite. En estos casos, los atletas demuestran presentar un volumen latido normal o incrementado y reserva contráctil durante la realización de ecocardiografías de esfuerzo (24,26,65). Por otro lado, diferentes estudios que han evaluado la utilización de parámetros de deformación miocárdica (strain) mediante speckle tracking en atletas han demostrado que el strain global longitudinal permanece preservado (rango de -16 a -22%, media de -20%).

Por tanto, en aquellos atletas que presenten una FEVI límite o ligeramente reducida se deberá valorar otras técnicas más avanzadas como son el strain o la ecocardiografía de esfuerzo que nos permitan identificar a aquellos atletas con patologías subyacentes (24,26).

En cuanto a la función diastólica, los deportistas muestran signos de incremento de la misma debido a una mayor distensibilidad ventricular. Es característico un aumento de la contribución del llenado pasivo con onda E aumentada y onda A disminuida, lo que supone una relación E/A >2, onda e' normal o aumentada y relación E/e' normal. Todo ello es útil para el diagnóstico diferencial con algunas patologías (26,33).

- Cavidades derechas.

El entrenamiento físico también va a provocar cambios adaptativos a nivel de las cavidades derechas, produciéndose una dilatación tanto del ventrículo derecho y de la

aurícula derecha como de la vena cava inferior, siempre de una forma balanceada con respecto a la adaptación de las cavidades izquierdas (33,65).

Según un metaanálisis recientemente publicado (67) que engloba a una población de 740 deportistas de élite, se ha demostrado un incremento en las dimensiones del ventrículo derecho a nivel del tracto de salida, del diámetro basal y medio y del área tanto del ventrículo derecho como de la aurícula. Sin embargo, el entrenamiento no parece influir en el grosor parietal, al no demostrarse un incremento del mismo en los deportistas.

Otros estudios han evaluado el incremento de las dimensiones ventriculares derechas en relación a los criterios internacionales de diagnóstico de MA del ventrículo derecho. Se ha demostrado que la dilatación de cavidades derechas mostrada en deportistas de élite alcanza dichos criterios menores y mayores en hasta un 32 y 4% respectivamente. Además, se han descrito cambios morfológicos correspondientes con trabeculaciones apicales, ápex con morfología redondeada y bandas moderadoras más prominentes que van a dificultar el manejo clínico en esta población (67–70).

Al igual que en el caso de las cavidades izquierdas, la presencia de una mayor dilatación de cavidades derechas se asociaba a un mayor índice de superficie corporal y a deportes de tipo “endurance”, aunque no se demostraron diferencias en las diferentes poblaciones analizadas en relación a la raza (33,65).

Respecto a la función sistólica del ventrículo derecho existen datos contradictorios. La mayoría de los estudios publicados han demostrado que la función sistólica del ventrículo derecho evaluada a través de diversos parámetros como son el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), la fracción de acortamiento, la velocidad de la onda S' o mediante deformación miocárdica muestran valores dentro de la normalidad para la población general (42,67–70). Sin embargo, otros autores describen ligeros empeoramientos de la función sistólica que relacionan con el grado de dilatación ventricular (71).

- Otros: aurícula izquierda y aorta.

La dilatación auricular izquierda en deportistas es una característica frecuente. Se describe una dilatación ligera en hasta el 18% (diámetro anteroposterior >40mm o

Introducción

volumen $>34\text{ml/m}^2$) y moderada en el 3% ($>45\text{mm}$), proporcional a la dilatación del resto de cavidades y a la intensidad del deporte practicado (26,72).

Los diámetros del anillo aórtico y aorta ascendente en deportistas se enmarcan dentro de los límites normales; únicamente el 1.8% de los varones y el 1.5% de las mujeres presentaban dimensiones $>40\text{mm}$ y 34mm respectivamente (73).

4. Deporte y morbilidad cardiovascular. Asociación de muerte súbita y deporte.

4.1 Deporte y morbilidad cardiovascular.

Como se ha comentado previamente, los beneficios cardiovasculares de la realización de deporte son indiscutibles, y el deporte supone actualmente uno de los tratamientos más económicos y seguros tanto en la prevención primaria como en la rehabilitación de personas con ECV. Estos beneficios han sido claramente demostrados para la realización de ejercicio equivalente a unos 150-300 min/semana de moderada intensidad o 75-150 min/semana de alta intensidad (500-1000 MET·min/semana).

Por otro lado, en las recientes décadas se ha producido un incremento significativo de la participación en eventos deportivos debido a una mayor concienciación por parte de la población general de la importancia de la salud y el bienestar; y, sobre todo, destaca el incremento en la participación de eventos de tipo “endurance” y “ultraendurance”. El incremento de participantes en estas modalidades fue del 57.8% en la última década, siendo en 2016 cuando se produjo el pico de mayor participación (9.1 millones de deportistas a nivel mundial). Además, el perfil del deportista ha ido variando a lo largo del tiempo al incrementarse la edad y el número de mujeres. Actualmente, la edad media se sitúa en torno a los 40 años y el 50% de las participantes son del sexo femenino (74). Estos deportistas pueden llegar a realizar una dosis de ejercicio entre 5-20 veces superior a la recomendada, englobando tanto al ámbito de competición como al realizado de forma recreacional (11,75).

A pesar del incremento de la popularidad de los deportes de “endurance”, existe gran controversia en cuanto a un posible efecto beneficioso cuando la dosis realizada es superior a la recomendada. De forma paralela a este auge, diversos estudios han demostrado un escaso o nulo beneficio con incrementos de la dosis de ejercicio, y se desconocen los posibles efectos a

largo plazo de la realización de ejercicio de alta intensidad (11,14,75,76). Además, se han objetivado en la población de atletas de tipo “endurance” un aumento de ciertos eventos o marcadores de remodelado adverso cuyo significado pronóstico a medio y largo plazo aún está por determinar (Figura 17).

Estos efectos van a aparecer tanto de forma aguda, durante o inmediatamente después de la realización del deporte, o como consecuencia de un entrenamiento prolongado. Entre estos posibles efectos deletéreos se encuentran:

a) Efectos agudos de la práctica de ejercicio.

▪ Elevación de marcadores de daño miocárdico: troponinas y péptidos natriuréticos.

En diferentes estudios y metaanálisis (75,77–79) se han demostrado niveles de troponinas por encima del rango normal en hasta un 62% de los atletas de eventos “endurance” y hasta un 77% de estos tenían elevados los péptidos natriuréticos (BNP o Nt-proBNP). El mecanismo por el que se produce esta liberación de marcadores es desconocido, aunque se plantea como una posible explicación el aumento de la permeabilidad de la membrana del miocito por el estrés mecánico o por la producción de radicales libres.

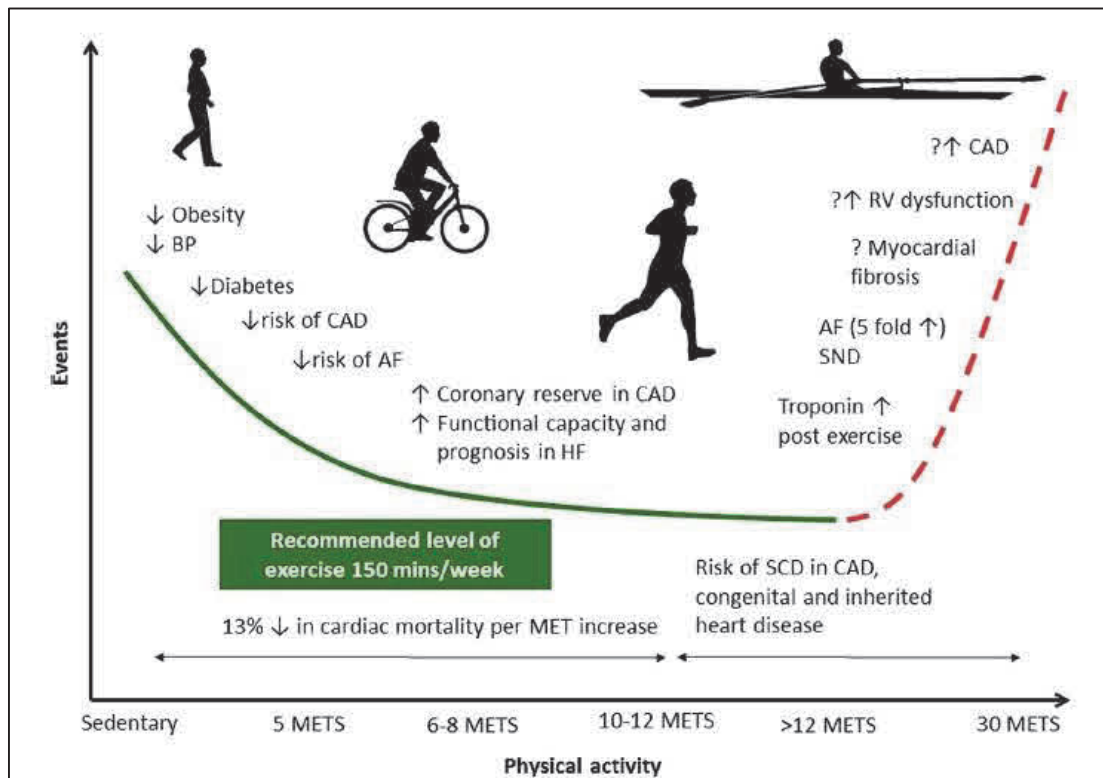
La cinética de liberación es diferente a la ocasionada tras un episodio isquémico. En deportistas existe una liberación muy precoz, en torno a los 60 min tras la finalización del evento deportivo, y una normalización en las primeras 72 horas. Sin embargo, en los infartos la elevación se inicia tras 2 horas y se mantiene hasta 10 días. El principal factor predictivo es la duración de la carrera.

Se desconocen las posibles implicaciones pronósticas asociadas a la elevación de estos marcadores.

▪ Disfunción ventricular derecha.

La Gerche et al. (80) demostraron la aparición de dilatación de cavidades derechas y disfunción ventricular derecha aguda, asociada a elevación de biomarcadores, y reversible en el periodo inmediato tras la carrera en pruebas de tipo “endurance”. Sin embargo, no se objetivaron cambios a nivel de cavidades izquierdas.

Figura 17. Relación entre la dosis de ejercicio con marcadores de remodelado adverso.



Reproducido de Merghani et al (11).

b) Efectos asociados a un entrenamiento prolongado.

- Calcificación de las arterias coronarias.

La presencia de un score de calcio elevado a nivel coronario (score de Agatston) se ha demostrado un potente predictor de eventos coronarios en población general. A pesar de que el deporte reduce la incidencia de la CI, los deportistas de alto nivel presentan mayores porcentajes (16-44%) de calcificación coronaria (Agatston >100) que la población sedentaria (81-83). En el estudio de Möhlenkamp et al. (81) se demuestra que hasta un tercio de los deportistas veteranos (≥ 50 años) que han completado 5 o más maratones presentan scores de Agatston >100, lo que supone una elevación tres veces superior a la población sedentaria con el mismo nivel de riesgo cardiovascular. De éstos, el 12% presenta realce tardío en la resonancia magnética. Tanto el nivel de calcificación coronaria como el número de maratones realizados eran predictores independientes de la aparición del realce tardío.

Sin embargo, las placas ateroscleróticas coronarias de los deportistas muestran características de placas estables y, por tanto, calcificadas, con menor tendencia a la ruptura o a la erosión (82–84). El mecanismo por el cual se produciría ese efecto es desconocido, considerándose que podría ser secundario al aumento del estrés mecánico por el latido hiperdinámico, al incremento marcado de las cifras de presión arterial durante el ejercicio o a un estado proinflamatorio secundario a la actividad física prolongada. Actualmente el significado pronóstico a medio o largo plazo del incremento del calcio coronario en deportistas es desconocido.

- Arritmias auriculares y ventriculares. Disfunción sinusal.

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la población general, sobre todo en la edad avanzada (>65 años). La prevalencia estimada global se sitúa en torno al 2-4% y su aparición está asociada a los principales factores de riesgo cardiovascular y a la edad.

Múltiples estudios han demostrado un efecto preventivo del deporte de baja y moderada intensidad respecto a la aparición de la fibrilación auricular (11,75,85,86). Sin embargo, la incidencia llega a multiplicarse por cinco en deportistas varones de alta intensidad (87), manteniendo un efecto protector en las mujeres deportistas (85). La incidencia en los deportistas es variable (0.3-12.8%), lo que refleja la heterogeneidad de la población incluida en los diferentes trabajos (88).

A través de varios estudios publicados se han podido identificar algunos factores asociados a la aparición de fibrilación auricular en el deportista, siendo más frecuente en varones de edad media, en deportes de tipo “endurance” (running, ciclismo o esquí de fondo), y en aquellos con mayor estatura y con una dosis acumulada de ejercicio mayor de 1500-2000 horas (75,86).

Se cree que uno de los principales mecanismos implicados en la aparición de fibrilación auricular es el incremento del tono vagal. Se ha demostrado en modelos animales un aumento de la sensibilidad de los miocitos y de la respuesta de los baroreceptores a la estimulación colinérgica. Esto implica un acortamiento de los periodos refractarios auriculares y, por tanto, una mayor susceptibilidad al desarrollo de ritmos fibrilatorios a dicho nivel. También se han descrito como otros cofactores involucrados el crecimiento auricular y la presencia de fibrosis auricular (89–91).

Por otro lado, no es infrecuente la presencia de extrasístoles ventriculares en los deportistas, la mayor parte de las ocasiones como hallazgo incidental en los reconocimientos previos a la participación deportiva. Se desconoce cuál es la prevalencia real en este subgrupo y al compararla con respecto a la población sedentaria los datos existentes son contradictorios. En los estudios más recientes se estima que la prevalencia de extrasistolia ventricular en deportistas es similar a la población sedentaria (92); sin embargo, otros estudios muestran una tendencia a un aumento no solo de las extrasístoles de aparición aislada en los atletas (llegando a alcanzar hasta el 70% vs 50% en sedentarios) (93), sino también de las taquicardias ventriculares (15% vs 3%) (11,75,94–96). Aunque este aumento de la prevalencia podría resultar alarmante, en ninguno de los estudios previamente citados se ha asociado a una disminución de la supervivencia o a un aumento de los eventos. Además, en la gran mayoría de los casos (66%) los atletas tenían un corazón estructuralmente normal, y tras un periodo de desacondicionamiento se conseguía una resolución parcial o total de la carga arrítmica (97).

La relevancia clínica va a variar en función de la frecuencia de aparición, la presencia de síntomas, la respuesta al ejercicio y, sobre todo, de la presencia de cardiopatía estructural subyacente. En la mayor parte de los casos van a tener un origen en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) o a nivel de los fascículos del VI considerándose formas benignas, aunque en algunos otros puede ser la primera manifestación de una patología estructural o eléctrica no diagnosticada que pueda incrementar el riesgo de arritmias ventriculares malignas o MS.

Se recomienda realizar un estudio exhaustivo con técnicas de imagen y/o estudio electrofisiológico en aquellos deportistas que presenten algunas de las siguientes características: extrasistolia multifocal o formas complejas, >2000 EV/24hs, morfología de bloqueo completo de rama izquierda o derecha con un eje indeterminado o superior y QRS >140ms, extrasistolia inducida con el ejercicio o presencia de alteraciones basales en el ECG sugestivos de patología subyacente. Además, habrá que tener en cuenta los antecedentes familiares de MS y la presencia de síntomas. Todas estas características se han asociado con un incremento en la incidencia de cardiopatía (95,96).

También se ha descrito un incremento de la prevalencia de disfunción sinusal, bloqueos auriculoventriculares y de la necesidad de implante de marcapasos en deportistas de

“endurance”, que parece tener un efecto dependiente de la dosis de deporte realizado (94,98).

Estos efectos persisten a pesar del desentrenamiento, y se desencadenan por un remodelado adverso que provoca un incremento de la fibrosis del sistema de conducción (75).

- Fibrosis miocárdica.

Se ha demostrado claramente que en diferentes patologías cardiacas la fibrosis miocárdica es un potente predictor de arritmias ventriculares y de MS. Además, en algunos estudios de pequeño tamaño de atletas con arritmias ventriculares y/o MS se ha objetivado un aumento de la prevalencia de fibrosis miocárdica con respecto a los atletas sin arritmias (75,99,100).

En 2016 Benito et al (101) demostraron, en un modelo animal de rata, que la realización de ejercicio prolongado (correr durante 16 semanas, equivalente a 10 años en humanos) provoca el desarrollo de hipertrofia excéntrica, disfunción diastólica y dilatación auricular. También se demostró un aumento en la expresión de marcadores de fibrosis tanto a nivel auricular como del ventrículo derecho con respecto a las ratas sedentarias. Dichos cambios eran reversibles tras 8 semanas y en un 42% de las ratas que realizaron el entrenamiento se consiguió inducir una taquicardia ventricular (vs 6% en sedentarias).

Por otro lado, en atletas master de deportes de “endurance” tipo triatlón y maratón se ha descrito una prevalencia de fibrosis miocárdica entre el 11-17%. La distribución de la fibrosis es variable, apareciendo tanto con una distribución típica isquémica como no específica.

El patrón predominante tiene una distribución inespecífica (no isquémica), suponiendo entre un 40-58%. La localización más frecuente es en los puntos de inserción del VD (uniones interventriculares), aunque también se ha descrito un patrón de realce subepicárdico, a nivel de septo interventricular mesocárdico o una fibrosis difusa. El patrón isquémico supone entre el 27-42%, aunque la presencia de lesiones coronarias solamente se ha podido confirmar en la mitad de los atletas que presentaban un realce tardío positivo. Otros mecanismos posiblemente implicados en la isquemia son: un aumento de la demanda prolongado, espasmos coronarios, microembolismos o ruptura de placas ateroscleróticas (75,78,79,82,102,103).

Introducción

La presencia de fibrosis está asociada a una vida deportiva más prolongada (mayor número de años de entrenamiento) y a un mayor número de eventos deportivos completados (103).

Hasta la fecha pocos estudios han evaluado el significado pronóstico de la presencia de realce miocárdico en deportistas. En la serie publicada por Breuckmann et al. (103), el 12% presentaban un realce positivo (12/102; vs 4% en sedentarios). Durante un seguimiento de 21 meses, un 25% presentó un evento coronario en el grupo de deportistas con realce positivo (vs 1% deportistas con realce negativo). Todos los estudios tienen la principal limitación de incluir poblaciones de escaso tamaño y con seguimiento corto por lo que es difícil poder extraer conclusiones firmes.

- Remodelado del ventrículo derecho. Miocardiopatía arritmogénica inducida por el ejercicio.

Durante la realización de ejercicio físico es necesario un incremento del gasto cardiaco para poder abastecer de oxígeno el aumento de las demandas a nivel muscular. Dicho incremento del gasto cardiaco, o reserva cardiaca, depende principalmente del aumento de la frecuencia cardiaca, de la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la función biventricular.

Respecto a este último punto, la adaptación fisiológica al ejercicio tanto aguda como crónica es diferente en ambos ventrículos. La carga de trabajo es mayor a nivel del VD, y éste va a suponer el principal factor limitante de la reserva cardiaca.

En reposo el ventrículo derecho trabaja bajo unas condiciones de baja resistencia y alta distensibilidad (“compliance”) en la circulación pulmonar, por lo que el estrés parietal es significativamente menor que el del VI. Por el contrario, durante el ejercicio el estrés parietal se incrementa exponencialmente (hasta 30 veces) debido a un mayor aumento de la presión de la arteria pulmonar con respecto a la vasculatura sistémica, a un ligero incremento de los volúmenes ventriculares derechos y a una menor compensación a través del engrosamiento miocárdico debido a que el grosor y la masa del ventrículo derecho son menores (71,104).

En los atletas entrenados se objetiva un incremento de hasta 5-7 veces el gasto cardiaco, lo que supone un incremento marcado del trabajo cardiaco en el ventrículo derecho. El

principal factor implicado es el incremento de las presiones pulmonares, que va a estar condicionado por diferentes mecanismos que interaccionan de forma compleja.

El principal es el incremento de la presión en aurícula izquierda que puede alcanzar niveles de hasta 35mmHg de presión capilar pulmonar (PCP), y que está relacionado con la capacidad de ejercicio. También se han descrito una menor compliance de la vasculatura pulmonar (reducción de las resistencias pulmonares en torno a 30-50% vs >75% en la circulación sistémica); y un fenómeno de interdependencia ventricular mediado por dos mecanismos. El primero es secundario al desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda al incrementarse la presión diastólica en el ventrículo derecho, y el segundo por la constricción pericárdica al incrementarse los volúmenes y las dimensiones cardíacas que va a dificultar la relajación del VI, lo que a su vez empeora la función diastólica e incrementa la presión en aurícula izquierda.

Por tanto, esta sobrecarga en el VD conlleva un incremento de la carga de trabajo y de los requerimientos metabólicos que pueden ser compensados si la duración del ejercicio es corta. Sin embargo, cuando se realiza un ejercicio intenso durante horas, todos estos mecanismos fisiológicos van a influir sobre el funcionamiento de un VD no habituado a esa carga de trabajo produciendo, finalmente, disfunción del mismo (Figura 18).

Este efecto fue demostrado por La Gerche et al. (80) en un estudio en el que evaluaron a 40 atletas "endurance" basalmente, inmediatamente tras la finalización de la carrera (maratón, triatlón, ciclismo o ultra-triatlón) y 1 semana tras la misma mediante la medición de niveles de péptidos natriuréticos (BNP) y troponinas, y evaluación de los volúmenes ventriculares y función sistólica por técnicas de imagen (ecocardiografía y RM). En este estudio se demostró un incremento agudo de los volúmenes ventriculares derechos y disfunción ventricular derecha tras la finalización de la carrera, volviendo a valores basales tras 1 semana en la mayoría de los deportistas. Además, se objetivó una elevación de BNP y troponinas que se correlacionaba con el grado de la disfunción ventricular derecha. Por el contrario, no se objetivaron cambios en la función cardíaca izquierda. La aparición de disfunción derecha era mayor cuanto más prolongada era la prueba y en aquellos deportistas más entrenados (con mayores valores de VO₂ máx.). Además, hasta en un 13% se demostró la presencia de realce tardío a nivel de las uniones interventriculares en la RM. Los atletas con realce positivo eran aquellos con mayores dosis acumuladas de ejercicio y con menor función sistólica ventricular derecha basalmente.

Introducción

La sobrecarga de trabajo a nivel del VD va a conllevar, además, la aparición de un remodelado crónico tanto estructural como eléctrico. Según algunos trabajos, se ha reportado una disminución de los valores de la fracción de eyección del VD, de los parámetros de deformación miocárdica y un incremento en la prevalencia del bloqueo completo de rama derecha (BCRDHH) e inversión de las ondas T en precordiales comparado con la población sedentaria (71).

Previamente al trabajo expuesto, Heidbuchel et al. (105) presentaron los resultados de una serie de 46 deportistas “endurance”, mayoritariamente ciclistas (80%) del ámbito competitivo (80%), que tras presentar clínica de palpitaciones y/o pre/síncope fueron evaluados. Todos ellos presentaban arritmias ventriculares, un 80% de origen en el VD, y durante un seguimiento de 4.7 años 18 atletas presentaron un evento arrítmico mayor, incluyendo 9 muertes súbitas. Hasta un 59% y un 30% de los atletas cumplían los criterios definitivos o de diagnóstico probable de MA respectivamente.

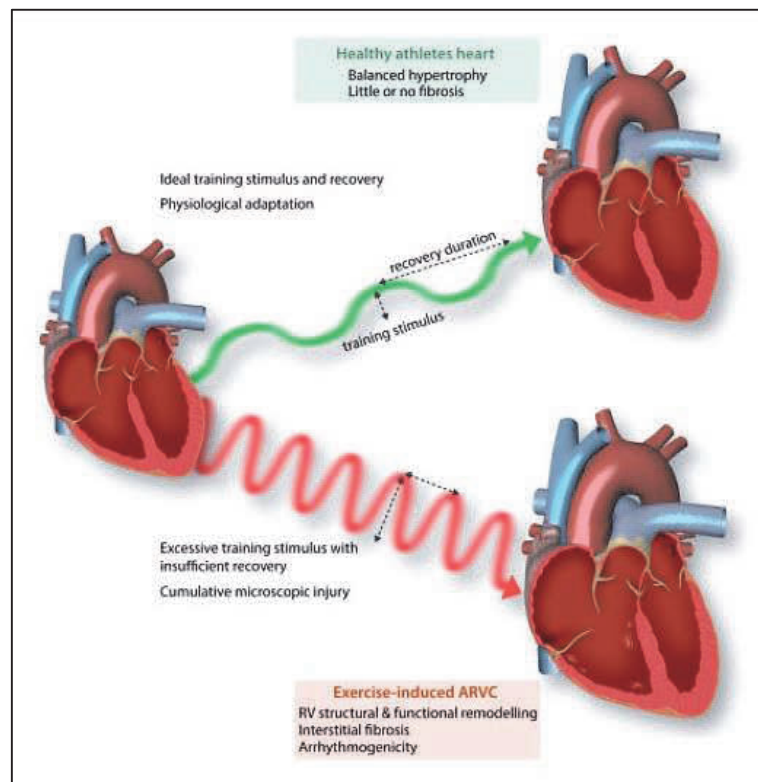
Trabajos posteriores de este mismo grupo de investigación (106,107), demostraron la presencia de alteraciones estructurales a nivel del VD, mediante angiografía, ecocardiografía y RM, en aquellos deportistas “endurance” con arritmias ventriculares en comparación con atletas “endurance” asintomáticos y sedentarios. En concreto, los atletas con arritmias ventriculares presentaban una disfunción sistólica ligera del VD basalmente con angiografía (106), sin diferencias cuando se evaluaba con las otras técnicas (107). Sin embargo, tanto por ecocardiografía de estrés como con RM de estrés los atletas con arritmias ventriculares presentaban una menor reserva contráctil del VD que se correlacionaba con la elevación de BNP y troponinas (107). Además, la prevalencia de mutaciones desmosómicas era menor a la encontrada en la MA familiar (12.8% vs 27-52%) (108). Datos similares en cuanto a una baja prevalencia de mutaciones entre los deportistas “endurance” se objetivó en otro estudio, sugiriendo un efecto desproporcionado del deporte en el desarrollo del fenotipo (109).

La aparición de un remodelado crónico a nivel del VD secundario a sobrecargas de volumen o por la realización de ejercicio intenso también ha sido validada en estudios experimentales con modelos animales de cerdo (fistula aorto-cava) o de rata (entrenamiento durante 16 semanas) (101,110).

Por tanto, en base a los resultados de estos estudios se ha planteado la hipótesis de que los eventos repetitivos de ejercicio de alta intensidad y duración prolongada puedan ser el origen de una forma adquirida de MA.

Sin embargo, existen diferentes consideraciones a tener en cuenta en la interpretación de los resultados. Se tratan en su mayoría de estudios con población escasa y muy seleccionada. A pesar de haberse demostrado un deterioro agudo de la función del VD, éste es reversible y no se ha demostrado una influencia pronóstica a largo plazo de la presencia de realce tardío.

Figura 18. Hipótesis de inducción de la miocardiopatía arritmogénica por ejercicio.



Reproducido de La Guerche et al (71).

Aunque se han descrito diferentes marcadores de posible remodelado adverso en deportistas de alto rendimiento que han abierto el debate sobre el beneficio cardiovascular a dicho nivel de entrenamiento, por otro lado, existe una amplia evidencia de que los deportistas de competición, principalmente involucrados en deportes de tipo “endurance”, tienen una supervivencia mayor comparado con la población sedentaria o deportistas de resistencia de entre 2.8-5.7 años, y menores tasas de eventos cardiovasculares y no cardiovasculares (reducciones >50%) (111–115).

4.2 Asociación de muerte súbita y deporte.

Ocasionalmente, un deportista muere de forma súbita durante o tras una competición. A pesar de que la prevalencia de MS en esta población es baja, se trata de eventos con un gran impacto social ya que ocurren en personas de corta edad y aparentemente sanas.

La actividad deportiva de competición en adolescentes y adultos jóvenes se ha asociado a un incremento en el riesgo de MS. La incidencia real de la MS en deportistas es desconocida, y las estimaciones realizadas varían en las distintas series publicadas, principalmente debido al método de recogida de los datos y a las distintas características de la población que incluyen (116–118).

Los primeros estudios publicados en este sentido datan de 1996, fueron realizados en Estados Unidos con una metodología retrospectiva, y están principalmente basados en la recogida de datos a través de los reportes de casos en los medios de comunicación y en bases de datos del *National Center for Catastrophic Sports Injury Research* y el *US Registry for Sudden Death in Athletes*. En ambas publicaciones se incluyen datos desde los años 80 con un seguimiento de 10 años. En el primero solo se incluyen casos de MS, y en el segundo tanto casos de MS como de MS reanimada (MSR). Además, el cálculo de la población total de deportistas incluidos, lo que influye en el cálculo de la incidencia, no era preciso, y los rangos de edad eran amplios y diferentes (13-24 y 12-40 años, edad media de 17 años en ambos)(119,120). La incidencia de MS en el primer estudio fue del 0.4:100.000, y en el segundo del 0.6:100.000 deportistas-año.

Unos años más tarde, concretamente en 2003, Corrado et al. (121) publicaron el primer estudio prospectivo que evaluaba la incidencia y las causas de MS en atletas de entre 12-35 años durante el periodo 1979-1999 de la región italiana de Véneto, y lo comparaba con la población sedentaria. La incidencia global de MS fue de 1:100.000 personas-año, sin embargo, en la población de atletas la incidencia se multiplicaba por dos (2.3:100.000 atletas-año vs 0.9:100.000 sedentarios-año; Riesgo relativo (RR) de 2.5). Este incremento de la incidencia de MS era principalmente causado por un incremento del riesgo de MS de origen cardiovascular (2.1:100.000 atletas-año; RR 2.8 de causa cardiovascular y RR 1.7 de causa no cardiovascular) (Figura 19) y, sobre todo, entre los deportistas varones, con una ratio 10:1 con respecto a las mujeres.

Se considera que los datos incluidos en el estudio representan de forma fiable los casos de MS dado que en Italia existe una legislación que obliga a la identificación y la declaración en un

registro nacional de todas las muertes súbitas ocurridas y a una valoración forense por especialistas en patología cardiovascular.

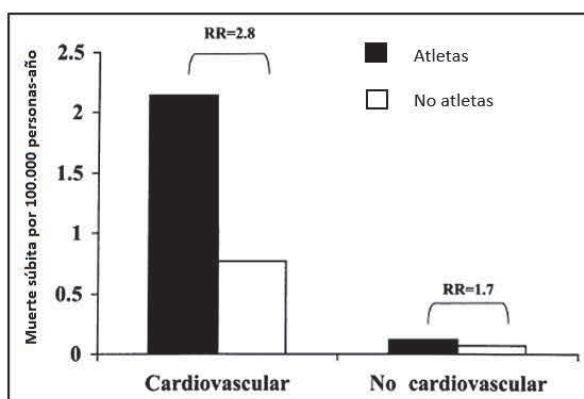
Otros dos estudios con poblaciones danesa (122) e israelí (123) han evaluado la incidencia de MS en deportistas. Ambos son retrospectivos, con estimaciones aproximadas del número de deportistas en la población general; el primero con datos recolectados de los certificados de defunción y, en algunos casos, de autopsias, y el segundo de los reportes en dos medios de comunicación. Las incidencias en estos estudios fueron de 1.21:100.000 atletas-año y 2.6:100.000 atletas-año (Tabla 1).

Los datos obtenidos de los citados estudios recogen a poblaciones con un rango de edad amplio (8-44 años). Para intentar definir mejor el riesgo de MS entre poblaciones de diferente edad, principalmente en Estados Unidos, se han realizado varios estudios evaluando la incidencia de MS en población de edad escolar (14-18 años) y universitaria (17-24 años). En ambos casos las incidencias son muy dispares debido a las grandes diferencias metodológicas de los estudios (124,125).

Respecto a la incidencia de MS en los escolares se ha descrito entre 1:50.000 a 1:80.000 (126–132), y en los universitarios aproximadamente en torno a 1:50.000 atletas-año (118,133–135). En ambos casos se ha demostrado una mayor prevalencia entre los varones, la población afroamericana y entre aquellos que practican baloncesto en las categorías superiores (National Collegiate Athletic Association (NCAA) División I) (124,125). Recientemente Malhotra et al. (136) describieron incidencias en futbolistas ingleses federados significativamente mayores (6.8:100.000) a pesar de la realización de un screening previo (Tablas 2 y 3).

Varios estudios han comparado el riesgo de MS o MSR en los deportistas con respecto a la población general. En el estudio prospectivo italiano (121) el riesgo de MS en deportistas era 2.8 veces superior al que presentaba la población general. Otras dos cohortes prospectivas también presentan datos en la misma línea, es decir, que el deporte incrementa el riesgo de MS. Tanto el estudio francés (137) como el americano (130) demostraban un incremento del riesgo de 4.5 y 3.6 veces superior.

Figura 19. Riesgo relativo de MS cardiovascular y no cardiovascular asociado al deporte.



Reproducido de Corrado et al (121).

Sin embargo, otros de tipo retrospectivo han reportado incidencias hasta 3 veces menores en población deportista con respecto a la población general (122,138,139).

Los datos presentados previamente deben ser interpretados con cautela, conociendo las principales limitaciones de los estudios. En primer lugar, existen evidentes diferencias en cuanto a la población englobada. La edad, por ejemplo, es un factor clave. En aquellos estudios que incluyen una población de mayor edad las incidencias serán más elevadas principalmente por una mayor carga de CI. Sin embargo, en menores de 35 años las principales causas de la MS son patologías estructurales o canalopatías genéticas generalmente consideradas enfermedades raras con menor prevalencia en la población general.

Otro factor condicionante es la metodología llevada a cabo en la identificación de los casos. La mayoría se basan en una revisión de los casos de manera retrospectiva, con recogida de los datos de forma pasiva (no obligatoria) en medios de comunicación, registros de seguros de defunción/salud o de asociaciones deportivas. Se ha demostrado que la obtención de información a través de medios de comunicación o aseguradoras claramente infraestima el número de casos de MS, sobre todo durante la era pre-internet. En los estudios publicados por Harmon et al. (118,134) se demostraba que únicamente el 56% y el 20% de los casos incluidos en la base del NCAA estaban recogidos en los medios de comunicación o por las aseguradoras respectivamente, ocasionando una pérdida de casos principalmente en los niveles más básicos de la competición. También Holst et al. (122) demostró que solo el 20% de las MS identificadas a través de los certificados de defunción habían tenido repercusión en los medios de comunicación. Además, es habitual que las aseguradoras o los medios de comunicación solo notifiquen aquellos eventos ocurridos durante la realización del deporte en actividades

escolares o regladas y los casos de MS, y no aquellas que ocurren en reposo, durante la actividad recreacional o no oficial ni tampoco los casos de MSR.

Cabe destacar que los objetivos de los estudios son diferentes. Algunos únicamente se centran en la identificación de los casos de MS, y otros incluyen tanto la MS como la MSR. Por último, otro factor influyente en el cálculo de la incidencia es el número total de la población de deportistas. Gran parte de los estudios no tiene una población total real definida, sino que se basan en estimaciones obtenidas de diversas fuentes (124,125).

En torno a un 10-20% de las MS son debidas a patologías no cardiovasculares. Se han descrito casos secundarios a traumatismos torácicos no penetrantes (commotio cordis), cerebrales, espinales o a nivel de vías respiratorias, golpes de calor, crisis asmáticas o por consumo de drogas (cocaína, esteroides, suplementos nutricionales...). Sin embargo, la gran mayoría de las causas de MS tiene un origen cardiovascular ya sea adquirido o genético (Tabla 4).

En general, existe un consenso en que el riesgo de MS aumenta en el caso de los hombres y cuanto mayor es la edad. La incidencia de MS de causa cardíaca en población general está en torno a 1:1000 personas-años en mayores de 35 años, debido principalmente a la CI. En jóvenes (<35 años) la incidencia de MS por todas las causas es de 1.5-6.5:100.000 personas-año, y en el caso de las MS cardíacas en torno a 0.3-3.6:100.000 personas-año (140).

El deporte no aumenta la mortalidad per se, sino que en individuos afectados por un amplio espectro de ECV que son clínicamente silentes, la actividad física puede actuar como desencadenante de arritmias ventriculares potencialmente mortales (116,141,142). Se estima que entre 1 a 3 de cada 1000 deportistas podrían estar afectados por alguna de estas patologías cardíacas (116,117,143).

En los distintos registros que valoran la etiología de la MS en deportistas jóvenes (<35 años) las principales causas de muerte no traumática son la enfermedad coronaria (tanto las anomalías congénitas del origen de las arterias coronarias como la enfermedad aterosclerótica) y las miocardiopatías/canalopatías (suponiendo en conjunto más 75% de los casos) (116,142) (Figura 20).

En el estudio de Corrado et al. (121) la principal causa de MS entre los deportistas de su cohorte era la MA del ventrículo derecho (22%). Además, entre las primeras causas también destacaba la CI precoz y el origen anómalo de las arterias coronarias, siendo esta última la que mayor riesgo

Tabla 1. Estudios de incidencia de MS-MSR en atletas.

Estudio	Año publicación	País	Diseño	Muertes totales (n)	Identificación de casos	MS o MS+MSR	Años del estudio (nº años)	Población	Incidencia	Rango edad (años)	Edad media (años)	MS CV atletas (n)	Varón (%)
Van Camp (119)	1996	USA	Retrospectivo	160	National Center for Catastrophic Injury Research and media database	MS	1983-1993 (10)	Escolar y universitaria	0.4:100.000	17-24	17	100	91
Maron (120)	1996	USA	Retrospectivo	158	US Registry for Sudden Death in Athletes	MS	1985-1995 (10)	Atletas	-	12-40	17	134	90
Maron (141)	2003	USA	Retrospectivo	584	US Registry for Sudden Death in Athletes	MS	1985-2000 (25)	Atletas	-	9-40	17	286	90
Corrado (121)	2003	Italia	Prospectivo	300	Registro obligatorio de defunciones por MS	MS	1979-1999 (20)	Atletas y jóvenes no deportistas	2.1:100.000 atletas 0.69:100.000 sedentarios	12-35	23	55	73
Maron (144)	2009	USA	Retrospectivo	1866	US Registry for Sudden Death in Athletes	MS + MSR	1980-2006 (27)	Atletas	1.2:100.000	8-39	18	690	89
Holst (122)	2010	Dinamarca	Retrospectivo	428	Certificados de defunción y autopsias	MS	2000-2006 (7)	Atletas y jóvenes no deportistas	1.2:100.000 atletas 3.7:100.000 sedentarios	12-35	26	15	100
Steinvil (123)	2011	Israel	Retrospectivo	36	Revisión en 2 medios de comunicación	MS	1er periodo: 1985- 1997 2º periodo: 1998- 2009 (24)	Atletas	1er periodo: 2.5:100.000 2º periodo: 2.6:100.000	12-44	24	24	100

Modificado de Harmon et al (124). CV: cardiovascular. MS: Muerte súbita. MSR: Muerte súbita reanimada.

Tabla 2. Estudios de incidencia de MS-MSR en atletas universitarios (17-24 años).

Estudio	Año publicación	País	Diseño	Muertes totales (n)	Identificación de casos	MS o MS+MSR	Años del estudio (número años)	Incidencia	Rango edad	Edad media	MS CV atletas (n)	Varón (%)
Drezner (133)	2005	USA	Retrospectivo	35	Registro Div I NCAA	MS		1.5:100.000	-	-	5	-
Harmon (134)	2011	USA	Retrospectivo	273	Base de datos de Parent Heart Watch, lista de resoluciones de NCAA, seguros de defunción	MS	2004-2008 (5)	2.3:100.000	18-26	20	45	75
Maron (135)	2014	USA	Retrospectivo	182	Registro US para las MS NCAA	MS	2002-2011 (10)	1.2:100.000	17-26	20	64	84
Harmon (118)	2015	USA	Retrospectivo	514	Medios de comunicación, base de datos de NCAA y de seguros de defunción	MS	2003-2013 (11)	1.8:100.000	17-26	-	79	81

Modificado de Harmon et al (124). MS: Muerte súbita. MSR: Muerte súbita reanimada.

Tabla 3. Estudios de incidencia de MS-MSR en atletas de edad escolar (14-18 años).

Estudio	Año publicación	País	Diseño	Muertes totales (n)	Identificación de casos	MS o MS+MSR	Años del estudio (número años)	Incidencia	Rango edad	Edad media	MS CV atletas (n)	Varón (%)
Maron (126)	1998	USA	Retrospectivo	-	Seguros defunción	MS	1985-1997 (12)	0.4:100.000	16-17	16.5	3	100
Drezner (127)	2009	USA	Registro de cohorte transversal	36	Registro de 1710 institutos	MS + MSR	2006-2007 (1)	4.3:100.000 MS + MSR 2.1:100.000 MS	14-17	16	14	85
Maron (128)	2013	USA	Retrospectivo	-	Registro US de MS en atletas	MS	1986-2011 (26)	0.66:100.000	12-18	16	13	100
Roberts (129)	2013	USA	Retrospectivo	-	Seguros defunción	MS	1993-2012 (19)	1ª década 0.24:100.000 2ª década 0.1:100.000	12-19	-	4	100
Toresdahl (130)	2014	USA	Prospectivo	26	Registro en 2149 escuelas	MS + MSR	2009-2011 (2)	1.1:100.000 MS + MSR	14-18	-	18	89
Drezner (131)	2014	USA	Retrospectivo	-	Medios de comunicación	MS + MSR	2003-2013 (10)	0.65:100.000 MS 1.4:100.000 MSR	14-19	-	6 MS y 7 MSR	100
Harmon (132)	2016	USA	Retrospectivo	-	Medios de comunicación	MS + MSR	2007-2013 (5)	1.5:100.000	14-18	-	69 MS y 35 MSR	88
Malhotra (136)	2018	UK	Prospectivo	23	Registro de la asociación de fútbol inglesa y de los profesionales de salud, medios de comunicación, certificados de defunción y autopsias	MS	1996-2006 (10)	6.8:100.000	15-17	16	8	100

Modificado de Harmon et al (124). MS: Muerte súbita. MSR: Muerte súbita reanimada.

Tabla 4. Principales causas de MS cardiovascular y no cardiovascular.

Cardiovasculares		No cardiovasculares
Congénitas/ Hereditarias	Adquiridas	
Miocardiopatía hipertrófica	Cardiopatía isquémica:	Uso de drogas/estimulantes
Miocardiopatía arritmogénica	- Aterosclerosis coronaria	Traumatismos torácicos, vía aérea o craneales
Miocardiopatía dilatada	- Puente intramiocárdico	Crisis asmáticas
Miocardiopatía no compactada	- Disección coronaria	Golpe de calor
Anomalías en origen de art. coronarias	- Espasmo coronario	Crisis drepanocíticas (anemia falciforme)
Aortopatías hereditarias (Aorta bicúspide, Marfan y Loey-Dietz)	Síndrome aórtico agudo (disección/ aneurismas aórticos)	
PVM	Miocarditis	
Sd. WPW	Comotio cordis	
SQTL/ SQTC		
S. Brugada		
TVCP		

PVM: Prolapso valvular mitral. SQTL: Sd. QT Largo. SQTC: Sd. QT corto. TVPC: Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. WPW: Wolf- Parkinson-White.

de MS implicaba (RR 5.4 vs 2.6 vs 79, respectivamente). Sin embargo, en publicaciones previas, principalmente llevadas a cabo por el grupo americano de Maron, se había objetivado una mayor incidencia de MS en aquellos pacientes afectados de MH (suponiendo más de un tercio del total de muertes súbitas, 36%), anomalías en el origen de las arterias coronarias (17%) o miocarditis (6-13%) (144,145).

Los estudios más recientes han puesto de manifiesto un incremento de los casos catalogados como “MS de origen desconocido, causa arrítmica o con corazón morfológicamente normal”. Se define como MS de origen desconocido aquella en la que no se identifica la causa de la MS, ya sea cardíaca o no, tras un examen morfológico macro y microscópico, y un análisis toxicológico en el estudio post mortem (146). En estas series ha llegado a alcanzar entre el 23-42% de los casos, y representar la primera causa de MS, principalmente en las edades más jóvenes (56% de los casos en menores de 18 años) (118,147–149). Existen diferentes patologías que no provocan alteraciones estructurales, lo que dificulta el diagnóstico post mortem, aunque pueden ser el

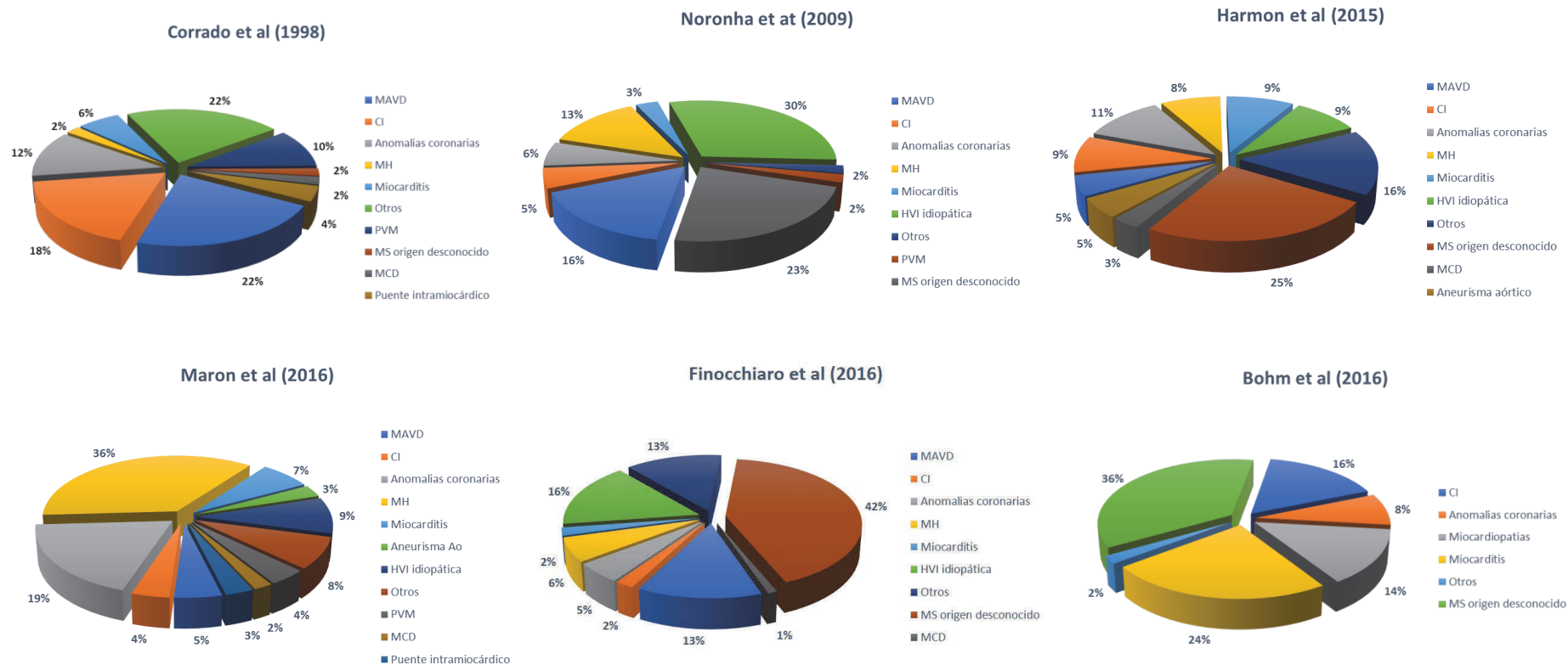
Introducción

origen de arritmias ventriculares por diversos mecanismos. Entre estas se encuentran el síndrome de QT largo (LQTS), el síndrome de QT corto, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) y el síndrome de Brugada (150–152). En este contexto se recomienda la extracción de una muestra sanguínea del fallecido para la realización de un estudio genético que permita identificar mutaciones patogénicas de estas patologías hereditarias. Con esta estrategia, denominada autopsia molecular, se ha podido identificar la causa en un 32% de los fallecimientos (153–155).

Estas discrepancias respecto a la etiología de la MS se explican por varios motivos: distinto tipo de estudio (cohorte prospectiva vs transversal), diferencias poblacionales (área poblacional bien definida con escasas diferencias raciales vs población heterogénea), presencia de protocolos de screening previos para una determinada enfermedad (screening previo a la participación deportiva de MH en Italia) (156), diferencias en los protocolos de las autopsias y en la prevalencia de determinadas enfermedades (como por ejemplo, mayor prevalencia de MA en Europa) (117,121).

Los principales tipos de deporte asociados a la MS han sido el fútbol, baloncesto y running; sin embargo, estos también son los deportes más practicados por lo que podrían representar un factor de confusión (118,142,147).

Figura 20. Principales estudios que evalúan la etiología de la MS del atleta.



Ao: aorta. CI: Cardiopatía isquémica. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. MAVD: Miocardiopatía arritmogénica del VD. MCD: Miocardiopatía dilatada. MH: Miocardiopatía hipertrófica. MS: Muerte súbita. PVM: Prolapso valvular mitral.

5. Deporte y programas de screening cardiovascular.

5.1. ¿Qué es un programa de screening cardiovascular?

Los atletas son considerados uno de los grupos más sanos de la sociedad, por lo que la aparición de una MS durante un entrenamiento o una competición siempre supone un evento inesperado y trágico. A pesar de ser un evento relativamente raro, aparece en una población muy joven, lo que implica un impacto importante en cuanto al número de años de vida potencialmente perdidos (estimándose entre 20-40 años).

Como se ha comentado anteriormente, la MS del atleta está ocasionada por un diverso espectro de patologías cardiovasculares cuya evolución no está claramente definida. A pesar de ello, es evidente la asociación de la actividad física y la MS en aquellos deportistas afectados de estas patologías. Se ha demostrado un aumento del riesgo de MS de al menos 3 veces en los deportistas, y ésta aparece en hasta el 90% de los casos durante o inmediatamente después de la realización del deporte (120,121,157,158). Además, estas enfermedades tienen un largo periodo de latencia hasta la aparición de síntomas y la MS puede representar la primera manifestación de la enfermedad.

Todo ello ha ocasionado que desde diversos ámbitos científicos y de la sociedad se haya promulgado la necesidad de implantar programas de screening preparticipación. El objetivo de esta estrategia de screening cardiovascular es la detección precoz de la patología subyacente susceptible de ocasionar la MS, de tal manera que se puedan realizar las medidas oportunas para minimizar el riesgo de MS en la población deportista. Debido a las características propias de estas enfermedades y al tratarse de un grupo muy heterogéneo, el diagnóstico precoz supone un verdadero reto, siendo el screening preparticipación la única estrategia descrita hasta la fecha capaz de identificar a los atletas susceptibles, permitiendo así su descalificación para la realización de la actividad física de competición y el inicio del tratamiento oportuno que cada patología requiera (116,117) (Figura 21).

Diversas entidades científicas han propuesto programas con metodologías diferentes y resultados contradictorios en cuanto a la eficacia en la detección de las patologías, a la relación coste-efectividad y al manejo de los falsos positivos, por lo que actualmente existe gran controversia respecto a la forma de llevarse a cabo. No obstante, tanto la American Heart

Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC) como la European Society of Cardiology (ESC) recomiendan la realización del screening preparticipación (159,160).

Las herramientas diagnósticas estudiadas hasta ahora han sido la historia clínica personal y familiar, la exploración física y la realización de un ECG en reposo de 12 derivaciones.

Además, algunos estudios han evaluado la realización de diferentes protocolos de ecocardiografía (protocolos limitados por tiempo o específicos por patologías, 2D, Doppler...), registros ECG de 24 horas (Holter) o ergometrías como parte del estudio de screening masivo, demostrando escaso valor diagnóstico adicional, por lo que no queda clara su utilidad como estrategia de screening poblacional. Éstas pruebas, junto a la RM o el TAC coronario, quedan reservadas a aquellos atletas en los que se demuestre alguna anomalía en las pruebas de primer nivel (159).

5.2. Recomendaciones de la AHA. Historia clínica y exploración física.

En Estados Unidos desde hace más de 50 años se han realizado diferentes estrategias de screening basadas principalmente en la historia clínica y la exploración física. Dicha evaluación se recomienda en los atletas de competición de edad escolar, universitarios y profesionales, sin existir una regulación legislativa que estandarice el proceso. Por tanto, no existe un programa de screening nacional ni es obligatoria su realización para acceder a la competición. Además, tampoco está contemplado la periodicidad de las revisiones ni el personal responsable del mismo, pudiendo llevarse a cabo por un amplio espectro de profesionales de forma voluntaria (entrenadores, médicos de cualquier especialidad, enfermería, quiroprácticos, etc).

A lo largo de las últimas décadas, la AHA ha publicado sucesivas recomendaciones (1996, 2007 y 2014) donde aboga por un screening basado en la realización de la historia clínica y la exploración física en deportistas de competición. Para ello, aconseja la utilización de un cuestionario basado en 12 puntos, aunque posteriormente fue ampliado a 14, que recoge diferentes aspectos de la historia médica personal, familiar o de la exploración física que podrían orientar hacia la presencia de una patología cardiovascular (Tabla 5) (160–162).

Introducción

Tabla 5. Cuestionario de 14 puntos recomendado por la AHA para la realización del screening preparticipación deportiva en atletas de competición.

Historia médica	
Personal:	Familiar:
1.- Dolor torácico/malestar/presión relacionada con el esfuerzo	8.- MS precoz (<50 años) atribuible a causa cardíaca en ≥ 1 familiar
2.- Sincope o presincope (no vasovagal).	9.- Discapacidad por enfermedad cardíaca en un familiar cercano <50 años
3.- Disnea excesiva o inexplicada/ fatiga o palpitaciones asociadas al ejercicio.	10.- MH, MCD, SQTl u otras canalopatías, síndrome de Marfan, arritmias cardíacas o una patología genética cardíaca en los familiares
4.- Existencia de un soplo cardíaco previo	
5.- Hipertensión arterial previa	
6.- Restricción para la participación deportiva previa	
7.- Evaluación cardíaca previa (promovida por un médico)	
Exploración física	
11.- Soplo cardíaco	
12.- Pulsos femorales para excluir coartación aórtica	
13.- Signos físicos de síndrome de Marfan	
14.- Presión arterial a nivel braquial (en posición sentada)	

Adaptado de Maron et al (160).

MCD: Miocardiopatía dilatada. MH: Miocardiopatía hipertrófica. MS: Muerte súbita. SQTl: síndrome de QT largo.

Otros organismos han desarrollado posteriormente cuestionarios similares con el objetivo de estandarizar el proceso como, por ejemplo, el promulgado por el Comité Olímpico Internacional (Recomendaciones de Lausana) o el American College of Sport Medicine (Preparticipación Physical Evaluation Monograph) (142,163). Pese a ello, la utilización de estos cuestionarios es escasa o se utilizan versiones o adaptaciones incompletas (164).

La evidencia científica que apoya la utilización de la historia clínica y la exploración física en los screening preparticipación es limitada. Tanto la anamnesis como la exploración son herramientas diagnósticas insensibles debido a que la MS puede aparecer como la primera manifestación de la enfermedad en el 80% de los casos, y a que en el restante 20% los síntomas son en la mayoría de las ocasiones inespecíficos.

En el estudio de Maron et al. (120), de los 115 atletas fallecidos por MS que se habían sometido a un reconocimiento preparticipación basado en las recomendaciones AHA, únicamente se sospechó la presencia de una patología cardiovascular en 4 (3%) y solamente se identificó correctamente a uno como afectado de una patología susceptible de ocasionar la MS (0.9%). Resultados similares publicados posteriormente han confirmado su escasa sensibilidad y valor

predictivo positivo (165). En un reciente metaanálisis que incluía a 47.137 atletas de 15 estudios se analizó la rentabilidad diagnóstica de la historia clínica y de la exploración física. La sensibilidad fue respectivamente del 20% y del 9%, con una tasa de falsos positivos del 8% y del 10% (166).

5.3. Recomendaciones de la ESC. Utilidad del ECG.

En contraposición a la postura tomada por la AHA, la ESC recomienda la inclusión del ECG como parte del screening junto a la historia clínica y a la exploración física (159,167).

No existen evidencias derivadas de estudios clínicos aleatorizados que apoyen el uso del ECG como técnica de screening en los reconocimientos preparticipación debido a las obvias implicaciones éticas y a las limitaciones técnicas asociadas. Sin embargo, la principal base sobre la que sustenta dicha recomendación deriva de un estudio observacional prospectivo publicado por Corrado et al. en 2006 (158).

En este estudio se evaluó el impacto pronóstico en cuanto a prevención de MS en la región de Véneto dentro del programa nacional de reconocimiento preparticipación que se realiza en Italia de forma obligatoria desde 1982 a deportistas de competición de entre 12-35 años. Dicho reconocimiento es llevado a cabo por especialistas en medicina deportiva de forma anual, y los casos de MS son recogidos a través de un registro nacional y evaluados por forenses especialistas en la patología cardiovascular.

Durante el periodo global del estudio (26 años) la incidencia de MS en deportistas fue del 1.9:100.000 atletas-año (vs 0.79:100.000 en no deportistas-año). De forma simultánea al inicio del screening preparticipación se demostraba una disminución del 89% de la incidencia de MS en deportistas (incidencia de MS previa al screening del 3.6 vs 0.4:100.000 atletas-año al final del periodo de evaluación), permaneciendo sin cambios la incidencia de MS en la población sedentaria. Esta caída en la incidencia de MS se consiguió gracias a la disminución en la mortalidad por las miocardiopatías, que pasaron de suponer al inicio del estudio el 36% de las causas de MS a únicamente el 17% en la etapa final (principalmente la MAVD, con un descenso de la incidencia del 84%) tras la exclusión de los afectados de la actividad física competitiva. Del total de 42.386 atletas evaluados, se objetivó alguna alteración en el screening en el 9%, siendo preciso la realización de exploraciones de segundo nivel, principalmente ecocardiografía (81%). Finalmente, el porcentaje de atletas descalificados fue del 2%.

Introducción

La efectividad del ECG ha sido puesta en duda, principalmente por los grupos americano e israelí, en diversos puntos. En primer lugar, cuestionan la metodología del estudio justificando que, al no tratarse de un estudio aleatorizado comparado con población no sedentaria, la disminución de la mortalidad no puede ser asociada únicamente al screening. Además, tampoco se plantea una comparativa entre las diferentes herramientas diagnósticas (historia clínica y exploración física vs ECG).

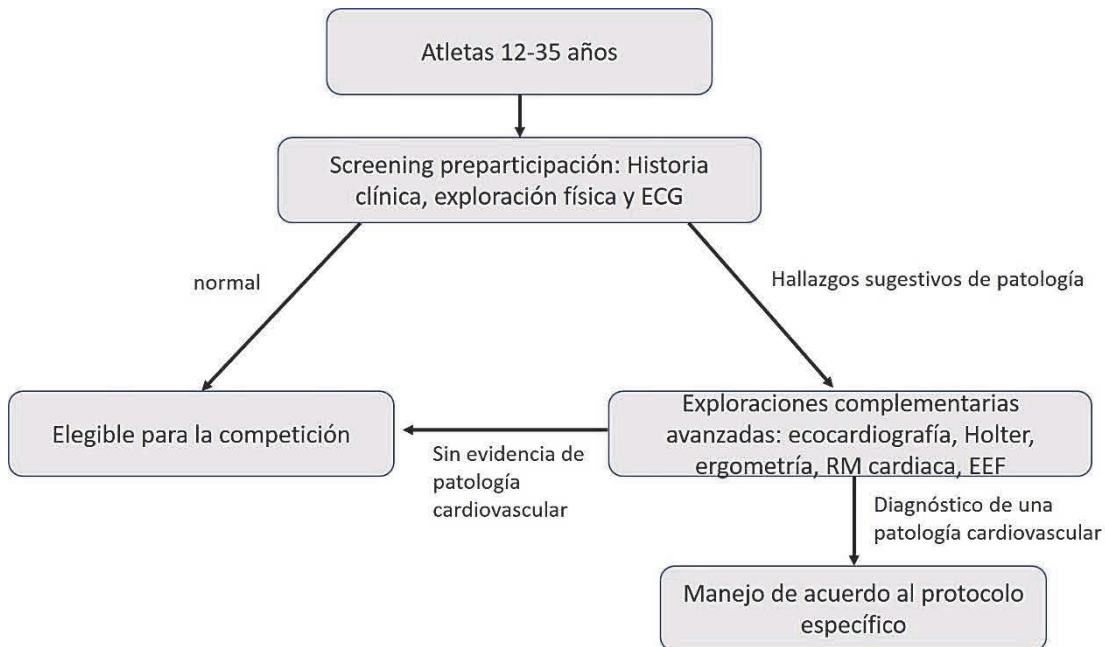
Dichos resultados no han podido ser extrapolados a la población americana ni israelí. La incidencia de MS en el estudio italiano en la etapa pre-screening era significativamente mayor que las encontradas en la población americana, y tras el screening la incidencia en ambas poblaciones era equiparable. Con ello, sugieren que los resultados son similares a pesar de realizar un screening menos formal (168,169). Steinvil et al. (123) publicaron en un análisis retrospectivo los resultados tras la implantación de un programa nacional de screening obligatorio basado en el ECG llevado a cabo en Israel desde 1997. En el análisis no se demostró una disminución de la mortalidad tras el inicio del screening, obteniendo unas incidencias de MS previa y posterior al programa de 2.56 vs 2.66:100.000 atletas-año. Tanto este estudio como el previo estadounidense se basan en estimaciones de la población total de deportistas y los casos de MS fueron identificados a través de los medios de comunicación o registros no oficiales, lo que conlleva evidentes limitaciones ya comentadas previamente.

Por otro lado, estos investigadores plantean un dilema ético sobre la utilización de recursos destinados a patologías con baja prevalencia en una población seleccionada (atletas), excluyendo del mismo a la población sedentaria o a deportistas recreacionales que en términos absolutos van a suponer el mayor número de casos de MS (170).

Otro argumento en contra de la utilización del ECG es su incapacidad para la detección de ciertas patologías como la enfermedad aterosclerótica, las anomalías congénitas coronarias o la patología aórtica al no presentar manifestaciones electrocardiográficas. Asimismo, el alto porcentaje de falsos positivos obligaría a la exclusión de la competición de un número elevado de deportistas y a la realización de exploraciones complementarias avanzadas para dilucidar la presencia o no de una patología, lo que aumentaría significativamente el coste económico del screening y el consumo de recursos. También inciden en las características propias del sistema americano de salud en el que no existen suficientes profesionales cualificados, una infraestructura o recursos destinados a este objetivo, ni una legislación que unifique el proceso. Como consecuencia se produciría un incremento mayor de los falsos positivos y una pobre

relación de coste-efectividad (160,171). Todas estas razones suponen los principales motivos por los que la AHA no aconseja la inclusión del ECG en el screening.

Figura 21. Protocolo de screening cardiovascular en atletas de 12-35 años recomendado por ESC.



Adaptado de Corrado et al (172).

Sin embargo, desde otros grupos de trabajo se han realizado diferentes medidas con el fin de mejorar la utilidad del ECG en este contexto. A lo largo de los recientes años se han publicado sucesivas revisiones en las que se han ido redefiniendo los criterios para la interpretación del ECG en el atleta (37,39,41,173–175), de tal manera que se ha conseguido aumentar la capacidad diagnóstica y a la vez disminuir el número de falsos positivos hasta un 1.5-2% tanto en población caucásica como en otras. Respecto al último consenso publicado en 2017, este consigue alcanzar una especificidad del 98%, una sensibilidad del 86% y una tasa de falsos positivos del 1.5%. De esta forma, el porcentaje de ECG catalogados como anormales disminuye del 13.2% con los primeros criterios de ESC 2010 a un 1.9% con los criterios internacionales de 2017 (176–178).

Consecuencia de ello, se ha conseguido estandarizar y simplificar la interpretación del ECG en el atleta. Aun así, no se puede obviar la existencia de una significativa variabilidad interobservador que dependerá de los conocimientos de cada profesional en esta materia (179). Para intentar solventar este hecho, recientemente se ha validado la utilización de herramientas educativas online tanto para especialistas en medicina deportiva, cardiología, atención primaria, e incluso,

Introducción

enfermería que han demostrado mejorar la interpretación del ECG en atletas independientemente del nivel de conocimiento previo (180).

De forma paralela, múltiples grupos han evaluado la utilidad del ECG frente a la historia clínica y la exploración física (136,166,181–185). La prevalencia de las patologías asociadas a la MS en las diferentes poblaciones se sitúa de forma constante en torno al 0.2-0.5%. De estos estudios se deduce que la capacidad de diagnóstico a través de la historia clínica y de la exploración física en el screening es muy limitada, y que al añadir el ECG se consigue mejorar la detección de las patologías asociadas a la MS. El ECG es 5 y 10 veces más sensible que la historia clínica y la exploración física, con una menor tasa de falsos positivos (6% vs 8 y 10% respectivamente) (166). Además, el ECG va a ser anormal en más del 80% de los individuos afectados por las patologías asociadas a la MS en el atleta, como son las miocardiopatías, las canalopatías, la preexcitación o las miocarditis, que suponen en conjunto dos tercios de los casos de MS (159).

5.4. Análisis de coste-efectividad de las estrategias de screening.

En base a las evidencias expuestas previamente, existe un acuerdo general de que la inclusión del ECG en el protocolo de screening preparticipación aumenta la capacidad diagnóstica de éste, aunque asumiendo un coste económico mayor. Sin embargo, la sostenibilidad económica de este screening es un tema muy controvertido.

Al analizar los diferentes estudios es preciso tener en consideración diversos aspectos que van a condicionar el análisis de costes. Para empezar, la prevalencia de las patologías en cada población va a determinar la validez de las pruebas diagnósticas (valores predictivos negativo y positivo), y la sensibilidad, la especificidad y el porcentaje de falsos positivos van a influir de manera significativa en los resultados obtenidos. De esta forma, aquellos estudios con menores prevalencias de estas patologías o basados en criterios de interpretación del ECG más antiguos y, por tanto, con mayores porcentajes de falsos positivos, serán menos costo-efectivos.

Además, hay que tener en cuenta las propias limitaciones de cada sistema sanitario. El coste por prueba es muy variable entre los diferentes países. Igualmente, en algunos países ya existe una infraestructura sanitaria desarrollada, en cuanto a personal cualificado y medios, destinados a este objetivo; pero en otros, dicho sistema debe iniciarse incurriendo en un mayor gasto proyectado al programa. Tampoco existe un consenso sobre quién es el responsable que va a

soportar el coste económico del screening, siendo en algunos el propio deportista total o parcialmente, y en otros el sistema sanitario (159,160).

Los estudios que evalúan la coste-efectividad de esta estrategia muestran resultados contradictorios debido a las diferencias que hemos comentado previamente. De forma general, aquellos estudios que han evaluado la utilización del ECG en el sistema de salud norteamericano, con estimaciones de coste según el Medicare, muestran un coste por vida salvada (entre 10-14 millones de dólares) o coste por año de vida (entre 68.000-204.000 dólares) muy elevado, lo que hace que esta estrategia no sea sostenible (160,186–188).

Por el contrario, estudios realizados en población europea (principalmente en Italia, España e Inglaterra) han demostrado resultados consistentes, obteniendo costes por año de vida por debajo de 50.000 euros, límite establecido para considerar una estrategia de salud costo-efectiva (159,171,185,189,190).

Por último, otro factor a tener en cuenta es la mejora diagnóstica del ECG tras las diferentes redefiniciones que disminuyen el porcentaje de falsos positivos. Dhutia et al. (191) demostraron una reducción de costes significativa al utilizar los criterios de Seattle o redefinidos frente a los de ESC 2010 (coste por diagnóstico de 30.251 \$, 28.510 \$ y 35.993 \$ respectivamente).

5.5. Alternativas al screening preparticipación.

Otra de las estrategias planteadas en la prevención de la MS del atleta es el desarrollo de planes o programas de respuesta precoz en el propio espacio de competición, mejorando la disponibilidad de desfibriladores externos semiautomáticos (DESA) y la capacitación del personal médico presente en los estadios. Con la utilización de esta estrategia se ha descrito una supervivencia al alta hospitalaria en el 64% de los casos de MS (127).

Otra posible alternativa es la inclusión dentro de un programa de screening en cascada a los familiares de fallecidos por MS.

5.6. Situación actual del screening a nivel mundial.

Introducción

Con el objetivo de evitar casos de MS en el atleta, diferentes gobiernos, organismos o federaciones deportivas han adoptado las recomendaciones establecidas por la ESC, la AHA/ACC o han desarrollado su propia reglamentación.

Los únicos países en los que existe una obligatoriedad para el acceso a la competición y en los que el coste está asumido total o parcialmente por el sistema nacional de salud son Italia e Israel. En el resto del mundo, la realización del screening depende de la reglamentación de cada federación deportiva. Por ejemplo, la FIFA (Federación Internacional de Fútbol), UEFA (Unión Europea de Asociaciones de Fútbol), UCI (Unión Ciclista Internacional), FIM (Federación Internacional de Motociclismo) y FIA (Federación Internacional de Motociclismo) establecen la obligatoriedad de la realización del screening a sus deportistas mediante un protocolo basado en la exploración física, anamnesis y la realización de un ECG y ecocardiograma. Por el contrario, la NBA (Asociación Nacional de Baloncesto), la NFL (Liga Nacional de Fútbol Americano), MBL (Grandes Ligas de Béisbol) o NHL (Liga Nacional de Hockey) recomiendan su realización mediante la historia clínica y la exploración física (únicamente la NBA recomienda la realización del ECG) (159).

En el lado opuesto se posiciona Dinamarca, que en base a los resultados de un estudio que mostraba una menor incidencia de MS en los deportistas daneses, no recomienda la realización del screening (122,160).

5.7. Criterios de elegibilidad en la práctica deportiva.

El propósito final del screening preparticipación es la identificación de aquellos atletas con patologías asociadas a la MS, de tal manera que éstos son excluidos de forma temporal o permanente de la realización de la actividad física. Tras la identificación de los atletas afectados se recomienda una evaluación por un especialista en miocardiopatías o canalopatías, cuyo objetivo es determinar la necesidad de tratamientos dirigidos, planificar el seguimiento, valorar el riesgo de eventos arrítmicos y decidir la aptitud respecto a la práctica deportiva.

Con la finalidad de guiar a los facultativos en la toma de esta compleja decisión, tanto la AHA/ACC como la ESC han publicado diversas recomendaciones de elegibilidad para la práctica deportiva en pacientes afectados de patologías cardiovasculares (192–196). Dichos consensos están basados en recomendaciones de expertos y reconocen la falta de una evidencia científica sólida sobre la que sustentarse. Por este motivo, la pretensión de dichas guías es alcanzar un

balance entre la necesidad de proteger al deportista de un potencial riesgo de MS y la privación de los beneficios a nivel de salud y bienestar obtenidos a través de la práctica deportiva.

Obviamente, debido a la trascendencia del primer punto, las recomendaciones generalmente parten de una perspectiva conservadora. No obstante, en las más recientes actualizaciones se aboga por una toma de decisión individualizada y de forma conjunta con los atletas, incluso pudiendo implicar también a los familiares, al equipo o a los entrenadores.

De forma genérica, se permite la realización de deporte de competición en modalidades con baja carga dinámica y estática (deportes de habilidad) o en aquellos deportistas que presenten datos de bajo riesgo tras una evaluación médica cuidadosa.

Por otro lado, en cuanto a la práctica deportiva de carácter recreacional se recomienda que la prescripción se haga guiada con los resultados de un test de esfuerzo o ergoespirometría submaximal, dentro de un programa de entrenamiento supervisado, con incrementos progresivos de la carga y, preferiblemente, en instalaciones cerradas y con planes de respuesta precoz, de tal manera que las condiciones medioambientales sean fácilmente controlables y en caso de ocurrir un evento fatal se disponga de un protocolo de respuesta rápida.

6. Criterios diagnósticos de la miocardiopatía dilatada, miocardiopatía no compactada y miocardiopatía arritmogénica.

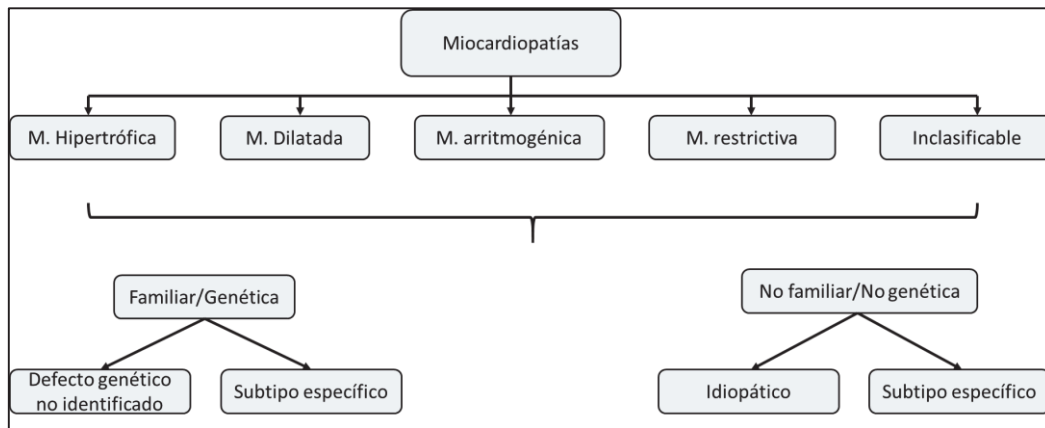
En 2008 Perry et al. (197) publicaron un documento de consenso validado por la Sociedad Europea de Cardiología y el grupo de trabajo de enfermedades miocárdicas y pericárdicas en las que se proponía una nueva definición y clasificación de las miocardiopatías.

En este reporte se define a las miocardiopatías como “la alteración miocárdica en la que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatía o enfermedad congénita cardíaca que justifique la alteración estructural”.

Basándose en las características morfológicas y funcionales establecen seis tipos de miocardiopatías: hipertrófica, dilatada, arritmogénica, restrictiva y no clasificable (Figura 22).

Cada uno de estos tipos puede tener una presentación familiar, cuando en una familia hay más de un individuo afectado por el mismo fenotipo o un fenotipo que pudiese ser causado por la misma mutación genética, o una presentación no familiar.

Figura 22. Clasificación ESC de las miocardiopatías.



Adaptado de Elliott et al (197).

La mayoría de las miocardiopatías con afectación familiar son causadas por mutaciones en un único gen (monogénicas). En ocasiones dicha mutación puede producirse de forma esporádica (también conocida como mutaciones de novo) cuando aparece la mutación únicamente en el caso índice o probando.

Se considera que hay una presentación no familiar cuando únicamente se demuestra la presencia de la afectación en el caso índice, siendo todos sus familiares sanos. Esta se subclasifica a su vez en idiopática, si no se identifica una causa responsable, o adquirida.

6.1. Miocardiopatía dilatada.

La MCD se define por la presencia de dilatación y disfunción ventricular izquierda o biventricular en ausencia de condiciones anormales de carga, como pueden ser la hipertensión arterial, la enfermedad valvular o coronaria. Además, en el último consenso publicado también se incluye el término de “miocardiopatía no dilatada hipocinética” que engloba a aquellos pacientes afectados en los que se identifica una disfunción sistólica del VI (FEVI <45%) sin dilatación (197,198).

La MCD puede estar causada por alteraciones genéticas o tratarse de una alteración adquirida. Entre estas últimas podemos encontrar la CI, las miocarditis, el uso de drogas o alcohol, los fármacos anticancerígenos, déficits nutricionales, alteraciones endocrinas o la miocardiopatía periparto. Además, también se han descrito casos en los que el mecanismo es mixto, es decir,

pacientes con mutaciones susceptibles de provocar la afectación en los que incurren factores ambientales que pueden acelerar o influir en la aparición del fenotipo.

La prevalencia real no es conocida. Se estima en torno a 1:250 individuos, teniendo aproximadamente un 30-50% de los casos presentación familiar (199).

La MCD de causa genética se trata de una enfermedad monogénica. Se han descrito diferentes patrones de herencia, siendo el más frecuente el patrón autosómico dominante. Se han reportado mutaciones en más de 50 genes que afectan a diversas proteínas del miocito como son las proteínas del sarcómero, del citoesqueleto, de la membrana nuclear o del desmosoma. Sin embargo, la identificación de estas mutaciones se consigue en aproximadamente un 40% de los casos en las formas familiares, siendo incluso menor en las formas esporádicas (198,199).

Respecto a la presentación clínica se caracteriza por una penetrancia y expresividad variable, de tal forma que podemos encontrarnos con un amplio espectro clínico, desde pacientes completamente asintomáticos a afectaciones severas con aparición de insuficiencia cardiaca, arritmias auriculares, ventriculares o MS (Figura 23).

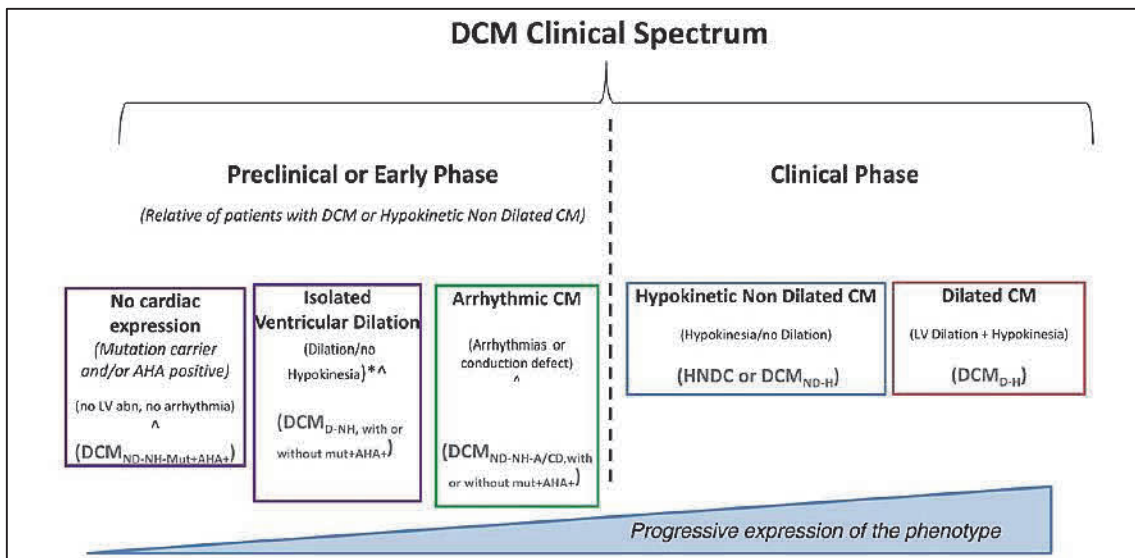
Los criterios diagnósticos en el probando son:

- Miocardiopatía dilatada: disfunción y dilatación del VI o biventricular no explicada por la presencia de condiciones anormales de carga o enfermedad coronaria.
 - La disfunción sistólica es definida como una fracción de eyección anormal.
 - La dilatación del VI es definida como volúmenes o diámetros telediastólicos >2 desviaciones estándar de la normalidad (en niños: Z score >2 desviaciones estándar) corregidos por la superficie corporal.

- Miocardiopatía hipocinética no dilatada: disfunción del VI o biventricular sin dilatación (FEVI <45%) no explicada por la presencia de condiciones anormales de carga o enfermedad coronaria.

Se recomienda que la realización de las mediciones se realice mediante dos técnicas de imagen diferentes o en varias ocasiones mediante la misma técnica, preferiblemente con ecocardiograma o con RM cardiaca.

Figura 23. Evolución clínica de la MCD.



Reproducido de Pinto et al (198).

En todos los pacientes afectados se debe iniciar el screening en cascada familiar (200). En ocasiones los familiares pueden manifestar fenotipos incompletos que no cumplen los criterios diagnósticos o alteraciones sutiles que pueden superponerse a los hallazgos considerados normales o que se encuentran en otras enfermedades. Por ello, en función de las características fenotípicas y de la presencia de la mutación causal se define el diagnóstico como definitivo, probable o posible (198). Los criterios diagnósticos en los familiares son:

- Criterios mayores:
 - Fracción de eyección <50% pero >45%.
 - Dilatación del VI (>2 desviaciones estándar).
- Criterios menores:
 - Bloqueo completo de rama izquierda o bloqueo auriculoventricular.
 - Arritmias ventriculares (> 100 EV/h o taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS)).
 - Alteraciones de la contractilidad segmentaria en ausencia de un trastorno de la conducción intraventricular.
 - Realce tardío con patrón no isquémico en la RM cardiaca.

- Hallazgos histopatológicos no isquémicos en la biopsia cardiaca (necrosis, fibrosis o inflamación).
- Presencia de anticuerpos específicos anti-miocardio.

Por tanto, se considera que un familiar tiene un diagnóstico definitivo si cumple los mismos criterios que el probando. El diagnóstico será probable si cumple un criterio mayor y uno menor, o un criterio mayor y es portador de la mutación causal. Finalmente, se considera posible el diagnóstico si se cumplen dos criterios menores, uno menor y es portador de la mutación causal o uno mayor.

El diagnóstico de una MCD en un deportista puede entrañar una dificultad significativa debido a la incapacidad en diferenciar las adaptaciones al deporte de las propias características patológicas de la enfermedad.

Cuando estos cambios adaptativos aparecen fuera del contexto de una enfermedad familiar, asociados a dilatación sin disfunción ventricular, en deportes de alta intensidad de tipo “endurance”, y son proporcionales tanto a la intensidad y duración del mismo como a la superficie corporal del atleta son considerados benignos. Sin embargo, la presencia de disfunción ventricular ligera (FEVI 45-50%) puede constituir una afectación leve de la enfermedad. En tal caso, se ha demostrado la utilidad de la valoración de la reserva miocárdica para el diagnóstico diferencial (201). Además, la valoración de la función diastólica, del VO₂ máx. mediante ergo-espirometría o la detección de realce tardío en la resonancia van a facilitar el diagnóstico final.

Existe muy poca evidencia científica que evalúe la influencia del deporte en los pacientes afectados de MCD. De hecho, la única publicada proviene de estudios post mortem que evalúan las causas de MS, y en los que se objetiva que entre el 1-8% de los casos son debidos a una MCD subyacente (118,145,148,156).

Las recomendaciones respecto a la práctica deportiva, por tanto, están basadas en la opinión de expertos. En todos los pacientes se recomienda una valoración inicial que nos permita realizar una estratificación del riesgo y un seguimiento posterior al menos anual.

Se permite la realización de deporte de moderada-baja intensidad de manera recreacional a todos los afectados. Sin embargo, el deporte competitivo o de alta intensidad se reserva para aquellos afectados que tengan una disfunción sistólica leve (FEVI 45-50%), no presenten arritmias ventriculares en la monitorización Holter o en la ergometría, tampoco presenten realce tardío en la resonancia, tengan reserva miocárdica durante la realización de la ecocardiografía

Introducción

de esfuerzo (incremento 10-15% de la FEVI durante el esfuerzo) y no tengan un genotipo de alto riesgo arrítmico (no sean portadores de mutaciones en lamina A/C o en filamina C) (25,202).

6.2. Miocardiopatía no compactada.

La miocardiopatía no compactada (MNC) se caracteriza por el incremento de las trabeculaciones en la pared del VI, siendo posible la diferenciación de dos capas: una capa subepicárdica compacta y adelgazada, y otra gruesa no compactada localizada a nivel endocárdico.

Es clasificada por la ESC dentro del grupo de las miocardiopatías no clasificables (197). Por el contrario, la AHA la sitúa como una miocardiopatía primaria de causa genética (203). Estas discrepancias están basadas en la incertidumbre respecto a su origen, puesto que dicha manifestación morfológica se ha descrito tanto de forma aislada como asociada a otras miocardiopatías o patologías como el síndrome de Barth, algunas miopatías mitocondriales, cardiopatías congénitas o enfermedades neuromusculares (204). Además, también se ha demostrado su presencia en familiares de pacientes afectados por otras miocardiopatías, como la MH o la MCD, por lo que se ha sugerido que pueda tratarse de una variante fenotípica de las primeras.

La prevalencia real es desconocida debido a los diferentes criterios diagnósticos utilizados y a las diversas poblaciones en las que se han llevado a cabo los estudios. La prevalencia publicada es muy variable, aceptándose entre el 0.014 de los estudios iniciales a los 3.7% descrito en la población con insuficiencia cardiaca (205–208). Sin embargo, en los últimos años debido al mayor conocimiento de esta patología y a las mejoras tecnológicas en los equipos diagnósticos se ha incrementado de manera significativa su detección.

Se ha considerado tradicionalmente una patología de origen genético, originada tras la interrupción precoz del proceso de compactación de la pared miocárdica durante el desarrollo fetal. A nivel genético muestra una amplia heterogeneidad, habiéndose descrito diferentes patrones de herencia, aunque predominando el patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta, e implicándose múltiples genes que codifican proteínas sarcoméricas, del citoesqueleto, desmosómicas o que regulan canales iónicos (siendo los más frecuentes las mutaciones en los genes de la cadena pesada de la miosina (MYH7), la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) y la titina (TTN)). Se han reportado casos de presentación familiar entre el 40-64%, y casos esporádicos (204,209).

Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevas evidencias que sugieren también un posible origen adquirido y reversible, como mecanismo de adaptación a diferentes situaciones que aumentan las condiciones de carga, como son el embarazo o el ejercicio físico (210,211).

La presentación clínica es muy heterogénea; desde pacientes asintomáticos, en los que el diagnóstico se realiza de forma casual o por screening familiar, hasta casos con presentación severa. La clásica triada de las complicaciones descrita consiste en la aparición de insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y fenómenos embólicos.

Las primeras series publicadas reportaban incidencias de eventos muy superiores a las publicadas en los estudios más recientes debido a posibles sesgos de selección, al tratarse de pacientes con una enfermedad más severa y evolucionada de centros terciarios, y a una evidente mejora en el tratamiento médico en años posteriores. En todos estos estudios se ha objetivado que el pronóstico no depende del grado de hipertrabeculación sino de la presencia de disfunción ventricular o de fibrosis evaluada mediante el realce tardío de la resonancia magnética. Además, de forma constante se ha demostrado que los pacientes asintomáticos al diagnóstico no presentan eventos en el seguimiento (204,205,209,212–214). Los datos de las series más recientes muestran incidencias de aparición de insuficiencia cardíaca en torno al 19-31%, entre el 9-35% de arritmias ventriculares y entre un 3-10% de eventos embólicos en los afectados sintomáticos (209,214,215). Existen datos contradictorios en cuanto al pronóstico al compararla con respecto a la MCD (215,216). A partir de las diferentes series de pacientes con MNC se han definido diferentes marcadores de mal pronóstico: la edad avanzada al diagnóstico (>55 años), la disfunción sistólica y la dilatación del VI, la presencia de realce tardío en la RM cardíaca, la afectación familiar, las mutaciones en TTN o complejas y el sexo varón se han asociado de forma consistente a unas mayores tasas de eventos en el seguimiento (209,212,214).

No existe un criterio estandarizado para su diagnóstico. A lo largo de las últimas décadas han aparecido diferentes criterios basados en las técnicas de imagen, tanto ecocardiográfica como mediante RM cardíaca, aunque ninguno ha demostrado una adecuada sensibilidad ni especificidad cuando se han aplicado a nivel poblacional, generando una alta tasa de falsos positivos (217,218).

Existen múltiples criterios ecocardiográficos descritos, siendo los más aceptados los siguientes:

- Chin et al.(219): ratio entre la distancia del epicardio a los recesos de las trabéculas (X) y la distancia entre el epicardio y el pico de la trabécula (Y) <0.5. Dicha medida debe realizarse durante la diástole en los planos paraesternal eje corto o apical (ratio X/Y <0.5).

Introducción

- Jenni et al.(220): ratio entre la capa no compactada (NC) y la compactada (C) <2 realizada durante la sístole en el plano paraesternal eje corto. Además, debe cumplirse la ausencia de otra patología cardíaca, que la distribución de las trabéculas sea a nivel inferolateral medio-apical o apical y la existencia de flujo mediante eco-doppler color en los recesos intratrabeculares.
- Stollberger et al.(221): existencia de >3 trabeculaciones en VI con similar ecogenicidad y movilidad sincrónica con el miocardio, distales a los músculos papilares, con flujo en los recesos y una ratio NC/C >2 . La evaluación recomendada es desde el plano apical cuatro cámaras.

Los principales criterios basados en resonancia utilizados son:

- Petersen et al. (222): ratio entre la capa no compactada con la capa compactada >2.3 durante la diástole en el plano paraesternal eje largo.
- Jacquier et al. (223): porcentaje de masa trabeculada superior al 20% de la masa global del VI.

Varios estudios han demostrado una alta prevalencia de hipertrabeculación en la población deportista. En un estudio reciente se demostró la presencia de hipertrabeculación en hasta un 18% de los 1146 atletas de alta intensidad evaluados, de los que un 8.1% cumplían los criterios de no compactación de Chin y Jenni. A pesar de ello, únicamente un 0.9% presentaban datos de disfunción sistólica del VI (FEVI $<50\%$) o alteraciones electrocardiográficas sugestivas de la presencia de una miocardiopatía subyacente, y ninguno presentó eventos en el seguimiento a 48 meses (224). Otro estudio similar demostró que un 1.4% de los atletas evaluados cumplían los criterios diagnósticos, aunque solamente un 0.1% presentaba una FEVI $<50\%$, afectación familiar o un estudio genético positivo (225). En base a los resultados de estos estudios algunos autores han sugerido la posibilidad de que la hipertrabeculación aislada se trate de un fenómeno adaptativo al entrenamiento (210). Además, en las diferentes series de pacientes fallecidos por MS asociada al deporte no se ha relacionado la MNC como causa de la misma (132,135,144,147–149,158).

Por todo ello, en las últimas guías del deporte en pacientes con cardiopatías de la ESC recomiendan considerar afectados únicamente a los deportistas que presenten tanto criterios

morfológicos como disfunción sistólica, síntomas o historia familiar (25). Tanto en éstas como en las guías de la AHA, se limita únicamente la actividad deportiva de competición a estos últimos, estando permitido a aquellos asintomáticos, con FEVI preservada, sin arritmias ventriculares y sin historia previa de síncope (25,202).

6.3. Miocardiopatía arritmogénica.

La MA es una de las patologías miocárdicas de origen genético que se caracteriza por la sustitución progresiva del tejido muscular por infiltración fibroadiposa. Las principales manifestaciones clínicas que definen a la enfermedad son la aparición de arritmias ventriculares, MS e insuficiencia cardiaca (226–228).

La denominación de la patología ha ido variando a lo largo de los años en respuesta a la descripción anatomopatológica. Inicialmente se describió la afectación limitada al ventrículo derecho, por lo que se denominó MAVD (forma clásica o “variante derecha”, 13%). Sin embargo, este término se amplió al describirse en los años sucesivos variantes de afectación biventricular (suponiendo hasta el 70%) o afectación predominante del VI (variante izquierda o MAVI, 17%), acuñándose el concepto de MA para englobar a todas las formas de presentación (229–231).

La prevalencia descrita en las diferentes series se sitúa en torno a 1:5000 personas, aunque se han objetivado prevalencias mayores en algunas poblaciones europeas, en Alemania e Italia principalmente, donde llega a alcanzar 1:2000 personas y supone la principal causa de MS en deportistas jóvenes. Suele presentarse en adultos jóvenes en torno a los 20-50 años, predominantemente varones (ratio hombre: mujer 3:1) (158,227,232,233).

Como se ha comentado anteriormente, la característica anatomopatológica que define a la enfermedad es la presencia de un reemplazo del tejido miocárdico por uno fibroadiposo de distribución principalmente epicárdica, aunque en fases avanzadas también se ha descrito la afectación transmural. Ello da lugar al adelgazamiento de la pared con aparición de dilataciones y aneurismas localizados, sobre todo a nivel del denominado “triángulo de la displasia” que engloba el tracto de entrada y salida del VD y la región apical. Además, en las formas izquierdas o biventriculares se ha descrito como principal zona afectada del VI la región inferolateral (ampliándose el término a “cuadrángulo de la displasia”) (226,227,230,234).

La MA se produce como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican las proteínas estructurales de los discos intercales, principalmente desmosómicas (80%), aunque también en

Introducción

otras no desmosómicas (fosfolamban-PLN, alfa-T catenina- CTNNA3, N- cadherina- CDH2, proteína transmembrana 43-TMEM43, lamina A/C- LMNA, subunidad 5 alfa del canal de sodio voltaje dependiente-SCN5A, filamina C- FLNC, factor de crecimiento transformante beta 3-TGFB3 o titina-TTN).

El desmosoma es la estructura que se encarga de la adhesión intercelular y participa en el mantenimiento de la integridad tisular. La estructura del desmosoma está formada por las proteínas cadherinas (desmocolina -DSC2- y desmogleína -DSG2), la desmoplakina (DSP), la plakoglobina (JUP) y la plakofilina-2 (PKP2). Las mutaciones en PKP2, DSP y DSG2 suponen el 80% de las mutaciones patogénicas descritas en la MA.

Estas mutaciones van a ocasionar un remodelado de los discos intercalares alterando la estabilidad eléctrica y mecánica del acoplamiento intercelular, de la señalización y de la transcripción nuclear, de tal manera que se favorece la expresión de factores implicados en la adipogenicidad y la fibrosis tisular. A su vez, la fibrosis genera circuitos de conducción lenta que constituyen el sustrato para la aparición de las arritmias ventriculares, y la sustitución progresiva del tejido miocárdico por el tejido adiposo y fibroso genera en fases avanzadas la aparición de dilatación y disfunción sistólica (227,232).

Se han descrito varios patrones de herencia, siendo el más frecuente el autosómico dominante. Las mutaciones desmosómicas típicamente muestran un grado de penetrancia bajo (solamente un tercio de los portadores van a presentar criterios diagnósticos) y una expresividad variable. Además, se han reportado formas de herencia autosómica recesiva asociadas a síndromes cardio-cutáneos como el síndrome de Naxos o de Carvajal, caracterizados por queratosis palmo-plantar y formas severas de la MA.

La rentabilidad del estudio genético en aquellos pacientes que cumplen los criterios diagnósticos alcanza el 50-60%, y en un 20-25% de los casos se han descrito mutaciones compuestas o en heterocigosis digénica (226,227,234–237). A lo largo de los últimos años se han publicado diferentes estudios que han permitido realizar una correlación genotipo-fenotipo de las diferentes variantes, estableciéndose ciertas características en cuando a la forma predominante de afectación o a la severidad de la misma. De forma genérica, las mutaciones en genes desmosómicos típicamente tienen una presentación clásica, y las mutaciones no desmosómicas afectan predominantemente al VI o biventricular con una alta tasa de eventos arrítmicos (233,235,238–244).

Al igual que otras miocardiopatías, la MA tiene una amplia variabilidad en cuanto a la presentación clínica. En las formas clásicas se han descrito cuatro fases: una primera fase de

“enfermedad oculta”, en la que todavía no se han desarrollado cambios estructurales o son mínimos y pueden estar presentes las arritmias ventriculares e, incluso, casos de MS como primera manifestación en pacientes previamente asintomáticos (principalmente en jóvenes y deportistas de competición); una segunda fase o “fase eléctrica” en la que se hacen evidentes las alteraciones a nivel del VD y que se caracteriza principalmente por la aparición de arritmias ventriculares de origen en el VD; una tercera fase en la que los cambios progresivos en el VD van a ocasionar disfunción del mismo y aparición de insuficiencia cardiaca derecha; y, por último, la cuarta fase en la cual la afectación se extiende al VI generando fallo cardiaco global, pudiendo simular una MCD.

Por tanto, las manifestaciones clínicas van a estar relacionadas con las arritmias ventriculares y los síntomas de insuficiencia cardiaca. En fases precoces estas manifestaciones pueden aparentar una sintomatología compatible con la miocarditis. La mortalidad global de las diferentes series varía en función de la población que incluyen (probandos vs portadores), del seguimiento o de las mutaciones incluidas. Se ha descrito una mortalidad entre 0.08- 3.6% (227,233).

El diagnóstico de la MA está basado en unos criterios, publicados por primera vez en 1994 y posteriormente modificados en 2010, que evalúan la presencia de alteraciones estructurales, electrocardiográficas, arritmias, hallazgos histológicos y antecedentes familiares. Dichos hallazgos se clasifican en criterios menores o mayores, y se considera el diagnóstico definitivo en aquellos que reúnan dos criterios mayores, uno mayor y dos menores o cuatro menores de diferentes categorías. Además, se define el diagnóstico como “bordeline” cuando reúna un criterio mayor y uno menor, o tres menores; y diagnóstico posible cuando presente uno mayor o dos menores (226,245). Los criterios utilizados son los siguientes:

I. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales

Criterios mayores:

- En el ecocardiograma 2D: acinesia, discinesia o aneurismas regionales del VD + una de las siguientes (en telediástole):
 - Plano paraesternal eje largo (PEL) TSVD > 32 mm (corregido por superficie corporal [PEL/ASC] >19 mm/m²).
 - Plano paraesternal eje corto (PEC) TSVD > 36 mm (corregido por superficie corporal [PEC/ASC] > 21 mm/m²).
 - o cambio del área fraccional ≤ 33%.

Introducción

- En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD + uno de las siguientes:
 - Volumen telediastólico del VD indexado por la superficie corporal (ASC) > 110 ml/m² (varones) o > 100 ml/m² (mujeres).
 - o fracción de eyección del VD ≤ 40%.
- En la angiografía del VD: acinesia, discinesia o aneurismas regionales del VD.

Criterios menores:

- En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD + uno de las siguientes (en telediástole):
 - PEL TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido por superficie corporal [PEL/ASC] ≥ 16 a < 19 mm/m²).
 - PEC TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido por superficie corporal [PEC/ASC] ≥ 18 a < 21 mm/m²).
 - o cambio del área fraccional > 33 a ≤ 40%.
- En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD + una de las siguientes:
 - Volumen telediastólico del VD indexado por ASC ≥ 100 a < 110 ml/m² (varones) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres).
 - O fracción de eyección del VD > 40 a ≤ 45%.

II. Caracterización del tejido de la pared

Criterios mayores:

- Miocitos residuales < 60% mediante el análisis morfométrico (o < 50% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.

Criterios menores:

- Miocitos residuales del 60 al 75% mediante el análisis morfométrico (o del 50 al 65% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.

III. Anomalías de la repolarización

Criterios mayores:

- Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3) o más allá en individuos de edad >14 años (en ausencia de BCRDHH con QRS > 120 ms).

Criterios menores:

- Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 en individuos de edad >14 años (en ausencia de BCRDHH con QRS > 120 ms) o en V4, V5 o V6.
- Ondas T invertidas en las derivaciones V1-V4 en individuos de edad >14 años en presencia de un BCRDHH con QRS > 120 ms.

IV. Anomalías de la despolarización/conducción

Criterios mayores:

- Onda épsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (V1 a V3).

Criterios menores:

- Potenciales tardíos mediante el electrocardiograma promediado de señal (SAECG) en al menos uno de tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG estándar: duración del QRS filtrado ≥ 114 ms; duración del QRS terminal < 40 μ V (duración de señal de baja amplitud) ≥ 38 ms; raíz cuadrada de la media de los voltajes de los 40 ms terminales ≤ 20 μ V.
- Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1, V2 o V3, en ausencia de BCRDHH con QRS > 120 ms.

V. Arritmias

Criterios mayores:

- Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BCRIHH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF y positivo en aVL).

Criterios menores:

- Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con configuración de TSVD, con morfología de BCRIHH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido.
- > 500 extrasístoles ventriculares en 24 h (Holter).

Introducción

VI. Antecedentes familiares

Criterios mayores:

- MAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales del grupo de trabajo.
- MAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o en la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado.
- Identificación de una mutación patogénica clasificada como asociada o probablemente asociada a la MAVD en el paciente examinado.

Criterios menores:

- Antecedentes de MAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple los criterios actuales del grupo de trabajo.
- MS prematura (<35 años de edad) debida a presunta MAVD en un familiar de primer grado.
- MAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales del grupo de trabajo en un familiar de segundo grado.

Para el diagnóstico de la miocardiopatía en un familiar de un paciente afectado deben cumplirse al menos uno de los siguientes criterios:

- Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3) o más allá en individuos de edad >14 años.
- Potenciales tardíos en el SAECG.
- Taquicardia ventricular con morfología de BCRIHH en el ECG, Holter o ergometría o >200 extrasístoles ventriculares en un Holter de 24hs.
- Dilatación global leve o disfunción sistólica del VD con VI normal, o dilatación regional o hipocinesia del VD.

Los criterios diagnósticos publicados en 2010 estaban orientados al diagnóstico de las “formas clásicas o derechas” debido al desconocimiento existente en cuanto a la afectación izquierda o biventricular. Además, tampoco se detallaba como interpretar los resultados de la caracterización tisular en la RM, hallazgo que resulta de vital importancia en el diagnóstico de las formas izquierdas. Por ello, en 2020 se publicó un nuevo consenso, en el que se desarrollaban nuevos criterios específicos para el diagnóstico de las formas biventriculares o izquierdas y se

realiza alguna modificación en los criterios para las formas derechas, conocido como criterios de Padua (246).

Respecto a las formas derechas se reclasifican como criterios mayores:

- Caracterización del tejido de la pared: Presencia de realce tardío transmural en RM en ≥ 1 segmento del VD.
- Arritmias: > 500 extrasístoles ventriculares por 24 h (Holter) con morfología de BCRIHH.
- Anomalías de la despolarización/conducción: duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1, V2 o V3, en ausencia de BCRDHH completo.

Por otro lado, se excluye de los criterios la utilización del SAECG debido a la falta de especificidad y a la escasa rentabilidad diagnóstica de esta técnica.

En relación a las formas izquierdas se presentan nuevos criterios:

I. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales

Criterios menores:

- En el ecocardiograma, RM cardíaca o angiografía:
 - Disfunción sistólica del VI global (reducción de la FEVI o del strain global longitudinal) con o sin dilatación del VI.
 - Acinesia o hipocinesia regional de la pared libre, septo o ambos.

II. Caracterización del tejido de la pared

Criterios mayores:

- Realce tardío en RM cardíaca del VI en ≥ 1 segmentos de la pared libre (subepicárdico o mesocárdico), septo o ambos (excluyendo las uniones interventriculares).

III. Anomalías de la repolarización

Criterios menores:

- Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales izquierdas (V4-V6) en ausencia de BCRIHH.

V. Anomalías de la despolarización/conducción

Criterios menores:

Introducción

- QRS de bajo voltaje (<0.5mV de pico a pico) en derivaciones de los miembros (en ausencia de obesidad, enfisema o derrame pericárdico).

V. Arritmias

Criterios menores:

- Extrasistolia ventricular (>500 en 24hs), taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BCRDHH (excluyendo taquicardia fascicular).

Según estos nuevos criterios, las formas derechas mantienen el mismo score diagnóstico (definitivo, “borderline” y posible) pero se debe excluir la afectación del VI; las formas biventriculares deben cumplir al menos un criterio de afectación estructural y/o de caracterización del tejido del VD y del VI; y, finalmente, para el diagnóstico de las formas izquierdas deben cumplirse los criterios de alteración estructural (realce tardío) (con o sin asociación de las alteraciones morfológicas), la presencia de una mutación asociada al fenotipo y la ausencia de afectación derecha (230).

Figura 24. Diagnóstico de MA.



Adaptado de Corrado et al (246).

La MA supone una de las principales causas de MS en el atleta. El deporte de competición se ha asociado a un incremento del riesgo de MS cinco veces mayor en los afectados deportistas que en los sedentarios (145,148,158). Diversos estudios, tanto en el ámbito preclínico con modelos animales como con pacientes afectados o portadores, han demostrado que el deporte de competición es un potente promotor de la progresión de la enfermedad e inductor de arritmias ventriculares. Los atletas afectados de MA o portadores de mutaciones asociadas a ésta tienen

una presentación clínica más precoz, con mayores grados de dilatación y disfunción ventricular derecha, mayor riesgo de arritmias, descargas del desfibrilador automático (DAI) y de insuficiencia cardíaca (247–250,109,251–257). Este efecto parece ser dosis dependiente, es decir, a mayor dosis de deporte practicado mayor progresión de las alteraciones eléctricas y estructurales, en relación, sobre todo, con la intensidad del mismo.

Respecto a la actividad deportiva recreacional se ha sugerido que no incrementa el riesgo de eventos en los afectados (252), sin embargo, dichos resultados son difícilmente extrapolables debido al amplio rango de intensidad que un deportista puede realizar en este ámbito. Por otro lado, se ha demostrado que la restricción deportiva disminuye la progresión del fenotipo aunque no elimina completamente el riesgo de eventos (258).

Estos estudios presentan varias limitaciones que merece la pena conocer para poder interpretar sus resultados. En general, se tratan de estudios retrospectivos en los que la definición de deportista, el tipo de deporte y la dosis realizada se obtenía a través de encuestas y eran referenciadas por los propios pacientes, dando lugar a una población muy heterogénea desde un punto de vista de la actividad deportiva. Además, la mayoría de ellos incluyen a pacientes con fenotipo clásico y, principalmente, con mutaciones en PKP2. De esta forma, el comportamiento de las variantes en genes no-PKP2, no desmosómicos o aquellas formas no clásicas es desconocido, y tampoco se puede definir una clara correlación dosis-respuesta que permita identificar un límite de seguridad (232,259).

En base a estas evidencias se recomienda limitar la actividad deportiva a 150 min/semanales de ejercicio de baja intensidad para todos los afectados. Dada la clara asociación del deporte de competición o recreacional de alta intensidad con la aparición de eventos, éste estaría contraindicado incluso en los portadores de mutaciones asintomáticos. Se hace una excepción para aquellos afectados de bajo riesgo (sin historia previa de síncope, MSR, arritmias ventriculares, sin alteraciones estructurales, <500 EV/24hs o sin inducción de arritmias en la ergometría) en los que se permite la realización de deporte de baja o moderada intensidad de tipo recreacional (25,194,202,260).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los beneficios del deporte han sido ampliamente documentados. Su práctica regular ha permitido mejorar tanto la prevención de la enfermedad cardiovascular, así como su tratamiento, siendo una de las estrategias sociosanitarias más coste-efectivas.

En los últimos años se ha producido una generalización de la práctica deportiva gracias a diferentes estrategias de concienciación social por parte de diversos organismos e instituciones. Además, se ha registrado un incremento significativo del número de competiciones de alta o moderada intensidad de tipo “endurance”, siendo a la vez más numerosas y con un amplio rango de participantes. Este tipo de actividad deportiva conlleva una serie de cambios adaptativos a nivel cardiaco conocidos como “corazón del atleta”, que se consideran una respuesta adaptativa benigna y generalmente reversible. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas alteraciones se solapan con las presentes en algunas miocardiopatías, y que requieren de una valoración cuidadosa por personal cualificado capaz de identificarlas.

Por otro lado, la actividad deportiva de competición en adultos jóvenes se ha asociado a un incremento en el riesgo de MS cardiaca. En estudios previos se ha observado que el riesgo de MS en deportistas es de 2.5 a 2.8 veces superior que en individuos sedentarios. A pesar de que los estudios únicamente engloban a población deportista a nivel competitivo, el 90% de las muertes súbitas relacionadas con el deporte ocurren durante la realización de deporte de forma recreacional. Las principales causas descritas son la enfermedad coronaria (tanto las anomalías congénitas del origen de las arterias coronarias como la enfermedad aterosclerótica) y las miocardiopatías/canalopatías, en muchos casos silentes, es decir, sin manifestaciones clínicas previas al episodio de MS.

Con la finalidad del diagnóstico precoz, se han planteado diferentes estrategias de screening cardiovascular, pero con metodologías diferentes y resultados contradictorios, por lo que actualmente existe una gran controversia al respecto. Además, se han elaborado unos criterios de elegibilidad para la práctica deportiva en los pacientes afectados de estas patologías que orientan en cuanto al tipo de actividad que es posible realizar.

Sin embargo, la evidencia que sustenta estas recomendaciones está basada en consensos de expertos, y para deportistas de alto rendimiento o de competición, sin hacer mención al deporte recreacional o de baja intensidad a pesar de que la mayoría de las muertes ocurren durante la realización de éste último. Además, se desconocen los efectos de una actividad deportiva recreacional en la población afecta de las diferentes miocardiopatías, y si existen determinantes clínicos, electrocardiográficos o ecocardiográficos que nos ayuden a predecir qué pacientes van a presentar dichos eventos.

Justificación del estudio

Este estudio intenta dar respuesta a dichos interrogantes, valorando la influencia del deporte en pacientes afectados con miocardiopatías e intentando identificar aquellas variables que nos ayuden a estratificar el riesgo y a orientarlos en cuanto a la práctica deportiva.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis.

La realización de deporte de forma regular en pacientes afectados de miocardiopatías o en pacientes portadores de mutaciones patogénicas puede influir en la presentación clínica de estos. Además, el deporte podría tener un impacto significativo en cuanto a la severidad del fenotipo, lo que condicionaría las diferentes estrategias de seguimiento y tratamiento.

2. Objetivos.

- Primero:

Describir el impacto de la actividad física en el momento del diagnóstico de la MCD, MA y MNC (estudio de penetrancia).

- Segundo:

Describir el impacto de la actividad física en el fenotipo clínico (síntomas y parámetros de imagen cardiaca) de la MCD, MA y MNC (estudio de fenotipo).

- Tercero:

Describir el impacto de la actividad física en los eventos cardiacos (fibrilación auricular, ictus, MS, parada cardiaca, descarga apropiada de DAI, insuficiencia cardiaca, muerte por insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco) comparada con la población sedentaria para cada una de las miocardiopatías idiopáticas estudiadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Ámbito y tiempo del estudio.

La población del estudio está constituida por todos aquellos sujetos que cumplen los criterios diagnósticos internacionales de miocardiopatía vigentes durante el periodo de reclutamiento y los familiares portadores de mutaciones asociadas a estos fenotipos que fueron evaluados en la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia desde el año 2003 hasta agosto del 2020.

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es un hospital de carácter terciario englobado dentro del sistema público de salud de la Región de Murcia. La Unidad de Cardiopatías Familiares fue fundada en el año 2003 y la forma una unidad multidisciplinar de Cardiología, Cardiología Pediátrica, Cirugía Cardíaca, Laboratorio de Cardiogenética y de Histopatología Cardíaca. Dicha unidad fue acreditada en el año 2013 como unidad de referencia nacional (CSUR) y en el año 2016 como unidad de referencia europea (ERN Guard-Heart, <http://guardheart.ern-net.eu/>).

2. Diseño.

Se trata de un estudio observacional unicéntrico, compuesto por dos fases:

En primer lugar, con la finalidad de determinar la prevalencia de pacientes con una cardiopatía familiar que realizan deporte, describir el fenotipo y el genotipo se llevó a cabo una fase transversal.

Posteriormente, se desarrolló una segunda fase mediante un estudio observacional de cohortes retrospectivo con el objetivo de evaluar la aparición de eventos en el seguimiento.

3. Población de estudio.

La población del estudio está constituida por todos aquellos sujetos que cumplen los criterios diagnósticos internacionales de miocardiopatía vigentes durante el periodo de reclutamiento (2003-2020) (ver apartado 6 de la introducción), que fueron remitidos para estudio y seguimiento a la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Virgen de la Arrixaca, y que, además, cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (muestreo no probabilístico consecutivo).

3.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes afectados de MCD idiopática, MA y MNC, independientemente del resultado del estudio genético.
- Portadores no afectados de mutaciones clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas (según la nomenclatura recomendada por el American College of Medical Genetics-ACMG) asociadas al fenotipo de las miocardiopatías recogidas en el punto anterior.
- Edad igual o superior a 12 años en la primera valoración en la Unidad de Cardiopatías Familiares.

3.2. Criterios de exclusión.

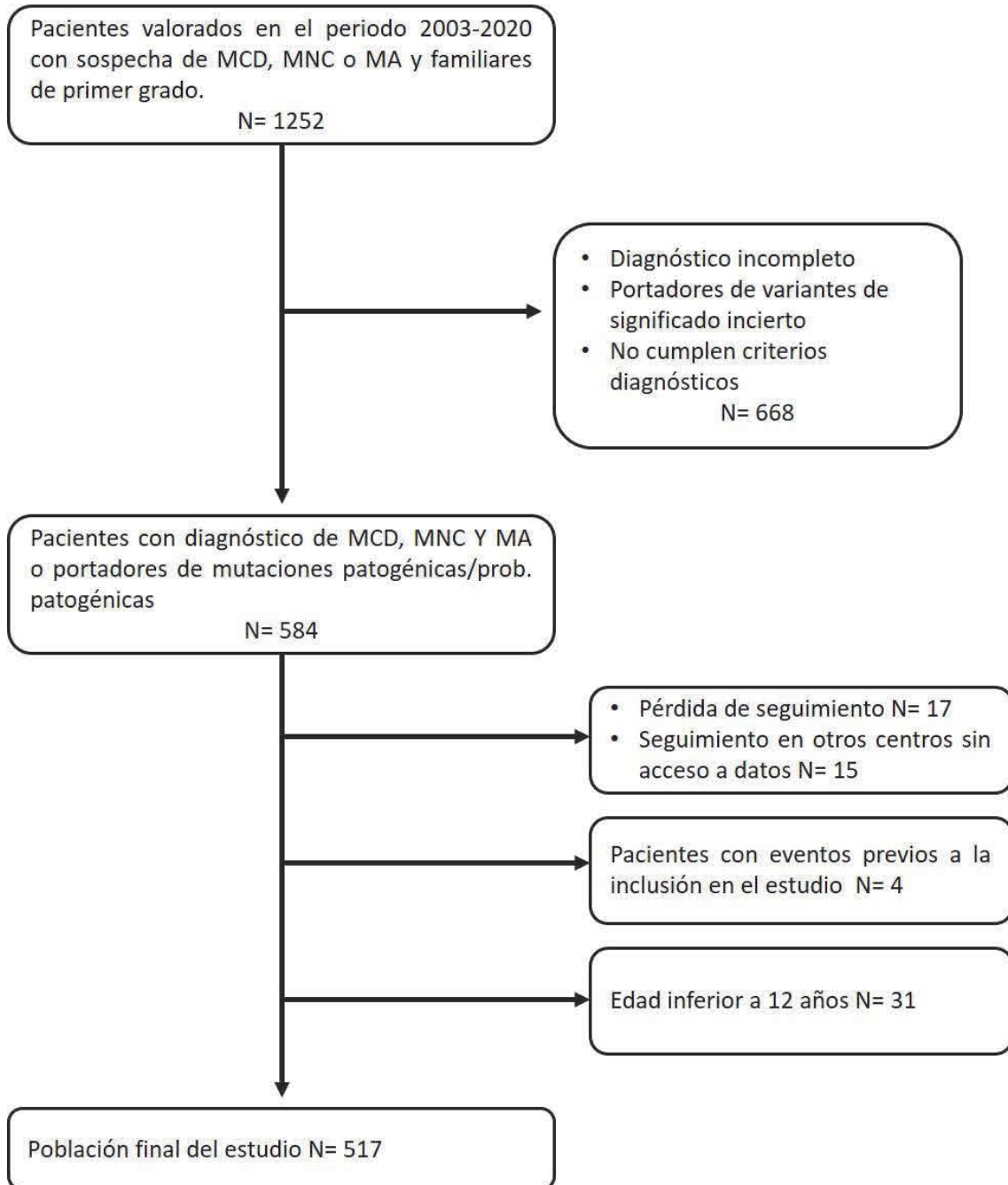
- Los pacientes con estudio diagnóstico incompleto.
- Pacientes que no cumplan los criterios diagnósticos.
- Portadores de mutaciones no patogénicas o de significado incierto.
- Pérdida de seguimiento o revisiones en otros centros sin acceso a la historia clínica.
- Trasplante cardiaco previo a la valoración en la consulta de Cardiopatías Familiares.
- Miocardiopatías o muertes súbitas de causa isquémica.
- Edad inferior a 12 años.
- Negativa a firmar el consentimiento informado para la realización del estudio genético.

3.3. Tamaño de la muestra.

El tamaño de la población se determinó en función del número de pacientes remitidos a la consulta de Cardiopatías Familiares para valoración y seguimiento que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión durante el periodo del estudio.

Basándonos en los criterios de inclusión previamente expuestos, el tamaño de la población seleccionada inicialmente fue de 1252. La muestra final fue de 517 tras descartar a los pacientes que cumplían algunos de los criterios de exclusión, como se muestra en el siguiente esquema:

Figura 25. Criterios de selección de la población.



4. Fuentes de datos e instrumentos de recogida de datos.

Los datos precisos para la realización del estudio se han recogido a partir de la información contenida en la historia clínica de los pacientes en diversos soportes y herramientas digitales.

Los instrumentos utilizados para este objetivo fueron los siguientes:

- Base de datos de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Virgen de la Arrixaca. Microsoft Access® 2016 para Windows (Microsoft Corporation®).
- Los sistemas para la gestión de la historia clínica informatizada del Sistema de Información Hospitalario Corporativo del Servicio Murciano de Salud- Selene® (Siemens Health Services, Madrid, España) y Agora plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España).
- Sistema de gestión y almacenamiento de imágenes- IntelliSpace Cardiovascular® (Koninklijke Philips Electronics®).
- Electrocardiógrafo digital PageWriter TC70 (Koninklijke Philips Electronics®).
- Ecocardiógrafos Phillips modelos iE33 y Affiniti 50 (Koninklijke Philips Electronics®).

5. Evaluación clínica y genética.

Todos los pacientes afectados de alguna de las miocardiopatías (probandos) incluidos en el estudio fueron evaluados en la consulta de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Virgen de la Arrixaca. En esta primera revisión se realizó una historia clínica detallada orientada a la identificación de la situación clínica del paciente y a conocer los antecedentes personales y familiares de las patologías cardiacas, casos de MS o implante de dispositivos cardiacos (marcapasos o desfibriladores). Además, se les realizó un ECG y una ecocardiografía. Según los resultados de estas exploraciones y del criterio del facultativo responsable se pudo completar el estudio mediante la realización de un Holter, una ergometría y/o una resonancia cardiaca. La frecuencia de las revisiones a lo largo del seguimiento y el tratamiento indicado fue variable en función de la situación clínica de los pacientes y del riesgo asociado a cada patología según las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

En todos los probandos se realizó un árbol familiar de al menos 3 generaciones y se inició una estrategia de screening en cascada. Los familiares de primer grado fueron evaluados en la consulta mediante la realización de una historia clínica personal, un ECG y un ecocardiograma.

Para la obtención de la información relativa a la actividad deportiva se desarrolló un cuestionario semiestructurado que se podía realizar durante la visita del paciente a la consulta o bien de forma telefónica. En el cuestionario se interrogaba sobre la realización de deporte regularmente o de un trabajo de esfuerzo desde la fecha de la entrevista hasta un mínimo de 2 años previos al diagnóstico de la patología; en caso afirmativo, se consultaba sobre la disciplina deportiva predominante, horas semanales realizadas y nivel competitivo (competición o recreacional).

A los probandos incluidos en el estudio se les realizó un estudio genético con el objetivo de determinar la presencia de mutaciones asociadas a cada patología (155,261). Se obtuvieron muestras de sangre periférica o saliva que fueron remitidas al laboratorio de genética Heath in Code (A Coruña, España), donde se realizó mediante NGS (Next Generation Sequencing) un panel que incluía los genes asociados a las diferentes miocardiopatías (anexo 1). A los familiares de primer grado se les realizó un estudio genético mediante la técnica de secuenciación de Sanger en el laboratorio de Cardiogenética de la Unidad de Cardiopatías Familiares (LAIB- Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Murcia, España) dirigido a identificar la variante previamente detectada en el probando de cada familia.

Para determinar la patogenicidad de las variantes halladas se realizó una búsqueda bibliográfica y en bases de datos internacionales, como ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) y The Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), y se completó, cuando era posible, un estudio de cosegregación familiar. Las variantes encontradas se catalogaban según las recomendaciones de la American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (262) en patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna y benigna.

6. Variables del estudio.

6.1. Variables demográficas.

- *Sexo*: variable cualitativa dicotómica (masculino/femenino).
- *Peso*: variable cuantitativa expresada en Kg.
- *Altura*: variable cuantitativa expresada en cm.
- *Índice de masa corporal (IMC)*: variable cuantitativa expresada en Kg/m².
- *Área de superficie corporal (ASC)*: variable cuantitativa expresada en m².
- *Fecha de nacimiento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).

Materiales y métodos

- *Hipertensión arterial*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como presión arterial sistólica superior a 140 mmHg o diastólica superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones, estar bajo tratamiento con fármacos antihipertensivos o antecedente de hipertensión.
- *Diabetes mellitus*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl, tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina, o antecedentes de diabetes mellitus en la historia clínica.
- *Historia familiar de MS*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como muerte inesperada y repentina que ocurre en menos de una hora del inicio de los síntomas en familiares de primer grado.

6.2. Variables relativas a la patología y al estudio genético.

- *Miocardiopatía*: variable cualitativa con cuatro opciones. Clasificación en función de los criterios internacionales diagnósticos de miocardiopatías en: dilatada, no compactada, arritmogénica del VD y arritmogénica del VI. Para el análisis se incluye el fenotipo mixto dilatada-no compactada como miocardiopatía dilatada.
- *Afectación familiar*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se consideró afectación familiar si dos o más familiares cumplían criterios diagnósticos o presentaban la misma alteración genética que el probando.
- *Probando*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definido como el primer afectado por la patología diagnosticado en la familia (o caso índice).
- *Afectado*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se consideró afectado a aquellos pacientes que cumplían criterios diagnósticos de miocardiopatía.
- *Genética positiva*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se consideró a aquellos afectados que cumplían criterios diagnósticos de miocardiopatía y en el estudio genético se demostró una variante patogénica o probablemente patogénica asociadas al fenotipo.
- *Portador no afectado*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se consideró portador no afectado a aquellos pacientes que no presentaban alteración fenotípica, aunque sí presentaban variantes patogénicas o probablemente patogénicas asociadas al fenotipo descrito en la familia.
- *Gen mutado*: variable cualitativa con múltiples opciones. ACTA1, AGL, BAG3, Cypher/ZASP, DSP, DMD, DNM1L, FLNC, GATA6, LMNA, MIB1, MYBPC3, MYH7, RBM20,

RPL3L, TAZ, TNNT2, TPM1, TTN, ERN1, SCN5A, PLN, CASQ2, DES, DSG2, JUP, KCNE2, PKP2 y otros.

- *Variante descrita*: variable cualitativa con múltiples opciones. Identificación de la variante descrita en la familia según el código de aminoácido.
- *Patogenicidad de la variante*: variable cualitativa dicotómica (patogénica sí/no). Se consideran patogénicas aquellas variantes consideradas patogénicas o probablemente patogénicas. Se consideran no patogénicas las variantes de significado incierto, probablemente benigna, benigna o con efecto modulador.

6.3. Variables relacionadas con el deporte.

- *Deportista*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera deportista a aquellos que hayan realizado (en los 2 años previos al diagnóstico o valoración) o realicen actualmente alguna actividad deportiva de manera regular de intensidad al menos moderada.
- *Dosis-deporte*: variable cuantitativa continua expresada en horas de práctica deportiva a la semana.
- *Dosis-deporte cualitativo*: variable cualitativa con tres opciones. Se considera sedentario/deporte ligero cuando la realización del deporte es <2h/semanal, deporte moderado cuando la práctica es de entre 2-4 h/semanales y deporte intenso cuando la actividad se realiza durante ≥ 5 h/semanales.
- *Tipo deporte*: variable cualitativa con múltiples opciones. Descripción de la principal disciplina deportiva practicada.
- *Clasificación del deporte de Mitchell*: variable cualitativa con múltiples opciones. Clasificación del deporte en función de los componentes dinámicos o estáticos de cada disciplina según la tabla descrita por Mitchell (35).
- *Clasificación del deporte de la Sociedad Europea de Cardiología*: variable cualitativa con cuatro opciones. Clasificación del deporte en función de los componentes dinámicos o estáticos de cada disciplina según la clasificación propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología. Incluye deportes de habilidad, potencia, mixtos o “endurance” (25).
- *Tipo de actividad*: variable cualitativa dicotómica (competición/recreacional). Se considera deporte de competición la participación en actividades que requieran un entrenamiento físico regular, y cuyo objeto sea mejorar el rendimiento o ganar las competiciones en las que se participa, independientemente del nivel competitivo.

6.4. Variables de expresión fenotípica.

Variables clínicas:

- *Motivo del diagnóstico:* variable cualitativa con cuatro opciones. Diagnóstico casual, por síntomas, tras un episodio de MSC, o por screening familiar.
- *Síntomas al diagnóstico:* variable cualitativa con cuatro opciones. Se incluye la presencia de síncope de perfil cardiogénico, dolor torácico, disnea o palpitaciones.
- *Clase funcional al diagnóstico:* variable cualitativa con cuatro opciones. Definida siguiendo los criterios establecidos de la New York Heart Association (NYHA) (I-IV).
- *Peor clase funcional en seguimiento:* variable cualitativa con cuatro opciones. Definida siguiendo los criterios establecidos de la New York Heart Association (I-IV).
- *Fecha de primera valoración:* variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha en la que se produce la primera valoración de la Unidad de Cardiopatías Familiares.
- *Edad de fenotipo:* variable cuantitativa continua expresada en años. Se considera la edad en la que se realiza el diagnóstico de la patología.
- *Edad en el último seguimiento:* variable cuantitativa continua expresada en años. Se considera la edad del paciente en la última valoración realizada por la Unidad de Cardiopatías Familiares.

Variables ecocardiográficas:

- *Fecha de la ecocardiografía:* variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha de realización de la ecocardiografía.
- *Fracción de eyección del VI (FEVI):* variable cuantitativa continua expresada en tanto por ciento (%). Fracción de eyección calculada mediante el método de Simpson bicameral o en plano apical 4 cámaras. En los casos en los que no se pudo determinar debido a la mala ventana acústica se utilizó contraste tipo SonoVue® o se estimó visualmente por parte del operador.
- *Diámetro telediastólico del VI (DtdVI):* variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada en plano paraesternal eje largo a nivel medio de la válvula mitral en telediástole.
- *Diámetro telesistólico del VI (DtsVI):* variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada en plano paraesternal eje largo a nivel medio de la válvula mitral en telesístole.

- *Volumen telediastólico del VI (VtdVI)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros (ml). Medida realizada en plano apical 4 cámaras en telediástole.
- *Volumen telediastólico del VI indexado por ASC (VtdVI index)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros/metro cuadrado (ml/m²). Medida realizada en plano apical 4 cámaras en telediástole.
- *Grosor de la pared posterior del VI (PP)*: variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada en plano paraesternal eje largo en telediástole.
- *Grosor del septo interventricular del VI (SIV)*: variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada en plano paraesternal eje largo en telediástole.
- *Diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda (AI)*: variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada en plano paraesternal eje largo en telesístole.
- *TAPSE*: variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada mediante el modo M en plano apical 4 cámaras.
- *Diámetro telediastólico del VD (DVD)*: variable cuantitativa continua expresada en milímetros (mm). Medida realizada en plano paraesternal eje largo en telediástole.

Variables obtenidas de la ergometría:

- *Fecha de la ergometría*: variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha de realización de la ergometría.
- *Taquicardias ventriculares no sostenidas*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera la aparición de TVNS durante la realización de la ergometría, definida como 3 o más latidos ventriculares consecutivos a una frecuencia de al menos 120 latidos por minuto y una duración inferior a 30 segundos.

Variables obtenidas del Holter o dispositivos implantables (desfibriladores, marcapasos o registradores subcutáneos):

- *Fecha del Holter*: variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha de realización del Holter o de la revisión del dispositivo.
- *Taquicardias ventriculares no sostenidas*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera la aparición de TVNS en cualquiera de los dispositivos con posibilidad de monitorización electrocardiográfica.

Materiales y métodos

- *Extrasistolia ventricular*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera la aparición de EV en la monitorización Holter.
- Densidad de EV: variable cuantitativa continua expresada en tanto por ciento (%). Ratio entre número de EV y latidos totales en la monitorización Holter.

Variables obtenidas de la RM cardiaca:

- *Fecha de la RM cardiaca*: variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha de realización de la RM cardiaca.
- *Fracción de eyección del VI (FEVI)*: variable cuantitativa continua expresada en tanto por ciento (%). Fracción de eyección calculada tras la adquisición de secuencias eco-gradiente en modo cine por el método de Simpson.
- *Volumen telediastólico del VI (VtdVI)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros (ml).
- *Volumen telediastólico del VI indexado por ASC (VtdVI index)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros/metro cuadrado (ml/m²).
- *Volumen telesistólico del VI (VtsVI)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros (ml).
- *Fracción de eyección del VD (FEVD)*: variable cuantitativa continua expresada en tanto por ciento (%). Fracción de eyección calculada tras la adquisición de secuencias eco-gradiente en modo cine por el método de Simpson.
- *Volumen telediastólico del VD (VtdVD)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros (ml).
- *Volumen telediastólico del VD indexado por ASC (VtdVD index)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros/metro cuadrado (ml/m²).
- *Volumen telesistólico del VD (VtsVD)*: variable cuantitativa continua expresada en mililitros (ml).
- *Realce tardío de gadolinio*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).

6.5. Variables de seguimiento/eventos.

- *Fibrilación auricular (FA) o flutter auricular*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Edad de diagnóstico de la FA/flutter auricular*: variable cuantitativa continua expresada en años.

- Ictus: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se incluyen ictus isquémicos y accidente isquémico transitorio.
- *Edad del diagnóstico del ictus*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Taquicardia ventricular (TV)*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera la aparición de TV sostenidas definida como latidos ventriculares consecutivos a una frecuencia de al menos 120 latidos por minuto y una duración superior a 30 segundos.
- *Edad del diagnóstico de la TV*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Muerte súbita*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define la MS como la muerte inesperada y repentina ocurrida en la primera hora tras el inicio de los síntomas, o si se produce en ausencia de testigos hasta 24 horas.
- *Edad a la que ocurre la MS*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Portador de desfibrilador automático implantable (DAI)*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Descargas apropiadas de DAI*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera descarga apropiada cuando es secundaria a la aparición de TV o fibrilación ventricular.
- *Edad a la que ocurre la descarga apropiada de DAI*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Descargas inapropiadas de DAI*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se considera descarga inapropiada cuando es secundaria a la aparición de taquicardias supraventriculares, interferencias electromagnéticas, disfunción del electrodo o sobresensado.
- *Implante de marcapasos o terapia de resincronización cardiaca (TRC)*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Insuficiencia cardiaca (IC)*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Diagnóstico de insuficiencia cardiaca tras consulta ambulatoria, visita a urgencias o ingreso hospitalario.
- *Clase funcional NYHA 3 o 4*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Edad de aparición de insuficiencia cardiaca*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Trasplante cardiaco o dispositivos de asistencia ventricular*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Edad a la que se produce el trasplante o el implante del dispositivo de asistencia ventricular*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Combinado de eventos de MS*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye descarga apropiada de DAI, TV sostenida o MS.

Materiales y métodos

- *Edad combinado de MS*: variable cuantitativa continua expresada en años. Edad a la que aparece el primer evento del combinado.
- *Combinado de eventos de IC*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye hospitalizaciones o consultas en urgencias, trasplante o muerte por IC.
- *Edad combinado de IC*: variable cuantitativa continua expresada en años. Edad a la que aparece el primer evento del combinado.
- *Combinado de eventos*: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye la aparición de FA/flutter auricular, ictus, hospitalizaciones o consultas en urgencias, trasplante o muerte por IC, descarga apropiada de DAI, TV sostenida o MS.
- *Edad combinado de eventos*: variable cuantitativa continua expresada en años. Edad a la que aparece el primer evento del combinado.
- *Fallecimiento a lo largo del seguimiento*: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Causa del fallecimiento*: variable cualitativa con varias opciones. Incluye MS, muerte por IC o muerte no relacionada.
- *Fecha de fallecimiento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).

7. Aspectos éticos y legales.

Para poder obtener una muestra sanguínea con la finalidad de realizar el análisis genético, todos los pacientes debieron firmar un consentimiento informado en el que se hacía constar la aprobación y su acuerdo con las condiciones del mismo. Se detalló de forma clara y concisa el motivo de la utilización de sus datos, así como los beneficios y posibles perjuicios de la realización del mismo. Previamente a su firma se les explicó de forma detallada toda la información en una entrevista oral (anexo 2.1).

Por otro lado, para el análisis de datos del estudio se realizó una solicitud de aprobación al Comité Ético de Investigación Científica del H. Virgen de la Arrixaca, siguiéndose las recomendaciones de la declaración de Helsinki. Dadas las características retrospectivas del estudio, la inexistencia de intervención directa sobre los pacientes, la ausencia de riesgos para los mismos y la utilización de mecanismos de anonimización de los datos, se solicitó la exención de un consentimiento informado específico al Comité Ético, constando su aprobación en el anexo 2.2.

Los datos recogidos durante el estudio han sido usados para propósitos exclusivos de investigación y se manejó la información conservando la confidencialidad de los datos.

Los investigadores del estudio han garantizado que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fuera considerada confidencial a todos los efectos y nunca fuera desvelada ni divulgada.

Este proyecto de investigación ha respetado los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial), el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española y europea en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos y la bioética (Ley 14/2007, de investigación biomédica; y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos).

8. Análisis estadístico

Para llevar a cabo el análisis se creó una base de datos para el estudio (Access 2000, Microsoft, Washington). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 26.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

La población total del estudio se describió mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media \pm desviación estándar, y aquellas sin distribución normal como mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentajes.

Para la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. Para objetivar diferencias entre el grupo de deportistas y no deportistas, se empleó el test de la t-Student, o ANOVA en variables con 3 o más categorías, en el caso de variables cuantitativas de distribución normal; o la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, o el test de Kruskal-Wallis en variables con 3 o más categorías, para las variables sin distribución normal. En el caso de las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencias, utilizando el test de la Chi-Cuadrado de Pearson, o el test exacto de Fisher si el tamaño muestral era menor de 5 pacientes. En caso de que la variable analizada presentase 3 categorías se referencia la tendencia lineal (o asociación lineal por lineal).

Materiales y métodos

Para evaluar la influencia del deporte en la penetrancia de la enfermedad (objetivo 1) se evaluó la edad de aparición del fenotipo en cada una de las miocardiopatías en los pacientes afectados o la edad del último seguimiento en los pacientes portadores no afectados.

Para el análisis de los eventos (objetivo 3) se excluyeron los eventos previos al inicio del seguimiento por la unidad de Cardiopatías Familiares, considerándose tanto los eventos iniciales que ocurrieron en el debut de la patología como los aparecidos a lo largo del seguimiento.

Para ambos objetivos se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan Meier y se evaluó la presencia de diferencias entre las poblaciones con el estadístico Log-rank. Para valorar los diferentes factores que influyen en la aparición del fenotipo o de los eventos clínicos, primero se realizó un análisis de regresión de Cox univariado, calculando los hazard ratios (HR), intervalos de confianza y la significación estadística. Posteriormente, para identificar los factores independientes se realizó un análisis de regresión de Cox multivariado en los que se incluyeron aquellas variables asociadas a los eventos en los análisis univariante y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Se respetó en todos los casos el máximo de 1 variable por cada 10 eventos.

Por otro lado, se definieron diferentes criterios de severidad de cada una de las cardiopatías analizadas en función de la evidencia previamente publicada. Para determinar qué factores estaban asociados a un fenotipo severo se realizó un análisis de regresión logística binaria univariado y, posteriormente, multivariado calculando la odd ratio (OR), los intervalos de confianza y la significación estadística (objetivo 2).

Todos los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

1. Características generales de la población del estudio.

La población total del estudio está constituida por 517 pacientes consecutivos valorados en la consulta de Cardiopatías Familiares durante el periodo de 2003-2020, pertenecientes a 223 familias (208 probandos, 39.9%), de los cuales 336 pacientes estaban afectados de una MCD (n=195), MNC (n=26) o MA (n=115). El resto de la población (n=181) lo constituían pacientes no afectados portadores de mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas asociadas a las patologías previamente descritas (85 en el grupo de MCD, 5 en el grupo de MNC y 91 en el grupo de MA). Las características basales de toda de la población incluida se recogen en la tabla 6.

Miocardopatía dilatada

En el subgrupo de pacientes de MCD, 195 (69.6%) estaban afectados por la miocardopatía, y 85 (30.4%) eran portadores no afectados. De entre los pacientes afectados, 124 (63.5%) eran portadores de mutaciones patogénicas. 116 (41.1%) eran probandos, en 213 (76.1%) de los casos la forma de presentación fue familiar y 66 casos (23.6%) tenían antecedentes familiares de primer grado de MS.

142 eran varones (50.7%) y la edad media de la primera evaluación en la consulta era de 45.0 ± 17.0 años. 48 pacientes (17.0%) eran diabéticos y 74 (26.2%) hipertensos. El 31.6% de los pacientes realizaba deporte de forma regular y el 68.4% era sedentario. Entre los pacientes deportistas, la actividad realizada era principalmente recreacional en 52 (68.4%), aunque 24 (31.6%) de los mismos realizaba alguna actividad deportiva de forma competitiva. La dosis mediana de deporte realizada era de 5 horas/semanales (hs/sem) (RIC 5-6 hs/sem). Los deportes principalmente realizados se englobaban dentro de la clasificación de la ESC como de tipo "endurance" (70.1%) o mixto (19.5%). El 3.9% realizaba como actividad laboral un trabajo de esfuerzo.

Miocardopatía no compactada

En el subgrupo de pacientes de MNC, 26 (83.9%) estaban afectados por la miocardopatía, y 5 (16.1%) eran portadores no afectados. De entre los pacientes afectados, 6 (23.0%) eran portadores de mutaciones patogénicas. 20 (64.5%) eran probandos y la forma de presentación familiar se dio en 15 (48.4%) casos. Únicamente 4 casos (12.9%) tenían antecedentes familiares de primer grado de MS.

Resultados

La edad media de la primera evaluación era de 45.0 ± 18.0 años, siendo 23 casos (74.2%) varones. Ningún paciente era diabético y 9 (29.0%) presentaban hipertensión arterial. Aproximadamente la mitad del subgrupo (48.4%) realizaba deporte de forma regular, predominando la actividad recreacional (57.1%) sobre la de competición (42.9%). La dosis mediana de deporte realizada era de 6 hs/sem (RIC 6-8 hs/sem). Los deportes principalmente realizados eran de tipo “endurance” (57.1%) o mixto (35.7%). Además, un 3.2% realizaba trabajo de esfuerzo.

Miocardopatía arritmogénica

115 (55.8%) de los pacientes del subgrupo de MA estaban afectados, y 91 (44.2%) eran portadores no afectados. 76 (66.0%) de los afectados eran portadores de mutaciones patogénicas; 72 (35.0%) probandos. La afectación familiar se demostró en 142 (69.2%) de los casos. El 41.8% de los pacientes tenían antecedentes familiares de primer grado de MS.

117 eran varones (56.7%) y la edad media de la primera evaluación era de 44.8 ± 18.2 años. Incluía a 14 (6.7%) diabéticos y a 39 (18.8%) hipertensos. 127 (61.5%) pacientes eran sedentarios frente a 79 (38.3%) que realizaba deporte. Entre los pacientes deportistas, la actividad se realizaba principalmente de forma recreacional (65.6%), aunque un 34.4% realizaba deporte de forma competitiva. La dosis mediana de deporte realizada era de 6 hs/sem (RIC 6-8 hs/sem). Los deportes principalmente realizados eran de tipo “endurance” (54.7%) o mixto (29.7%). El 5.3% realizaba una actividad laboral de esfuerzo.

Tabla 6. Características basales de la población total.

	Miocardopatía		
	Dilatada	No compactada	Arritmogénica
N (%)	280 (54,2)	31 (6,0)	206 (39,8)
Afectado (%)	195 (69,6)	26 (83,9)	115 (55,8)
Genética positiva (%)	124 (44,3)	6 (19,4)	76 (36,9)
Portador no afectado (%)	85 (30,4)	5 (16,1)	91 (44,2)
Edad 1ª valoración (años)	45 ± 17	45 ± 18	44 ± 18
Sexo (%) (varón)	142 (50,7)	23 (74,2)	117 (56,8)
DM (%)	48 (17,1)	0 (0)	14 (6,8)
HTA (%)	74 (26,4)	9 (29,0)	39 (18,9)

HFMS (%)		66 (23,6)	4 (12,9)	86 (41,7)
Familiar (%)		213 (76,1)	15 (48,4)	142 (68,9)
Probando (%)		116 (41,4)	20 (64,5)	72 (35,0)
Peso (Kg)		71 (69 - 75)	70 (65 - 79)	72 (70 - 75)
Talla (m)		1,67 (1,65 - 1,68)	1,7 (1,68 - 1,75)	1,68 (1,67 - 1,7)
BMI (Kg/m²)		25,0 (24,4 - 25,6)	25,2 (24,2 - 26,4)	24,9 (24,1 - 25,7)
BSA (m²)		1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Dosis deporte (hs/sem)		5 (5 - 6)	6 (6 - 8)	6 (6 - 8)
Deporte (%)	<i>Sedentario</i>	191 (68,2)	16 (51,6)	127 (61,7)
	<i>Deportista</i>	89 (31,8)	15 (48,4)	79 (38,3)
	<i>No deportista</i>	191 (68,2)	16 (51,6)	127 (61,7)
Clasif. deporte (%)	<i>Trabajo de esfuerzo</i>	11 (3,9)	1 (3,2)	11 (5,3)
	<i>Deporte ligero</i>	23 (8,2)	2 (6,5)	9 (4,4)
	<i>Deporte moderado</i>	36 (12,9)	5 (16,1)	38 (18,4)
	<i>Deporte amateur competición</i>	18 (6,4)	6 (19,4)	18 (8,7)
	<i>Profesional</i>	1 (0,4)	1 (3,2)	2 (1,0)
	<i>Extremo</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>Ex deportista</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
	<i>Habilidad</i>	1 (1,3)	0 (0)	3 (4,7)
Clasif. ESC (%)	<i>Potencia</i>	7 (9,1)	1 (7,1)	7 (10,9)
	<i>Mixtos</i>	15 (19,5)	5 (35,7)	19 (29,7)
	<i>Endurance</i>	54 (70,1)	8 (57,1)	35 (54,7)
Tipo de actividad (%)	<i>Recreacional</i>	52 (68,4)	8 (57,1)	42 (65,6)
	<i>Competición</i>	24 (31,6)	6 (42,9)	22 (34,4)
	<i>Deporte ligero</i>	35 (39,3)	4 (26,7)	23 (29,1)
Dosis deporte (%)	<i>Deporte moderado 2-4hs/sem</i>	54 (60,7)	11 (73,3)	56 (70,9)
	<i>Deporte intenso >5hs/sem</i>	1 (1,3)	0 (0)	3 (4,7)

2. Impacto de la actividad física en el momento del diagnóstico de la MCD, MA y MNC (estudio de penetrancia).

Miocardopatía dilatada

Al clasificar a los pacientes en función de la dosis de actividad deportiva realizada semanalmente, se objetivó una mayor proporción de varones en el grupo de deporte intenso (>5hs/sem) frente a los sedentarios/deporte ligero (<2hs/sem) o deporte moderado (2-4hs/sem) (sedentario 46.2% vs deporte moderado 41.9% vs deporte intenso 72.2%; p=0.002). Aquellos deportistas de alta

Resultados

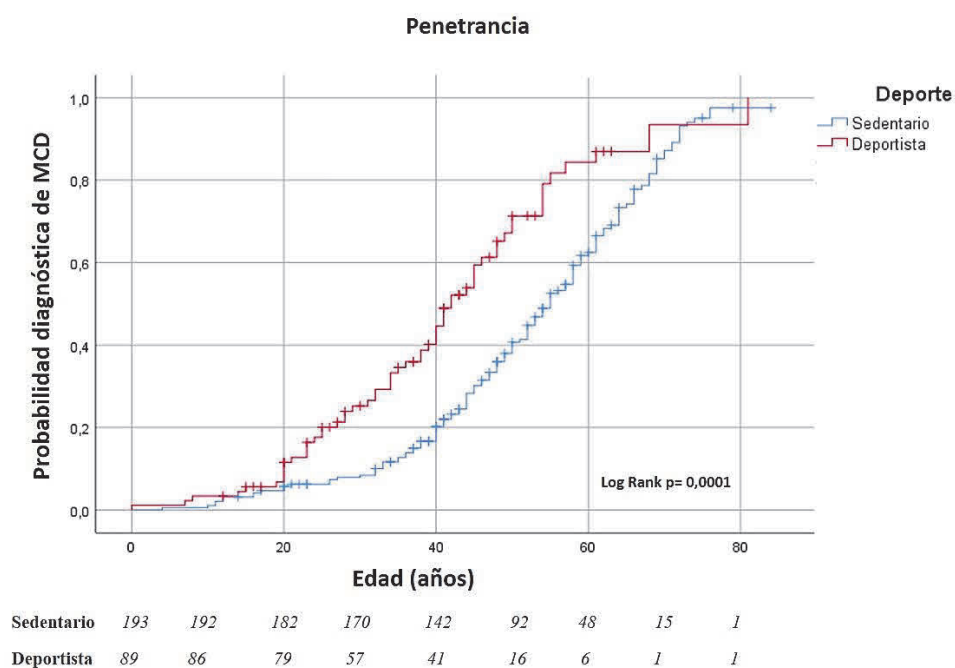
intensidad eran menos hipertensos (sedentario 32.8% vs deporte moderado 16.1% vs deporte intenso 9.3%; $p=0.001$), sin diferencias en cuanto a la prevalencia de diabetes (sedentario 19.0% vs deporte moderado 6.5% vs deporte intenso 16.7%; $p=0.2$) o a la edad de valoración en la consulta (sedentario 48.0 ± 17.0 años vs deporte moderado 33.0 ± 12.0 años vs deporte intenso 39.0 ± 16.0 años; $p=0.1$). Tanto el porcentaje de afectados (sedentario 71.3% vs deporte moderado 61.3% vs deporte intenso 68.5%; $p=0.5$) como de portadores no afectados (sedentario 28.7% vs deporte moderado 38.7% vs deporte intenso 31.5%; $p=0.5$) en cada grupo fue similar. Tampoco se objetivaron diferencias en cuanto a la forma de presentación familiar, al porcentaje de probandos ni a los antecedentes de MS familiar.

Tabla 7. Características de la población con miocardiopatía dilatada (incluye portadores y afectados) estratificados en función de la actividad deportiva.

M. Dilatada (N= 280)				
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	p
N (%)	195 (69,7)	31 (11,0)	54 (19,3)	
Edad 1ª valoración (años)	48 ± 17	33 ± 12	39 ± 16	0,1
Sexo (%) (varón)	90 (46,2)	13 (41,9)	39 (72,2)	0,002
Peso (Kg)	70 (68 - 75)	67 (56 - 74)	79 (76 - 84)	0,04
Talla (m)	1,65 (1,64 - 1,68)	1,65 (1,62 - 1,73)	1,76 (1,71 - 1,8)	0,005
BSA (m2)	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,02
BMI (Kg/m²)	25,6 (24,7 - 27,1)	21,7 (21,0 - 24,2)	24,6 (23,8 - 25,8)	0,001
DM (%)	37 (19,0)	2 (6,5)	9 (16,7)	0,2
HTA (%)	64 (32,8)	5 (16,1)	5 (9,3)	0,001
Afectado (%)	139 (71,3)	19 (61,3)	37 (68,5)	0,5
Genética positiva (%)	89 (45,6)	13 (41,9)	22 (40,7)	0,5
Portador no afectado (%)	56 (28,7)	12 (38,7)	17 (31,5)	0,5
HFMS (%)	51 (26,2)	5 (16,1)	10 (18,5)	0,3
Familiar (%)	147 (75,4)	22 (71,0)	44 (81,5)	0,5
Probando (%)	86 (44,1)	10 (32,3)	20 (37,0)	0,4
Dosis deporte (hs/sem)	2 (0 - 0)	3 (0 - 0)	7 (6 - 8)	0,0001
Edad fenotipo (años)	49 ± 16	28 ± 14	40 ± 15	0,0001
Edad último seguimiento (años)	57 (54 - 61)	41 (37 - 47)	47 (42 - 50)	0,0001

La edad de aparición del fenotipo era diferente entre los pacientes que realizaban deporte y los pacientes sedentarios (42.7 ± 2.2 años vs 53.1 ± 1.2 años, $p=0.0001$) (figura 26). Dicho efecto se mantuvo al comparar la población deportista de competición vs recreacional (32.9 ± 2.7 años vs 43.9 ± 2.5 años, $p=0.002$) y sedentario/deporte ligero vs deporte moderado/intenso (51.1 ± 1.2 años vs 44.9 ± 2.6 años, $p=0.01$) (anexo 4, figuras 1-3).

Figura 26. Penetrancia de la miocardiopatía dilatada en pacientes sedentarios y deportistas.



Tanto en el análisis univariado como en el multivariado se objetivó una correlación positiva entre la aparición más precoz del fenotipo y el sexo varón (HR 1.7, $P=0.001$), ser probando (HR 1.8, $p=0.0001$), la afectación familiar (HR 1.5, $p=0.02$) y la práctica de deporte (HR 1.8, $p=0.001$) (Tabla 8).

Tabla 8. Factores predictores de la penetrancia en la miocardiopatía dilatada.

	M. Dilatada			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
DM	0,8 (0,6 - 1,2)	0,3		
HTA	0,72(0,5 - 0,9)	0,03		
Sexo (varón)	2,0 (1,5 - 2,7)	0,0001	1,7 (1,2 - 2,3)	0,001
Probando	1,6 (1,2 - 2,2)	0,001	1,8 (1,3 - 2,5)	0,0001
Familiar	1,3 (0,9 - 1,8)	0,1	1,5 (1,1 - 2,1)	0,02
HFMS	1,0 (0,7 - 1,4)	0,8		
Deporte	1,9 (1,4 - 2,7)	0,0001	1,8 (1,3 - 2,5)	0,001

Miocardiopatía no compactada

En el grupo de MNC se objetivó una tendencia no significativa a una menor edad en la primera valoración en aquéllos que realizaban deporte de mayor intensidad (sedentarios 49.0 ± 4.0 años vs deporte moderado 56.0 ± 6.0 años vs deporte intenso 35.0 ± 6.0 años, $p=0.06$). El 100% de este subgrupo de alta intensidad eran varones (sedentarios 56.3% vs deporte moderado 75.0% vs deporte intenso 100%, $p=0.03$). No se observaron diferencias en el resto de características (tabla 9).

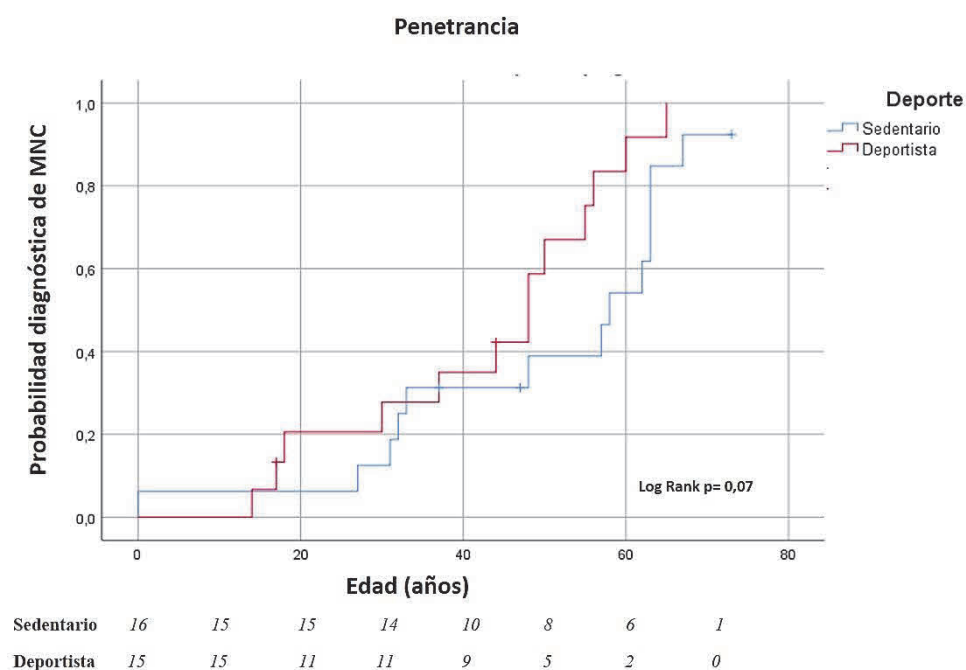
Tabla 9. Características de la población con miocardiopatía no compactada (incluye portadores y afectados) estratificados en función de la actividad deportiva.

	M. No compactada (N=31)			p
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	
N (%)	16 (51,6)	4 (13,0)	11 (35,4)	
Edad 1ª valoración (años)	49 ± 4	56 ± 6	35 ± 6	0,06
Sexo (varón)	9 (56,3)	3 (75,0)	11 (100)	0,03
Peso (Kg)	66 (64 - 75)	79,5 (64 - 90)	74 (67 - 83)	0,1
Talla (m)	1,67 (1,6 - 1,7)	1,70 (1,57 - 1,84)	1,74 (1,72 - 1,82)	0,05

BSA (m ²)	1,81 ± 0,17	1,92 ± 0,19	1,88 ± 0,11	0,4
BMI (Kg/m ²)	24,5 (23,1 - 27,0)	26,5 (25,9 - 29,0)	25,0 (21,6 - 26,4)	0,08
DM (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HTA (%)	6 (37,5)	2 (50,0)	1 (9,1)	0,1
Afectado (%)	13 (81,3)	4 (100)	9 (81,8)	0,9
Genética positiva (%)	3 (18,8)	1 (25,0)	2 (18,2)	0,9
Portador no afectado (%)	3 (18,8)	0 (0)	2 (18,2)	0,9
HFMS (%)	4 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0,1
Familiar (%)	9 (56,3)	1 (25,0)	5 (45,5)	0,5
Probando (%)	10 (62,5)	4 (100)	6 (54,5)	0,2
Dosis deporte (hs/sem)	0 (0 - 0)	3,5 (2 - 4)	6 (6 - 8)	0,2
Edad fenotipo (años)	46,4 ± 20,1	52,0 ± 10,2	37,1 ± 17,9	0,3
Edad último seguimiento (años)	63,5 (40 - 67)	64,5 (46 - 72)	44,0 (23 - 54)	0,1

La realización de deporte no se asoció con una edad de aparición del fenotipo más precoz (42.9 ± 4.4 años vs 50.0 ± 4.9 años, $p=0.07$) (figura 27).

Figura 27. Penetrancia de la miocardiopatía no compactada en pacientes sedentarios y deportistas.



Resultados

Miocardiopatía arritmogénica

Los deportistas del grupo de MA claramente presentaban una mayor proporción del sexo varón frente a los sedentarios (sedentario 44.1% vs deporte moderado 63.6% vs deporte intenso 82.5%; $p=0.0001$) y un menor porcentaje de hipertensión arterial (sedentario 26.8% vs deporte moderado 4.5% vs deporte intenso 7.0%; $p=0.001$). No presentaron diferencias en cuanto a la edad de valoración, porcentaje de afectados o portadores no afectados, afectación familiar o probandos (tabla 10).

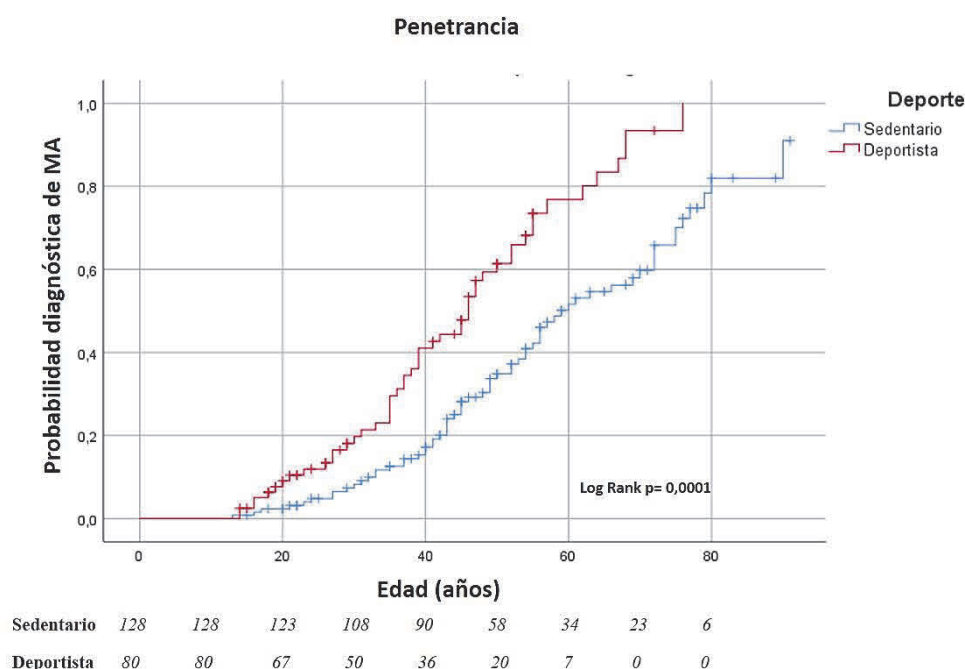
Tabla 10. Características de la población con miocardiopatía arritmogénica (incluye portadores y afectados) estratificados en función de la actividad deportiva.

	M. Arritmogénica (N=206)			p
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	
N (%)	127 (61,7)	22 (10,6)	57 (27,7)	
Edad 1ª valoración (años)	49 ± 18	39 ± 17	36 ± 15	0,5
Sexo (varón)	56 (44,1)	14 (63,6)	47 (82,5)	0,0001
Peso (Kg)	72 (70 - 77)	72 (60 - 80)	74 (70 - 76)	0,8
Talla (m)	1,65 (1,64 - 1,68)	1,70 (1,64 - 1,77)	1,75 (1,74 - 1,79)	0,0001
BSA (m²)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,5
BMI (Kg/m²)	26,6 (25,2 - 27,8)	23,4 (21,9 - 26,9)	23,9 (22,9 - 24,5)	0,0001
DM (%)	12 (9,4)	0 (0)	2 (3,5)	0,1
HTA (%)	34 (26,8)	1 (4,5)	4 (7,0)	0,001
Afectado (%)	65 (51,2)	14 (63,6)	36 (63,2)	0,1
Genética positiva (%)	45 (35,4)	11 (50,0)	20 (35,1)	0,9
Portador no afectado (%)	62 (48,8)	8 (36,4)	21 (36,8)	0,1
HFMS (%)	59 (46,5)	8 (36,4)	19 (33,3)	0,2
Familiar (%)	87 (68,5)	12 (54,5)	43 (75,4)	0,1
Probando (%)	38 (29,9)	10 (45,5)	24 (42,1)	0,1
Dosis deporte (hs/sem)	0 (0 - 0)	4 (4 - 4)	7 (6 - 9)	0,001
Edad fenotipo (años)	49 ± 17	43 ± 14	39 ± 16	0,02
Edad último seguimiento (años)	54 (50 - 59)	45 (35 - 54)	41 (35 - 48)	0,003

La edad de aparición del fenotipo fue inferior en la población deportista, con una diferencia de 15.3 años (deportista 45.6 ± 2.2 años vs sedentario 60.9 ± 2.2 años, $p=0.0001$) (figura 28). Dicho efecto estadísticamente significativo se mantuvo al comparar la población deportista de competición vs recreacional (33.9 ± 2.4 años vs 49.1 ± 3.0 años, $p=0.002$) y sedentario/deporte ligero vs deporte moderado/intenso (58.9 ± 2.0 años vs 45.4 ± 2.6 años, $p=0.0001$) (anexo 4, figuras 4-6).

Al analizar el subgrupo de pacientes con MAVD, se demostró que tanto los deportistas de tipo competitivo (competición 33.1 ± 3.0 vs recreacional 55.9 ± 3.9 , $p=0.001$) como los que realizaban una dosis de deporte más que ligera ($>2\text{hs/sem}$) (sedentario o deporte ligero 58.9 ± 2.7 vs deporte moderado o intenso 49.0 ± 3.6 , $p=0.04$) presentaron una edad de diagnóstico más precoz (anexo 4, figura 7 y 8). Por otro lado, en relación a la MAVI este efecto se mantiene con la dosis de deporte mayor que ligera (sedentario o deporte ligero 58.7 ± 2.9 vs deporte moderado o intenso 39.1 ± 3.3 , $p=0.0001$), sin diferencias entre los deportistas de competición o recreacionales (competición 34.9 ± 5.3 vs recreacional 42.0 ± 4.1 , $p=0.3$) (anexo 4, figura 9 y 10).

Figura 28. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica en pacientes sedentarios y deportistas.



Resultados

En el análisis univariado se corroboró una relación positiva entre la edad de aparición precoz y el sexo varón, ser probando y la realización de deporte. Tras realizar un ajuste multivariado, únicamente ser probando (HR 3.9, p=0.0001) y la realización de deporte (HR 1.5, p=0.05) eran factores predictores de un fenotipo precoz (tabla 11).

Tabla 11. Factores predictores de la penetrancia en la miocardiopatía arritmogénica.

	M. Arritmogénica			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
DM	1,0 (0,58 - 1,8)	0,9		
HTA	0,5 (0,3 - 0,9)	0,01	0,4 (0,2 - 0,7)	0,001
Sexo (varón)	1,5 (1,1 - 2,2)	0,02		
Probando	3,7 (2,5 - 5,4)	0,0001	3,9 (2,6 - 5,9)	0,0001
Familiar	0,8 (0,5 - 1,2)	0,4		
HFMS	0,8 (0,5 - 1,2)	0,3		
Deporte	2,4 (1,6 - 3,5)	0,0001	1,5 (1,0 - 2,3)	0,05

3. Impacto de la actividad física en la severidad del fenotipo de la MCD, MA y MNC.

Miocardiopatía dilatada

Los pacientes afectados de MCD que practican deporte son en su mayoría varones (sedentario/deporte ligero 56.1% vs deporte moderado 63.2% vs deporte intenso 89.2%, p=0.001), y con una menor proporción de hipertensos (sedentario/deporte ligero 43.2% vs deporte moderado 21.1% vs deporte intenso 13.5%, p=0.001). No se evidenciaron diferencias en cuanto a la forma de presentación familiar, historia familiar de MS, porcentaje de probandos o de genética positiva entre los tres grupos (tabla 12).

En los pacientes con genotipo positivo, al analizar el grupo de genes afectados en función de la actividad deportiva tampoco se objetivaron diferencias estadísticas significativas.

El principal motivo de diagnóstico entre los pacientes deportistas fue de forma casual (sedentario/deporte ligero 8.0% vs deporte moderado 15.8% vs deporte intenso 18.9%, p=0.04)

o mediante screening (sedentario/deporte ligero 24.6% vs deporte moderado 47.4% vs deporte intenso 43.2%, $p=0.01$). Sin embargo, en los pacientes sedentarios o que realizaban deporte ligero, el principal motivo de diagnóstico fue la presencia de síntomas (sedentario/deporte ligero 66.7% vs deporte moderado 36.8% vs deporte intenso 37.8%, $p=0.0001$), predominando la disnea (sedentario/deporte ligero 65.5% vs deporte moderado 26.3% vs deporte intenso 21.6%, $p=0.001$). En el momento del diagnóstico el 74.0% de los pacientes deportistas presentaban una clase funcional NYHA I frente al 35.0% de los sedentarios.

En 87 (44.6%) y en 150 (76.9%) pacientes afectados por la miocardiopatía dilatada se pudo realizar una ergometría y un Holter respectivamente. No se encontraron diferencias en la aparición de eventos arrítmicos evaluados mediante la realización de Holter o ergometría.

La ecocardiografía se realizó en 195 pacientes (100%). Los pacientes deportistas presentaban una disfunción sistólica ventricular izquierda más leve que los sedentarios (sedentario/deporte ligero 35%, RIC 32-40%; vs deporte moderado 41%, RIC 32-47%; vs deporte intenso 47%; RIC 43-51%; $p=0.001$) y menores dimensiones de AI (sedentario/deporte ligero 41mm, RIC 40-43mm; vs deporte moderado 34mm, RIC 32-40mm; vs deporte intenso 38mm, RIC 37-40mm; $p=0.01$). Los deportistas presentaban una tendencia a menores diámetros telediastólicos (sedentario 58mm, RIC 56-61mm; vs deportista 55mm, RIC 53-58mm; $p=0.07$;) y telesistólicos (sedentario 47mm, RIC 45-50mm vs deportista 41mm, RIC 38-44mm; $p=0.003$) (anexo 4, tabla 6).

117 pacientes se realizaron una RM cardiaca (60.0%), incluyendo realce tardío en 116 (59.5%) de ellos. Al evaluar la función cardiaca mediante RM, no se objetivaron diferencias entre los grupos en la función sistólica, volúmenes ventriculares ni en la presencia de realce tardío de gadolinio.

Tabla 12. Características de los pacientes afectados de M. dilatada estratificados en función de la dosis de ejercicio realizado.

	M. Dilatada (N= 195)			p
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	
N (%)	139 (71,3)	19 (9,7)	37 (19,0)	
Sexo (varón) (%)	78 (56,1)	12 (63,2)	33 (89,2)	0,001
Peso (Kg)	74 (69 - 78)	69 (58 - 75)	79 (75 - 84)	0,05
Talla (m)	1,66 (1,65 - 1,68)	1,69 (1,62 - 1,85)	1,76 (1,74 - 1,81)	0,0001
BSA (m2)	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,08
BMI (Kg/m2)	26,7 (25,3 - 27,7)	22,5 (20,5 - 24,2)	25 (24,1 - 25,9)	0,0001

Resultados

HTA (%)		60 (43,2)	4 (21,1)	5 (13,5)	0,001
DM (%)		37 (26,6)	1 (5,3)	9 (24,3)	0,4
HFMS (%)		39 (28,1)	3 (15,8)	7 (18,9)	0,3
Familiar (%)		103 (74,1)	14 (73,7)	30 (81,1)	0,6
Edad fenotipo (años)		49 ± 16	28 ± 14	40 ± 15	0,0001
Probando (%)		86 (61,9)	10 (52,6)	20 (54,1)	0,5
Genética positiva (%)		89 (64,0)	13 (68,4)	22 (59,5)	0,6
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	56 (62,9)	5 (38,5)	12 (54,5)	0,2
	Citoesqueleto	18 (20,2)	4 (30,8)	5 (22,7)	0,6
	Nucleares	5 (5,6)	1 (7,7)	3 (13,6)	0,2
	Desmosómicos	3 (3,4)	2 (15,4)	1 (4,5)	0,5
	Otros	7 (7,9)	1 (7,7)	1 (4,5)	0,6
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	11 (8,0)	3 (15,8)	7 (18,9)	0,04
	Diagnóstico por screening	34 (24,6)	9 (47,4)	16 (43,2)	0,01
	Diagnóstico por MS	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0,5
	Diagnóstico por síntomas	92 (66,7)	7 (36,8)	14 (37,8)	0,0001
	Síncope	8 (5,8)	1 (5,3)	1 (2,7)	0,4
	Palpitaciones	28 (20,1)	4 (21,1)	7 (18,9)	0,8
	Dolor torácico	21 (15,1)	1 (5,3)	3 (8,1)	0,1
	Disnea	91 (65,5)	5 (26,3)	8 (21,6)	0,0001
P. esfuerzo TVNS (%)		1 (2,1)	1 (9,1)	0 (0)	0,6
Holter (%)	EV	55 (61,1)	11 (73,3)	16 (55,2)	0,7
	TVNS	36 (35,3)	6 (35,3)	10 (32,3)	0,7
	EV-densidad	2,3 (1 - 6)	1 (0,5 - 20)	0,9 (0,1 - 13)	0,5
Características ecocardiográficas	FEVI (%)	35 (32 - 40)	41 (32 - 47)	47 (43 - 51)	0,001
	DTD (mm)	57 (56 - 60)	54 (50 - 59)	56 (53 - 59)	0,2
	DTS (mm)	47 (44 - 49)	40 (37 - 46)	42 (38 - 45)	0,02
	VTD (ml)	139 (120 - 153)	121 (100 - 162)	151 (132 - 170)	0,1
	VTD index (ml/m2)	73 (67 - 81)	73 (55 - 88)	78 (64 - 87)	0,6
	PP (mm)	9 (9 - 10)	9 (9 - 10)	9 (9 - 10)	0,6
	SIV (mm)	9 (9 - 10)	9 (8 - 11)	9 (9 - 10)	0,5
	AI (mm)	41 (40 - 43)	34 (32 - 40)	38 (37 - 40)	0,01
	TAPSE (mm)	21 (21 - 23)	23 (20 - 37)	22 (19 - 25)	0,5
	DVD (mm)	28 (26 - 30)	27 (19 - 38)	28 (22 - 32)	0,9
Características RM cardiaca	FEVI (%)	41 (35 - 44)	43 (31 - 51)	43 (38 - 50)	0,3
	VtdVI (ml)	210 (190 - 235)	188 (182 - 309)	221 (197 - 243)	0,8
	VtdVI index (ml/m2)	116 (106 - 125)	119 (107 - 182)	116 (99 - 122)	0,7
	VtsVI (ml)	125 (104 - 147)	106 (94 - 167)	127 (97 - 147)	0,9

FEVD (%)	50 (48 - 57)	46 (41 - 55)	53 (47 - 57)	0,2
VtdVD (ml)	146 (133 - 171)	185 (145 - 239)	170 (144 - 202)	0,09
VtdVD index (ml/m²)	85 (82 - 94)	105 (85 - 126)	85 (74 - 99)	0,08
VtsVD (ml)	71 (60 - 80)	100 (69 - 131)	81 (63 - 89)	0,1
Realce positivo (%)	28 (38,4)	4 (28,6)	7 (24,1)	0,1

Entre los deportistas recreacionales la actividad predominantemente realizada eran deportes de tipo “endurance” (recreacional 82.7% vs competición 57.8%, $p=0.05$) y entre los deportistas de competición predominaban los deportes de tipo mixto (recreacional 10.3% vs competición 36.8%, $p=0.03$) (anexo 4, tabla 7).

Se consideró como un fenotipo severo de miocardiopatía dilatada cuando se cumplía algunos de los siguientes criterios:

- Disfunción ventricular severa (FEVI $\leq 35\%$).
- Diámetro telediastólico ≥ 64 mm (dilatación moderada o severa del VI según Lang et al. (263) para población general).
- Presencia de realce tardío de gadolinio en RM cardiaca.

De los 195 pacientes afectados de MCD, 115 (58.9%) cumplía al menos uno de estos criterios. Para intentar identificar variables predictoras de este fenotipo severo se realizó un análisis de regresión logística binaria, mostrando que tanto la DM (OR 3.2, $p=0.01$) como el ser probando (OR 7.8, $p=0.0001$) eran predictores de severidad. Sin embargo, la actividad deportiva mostró una relación inversa con respecto a la severidad de la miocardiopatía (OR 0.37, $p=0.01$) (tabla 13).

Tabla 13. Predictores de severidad de la miocardiopatía dilatada.

	M. dilatada severa			
	Univariable		Multivariable	
	OR	sig. (p)	OR	sig. (p)
Edad fenotipo	1,03 (1,01 - 1,05)	0,001		
DM	3,8 (1,7 - 8,6)	0,001	3,2 (1,3 - 7,8)	0,01
HTA	2,2 (1,2 - 4,2)	0,01		
Sexo (varón)	1,04 (0,6 - 1,8)	0,8		
Probando	7,5 (3,9 - 4,2)	0,0001	7,8 (3,9 - 15,6)	0,0001
Familiar	0,4 (0,2 - 0,8)	0,01		
HFMS	0,9 (0,5 - 1,7)	0,7		
Deporte	0,36 (0,2 - 0,6)	0,001	0,37 (0,1 - 0,8)	0,01

Resultados

Genética positiva	0,7 (0,4 - 1,3)	0,2
BMI	1,06 (0,9 - 1,1)	0,05

Miocardiopatía no compactada

Entre los pacientes afectados de MNC que realizan deporte de moderada o alta intensidad existe un predominio claro de los varones (sedentarios 53.8% vs deporte moderada 75.0% vs deporte intenso 100%, $p=0.05$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de las características basales de los pacientes en relación a los antecedentes, la forma de presentación o el motivo del diagnóstico, el genotipo positivo ni en la presencia de arritmias (tabla 14).

En 26 pacientes (100%) se realizó un estudio ecocardiográfico, en 20 (76.9%) una ergometría, en 22 (84.6%) un Holter y en 21 (80.7%) una RM cardiaca con realce tardío de gadolinio.

En relación al fenotipo, los deportistas muestran una tendencia a mayores volúmenes telediastólicos del VI tanto por ecocardiografía (sedentarios 95ml, RIC 80–126ml; vs deporte moderado 113ml, RIC 109-163ml; vs deporte intenso 112ml, RIC 107-170ml; $p=0.08$) como por RM cardiaca (sedentarios 158ml, RIC 138-221ml; vs deporte moderado 165ml, RIC 131-206ml; vs deporte intenso 201ml, RIC 179-228ml; $p=0.06$). Además, los volúmenes del VD (tanto con medidas basales como indexadas) en RM cardiaca son significativamente más elevados en deportistas de alta intensidad (sedentarios 139ml, RIC 116-195ml; vs deporte moderado 138ml, RIC 129-156ml; vs deporte intenso 198ml, RIC 197-241ml; $p=0.002$). No se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con realce tardío de gadolinio (sedentarios 33.3% vs deporte moderada 0% vs deporte intenso 25.0%; $p=0.6$).

Tabla 14. Características de los pacientes afectados de M. no compactada estratificados en función de la dosis de ejercicio realizado.

M. No compactada (N=26)				
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	p
N (%)	13 (50,0)	4 (15,3)	9 (34,7)	
Sexo (varón)	7 (53,8)	3 (75,0)	9 (100)	0,05
Peso (Kg)	67 (64 - 80)	80 (64 - 90)	72 (67 - 84)	0,3
Talla (m)	1,65 (1,6 - 1,7)	1,69 (1,57 - 1,84)	1,73 (1,7 - 1,82)	0,04

BSA (m2)		1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,2
BMI (Kg/m2)		24,7 (23,3 - 27,2)	26,5 (26,0 - 29,0)	24,8 (21,6 - 28,1)	0,2
HTA (%)		6 (46,2)	2 (50,0)	1 (11,1)	0,2
DM (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HFMS (%)		4 (30,8)	0 (0)	0 (0)	0,09
Familiar (%)		8 (61,5)	1 (25,0)	4 (44,4)	0,4
Edad fenotipo (años)		46 ± 20	52 ± 10	37 ± 18	0,3
Probando (%)		10 (76,9)	4 (100)	6 (66,7)	0,4
Genética positiva (%)		3 (23,1)	1 (25,0)	2 (22,2)	0,9
Clasif. Genes (%)	Sarcómicos	0 (0)	1 (100)	1 (50,0)	0,2
	Citoesqueleto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Nucleares	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Desmosómicos	2 (66,7)	0 (0)	1 (50,0)	0,6
	Otros	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,3
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	2 (15,4)	1 (25,0)	1 (11,1)	0,8
	Diagnóstico por screening	3 (23,1)	0 (0)	3 (33,3)	0,6
	Diagnóstico por MS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Diagnostico por síntomas	8 (61,5)	3 (75,0)	5 (55,6)	0,8
	Síncope	1 (7,7)	1 (25,0)	0 (0)	0,5
	Palpitaciones	4 (30,8)	1 (25,0)	3 (33,3)	0,9
	Dolor torácico	3 (23,1)	2 (50,0)	3 (33,3)	0,6
	Disnea	4 (30,8)	2 (50,0)	2 (22,2)	0,7
P. esfuerzo TVNS (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Holter (%)	EV	6 (66,7)	3 (100)	2 (28,6)	0,1
	TVNS	1 (10,0)	1 (25,0)	2 (25,0)	0,4
	EV-densidad	0,9 (0,5 - 7,6)	5	5,2 (3,3 - 7,0)	0,5
Características ecocardiográficas					
	FEVI (%)	58 (54 - 60)	56 (55 - 60)	60 (56 - 65)	0,4
	DTD (mm)	47 (46 - 54)	46 (41 - 63)	54 (49 - 58)	0,2
	DTS (mm)	34 (30 - 41)	37 (27 - 60)	32 (31 - 38)	0,7
	VTD (ml)	95 (80 - 126)	113 (109 - 163)	112 (107 - 170)	0,08
	VTD index (ml/m2)	50 (46 - 63)	60 (56 - 65)	57 (52 - 90)	0,2
	PP (mm)	10 (9 - 11)	10 (9 - 12)	9 (9 - 11)	0,6

Resultados

SIV (mm)	10 (9 - 13)	11 (9 - 12)	10 (9 - 14)	0,8
AI (mm)	37 (34 - 44)	38 (27 - 39)	36 (30 - 44)	0,8
TAPSE (mm)	26 (26 - 29)	21 (19 - 29)	25 (22 - 34)	0,6
DVD (mm)	33 (27 - 39)	27 (21 - 29)	23 (21 - 28)	0,08
Características RM cardiaca				
FEVI (%)	50 (43 - 54)	54 (41 - 71)	56 (51 - 62)	0,2
VtdVI (ml)	158 (138 - 221)	165 (131 - 206)	201 (179 - 228)	0,06
VtdVI index (ml/m2)	87 (85 - 126)	78 (73 - 99)	100 (95 - 116)	0,07
VtsVI (ml)	82 (67 - 93)	83 (38 - 107)	84 (77 - 100)	0,6
FEVD (%)	54 (45 - 69)	69 (54 - 71)	55 (53 - 60)	0,2
VtdVD (ml)	139 (116 - 195)	138 (129 - 156)	198 (197 - 241)	0,002
VtdVD index (ml/m2)	81 (70 - 86)	75 (65 - 82)	107 (96 - 120)	0,01
VtsVD (ml)	58 (47 - 110)	45 (42 - 59)	96 (84 - 105)	0,02
Realce positivo (%)	3 (33,3)	0 (0)	2 (25,0)	0,7

Entre los deportistas que realizaban deporte de competición el principal motivo de diagnóstico fue a través de screening (recreacional 0% vs competición 60.0%, $p=0.04$). En este subgrupo predominaba la realización de deportes de tipo mixto, y en los deportistas recreacionales los deportes de tipo “endurance”, aunque no se pudo demostrar diferencias significativas (anexo 4, tabla 9).

Se definió el fenotipo severo de la MNC como la presencia de alguno de estos criterios:

- Disfunción sistólica moderada o severa del VI (FEVI <40%).
- Presencia de realce tardío de gadolinio en RM cardiaca.

Del total de 26 pacientes afectados con MNC, 7 pacientes (26.9%) presentaban un fenotipo severo. No se encontraron variables predictoras de un fenotipo severo.

Tabla 15. Predictores de severidad de la miocardiopatía no compactada.

M. No compactada severa

	Univariable	
	OR	sig. (p)
Edad fenotipo	0,9 (0,9 - 1,03)	0,4
HTA	0,2 (0,02 - 2,3)	0,2
Sexo (varón)	0,9 (0,1 - 6,1)	0,9
Probando	0,6 (0,09 - 4,8)	0,6
Familiar	3,4 (0,5 - 22,4)	0,7
HFMS	0 (0 - 0)	1
Deporte	0,3 (0,04 - 1,9)	0,2
Genética positiva	2,8 (0,4 - 18,0)	0,2
BMI	0,9 (0,7 - 1,3)	0,9

Miocardiopatía arritmogénica

Entre los pacientes con MA que realizan deporte de alta intensidad existe un predominio de varones (sedentarios 41.5% vs deporte moderado 71.4% vs deporte intenso 88.9%, $p=0.0001$), con una menor proporción de hipertensos (sedentarios 35.4% vs deporte moderado 7.1% vs deporte intenso 5.6%, $p=0.001$) y diabéticos (sedentarios 18.5% vs deporte moderado 0% vs deporte intenso 5.6%, $p=0.04$). La edad de aparición del fenotipo es significativamente menor en los deportistas (sedentario 49.0 ± 17.0 años vs deporte moderado 43.0 ± 14.0 años vs deporte intenso 39.0 ± 16.0 años, $p=0.02$), siendo más marcado entre aquellos deportistas de competición con respecto a los recreacionales (recreacional 42.0 ± 16.0 años vs competición 31.0 ± 11.0 años, $p=0.01$). No se demostraron diferencias en cuanto a la proporción de afectación familiar, historia familiar de MS o genética positiva (tabla 16).

Los pacientes sedentarios son diagnosticados de forma significativa más frecuentemente por dolor torácico (sedentario 26.2% vs deportista 8.0%, $p=0.01$). Además, se muestra una tendencia a mayor diagnóstico por disnea en los sedentarios (sedentario 26.2% vs deportista 12.0%, $p=0.06$) y por MS en los deportistas (sedentario 15.4% vs deportista 30.0%, $p=0.06$).

En 99 pacientes (86.0%) se realizó un ecocardiograma, en 58 (50.4%) una ergometría, en 85 (73.9%) un Holter y en 76 (66.0%) una RM cardiaca, de los cuales 69 (60.0%) incluía la técnica de gadolinio.

Un mayor porcentaje de los deportistas de alta intensidad presentaron taquicardias ventriculares no sostenidas durante la realización de la ergometría (sedentarios 6.3% vs deporte moderado 0% vs deporte intenso 25.0%, $p=0.05$) y de extrasistolia ventricular en el Holter (sedentario 77.5% vs deporte moderado 100% vs deporte intenso 96.6%, $p=0.02$). Sin embargo, no mostraron

Resultados

diferencias significativas en la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter ni en la densidad de la extrasistolia ventricular. Tampoco se demostró diferencia en la aparición de arritmias entre los deportistas recreacionales y de competición (anexo 4, tabla 11).

Entre las diferentes categorías no se demostraron diferencias en las variables ecocardiográficas analizadas. Al evaluar el fenotipo mediante RM cardíaca, los deportistas presentaron volúmenes telediastólicos del VI (sedentarios 158ml, RIC 149-177ml; vs deportistas 188ml, RIC 169-222ml; $p=0.01$) y del VD (sedentarios 144ml, RIC 138-153ml; vs deportistas 180ml, RIC 157-190ml; $p=0.03$) significativamente mayores, sin diferencias en la función sistólica biventricular ni en la presencia de realce tardío. Entre los deportistas de competición se objetivaron los volúmenes telediastólicos del VD más elevados (recreacional 159ml, RIC 146-176ml; vs competición 202ml, RIC 186-290ml; $p=0.003$).

Tabla 16. Características de los pacientes afectados de M. arritmogénica estratificados en función de la dosis de ejercicio realizado.

M. Arritmogénica (N=115)					
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	p	
N (%)	65 (56,5)	14 (12,2)	36 (31,3)		
Sexo (varón)	27 (41,5)	10 (71,4)	32 (88,9)	0,0001	
Peso (Kg)	74 (70 - 78)	78 (60 - 95)	74 (70 - 76)	0,9	
Talla (m)	1,65 (1,62 - 1,69)	1,76 (1,64 - 1,80)	1,75 (1,75 - 1,79)	0,0001	
BSA (m2)	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,6	
BMI (Kg/m2)	26,7 (25,4 - 28,4)	23,8 (20,8 - 27,7)	24,1 (22,9 - 24,6)	0,001	
HTA (%)	23 (35,4)	1 (7,1)	2 (5,6)	0,001	
DM (%)	12 (18,5)	0 (0)	2 (5,6)	0,04	
HFMS (%)	26 (40,0)	6 (42,9)	12 (33,3)	0,7	
Familiar (%)	44 (67,7)	6 (42,9)	23 (63,9)	0,2	
Edad fenotipo (años)	49 ± 17	43 ± 14	39 ± 16	0,02	
Probando (%)	38 (58,5)	10 (71,4)	24 (66,7)	0,5	
Genética positiva (%)	45 (69,2)	11 (78,6)	20 (55,6)	0,2	
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	2 (4,4)	0 (0)	1 (5,0)	0,9
	Citoesqueleto	5 (11,1)	4 (36,4)	3 (15,0)	0,4
	Nucleares	1 (2,2)	0 (0)	1 (5,0)	0,5
	Desmosómicos	27 (60,0)	4 (36,4)	14 (70,0)	0,6
	Otros	10 (22,2)	3 (27,3)	1 (5,0)	0,1

Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	6 (9,2)	2 (14,3)	2 (5,6)	0,6
	Diagnóstico por screening	22 (33,8)	4 (28,6)	10 (27,8)	0,5
	Diagnóstico por MS	10 (15,4)	6 (42,9)	9 (25,0)	0,2
	Diagnostico por síntomas	27 (41,5)	2 (14,3)	15 (41,7)	0,8
	Síncope	12 (18,5)	2 (14,5)	9 (25,0)	0,5
	Palpitaciones	24 (36,9)	4 (28,6)	10 (27,8)	0,3
	Dolor torácico	17 (26,2)	0 (0)	4 (11,1)	0,04
	Disnea	17 (26,2)	0 (0)	6 (16,7)	0,2
P. esfuerzo TVNS (%)		2 (6,3)	0 (0)	5 (25,0)	0,05
Holter (%)	EV	31 (77,5)	6 (100)	28 (96,6)	0,02
	TVNS	27 (55,1)	3 (50,0)	14 (46,7)	0,4
	EV-densidad	1,4 (1,0 - 3,3)	1,6 (0,1 - 7,5)	3,5 (1,5 - 10,0)	0,2
Características ecocardiográficas					
	FEVI (%)	50 (47 - 61)	56 (53 - 66)	58 (52 - 62)	0,5
	DTD (mm)	50 (49 - 54)	53 (48 - 54)	51 (50 - 57)	0,5
	DTS (mm)	36 (31 - 41)	33 (26 - 47)	36 (32 - 39)	0,6
	VTD (ml)	97 (87 - 114)	97 (83 - 163)	124 (100 - 145)	0,2
	VTD index (ml/m2)	54 (48 - 66)	59 (51 - 81)	64 (57 - 69)	0,2
	PP (mm)	9 (9 - 10)	8 (7 - 11)	8 (8 - 9)	0,1
	SIV (mm)	9 (9 - 10)	8 (7 - 13)	10 (10 - 12)	0,2
	AI (mm)	38 (37 - 40)	35 (33 - 45)	37 (36 - 40)	0,3
	TAPSE (mm)	21 (19 - 24)	23 (20 - 27)	24 (20 - 26)	0,4
	DVD (mm)	32 (30 - 36)	29 (27 - 39)	31 (29 - 34)	0,6
Características RM cardiaca					
	FEVI (%)	50 (46 - 57)	53 (51 - 70)	50 (47 - 58)	0,6
	VtdVI (ml)	158 (149 - 177)	159 (150 - 258)	192 (172 - 225)	0,04
	VtdVI index (ml/m2)	87 (80 - 93)	111 (53 - 130)	97 (88 - 109)	0,1
	VtsVI (ml)	69 (64 - 88)	70 (65 - 182)	102 (85 - 114)	0,2
	FEVD (%)	48 (45 - 56)	52 (48 - 69)	52 (46 - 56)	0,5
	VtdVD (ml)	144 (138 - 153)	161 (155 - 222)	188 (179 - 203)	0,09
	VtdVD index (ml/m2)	77 (71 - 97)	91 (83 - 113)	100 (92 - 103)	0,1
	VtsVD (ml)	72 (60 - 89)	75 (68 - 91)	85 (77 - 104)	0,2
	Realce positivo (%)	23 (65,7)	3 (42,9)	18 (66,7)	0,9

Los deportistas de competición realizaban deportes principalmente de tipo mixto (recreacional 18.2% vs competición 47.1%, p=0.05) y los recreacionales de tipo “endurance” (recreacional 68.2% vs competición 35.3%, p=0.04).

Resultados

Se clasificaron como afectación severa de MA a aquellos pacientes que cumplían alguna de las siguientes características:

- Disfunción sistólica del VI moderada o severa (FEVI <40%).
- Disfunción sistólica del VD (TAPSE <17mm).
- Arritmias ventriculares no sostenidas (TVNS) durante la realización de ergometría o Holter.
- Presencia de realce tardío de gadolinio en RM cardiaca.

Del total de 115 pacientes afectados de miocardiopatía arritmogénica, 78 pacientes (67.8%) presentaban alguna de las características definitorias de fenotipo severo. De entre éstas, 45 pacientes presentaban afectación del VI (57.7%) y 33 del VD (42.3%). Tanto en el análisis univariado como en el multivariado la única variable predictora estadísticamente significativa fue tener una genética positiva (OR 9.7, p=0.001). La práctica de deporte presentaba una tendencia a la significación (OR 3.3, p=0.06) (tabla 17).

Tabla 17. Predictores de severidad de la miocardiopatía arritmogénica.

	M. Arritmogénica severa			
	Univariable		Multivariable	
	OR	sig. (p)	OR	sig. (p)
Edad fenotipo	1,01 (0,98 - 1,04)	0,4		
DM	1,6 (0,3 - 7,9)	0,5		
HTA	3,7 (0,8 - 17,0)	0,09		
Sexo (varón)	0,9 (0,3 - 2,6)	0,9		
Probando	2,5 (0,9 - 6,9)	0,07		
Familiar	0,2 (0,05 - 1,1)	0,06	0,09 (0,02 - 0,5)	0,01
HFMS	1,9 (0,6 - 5,4)	0,2		
Deporte	2,2 (0,7 - 6,6)	0,1	3,3 (0,9 - 12,1)	0,06
Genética positiva	4,3 (1,5 - 12,3)	0,005	9,7 (2,4 - 38,5)	0,001
BMI	1,05 (0,9 - 1,2)	0,4		

4. Impacto de la actividad física en la aparición de eventos en la MCD, MA y MNC.

Miocardiopatía dilatada

En un seguimiento medio de 95.0 ± 63.5 meses se objetivaron 96 eventos, de los cuales 77 (56.2%) fueron en el grupo de sedentarios y 19 (32.8%) en el grupo de deportistas. El número de eventos totales a lo largo del seguimiento fue significativamente mayor en el grupo sedentario (sedentario 56.2% vs deportista 32.8%, $p=0.0001$). Los eventos registrados se muestran en la tabla 18.

El número de eventos fue semejante entre la población sedentaria y deportista en cuanto a la aparición de fibrilación auricular, ictus, taquicardia ventricular, descargas de DAI, MS o trasplante cardiaco. El 31.4% de los pacientes sedentarios y el 24.1% de los deportistas eran portadores de un DAI. Ambos grupos presentaron una proporción similar tanto de descargas apropiadas como inapropiadas del DAI.

Tabla 18. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía dilatada en función de la realización o no de deporte.

M. Dilatada (N= 195)			
	Sedentario	Deportista	p
	137 (70,3)	58 (29,7)	
Eventos totales (%)	77 (56,2)	19 (32,8)	0,0001
FA (%)	27 (19,7)	7 (12,1)	0,2
Ictus (%)	7 (5,1)	2 (3,4)	1
TV (%)	4 (2,9)	1 (1,7)	1
Portador DAI (%)	43 (31,4)	14 (24,1)	0,3
Descargas apropiadas DAI (%)	10 (23,3)	3 (23,1)	1
Descargas inapropiadas DAI (%)	3 (7,9)	1 (7,7)	1
Insuficiencia cardiaca (%)	52 (38,0)	13 (22,4)	0,03
Trasplante cardiaco (%)	16 (11,7)	4 (6,9)	0,3
MS (%)	7 (5,1)	1 (1,7)	0,4
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	16 (11,7)	5 (8,6)	0,5
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	58 (42,3)	14 (24,1)	0,02
Muerte por cualquier causa (%)	38 (27,7)	4 (6,9)	0,001
Causa muerte (%)			
Muerte por MS	3 (7,9)	0 (0)	1
Muerte por IC/Trasplante	23 (60,5)	4 (100)	0,3
Muerte no relacionada	12 (31,6)	0 (0)	0,3

Destacar que entre los sedentarios se objetivó una mayor proporción de insuficiencia cardiaca, del combinado de insuficiencia cardiaca y de mortalidad total. Los resultados son uniformes independientemente del grado de intensidad del ejercicio realizado y sin diferencias entre los deportistas recreacionales o de competición (anexo 4, tablas 12 y 13).

Resultados

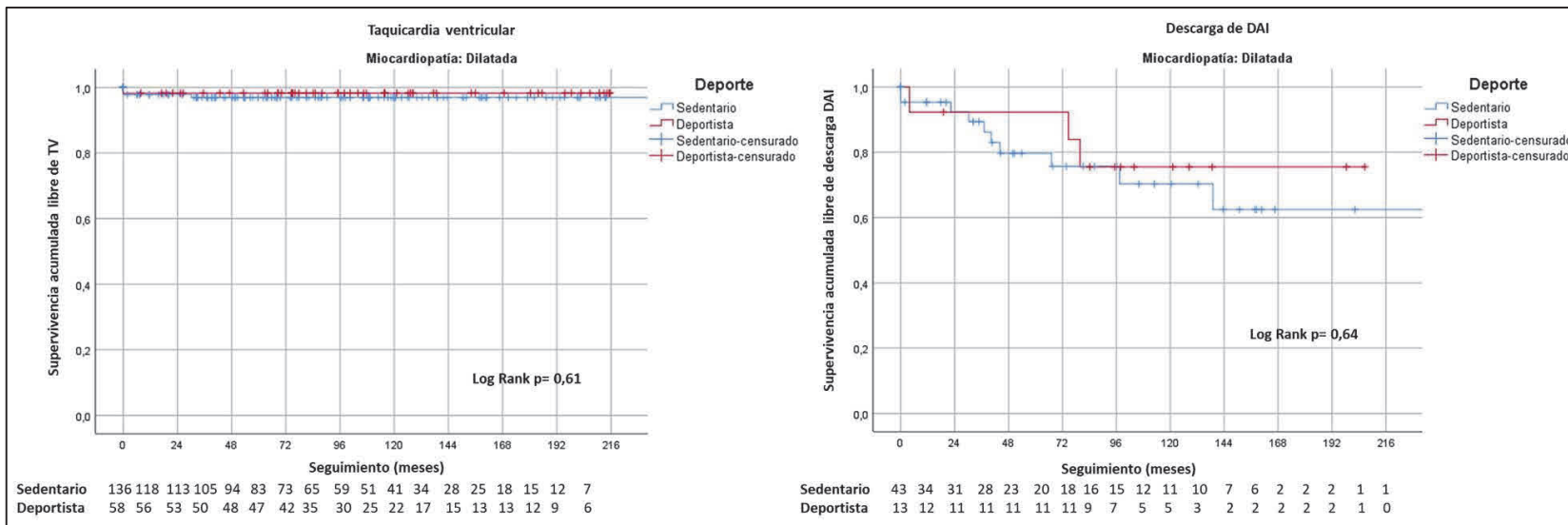
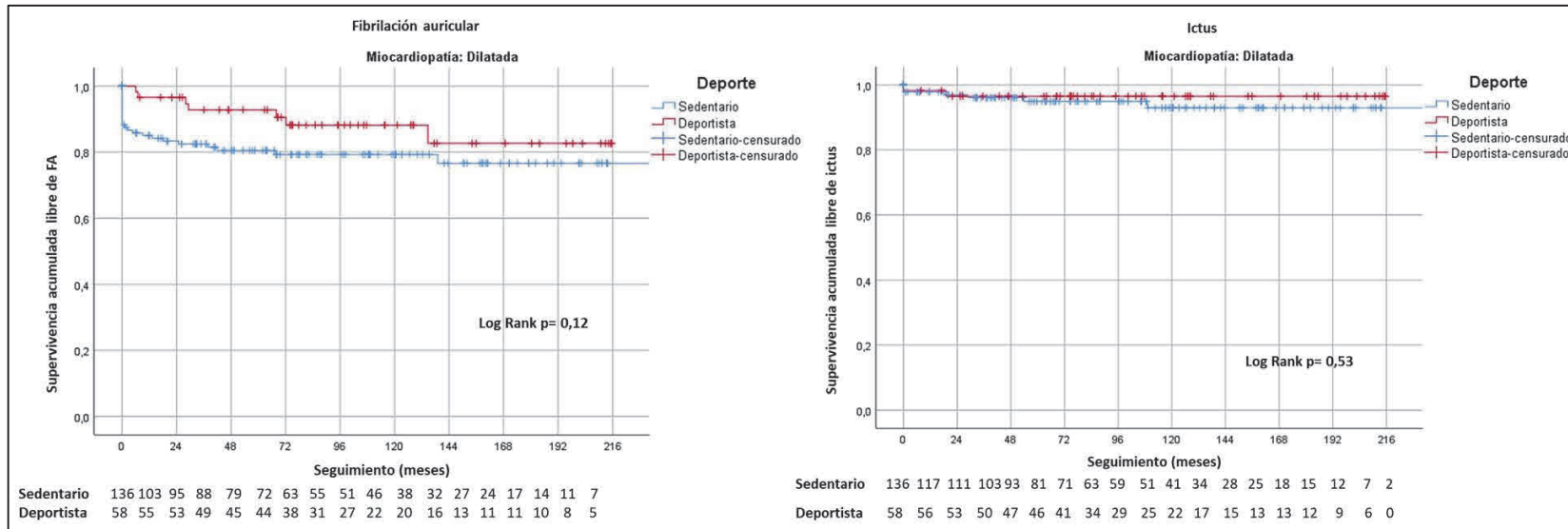
La supervivencia libre de FA, ictus, taquicardia ventricular, descarga de DAI, trasplante cardiaco, MS y del combinado de MS a lo largo del seguimiento no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sedentarios y de deportistas. Sin embargo, los pacientes sedentarios mostraron menor supervivencia libre de IC y del combinado de IC (figura 29).

Respecto al evento de IC, en el análisis univariado se objetivó una asociación positiva con la presencia de realce tardío de gadolinio en la RM cardiaca (HR 2.33, p=0.02) y ser probando (HR 3.95, p=0.0001), e inversamente relacionada entre la FEVI (HR 0.92, p=0.0001), ser deportista (HR 0.54, p=0.05) y el riesgo de aparición del evento. Tras realizar el ajuste multivariado, únicamente ser probando (HR 3.82, p=0.04) y la FEVI (HR 0.91, p=0.0001) fueron predictores de eventos en el seguimiento (tabla 19).

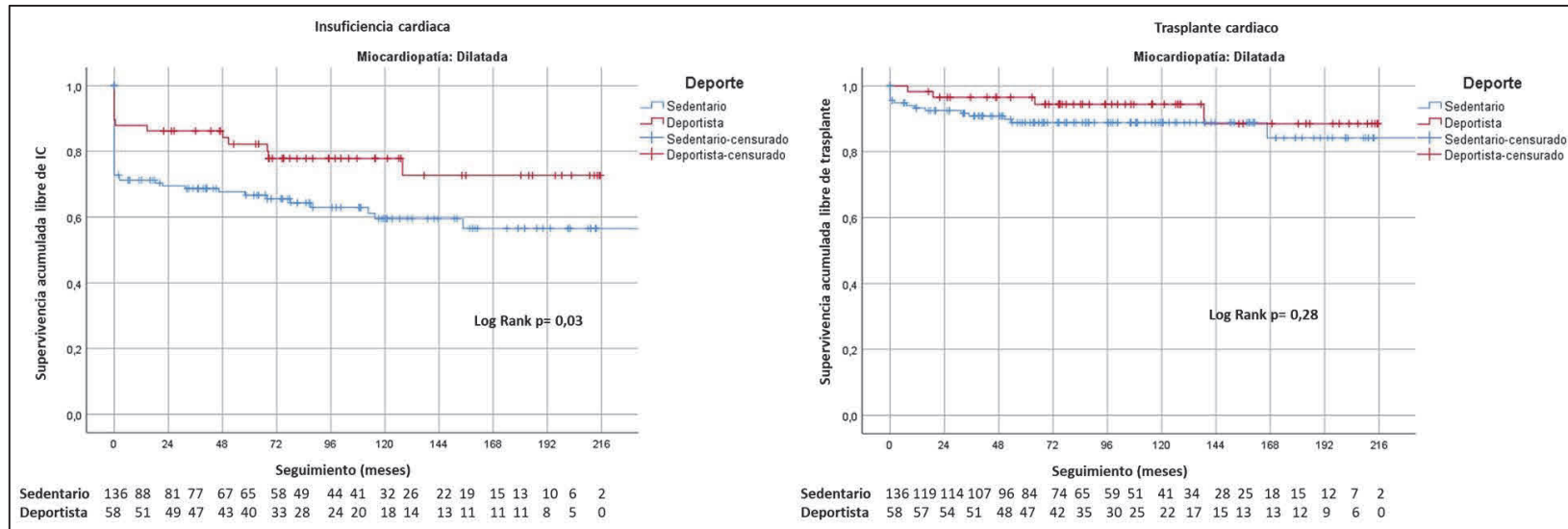
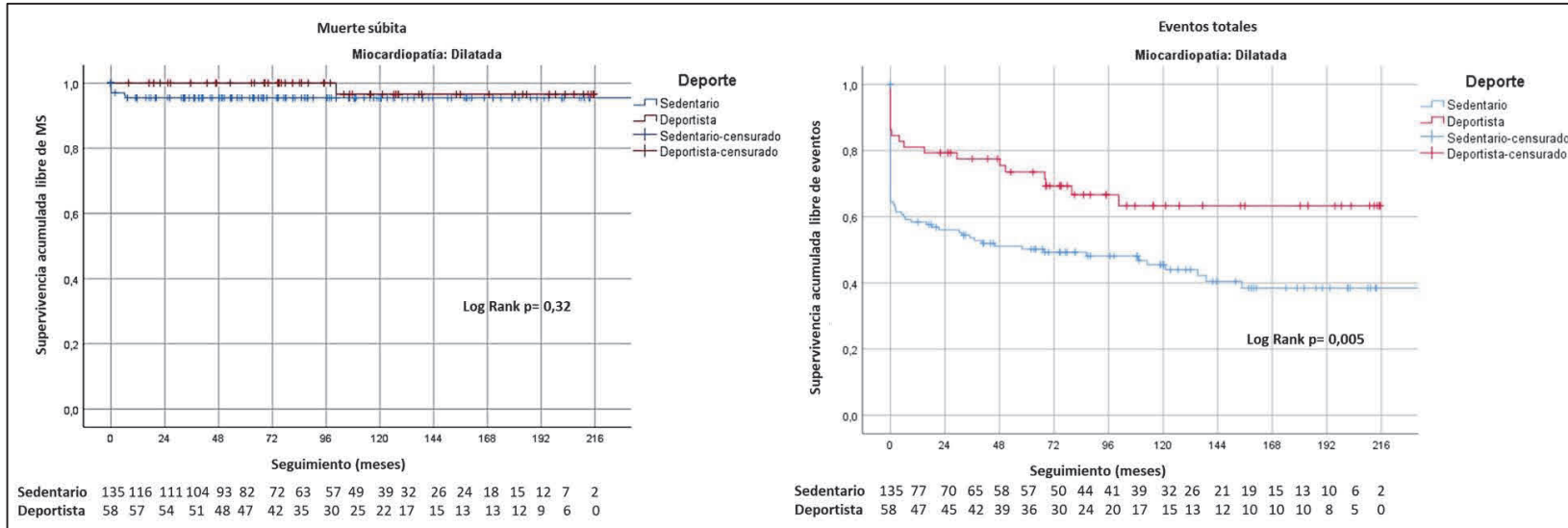
Para el evento combinado de IC, en el análisis univariado se objetivó también una asociación positiva con la presencia de realce tardío de gadolinio en la RM cardiaca (HR 2.67, p=0.006) y ser probando (HR 4.1, p=0.0001), e inversamente relacionada entre la FEVI (HR 0.91, p=0.0001), ser deportista (HR 0.52, p=0.03) y el riesgo de aparición del evento. Tras realizar el ajuste multivariado, únicamente ser probando (HR 4.45, p=0.03) y la FEVI (HR 0.91, p=0.0001) fueron predictores de eventos en el seguimiento (tabla 20).

Tabla 19. Factores predictores del evento IC durante el seguimiento en la miocardiopatía dilatada.

	M. dilatada			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
Sexo (varón)	1,1 (0,65 - 1,79)	0,8		
Probando	3,95 (2,08 - 7,5)	0,0001	3,82 (1,07 - 13,7)	0,04
Familiar	1,18 (0,62 - 2,2)	0,6		
Genética positiva	1,08 (0,64 - 1,8)	0,7		
Deporte	0,54 (0,29 - 1)	0,05	1,11 (0,45 - 2,74)	0,8
HTA	1,28 (0,77 - 2,13)	0,3		
DM	1,6 (0,94 - 2,75)	0,08	1,22 (0,45 - 3,4)	0,3
FEVI	0,92 (0,89 - 0,94)	0,0001	0,91 (0,87 - 0,95)	0,0001
Realce tardío	2,33 (1,1 - 4,95)	0,027	1,4 (0,61 - 3,3)	0,4



Resultados



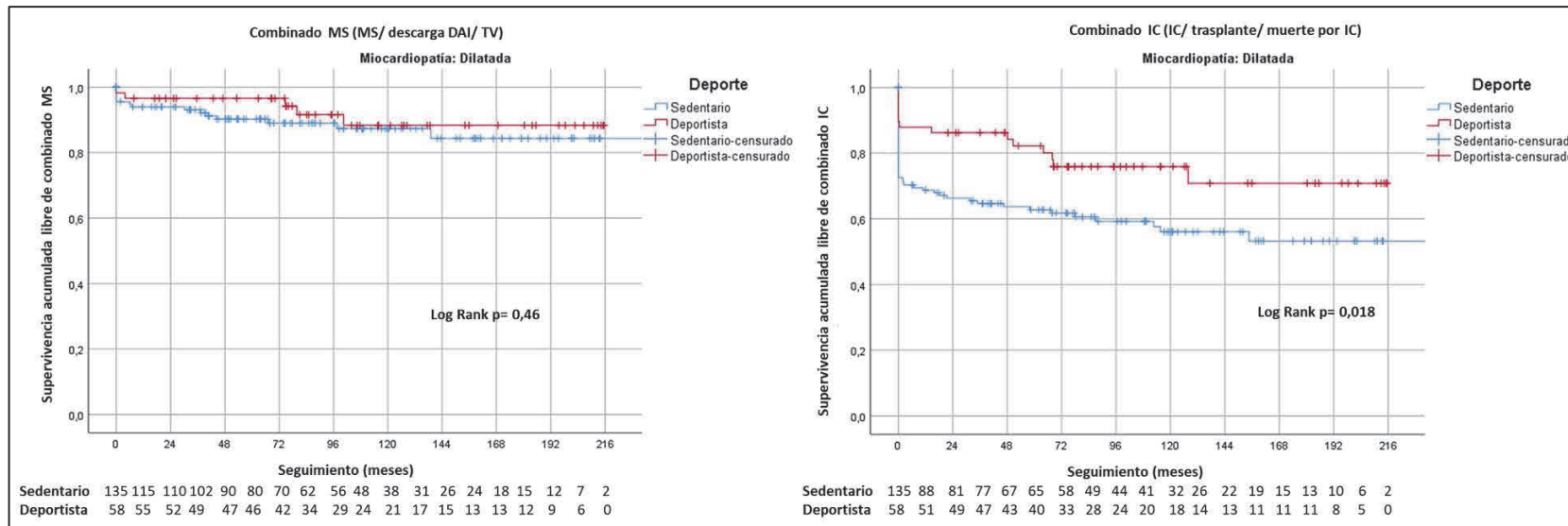


Figura 29. Curvas de Kaplan-Meier. Aparición de eventos (fibrilación auricular, ictus, taquicardia ventricular, descarga de DAI, MS, eventos totales, insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco, combinado de MS y combinado de IC) a lo largo del seguimiento en pacientes afectados de MCD estratificados en función de la práctica deportiva.

Tabla 20. Factores predictores del evento combinado de IC durante el seguimiento en la miocardiopatía dilatada.

	M. dilatada			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
Sexo (varón)	1,02 (0,63 - 1,66)	0,9		
Probando	4,1 (2,2 - 7,57)	0,001	4,45 (1,18 - 16,7)	0,03
Familiar	0,83 (0,48 - 1,4)	0,5		
Genética positiva	1,02 (0,62 - 1,68)	0,9		
Deporte	0,52 (0,29 - 0,94)	0,03	0,91 (0,39 - 2,16)	0,8
HTA	1,34 (0,83 - 2,1)	0,2		
DM	1,53 (0,91 - 2,57)	0,1		
FEVI	0,91 (0,89 - 0,94)	0,0001	0,91 (0,88 - 0,95)	0,0001
Realce tardío	2,67 (1,3 - 5,4)	0,006	1,49 (0,68 - 3,2)	0,3

Miocardiopatía no compactada

Entre los pacientes afectados de MNC se registraron 4 eventos durante un seguimiento medio de 78.6 ± 34.6 meses. En el grupo sedentario se registró 1 evento (7.7%) y en el grupo de deportistas 3 (23.1%). Destacar el mayor porcentaje de eventos totales, descargas apropiadas y del combinado de MS en la población deportista (tabla 21).

Ninguno de los grupos, sedentario o deportistas, entre los pacientes afectados de MNC presentaron una supervivencia libre de eventos significativamente diferente (figura 30).

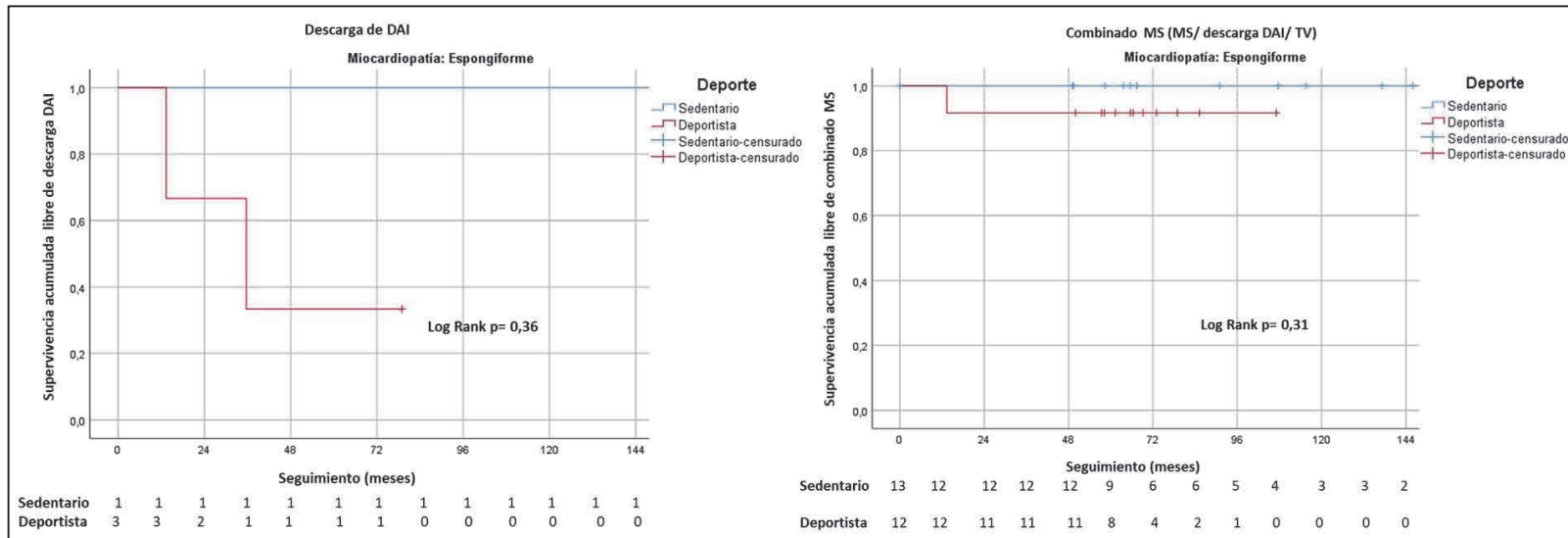
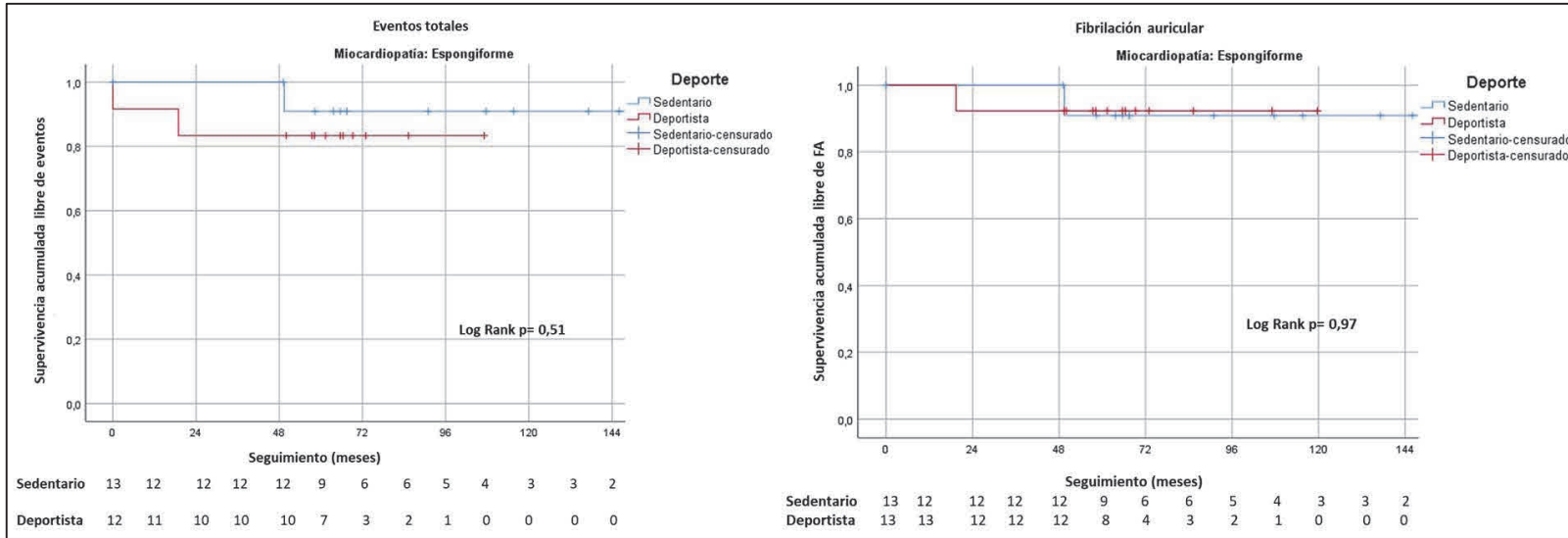
Tabla 21. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía no compactada en función de la realización o no de deporte.

	M. No compactada (N= 26)		
	Sedentario	Deportista	p
	13 (50,0)	13 (50,0)	
Eventos totales (%)	1 (7,7)	3 (23,1)	0,6
FA (%)	1 (7,7)	1 (7,7)	1
Ictus (%)	0 (0)	0 (0)	
TV (%)	0 (0)	1 (7,7)	1
Portador DAI (%)	1 (7,7)	3 (23,1)	0,6
Descargas apropiadas DAI (%)	0 (0)	2 (66,7)	1

Descargas inapropiadas DAI (%)	0 (0)	0 (0)	
Insuficiencia cardiaca (%)	0 (0)	1 (7,7)	1
Trasplante cardiaco (%)	0 (0)	0 (0)	
MS (%)	0 (0)	0 (0)	
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	0 (0)	2 (15,4)	0,5
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	0 (0)	1 (7,7)	1
Muerte por cualquier causa (%)	2 (15,4)	0 (0)	0,5
Causa muerte (%)			
Muerte por MS	0 (0)	0 (0)	
Muerte por IC/Trasplante	0 (0)	0 (0)	
Muerte no relacionada	2 (100)	0 (0)	

Tampoco se encontraron diferencias al estratificar en función del grado de intensidad de la realización de ejercicio o del tipo (recreacional o competición) (anexo 4, tablas 14 y 15).

Resultados



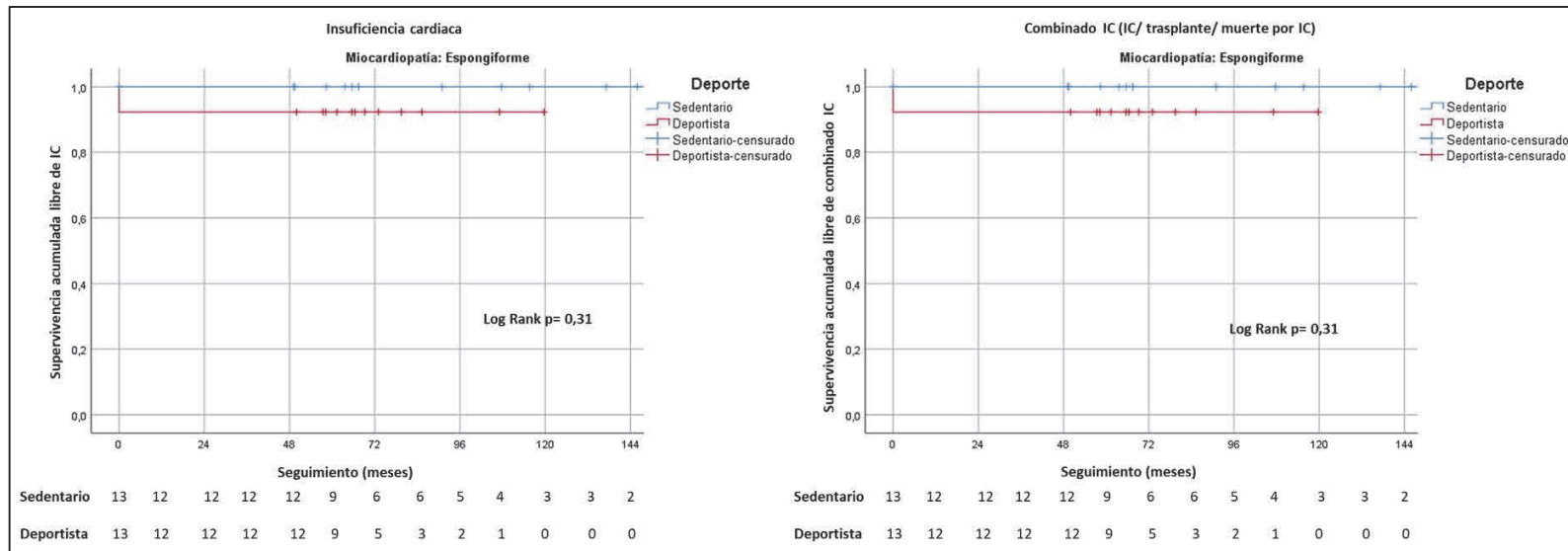


Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier. Aparición de eventos (eventos totales, fibrilación auricular, descarga de DAI, combinado de MS, insuficiencia cardiaca, y combinado de IC) a lo largo del seguimiento en pacientes afectados de MNC estratificados en función de la práctica deportiva.

Resultados

Miocardopatía arritmogénica

El seguimiento medio de los pacientes con MA fue de 74.2 ± 56.1 meses, objetivándose un total de 67 eventos, de los que 40 (61.5%) ocurrieron en pacientes sedentarios y 27 (54.0%) en el grupo de los deportistas. El 52.3% de los pacientes eran portadores de DAI en el grupo de sedentarios y el 46.0% en los deportistas.

Una mayor proporción de los pacientes sedentarios presentaron fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y el combinado de IC. Los afectados que realizaban deporte presentaron mayor número de MS y de mortalidad por MS. Por otro lado, se objetivó similar número de ictus, taquicardias ventriculares, descargas de DAI, trasplante cardiaco, mortalidad por cualquier causa o muerte por IC (tabla 22).

No se objetivó diferencias en la aparición de eventos entre aquellos afectados que realizaban deporte de forma recreacional o de competición (anexo 4, tabla 16 y 17).

Tabla 22. *Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardopatía arritmogénica en función de la realización o no de deporte.*

M. Arritmogénica (N= 115)			
	Sedentario	Deportista	p
	65 (56,5)	50 (43,5)	
Eventos totales (%)	40 (61,5)	27 (54,0)	0,1
FA (%)	13 (20,0)	3 (6,0)	0,03
Ictus (%)	1 (1,5)	2 (4,0)	0,6
TV (%)	12 (18,5)	7 (14,0)	0,5
Portador DAI (%)	34 (52,3)	23 (46,0)	0,5
Descargas apropiadas DAI (%)	10 (30,3)	10 (43,5)	0,3
Descargas inapropiadas DAI (%)	5 (15,2)	0 (0)	0,1
Insuficiencia cardiaca (%)	16 (24,6)	3 (6,0)	0,008
Trasplante cardiaco (%)	3 (4,6)	2 (4,0)	1,0
MS (%)	11 (16,9)	17 (34,0)	0,03
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	25 (38,5)	25 (50,0)	0,2
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	16 (24,6)	3 (6,0)	0,01
Muerte por cualquier causa (%)	21 (32,3)	15 (30,0)	0,8
Causa muerte (%)			
Muerte por MS	8 (38,1)	11 (73,3)	0,04
Muerte por IC/Trasplante	7 (33,3)	2 (13,3)	0,2
Muerte no relacionada	6 (28,6)	2 (13,3)	0,4

La supervivencia libre de MS fue significativamente menor en el grupo de deportistas. Sin embargo, los pacientes sedentarios mostraron menor supervivencia libre de FA, IC y del combinado de IC. La supervivencia libre de ictus, taquicardia ventricular, descarga de DAI, trasplante cardiaco, eventos totales y del combinado de MS a lo largo del seguimiento no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sedentarios y de deportistas (figura 31).

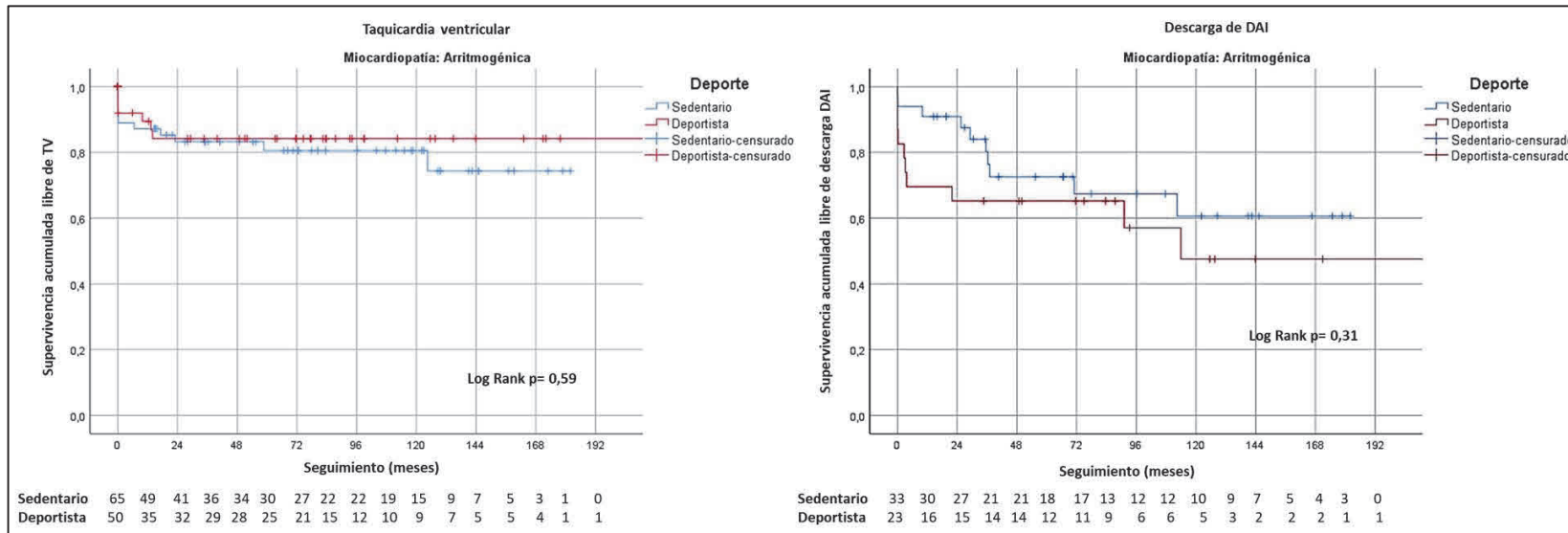
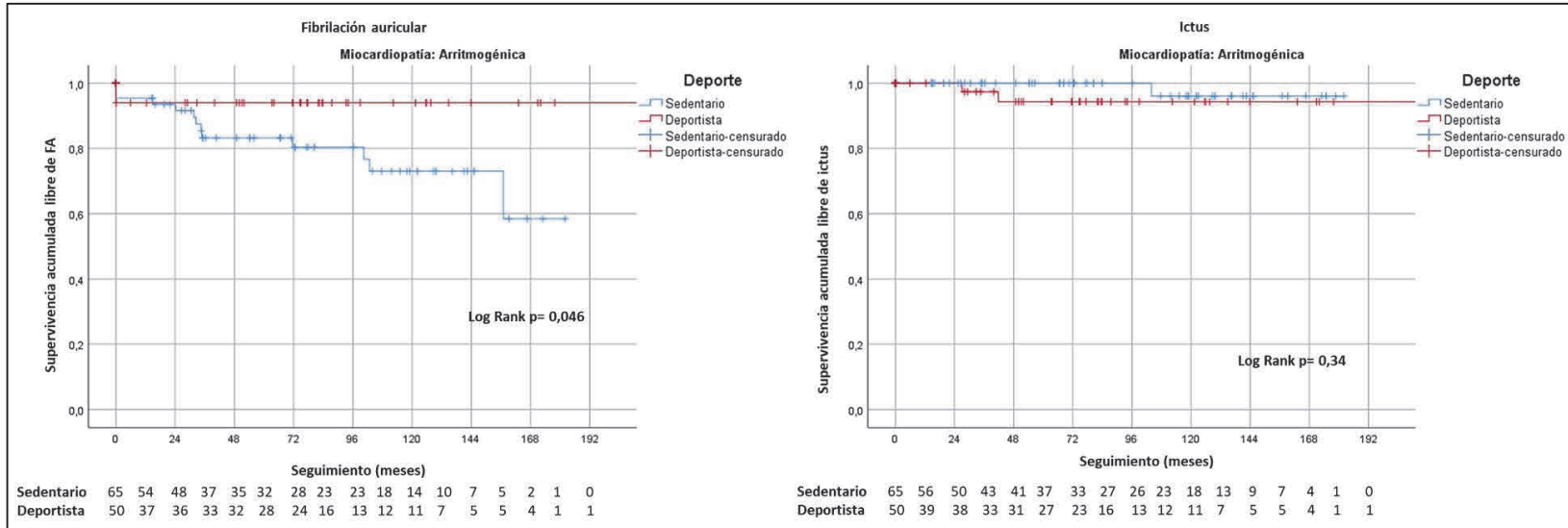
En relación a la aparición de FA, se identificó tanto en el análisis univariado como en el multivariado una relación inversa con la afectación familiar (HR 0.2, $p=0.04$) y la función sistólica VD medida mediante el TAPSE (HR 0.7, $p=0.01$) (tabla 23).

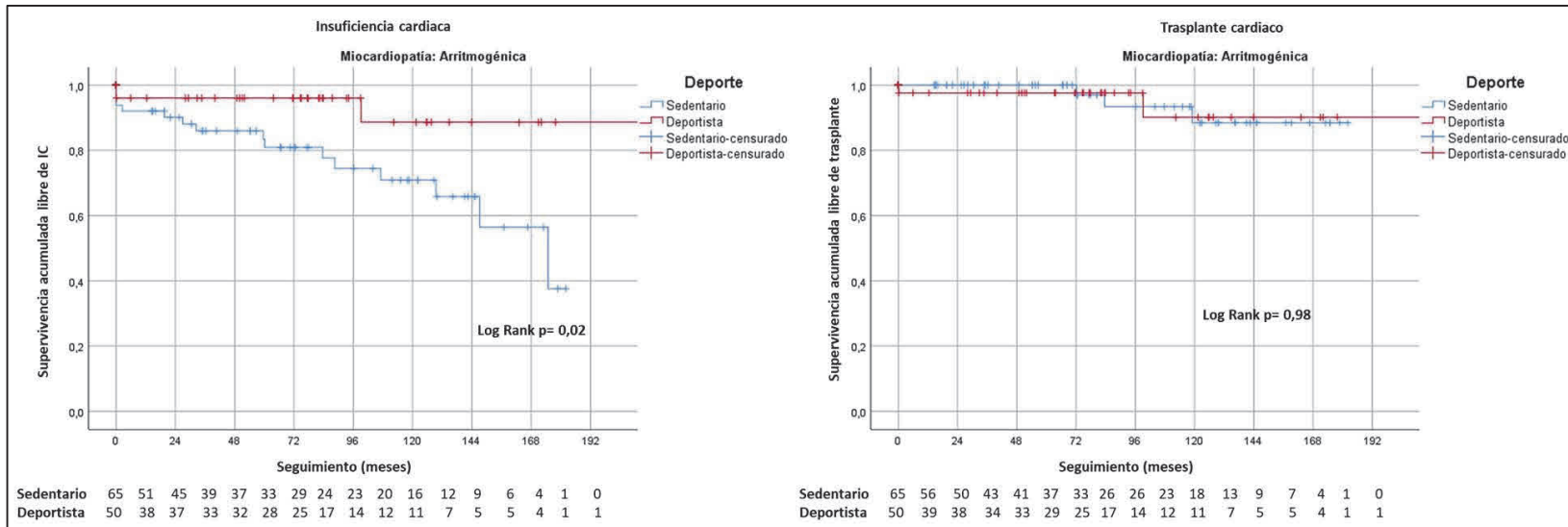
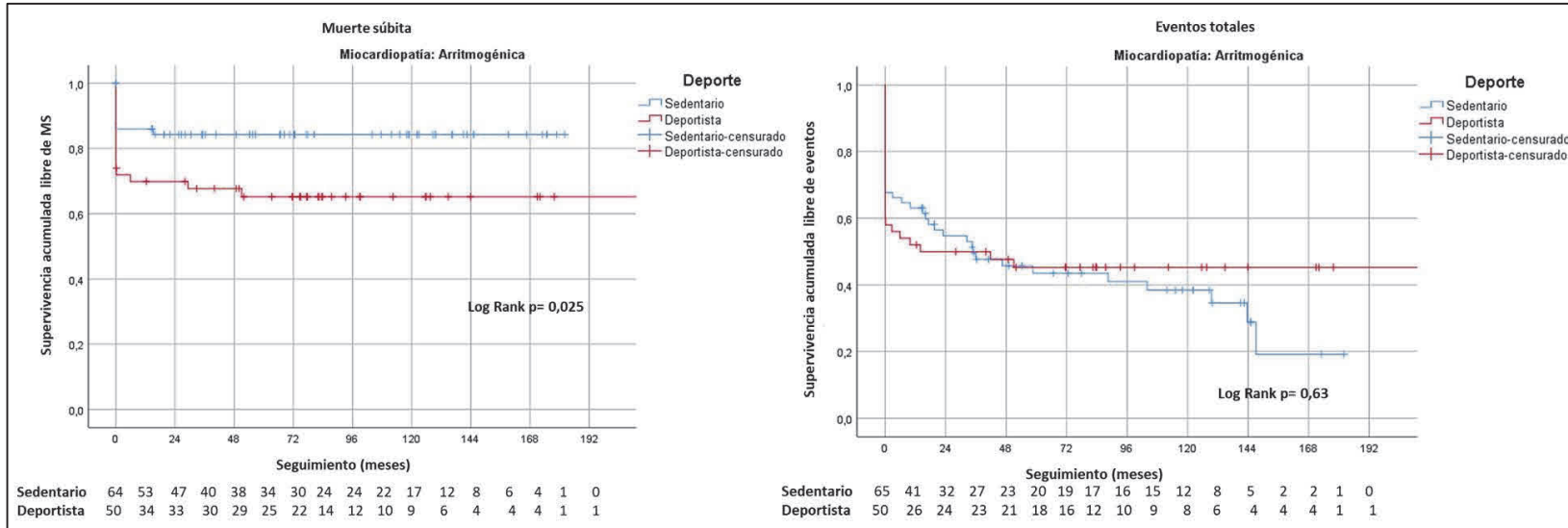
Tabla 23. Factores predictores del evento FA durante el seguimiento en la miocardiopatía arritmogénica.

	M. arritmogénica			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
Sexo (varón)	2,27 (0,72 - 7,1)	0,1		
Probando	2,2 (0,72 - 6,9)	0,2		
Familiar	0,34 (0,12 - 0,95)	0,04	0,2 (0,04 - 0,92)	0,04
Genética positiva	2,07 (0,6 - 7,2)	0,3		
Deporte	0,3 (0,08 - 1,06)	0,06	0,72 (0,08 - 6,7)	0,8
FEVI	0,97 (0,94 - 1,01)	0,1		
Realce tardío	0,98 (0,23 - 4,12)	1		
TAPSE	0,82 (0,73 - 0,92)	0,001	0,7 (0,55 - 0,9)	0,01

La realización de deporte (HR 0.25, $p=0.03$), la función sistólica VI medida mediante la FEVI en ecocardiografía (HR 0.96, $p=0.01$) y la del VD mediante el TAPSE (HR 0.7, $p=0.0001$) mostraron en el análisis univariado una relación inversa con la aparición de IC y el combinado de IC durante el seguimiento. Únicamente dicha asociación se mantuvo para la función sistólica VD en el análisis multivariado (HR 0.5, $p=0.04$) (tabla 24).

Resultados





Resultados

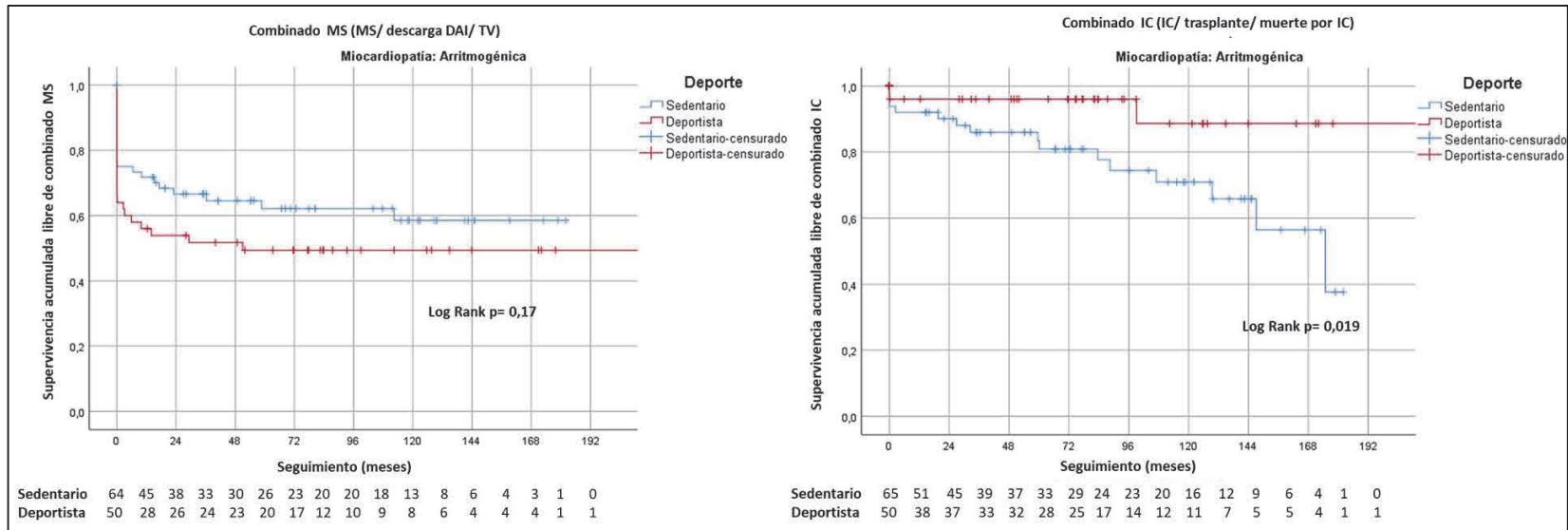


Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier. Aparición de eventos (fibrilación auricular, ictus, taquicardia ventricular, descarga de DAI, MS, eventos totales, insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco, combinado de MS y combinado de IC) a lo largo del seguimiento en pacientes afectados de MA estratificados en función de la práctica deportiva.

Tabla 24. Factores predictores del evento IC durante el seguimiento en la miocardiopatía arritmogénica.

	M. arritmogénica			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
Sexo (varón)	0,9 (0,36 - 2,23)	0,8		
Probando	1,9 (0,71 - 5,5)	0,2		
Familiar	0,7 (0,27 - 1,8)	0,4		
Genética positiva	1,87 (0,62 - 5,65)	0,2		
Deporte	0,25 (0,07 - 0,88)	0,03	0,47 (0,02 - 9,18)	0,6
FEVI	0,96 (0,92 - 0,99)	0,01	0,95 (0,88 - 1,02)	0,2
Realce tardío	1,24 (0,35 - 4,3)	0,7		
TAPSE	0,7 (0,6 - 0,83)	0,0001	0,5 (0,26 - 0,97)	0,04

Entre las variables analizadas se objetivó que ser probando (HR 8.1, p=0.004) y la realización de deporte (HR 2.22, p=0.04) mostraron una relación directa con la aparición de MS en el análisis univariado. La presentación familiar mostró una relación inversa (HR 0.38, p=0.01). Sin embargo, no se objetivaron factores predictivos de MS en el análisis multivariante (tabla 25).

Tabla 25. Factores predictores del evento MS durante el seguimiento en la miocardiopatía arritmogénica.

	M. arritmogénica			
	Univariable		Multivariable	
	HR	sig. (p)	HR	sig. (p)
Sexo (varón)	1,97 (0,83 - 4,6)	0,1		
Probando	8,1 (1,9 - 34,4)	0,004	8,3 (0,97 - 71,6)	0,053
Familiar	0,38 (0,17 - 0,82)	0,01	7,8 (0,92 - 67,5)	0,06
Genética positiva	0,54 (0,25 - 1,15)	0,1		
Deporte	2,22 (1,02 - 4,8)	0,04	1,8 (0,32 - 9,9)	0,5
FEVI	0,99 (0,95 - 1,03)	0,8		
Realce tardío	0,54 (0,13 - 2,19)	0,4		
TAPSE	0,98 (0,86 - 1,1)	0,7		

5. Análisis descriptivo del subgrupo de afectados con dosis de deporte >10h/sem.

Entre los 121 deportistas afectados por algunas de las cardiopatías incluidas en el estudio se seleccionó a aquellos con una dosis semanal mayor o igual a 10hs, lo que constituye el doble del límite utilizado en la definición del estudio de deporte intenso. El objetivo era identificar las características del subgrupo sobre el que mayor influencia podría tener la realización de deporte (tablas 26 y 27).

Este subgrupo engloba a 14 deportistas afectados, de los cuales 6 sufrían una MCD (2 con fenotipo mixto- dilatado/no compactado) y 8 con MA (4 con afectación izquierda y 4 con afectación derecha predominante). Todos eran varones, con dosis de práctica deportiva mayor de 10hs/sem (rango 10-18hs/sem), de los cuales 11 habían participado en actividades de tipo competitivo y en 3 la práctica era de tipo recreacional, en deportes de tipo “endurance” (triatlón, ciclismo y carrera de fondo o ultrafondo) o mixtos (fútbol, baloncesto o tenis).

Ninguno de los deportistas tenía antecedentes de MS en los familiares de primer grado. 8 de los 14 eran probandos (64.2%) y la presentación familiar se demostró en 8/14 (57.1%). El 66.6% y el 50.0% de los afectados por la MCD y MA, respectivamente, eran portadores de mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas.

En 6 pacientes (4 de MCD y 2 de MA) el diagnóstico se realizó a través del estudio de cribado familiar o de forma casual. En el resto de los deportistas el diagnóstico se realizó tras presentar síntomas, principalmente palpitaciones y síncope. La edad de diagnóstico fue menor a 45 años (rango 20-68 años), salvo en un paciente que se diagnosticó de forma casual a los 68 años. Un paciente con MAVI presentó como debut una MS reanimada a los 19 años. El diagnóstico en el resto se realizó predominantemente por encima de la cuarta década de vida (rango 19-68 años).

En relación al fenotipo, los pacientes afectados de MCD presentaban una disfunción sistólica ligera o moderada salvo en 2 con FEVI <30%, quienes tuvieron eventos en el seguimiento. El deportista 4 presentaba una FEVI evaluada mediante ecocardiografía del 30% y por RM cardiaca del 23%, con dilatación severa tanto por diámetros como por volúmenes ventriculares, sin realce de gadolinio en la RM. Este paciente presentó una fibrilación auricular a los 68 años, IC a los 74 años y una descarga apropiada de DAI a los 79 años. El deportista 6 presentaba una FEVI 20% con diámetros del VI dentro del rango normal. El paciente debutó con fibrilación auricular e

	MCP	Sexo	FRCV	HFMS	Familiar	Probando	Genética	Patogenicidad	Deporte hs/sem	Tipo deporte (clasificación ESC)	Tipo de actividad
Deportista 1	MCD-NC	M	-	no	si	no	JPH2 (E85L)	Significado incierto	14	Triatlón/Ciclismo (endurance)	Competición
Deportista 2	MCD-NC	M	-	no	si	no	FLNC(Gly1800*)	Muy probable causal	14	Running (ultrafondo) (endurance)	Competición
Deportista 3	MCD	M	-	no	si	no	TTN (Gly14651Hisfs*6)	Muy probable causal	12	Senderismo/ciclismo (endurance)	Competición
Deportista 4	MCD	M	HTA/ DM	no	si	si	FLNC (Gly802Ser)	Probable causal	10	Senderismo (endurance)	Recreacional
Deportista 5	MCD	M	-	no	si	si	PTPN11 (Glu123Asp)	Significado incierto	18	Running (endurance)	Competición
Deportista 6	MCD	M	HTA/ DM	no	si	si	TTN (Glu18639Aspfs*19)	Probable causal	12	Running (maratones) (endurance)	Competición
Deportista 7	MAVI	M	-	no	si	no	DSP (GlnQ447*)	Muy probable causal	10	Fútbol (mixtos)	Competición
Deportista 8	MAVI	M	-	no	no	si	MYBPC3 (Gly596Arg)	Significado incierto	10	Fútbol (mixtos)	Competición
Deportista 9	MAVI	M	-	no	no	si	DSG2 (- 54G>A)	Significado incierto	15	Triatlón (endurance)	Competición
Deportista 10	MAVI	M	-	no	no	no	FLNC (Del3- 48)	Muy probable causal	12	Baloncesto/ciclismo (mixtos)	Competición
Deportista 11	MAVD	M	-	no	no	si	PKP2 (Ala418Asp)	Probable causal	15	Fútbol (mixtos)	Competición
Deportista 12	MAVD	M	-	no	no	si	STRN (P273L)	Significado incierto	10	Running (endurance)	Competición
Deportista 13	MAVD	M	-	no	no	si	TMEM43 (Arg240Gly)	Significado incierto	12	Tenis/Pádel (mixtos)	Recreacional
Deportista 14	MAVD	M	DM	no	si	si	DSG2 (Asp297Asn)	Probable causal	14	Senderismo (endurance)	Recreacional

Tabla 26. Características clínicas, genéticas y relativas a la actividad deportiva del subgrupo de deportistas afectados por una miocardiopatía con dosis de deporte >10hs/sem.

DM: diabetes mellitus. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. HFMS: Antec. familiares de MS. HTA: Hipertensión arterial. M: sexo masculino. MCP: miocardiopatía.

Resultados

	Motivo del diagnóstico	Edad fenotipo	TVNS (Holter/Ergometría)	Eco FEVI (%) / DtdVI (mm)	RM FEVI (%)	RM VtdVI y VtdVI index (ml y ml/m2)	RM FEVD (%)	RM VtdVD y VtdVD index (ml y ml/m2)	RM realce	Eventos (edad aparición)
Deportista 1	Screening familiar	20	-	48/64	34	294/157	30	247/132	-	-
Deportista 2	Screening familiar	45	-	53/63	43	248/121	55	206/100	+	-
Deportista 3	Screening familiar	20	-	44/54	37	214/NR	NR	NR	-	-
Deportista 4	Casual	68	-	30/71	23	240/138	47	116/67	-	Fibrilación auricular (68)/ Insuficiencia cardiaca (74)/ Descarga apropiada DAI (79)
Deportista 5	Síntomas-palpitaciones	42	-	34/63	38	274/138	57	196/99	-	-
Deportista 6	Síntomas - palpitaciones	41	-	20/53	NR	NR	NR	NR	NR	Fibrilación auricular (41)/ Insuficiencia cardiaca (41)
Deportista 7	Screening familiar	26	-	NR	56	231/112	55	207/100	+	-
Deportista 8	Muerte súbita	19	-	48/54	63	159/83	56	179/93	+	Muerte súbita reanimada (19)/ Fibrilación auricular (19)
Deportista 9	Síntomas-síncope	47	-	50/59	48	252/125	58	217/108	+	TV (47)/ Descarga apropiada de DAI (48)
Deportista 10	Screening familiar	20	-	50/58	44	313/77	47	296/129	+	-
Deportista 11	Síntomas-síncope y palpitaciones	31	+	47/41	48	NR	20	NR	NR	TV (31)/ Descarga apropiada de DAI (41)
Deportista 12	Síntomas-palpitaciones	35	+	40/50	50	241/120	38	290/145	+	-

Deportista 13	Síntomas- síncope y palpitaciones	68	+	62/51	50	172/90	46	180/94	-	-
Deportista 14	Síntomas- disnea	67	+	65/50	38	183/NR	NR	94/NR	-	TV (69)

Tabla 27. Características fenotípicas y eventos del subgrupo de deportistas afectados por una miocardiopatía con dosis de deporte >10hs/sem.

NR: No realizado o datos no disponibles. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

Resultados

insuficiencia cardiaca a los 41 años. Ambos eran portadores de mutaciones patogénicas en FLNC (Gly802Ser) y TTN (Glu18639Aspfs*19).

Los afectados por MAVI mostraban una disfunción sistólica del VI ligera (rango FEVI en ecocardiograma entre el 48-50% y en RM entre el 44-53%) con dilatación ligera de los diámetros y presencia de realce de gadolinio positivo.

Por otro lado, todos los pacientes con MAVD presentaron TVNS en la monitorización electrocardiográfica durante el seguimiento. La FEVI fue normal o con disfunción ligera. La función sistólica del VD estaba disminuida (FEVD 20-46%), con volúmenes telediastólicos únicamente elevados en el deportista 12 que, además, también tenía realce positivo.

El 50,0% de los pacientes con MA presentaron eventos. El deportista 8 debutó con una MS reanimada a los 19 años. Además, también presentó a dicha edad una fibrilación auricular. Tanto el deportista 9 como el 11 presentaron una taquicardia ventricular y posteriormente descargas apropiadas de DAI. Por último, el deportista 14 presentó una taquicardia ventricular.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha el conocimiento existente en relación a la influencia del deporte en las miocardiopatías proviene de la evidencia indirecta extraída de estudios de screening en población previamente sana o de estudios anatómo-patológicos de MS en el deportista, de tal modo que las recomendaciones existentes están basadas principalmente en consensos de expertos y sobre la actividad deportiva de competición (25,192,194,195,202).

Sin embargo, la gran mayoría de nuestros pacientes no van a desarrollar una actividad deportiva de competición o de alta intensidad sino una actividad de tipo recreacional. En este ámbito no se han publicado estudios que valoren la relación entre el deporte y los eventos en pacientes afectados o portadores de mutaciones. Nuestro estudio engloba una población total de 517 pacientes seleccionados, afectados o portadores de mutaciones asociadas, en una consulta especializada de cardiopatías familiares de un hospital de tercer nivel con diferentes miocardiopatías hereditarias (dilatada, no compactada y arritmogénica) y evalúa la influencia de la actividad deportiva tanto en la penetrancia, la expresión fenotípica como en la aparición de los eventos en el seguimiento.

1. Características generales de la población del estudio.

La población total de nuestro estudio está constituida por 517 pacientes, de los cuales el 64.9% (n=336 pacientes) estaban afectados y el restante 35.1% eran portadores de mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas (n=181 pacientes) (Anexo 3).

De forma global, el 35% de los pacientes de la cohorte realizan algún tipo de deporte, lo que supone una importante proporción de nuestros pacientes.

Miocardiopatía dilatada

En la población de MCD existía un predominio de pacientes afectados (69.6%), con una distribución por sexos similar (varones 50.4%) y con una edad media 44.8 ± 17.2 años. Aproximadamente un tercio realizaba deporte de forma regular, principalmente de tipo “endurance”, de forma recreacional (68.4%) y con una mediana de 5 horas/semanales.

Miocardiopatía no compactada

Discusión

Un 84.0% de los pacientes del grupo de no compactación estaban afectados. Existía un claro predominio de varones (74.2%) con una edad media de 45.0 ± 17.8 años. La mitad de los pacientes realizaban deporte regularmente, predominando la actividad recreacional (57.1%) de tipo “endurance”, con una dosis semanal mediana de 6 horas.

Miocardopatía arritmogénica

El 56.0% de los incluidos estaban afectados por la miocardopatía arritmogénica, siendo el 57.0% varones y predominando la población sedentaria (61.5%). Entre los deportistas la principal actividad era recreacional (65.6%) con una dosis mediana de 6hs/semanales, principalmente de deportes de tipo “endurance”.

Tanto en los estudios de screening de cardiopatías hereditarias como en los análisis de las causas de MS en deportistas, las edades de la población principalmente se acotaban entre los 12-35 años, predominando los varones entre la población deportista (121,145,147,158). Nuestro estudio, sin embargo, engloba una población con un rango de edad mucho más amplio (entre 12-90 años) y con una edad media superior (44.5 ± 17.7 años) representativo de la práctica clínica diaria. Este hecho, además, influye en la mayor proporción de pacientes con factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y la hipertensión arterial. Por otro lado, al igual que en las principales series o revisiones de pacientes con MNC y de MA, la población es predominantemente de sexo masculino (204,250,255,264). En el caso de la MCD no hay diferencias en cuanto al sexo, en contra de lo publicado en otras series donde se ha descrito un leve predominio de afectación en mujeres (ratio hombres: mujeres 3:4)(199).

El porcentaje de pacientes afectados genotipados en nuestro estudio fue del 45% para la población de MCD, del 20.0% en MNC y del 37.0% en MA. Dicha proporción es similar a las publicadas recientemente por Wilde et al. (265) tanto para la MCD (50.0%) como para la MNC (17-41%), aunque menor en el caso de la MA (50-60%).

Como se ha comentado anteriormente, una parte importante de la población con cardiopatías hereditarias, próxima al 40.0% en nuestra serie, realiza deporte de forma regular, predominando la actividad recreacional (en una proporción de dos tercios) para la cual, hasta la fecha, no hay evidencias científicas fiables en las que basar nuestras recomendaciones.

2. Impacto de la actividad física en el momento del diagnóstico de la MCD, MA y MNC (estudio de penetrancia).

Miocardiopatía dilatada

Los resultados obtenidos en este grupo nos muestran que se trata de una población uniforme y homogénea entre los diferentes grupos de actividad física en cuanto a las características propias de la enfermedad. No se objetivaron diferencias en la presencia de antecedentes familiares de MS, el porcentaje de afectados, portadores no afectados o probandos, ni tampoco en cuanto a la afectación familiar entre los grupos analizados.

Como se expone en la introducción, la realización de deporte se ha asociado a múltiples beneficios, entre los cuales destaca el control y la mejora en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (12). Este hecho se demuestra en nuestra población al identificar una menor proporción de pacientes hipertensos y con IMC más bajos entre la población deportista de forma estadísticamente significativa.

En cuanto a la influencia del deporte en la edad de aparición del fenotipo en la MCD no existen publicaciones al respecto. Por tanto, cabe resaltar la importancia del resultado de nuestro trabajo al demostrar una clara asociación entre la realización de deporte y la edad de diagnóstico más precoz. En concreto, en aquellos pacientes que realizan deporte de forma regular la enfermedad se diagnosticaba casi 11 años antes que en la población sedentaria (42.6 ± 2.2 años vs 53.7 ± 1.25 años, $p=0.0001$), e implicaba un riesgo casi del doble que en los sedentarios (HR 1.8, $p=0.001$). Además, dicha asociación se demostró de forma independiente del sexo, de la afectación familiar o de ser probando en el análisis multivariable; y con una relación dosis-respuesta, es decir, en aquellos deportistas que realizaban deporte de mayor intensidad o de tipo competitivo la edad del diagnóstico era más precoz.

Miocardiopatía no compactada

Al igual que en la MCD, la población de MNC incluida en el estudio presentaba una distribución homogénea de las diferentes características relativas a la patología. No se objetivaron diferencias significativas en la presencia de antecedentes familiares de MS, el porcentaje de afectados, portadores no afectados o probandos, ni tampoco en cuanto a la afectación familiar entre los grupos. Los pacientes que realizaban una dosis de deporte mayor eran varones y se mostró una tendencia a una menor edad en la primera valoración. Este hecho podría justificarse

Discusión

porque la población deportista suele realizarse revisiones médicas previas a las competiciones o las temporadas deportivas en mayor medida que la población sedentaria.

En este subgrupo no se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de un fenotipo de forma más precoz y el deporte. En ambos grupos la edad de diagnóstico se situó entre los 40 y 50 años. No obstante, la tendencia de la curva muestra una posible afectación más precoz en los pacientes deportistas (figura 27). Esta ausencia de asociación podría estar influenciada por el bajo número muestral de este subgrupo.

Miocardopatía arritmogénica

Entre los pacientes con MA deportistas existía un claro predominio de varones, sobre todo entre aquellos que realizaban una dosis mayor. Además, los pacientes deportistas presentaban menor incidencia de HTA. Respecto a las características propias de la enfermedad, no se demostraron diferencias, es decir, se trataba de una población equilibrada.

Se ha asumido, por la evidencia previamente publicada, la asociación entre la MA y el riesgo de MS en relación al deporte. Dicha asociación fue demostrada principalmente por los estudios publicados por Corrado et al. (121) y Holst et al. (122). Se trataban de estudios anatómopatológicos que evaluaban las causas de MS entre la población deportista. En ambos, la principal causa de MS era la MA, suponiendo entre el 22-28% de los casos. A partir de estos datos se realizaron diferentes estudios retrospectivos que evaluaron la influencia del deporte en la presentación y en la historia natural de la enfermedad. James et al. (250) demostraron en una población de MAVD con mutaciones en genes desmosómicos que aquellos afectados que realizaban deporte de tipo “endurance”, definido como una actividad de intensidad vigorosa al menos durante 50h/anuales, presentaban síntomas a una edad más precoz, un fenotipo más severo y mayor número de eventos. Sin embargo, en dicho estudio no se pudo demostrar una edad de diagnóstico más precoz en el grupo deportista (edad de presentación clínica en “endurance” 32.0 ± 14.0 años vs no “endurance” 38.0 ± 20.0 años, $p > 0.05$), aunque una mayor proporción de estos cumplían los criterios diagnósticos frente a los sedentarios. Otros estudios publicados posteriormente sí han demostrado una mayor penetrancia entre la población deportista. Por ejemplo, en el estudio de Ruwald et al. (252) la edad al diagnóstico era significativamente menor entre los deportistas de competición frente a los sedentarios (34.0 ± 13.0 años vs 43.0 ± 10.0 años, $p = 0.04$). Además, ésta fue significativamente menor entre la población afectada con mutaciones en genes desmosómicos frente a aquellos con estudio

genético negativo en el estudio de Sawant et al. (109) (32.0 ± 14.0 años vs 39.0 ± 14.0 años, $p=0.007$).

Todos estos investigadores han evaluado la influencia del deporte en poblaciones con MAVD, principalmente con mutaciones en genes desmosómicos y en el contexto de la práctica deportiva de competición.

En nuestra serie se demostró que la edad del diagnóstico en la población deportista, que englobaba mayoritariamente la práctica de tipo recreacional (66.6%), era 15.3 años antes que la de los sedentarios. La realización de deporte incrementaba el riesgo relativo un 50.0% (HR 1.5, $p=0.05$) de forma independiente al sexo, a la afectación familiar o a ser probando en el análisis multivariable. Por otro lado, se evidenció una relación dosis-respuesta, es decir, tanto la modalidad del deporte practicado como la dosis semanal influían en la penetrancia de la enfermedad. Los pacientes que practicaban deporte de tipo competitivo o con mayores dosis presentaban un diagnóstico de la enfermedad de forma más precoz. Sin embargo, no se demostró que la realización de deporte en dosis menores a 2hs/semanales influyese en la aparición del fenotipo.

Al estratificar en función del tipo de afectación, tanto la MAVD como la MAVI tienen un comportamiento similar en relación a la dosis de deporte practicada. En ambos casos, en los deportistas que practicaban un deporte moderado (2-4hs/sem) o intenso (>5hs/sem) se realizaba el diagnóstico a menor edad. Por otro lado, en relación a la actividad competitiva, en la MAVD claramente se mostraba una afectación más precoz, no siendo así en la MAVI.

Sabemos por los resultados de los estudios de La Gerche et al. y Heidebuchel et al. (80,104) que la realización de deporte de tipo competitivo ocasiona un incremento del estrés parietal significativo sobre el VD, y éste puede desarrollar cambios estructurales, sin una clara influencia en la función izquierda. Por tanto, parece que el VD es más sensible frente a incrementos de la carga, y en pacientes susceptibles de presentar la MAVD, el deporte de competición o de alta intensidad supone una injuria que acelera la aparición del fenotipo.

En contraposición a la MAVD, nunca antes se había publicado ningún estudio que hubiese evaluado la relación entre el deporte y la penetrancia en pacientes con MAVI. Según nuestros resultados, el principal factor modificador de la penetrancia en la MAVI sería la dosis de deporte realizada. La ausencia de asociación entre el deporte competitivo y la edad de presentación más precoz podría estar influenciada por un menor tamaño de este subgrupo, lo que disminuiría la potencia del test estadístico. No obstante, se sabe que deportistas de tipo recreacional pueden

Discusión

llegar a realizar actividades de mayor intensidad y duración que otros con actividad competitiva, lo que podría explicar el resultado obtenido.

Los resultados de nuestro estudio aportan nueva evidencia añadida a la existente, demostrando una penetrancia más precoz en pacientes deportistas tanto recreacionales como competitivos, portadores de mutaciones no desmosómicas, y en pacientes con afectación ventricular tanto derecha como izquierda. Además, observamos una correlación positiva con la dosis de deporte realizado. En resumen, este trabajo pone de manifiesto que la realización de deporte no solo afecta a la severidad de la afectación fenotípica, como se ha demostrado en otros estudios (250–252), sino que también ejerce una fuerte influencia en la penetrancia de la enfermedad.

3. Impacto de la actividad física en la severidad del fenotipo de la MCD, MA y MNC.

Miocardopatía dilatada

La población de afectados por la MCD muestra una clara homogeneidad en ambos grupos en cuanto a las características propias de la enfermedad y la caracterización genotípica. Entre la población deportista predominaba la realización de deportes recreacionales (60.4%) de tipo “endurance” (82.7%).

El principal motivo del diagnóstico entre los deportistas afectados fue el cribado familiar o el diagnóstico casual. En el caso de los sedentarios fue la presencia de síntomas, lo que implica un estadio evolutivo más avanzado de la enfermedad. En general, los deportistas tienden a realizar revisiones periódicas de salud, lo que podría justificar un diagnóstico de forma casual y más precoz que en los sedentarios, como se demuestra por la mayor proporción de pacientes en clases funcionales NYHA I.

No se encontraron diferencias en la aparición de eventos arrítmicos en la ergometría ni en el Holter en ambos subgrupos. Resaltar como limitación que únicamente cerca de la mitad de los pacientes se realizaron un Holter y en dos tercios una ergometría, lo que podría infraestimar la presencia de arritmias en esta población.

En cuanto a la caracterización fenotípica por ecocardiografía, los deportistas afectados por la MCD presentaron una disfunción sistólica del VI menor y con menores grados de remodelado auricular izquierdo comparado con los sedentarios. Además, también mostraron unos menores grados de dilatación ventricular, aunque de forma estadísticamente no significativa. Se podría

pensar que los resultados se justifican únicamente por un diagnóstico más precoz; sin embargo, no se puede descartar un efecto beneficioso de la actividad física sobre el remodelado ventricular. Nuestros datos están en consonancia con los resultados de un estudio en modelo animal de ratón con MCD no isquémica publicado por Deloux et al. (266). En este se demostró que el subgrupo que realizaba deporte (correr en rueda durante 4 semanas) mostraba un menor grado de remodelado cardiaco al presentar menor disminución de la FEVI, dilatación ventricular, niveles de péptidos natriuréticos y menor grado de fibrosis que el grupo sedentario. También existen evidencias indirectas a favor del ejercicio físico de los estudios que evalúan el tratamiento con rehabilitación cardiaca en la insuficiencia cardiaca, que han demostrado mejoras en la clase funcional y disminución de los ingresos hospitalarios (23).

No se demostraron diferencias en la valoración mediante RM cardiaca entre los grupos evaluados. Existen varias limitaciones en este aspecto. En primer lugar, únicamente en dos tercios de la población se pudo realizar una RM. Por otro lado, en la práctica clínica habitual, debido a la escasa disponibilidad y al alto coste de la RM cardiaca, en la mayoría de los casos la prueba diagnóstica inicial fue el ecocardiograma; de tal manera, que la RM se realizaba una vez iniciado el tratamiento médico, incluso transcurridos varios meses tras el mismo. De esta forma, las diferencias podrían quedar neutralizadas por el efecto beneficioso del tratamiento neurohormonal.

Para realizar un análisis de predictores de severidad de la MCD, se seleccionó a aquellos pacientes que presentaron alguna característica fácilmente identificable por ecocardiograma y/o RM cardiaca y que han mostrado tener valor pronóstico en los diferentes estudios previamente publicados, como son la FEVI, los diámetros ventriculares como subrogado de remodelado cardiaco y la presencia de realce tardío en la RM. Se determinó como criterio la dilatación moderada o severa del VI en población general (>64mm) (263) para evitar incluir a pacientes deportistas con dilatación ventricular ligera secundaria a la influencia de la actividad deportiva. Cerca del 60.0% de nuestra población cumplía alguno de los criterios previamente nombrados. Tras el análisis multivariado se probando (OR 7.8, $p=0.0001$) y diabético (OR 3.2, $p=0.01$) se demostraron factores predictivos de peor pronóstico. En contraposición, la realización de deporte era un factor de buen pronóstico (OR 0.37, $p=0.01$), lo que apoya la hipótesis previamente citada de un efecto atenuador de la actividad física sobre el remodelado cardiaco.

Miocardopatía no compactada

Discusión

La población afectada por la MNC presentaba una distribución equilibrada en las principales características de la enfermedad tanto a nivel clínico como genético. Además, tampoco presentaron diferencias en cuanto al motivo del diagnóstico, ni se demostraron diferencias en la carga arritmica de ambos grupos a pesar de que en un alto porcentaje de los pacientes se realizaron estudios para su monitorización (Holter 80.7% y ergometría 76.9%). Con respecto a los hallazgos en las pruebas de imagen, destaca una tendencia a mayores volúmenes biventriculares tanto por la valoración ecocardiográfica como por RM cardiaca, aunque dentro de los rangos de la normalidad para la población general (263,267) y que estaría en relación con el proceso de adaptación cardiaca al ejercicio. Como ya demostró Pelliccia et al. (57) la dilatación ventricular en deportistas de élite suponía una excepción, siendo predominantemente las dimensiones ventriculares normales al igual que en nuestro subgrupo. La proporción de afectados con realce tardío en la RM cardiaca fue similar en todos los grupos.

Entre los afectados por MNC, únicamente un 26.9% presentó alguna de las características que se definieron como fenotipo severo, a pesar de una elevada proporción de probandos (20/26), presentación familiar (13/26) y diagnosticados a partir de presentar síntomas (16/26). Entre las características analizadas no se objetivaron variables predictoras de eventos.

Miocardopatía arritmogénica

Al igual que en el grupo de MCD, los pacientes deportistas con MA presentaban una menor proporción de factores de riesgo cardiovascular y mayor porcentaje de varones, sobre todo en el subgrupo de alta intensidad. El resto de características basales presentaba una distribución similar en los grupos.

Los pacientes sedentarios fueron diagnosticados más frecuentemente tras presentar clínica de dolor torácico y por disnea. Por el contrario, el diagnóstico por MS fue más frecuente entre los deportistas. Los escasos estudios que han evaluado la influencia del deporte competitivo en la expresión fenotípica de la MA se centraban en las formas derechas con mutaciones en los genes desmosómicos. Al igual que en éstos, entre los afectados con genética positiva de nuestra serie los principales genes implicados eran los desmosómicos (59.2%), aunque también se incluyeron pacientes con mutaciones en genes sarcoméricos (3.9%), del citoesqueleto (15.7%) o nucleares (2.6%).

De la misma manera que en los estudios de Saberniak et al. y James et al. (250,251), en nuestra población el grupo deportista presentaba de forma significativa una mayor proporción de

arritmias ventriculares inducidas por el esfuerzo en la ergometría (sedentarios 6.3% vs deporte moderado 0% vs deporte intenso 25.0%, $p=0.05$) y de extrasistolia ventricular en la monitorización Holter (sedentario 77.5% vs deporte moderado 100% vs deporte intenso 96.6%, $p=0.02$), sin diferencias en la densidad de extrasistolia o las TVNS. La aparición de arritmias en la monitorización fue similar entre los deportistas de competición o recreacionales, lo que sugiere que, independientemente del tipo de práctica, cualquier nivel de actividad física es un potente inductor de las arritmias ventriculares en los pacientes afectados por la MA.

A pesar de que mediante ecocardiografía no se objetivaron diferencias en los parámetros de función ventricular ni dimensiones ventriculares, en la valoración con RM cardiaca se demostró que los pacientes deportistas presentaban volúmenes telediastólicos ventriculares más elevados que los sedentarios, principalmente entre los deportistas de competición. Por el contrario, ni la función sistólica del VI o del VD ni el porcentaje de realce fueron diferentes.

Saberniak et al. (251) demostraron que en una población de afectados y portadores de mutaciones de MAVD, el grupo de deportistas presentaban un deterioro de la función sistólica, medida tanto por FEVI como por parámetros avanzados de imagen como el strain longitudinal global, y un aumento de los volúmenes biventriculares en ecocardiografía y RM cardiaca; además, dicha variación mostraba una correlación con el incremento tanto de la intensidad como de la cantidad de ejercicio practicado.

La principal diferencia entre la población del estudio de Saberniak et al. y la de nuestra muestra estriba en la duración de la práctica deportiva. En el estudio se definía como atleta a los deportistas que realizaban deporte vigoroso (>6 METs) durante al menos 4 hs/sem en los últimos 6 años. En nuestra población se estableció como límite la realización de deporte en los 2 años previos al diagnóstico de la patología, sin definir la duración completa de la vida deportiva de los pacientes. Como se comentó previamente, diversos estudios han demostrado que la realización de deporte de alta intensidad de forma repetitiva a lo largo de la vida deportiva del atleta puede generar cambios estructurales a nivel del VD (80,106). Por tanto, ambos estudios muestran resultados concordantes en cuanto a la aparición de cambios estructurales en relación con el deporte; pudiéndose precisar de una duración más prolongada de la práctica deportiva para la aparición de la disfunción ventricular.

4. Impacto de la actividad física en la aparición de eventos en la MCD, MA y MNC.

Miocardopatía dilatada

Solo se ha publicado previamente un estudio retrospectivo (268) que incluía a 94 pacientes afectados de MCD por LMNA, de los cuales 36 habían participado a nivel competitivo en deportes de tipo dinámico, que demostró que la participación en dichos eventos constituía un factor predictor de IC y de arritmias ventriculares. Posteriormente, no se han publicado otros estudios que hayan evaluado la relación entre el deporte y la aparición de eventos en la MCD, por lo que los resultados aportados en este estudio son novedosos en este aspecto.

El seguimiento medio de la población fue de 7.9 años, durante el cual ocurrieron 96 eventos, aproximadamente la mitad de los cuales tuvieron lugar en el grupo sedentario.

El número de eventos fue significativamente superior entre los sedentarios, principalmente debido a la aparición de eventos de insuficiencia cardiaca. Además, los pacientes sedentarios presentaron con mayor frecuencia episodios de fibrilación auricular. Por el contrario, no se demostraron diferencias en los eventos arrítmicos ventriculares (MS, taquicardia ventricular, descargas apropiadas o inapropiadas de DAI).

Como se expuso en el punto anterior relativo a la influencia en el fenotipo, los afectados sedentarios presentaban una menor función sistólica y mayores datos de remodelado ventricular y auricular con respecto al grupo deportista. La actividad deportiva no solo va a tener influencia en la severidad del fenotipo, sino que, según los datos obtenidos, vemos que dicha atenuación en la gravedad de la afectación estructural lleva aparejado una reducción de los eventos por insuficiencia cardiaca, del combinado de insuficiencia cardiaca y una menor mortalidad global; todo ello sin incrementos en el riesgo arrítmico dada la ausencia de diferencias en la presencia de arritmias ventriculares en las técnicas de monitorización ni la aparición de eventos a medio-largo plazo. Además, se pudieron identificar como predictores de estos eventos el rasgo de probando y la fracción de eyección del VI.

Por tanto, teniendo en cuenta los resultados obtenidos y la evidencia previa es posible la existencia de un impacto diferencial del deporte en función del genotipo. En nuestra serie no pudo llevarse a cabo dicho análisis de subgrupos debido al escaso tamaño muestral a pesar de la agrupación funcional por genes realizada.

Miocardopatía no compactada

Tampoco se han publicado estudios de eventos en población deportista con MNC, por lo que la evidencia a favor o en contra de la realización de deporte en esta población se basa en la experiencia clínica de cada especialista.

El seguimiento medio fue cercano a los 6.5 años, durante el cual únicamente se produjeron 4 eventos, 1 en el grupo sedentario y 3 entre los deportistas. En este subgrupo no se demostraron diferencias entre ambas poblaciones en la aparición de ninguno de los eventos evaluados.

La principal limitación de nuestro estudio en este subgrupo fue el escaso número de pacientes incluidos, lo que podría haber repercutido en la baja incidencia de eventos a lo largo del seguimiento y en la posibilidad de demostrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los resultados en conjunto de la población con MNC son consistentes y congruentes al demostrar la ausencia de influencia del deporte tanto en la penetrancia, la severidad fenotípica y la aparición de eventos durante un seguimiento prolongado.

Miocardopatía arritmogénica

Entre los pacientes afectados con MA ocurrieron 67 eventos en un seguimiento medio próximo a 6 años, predominando entre la población sedentaria (61.0%).

El grupo de pacientes sedentarios tuvieron una menor supervivencia libre de fibrilación auricular, IC y del combinado de IC. Tras el análisis multivariado se objetivaron como factores predictores de FA la afectación familiar y la función sistólica del VD (TAPSE) con una relación inversa; respecto a la insuficiencia cardíaca y su combinado se identificó únicamente la función sistólica del VD (TAPSE). Parece lógico pensar que aquellos pacientes con mayor remodelado ventricular y peor función sistólica del VD vayan a presentar mayores eventos tanto de fibrilación auricular como de insuficiencia cardíaca.

El único estudio que ha valorado la aparición de IC en deportistas con MA fue el publicado por James et al. (250). En éste, se demostró que los atletas que practicaban deportes de tipo “endurance” tenían una supervivencia libre de IC menor que los sedentarios, especialmente entre los que realizaban una dosis anual mayor. Por el contrario, los resultados de nuestro estudio han demostrado una mayor aparición de IC y fibrilación auricular en la población sedentaria. La población del primer estudio engloba a 87 probandos afectados de MAVD con mutaciones patogénicas en genes desmosómicos (aproximadamente un 90% en PKP2) en atletas de deportes “endurance” y de alta intensidad (>50hs/anuales). La principal diferencia entre ambos estudios parte de la población incluida, dado que en el nuestro se trataban de pacientes

Discusión

más heterogéneos en cuanto a la afectación fenotípica (MAVD 58.3% y MAVI 41.7%), con diferentes mutaciones (59.2% genes desmosómicos, 18.4% otros genes, 13.6% genes del citoesqueleto) y niveles de actividad física que incluían tanto a nivel de competitivo como recreacional. Por tanto, al existir diferencias importantes en la población de ambos estudios, no se pueden realizar comparaciones directas entre ambos análisis. No obstante, parece claro el efecto deletéreo que tanto las dosis elevadas de actividad física competitiva o la no realización de deporte podrían tener a nivel pronóstico en este aspecto. A partir de estos datos expuestos podemos intuir la existencia de un posible papel de la actividad física ligera en la prevención de la IC, similar a lo presentado previamente en la MCD, y que estaría en consonancia con las actuales recomendaciones de la ESC para la actividad física en los pacientes con MA (25).

En el otro grupo de los afectados deportistas, se demostró una mayor proporción de MS y mortalidad por MS. Sin embargo, a pesar de que la población portadora de DAI fue similar en ambos grupos y del efecto pro-arritmico del deporte en la MA, no se demostraron diferencias significativas en la aparición de TV ni descargas de DAI. El único factor con una tendencia que se ha asociado a la aparición de MS fue ser probando entre las variables analizadas.

La evidencia que sustenta el efecto nocivo del deporte de competición a nivel pronóstico publicado hasta la fecha se ha centrado, sobre todo, en la aparición de los eventos arrítmicos (232,250,252,253,255,257–259,269–271). La mayoría han incluido a atletas competitivos de tipo “endurance” y con afectación derecha. A pesar de que presentan una amplia variabilidad en la definición relativa al deporte utilizada, a las características clínicas y genotípicas de los pacientes, han demostrado de forma uniforme y consistente un incremento en la aparición de arritmias ventriculares, descargas apropiadas de DAI o necesidad de múltiples procedimientos de ablación de taquicardias ventriculares entre los deportistas.

El único estudio que incluía a deportistas recreacionales fue el publicado por Ruwald et al.(252). En este, la realización de deporte competitivo se asoció a un riesgo de arritmias ventriculares del doble en comparación con la población sedentaria o a la que realizaba deporte recreacional. Los deportistas recreacionales no mostraban un incremento del riesgo arrítmico con respecto a los sedentarios, a pesar de que se describía una proporción similar de atletas en ambos grupos que realizaban deportes con un componente dinámico alto; sin embargo, no se cuantificó la dosis de ejercicio realizada, hecho que limita las conclusiones obtenidas. Como se ha comentado previamente, tanto la duración de la práctica como la intensidad de la misma van a influir en la afectación fenotípica y en la aparición de eventos. En ocasiones los deportistas recreacionales pueden realizar dosis de ejercicio superior a la que realizan los deportistas competitivos, por ello

es importante definir tanto la intensidad del deporte practicado como la dosis del mismo. Según nuestros resultados, en el cual se incluye a deportistas bien clasificados en relación a la dosis y tipo de actividad, tanto los atletas competitivos como recreacionales mostraban una supervivencia libre de MS menor que la población sedentaria. En este sentido, nuestro estudio amplía el conocimiento al incluir la actividad recreacional también como un factor predisponente de arritmias en pacientes con MA.

5. Limitaciones

En primer lugar, habría que considerar las limitaciones propias del diseño del estudio, pues se trata de un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico. Este tipo de estudio no permite establecer relaciones de causalidad, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela y ser generadores de nuevas hipótesis que permitan plantear otros estudios. Debido al diseño retrospectivo, algunas variables no pudieron ser recogidas en todos los pacientes. Al incluir pacientes de un único centro hospitalario se limita la validez externa de los resultados.

Para minimizar las pérdidas en el seguimiento, se determinó como criterio de exclusión la ausencia de datos clínicos o la imposibilidad del acceso a los mismos a través de los diferentes medios utilizados. Además, la recogida de datos fue llevada a cabo por un único investigador.

Por otro lado, en la valoración y catalogación del deporte practicado existen importantes obstáculos para la realización de una adecuada cuantificación debido a la amplia heterogeneidad de disciplinas y la diversidad de condiciones en las que se practica. No obstante, se recogieron datos tanto de la disciplina deportiva practicada, que posteriormente se clasificó en función de la clasificación recomendada por la ESC, de la dosis semanal y del tipo de actividad practicada, de tal manera que se intentó obtener una valoración integral de la actividad deportiva. En relación a la definición de los deportistas de alta intensidad no existe una uniformidad en los criterios ni de la metodología utilizados entre los diversos estudios. Para solventar esta limitación, en nuestra serie se realizó una definición próxima a los estudios previamente publicados que, en general, incluían a aquellos que realizaban aproximadamente >3-4hs/semanales o 50hs/anuales. A partir de ello, se establecieron los criterios para clasificar la intensidad del deporte en tres categorías (ligera, moderada o alta intensidad).

Discusión

Tampoco se pudo recoger la duración de la vida deportiva. No se realizó una comparación entre la actividad deportiva realizada antes y después del diagnóstico de la patología ni de la intensidad practicada en cada periodo. Por otro lado, no se recogieron datos acerca del tratamiento médico.

Debido a la complejidad genética de los pacientes incluidos, no se pudo realizar análisis de subgrupos por genes a pesar de la agrupación por clases funcionales planteada. Además, el tamaño muestral de algunas patologías o subgrupos, principalmente en la MNC, fue muy limitado lo que podría influir en la detección de diferencias entre los grupos.

A pesar de las limitaciones comentadas, los resultados obtenidos son consistentes y sugieren un claro efecto modificador del deporte en la penetrancia, la severidad del fenotipo y los eventos en las miocardiopatías evaluadas. Se deberán plantear futuros estudios que recojan una mayor población y preferiblemente tengan un carácter prospectivo para confirmar o no los datos aquí presentados.

CONCLUSIONES

- 1.- Uno de cada tres afectados o portadores genéticos de familias con miocardiopatía dilatada, no compactada o arritmogénica son deportistas.
- 2.- La realización de ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa se asocia significativamente a un diagnóstico más precoz en la miocardiopatía dilatada y en la miocardiopatía arritmogénica. Se observa un efecto dosis dependiente.
- 3.- La realización de ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa no se asocia a un diagnóstico más precoz en la miocardiopatía no compactada.
- 4.- Los pacientes con miocardiopatía dilatada que realizan ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa presentan significativamente, comparado con los pacientes sedentarios o que realizan ejercicio leve, un fenotipo de la enfermedad más leve, caracterizado por una función sistólica ventricular izquierda mejor y un diámetro telediastólico ventricular izquierdo significativamente inferior. El deporte podría tener un efecto atenuador de la severidad del fenotipo de la miocardiopatía dilatada.
- 5.- Los pacientes con miocardiopatía arritmogénica que realizan ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa de tipo tanto competitivo como recreacional presentan significativamente, comparado con los pacientes sedentarios o que realizan ejercicio leve, un fenotipo de la enfermedad más severo, caracterizado por unos mayores volúmenes telediastólicos biventriculares, y una mayor prevalencia de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular no sostenida y extrasistolia ventricular).
- 6.- Los pacientes con miocardiopatía dilatada que no realizan ejercicio físico o este es de baja intensidad, comparado con los que realizan ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa, presentan significativamente una menor supervivencia libre de insuficiencia cardiaca. No hay diferencias entre estos dos grupos en el riesgo de arritmias ventriculares malignas.
- 7.- No se observa una asociación entre la realización de ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa y la severidad del fenotipo clínico o el riesgo de eventos (muerte súbita o equivalente e insuficiencia cardiaca) en los pacientes con miocardiopatía no compactada.
- 8.- Los pacientes con miocardiopatía arritmogénica que realizan ejercicio físico de forma regular de intensidad moderada o intensa, comparado con los sedentario o los que realizan actividad leve, presentan de forma significativa una menor supervivencia libre de muerte súbita. En

Conclusiones

cambio, los pacientes con miocardiopatía arritmogénica que eran sedentarios presentan una menor supervivencia libre de insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Aug 3]. Available from: http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
2. Arena R, Guazzi M, Lianov L, Whitsel L, Berra K, Lavie CJ, et al. Healthy lifestyle interventions to combat noncommunicable disease—a novel nonhierarchical connectivity model for key stakeholders: a policy statement from the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Eur Heart J*. 2015 Aug 14;36(31):2097–109.
3. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Jun;20(3):409–21.
4. WHO | Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Aug 3]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
5. O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, et al. The ABC of Physical activity for health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci*. 2010 Apr;28(6):573–91.
6. WHO | Global recommendations on physical activity for health [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Aug 4]. Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
7. Vanhees L, De Sutter J, Gelada S N, Doyle F, Prescott E, Cornelissen V, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug;19(4):670–86.
8. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Oct;19(5):1005–33.
9. Giannuzzi P, Mezzani A, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, et al. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the working group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003 Oct;10(5):319–27.
10. Scientific Report | health.gov [Internet]. [cited 2020 Aug 4]. Available from: <https://health.gov/our-work/physical-activity/current-guidelines/scientific-report>
11. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 Apr;26(3):232–40.

Bibliografía

12. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: The good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1445–53.
13. Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(24):1790–9.
14. Jeong SW, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Yoon CH, Youn TJ, et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019 Nov 14;40(43):3547–55.
15. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Jun;15(3):239–46.
16. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010 Aug 17;122(7):743–52.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 01;37(29):2315–81.
18. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos DB, Doumas M, Pittaras A, et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation*. 2010 Aug 24;122(8):790–7.
19. Lee D, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):472–81.
20. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Aug;17(4):410–8.
21. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Borjesson M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Dec;19(6):1333–56.
22. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 5;(1):CD001800.
23. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 29;1:CD003331.
24. Asin Cardiel E, Boraita Pérez A, Serratosa Fernandez L. *Cardio Deporte*. Vol. 1. Grupo CTO; 2017. 308 p.

25. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17-96.
26. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, Basso C, Bax JJ, Corrado D, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1949-1969
27. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1633-44.
28. De Innocentiis C, Ricci F, Khanji MY, Aung N, Tana C, Verrengia E, et al. Athlete's heart: diagnostic challenges and future perspectives. *Sports Med*. 2018 Nov;48(11):2463-77.
29. Basavarajaiah S, Boraita A, Whyte G, Wilson M, Carby L, Shah A, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 10;51(23):2256-62.
30. Papadakis M, Carre F, Kervio G, Rawlins J, Panoulas VF, Chandra N, et al. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J*. 2011 Sep;32(18):2304-13.
31. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, Baggish AL, Kovacs RJ, Maron MS, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task force 2: preparticipation screening for cardiovascular disease in competitive athletes a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):E267-72.
32. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*. 1975 Apr;82(4):521-4.
33. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr 1;16(4):353-353r.
34. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1364-7.
35. Levine BD, Baggish AL, Kovacs RJ, Link MS, Maron MS, Mitchell JH. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 1: classification of sports: dynamic, static, and impact: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):e262-266.
36. Beaudry R, Haykowsky MJ, Baggish A, La Gerche A. A modern definition of the athlete's heart-for research and the clinic. *Cardiol Clin*. 2016 Nov;34(4):507-14.

Bibliografía

37. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010 Jan;31(2):243–59.
38. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: The 'Seattle Criteria'. *Br J Sports Med*. 2013;47(3):122–4.
39. Sheikh N, Papadakis M, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Adami PE, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*. 2014 Apr 22;129(16):1637–49.
40. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1466–80.
41. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, Marek J, Pelliccia A, Prutkin JM, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med*. 2013 Feb;47(3):125–36.
42. Boraita Pérez A, Serratos Fernández L. «El corazón del deportista»: hallazgos electrocardiográficos más frecuentes. *Rev Esp Cardiol*. 1998 Jan;51(5):356–68.
43. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2016 Aug 21;37(32):2515–27.
44. Papadakis M, Basavarajaiah S, Rawlins J, Edwards C, Makan J, Firoozi S, et al. Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. *Eur Heart J*. 2009;30(14):1728–35.
45. D'Ascenzi F, Anselmi F, Berti B, Capitani E, Chiti C, Franchini A, et al. Prevalence and significance of T-wave inversion in children practicing sport: A prospective, 4-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 15;279:100–4.
46. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzolo Marra M, Siciliano M, Rigato I, et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation*. 2012;125(3):529–38.
47. Serratos-Fernandez L, Pascual-Figal D, Masia-Mondejar MD, Sanz-de la Garza M, Madaria-Marijuan Z, Gimeno-Blanes JR, et al. Comments on the new international criteria for electrocardiographic interpretation in athletes. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Nov;70(11):983–90.
48. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, Basso C, Culasso F, Popoli G, et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):152–61.
49. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Accettura D, Cantore R, Castagna W, et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing preparticipation cardiovascular screening. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):2006–10.

50. Malhotra A, Dhutia H, Gati S, Yeo TJ, Dores H, Bastiaenen R, et al. Anterior t-wave inversion in young white athletes and nonathletes: prevalence and significance. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 3;69(1):1–9.
51. Schnell F, Riding N, O’Hanlon R, Axel Lentz P, Donal E, Kervio G, et al. Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):165–73.
52. Wilson MG, Sharma S, Carre F, Charron P, Richard P, O’Hanlon R, et al. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med*. 2012 Nov;46 Suppl 1:i51-58.
53. Brosnan MJ, Te Riele ASJM, Bosman LP, Hoorntje ET, van den Berg MP, Hauer RNW, et al. Electrocardiographic features differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from an athlete’s heart. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Dec;4(12):1613–25.
54. Zorzi A, ElMaghawry M, Rigato I, Cardoso Bianchini F, Crespi Ponta G, Michieli P, et al. Exercise-induced normalization of right precordial negative T waves in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Aug 1;112(3):411–5.
55. Zorzi A, Leoni L, Di Paolo FM, Rigato I, Migliore F, Bauce B, et al. Differential diagnosis between early repolarization of athlete’s heart and coved-type Brugada electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 2015 Feb 15;115(4):529–32.
56. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Caselli S, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):446–52.
57. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999 Jan 5;130(1):23–31.
58. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991 Jan 31;324(5):295–301.
59. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, et al. Morphology of the ‘athlete’s heart’ assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*. 1994 Oct 15;74(8):802–6.
60. Caselli S, Di Paolo FM, Pisicchio C, Di Pietro R, Quattrini FM, Di Giacinto B, et al. Three-dimensional echocardiographic characterization of left ventricular remodeling in Olympic athletes. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):141–7.
61. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete’s heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):336–44.
62. Steding K, Engblom H, Buhre T, Carlsson M, Mosén H, Wohlfart B, et al. Relation between cardiac dimensions and peak oxygen uptake. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Feb 1;12:8.

Bibliografia

63. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firoozi S, Elliott PM, McKenna WJ. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1431–6.
64. Rawlins J, Bhan A, Sharma S. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Eur J Echocardiogr*. 2009 May;10(3):350–6.
65. Kim JH, Baggish AL. Differentiating exercise-induced cardiac adaptations from cardiac pathology: the 'grey zone' of clinical uncertainty. *Can J Cardiol*. 2016 Apr;32(4):429–37.
66. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002 Feb 26;105(8):944–9.
67. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Solari M, Piu P, Loiacono F, Anselmi F, et al. Normative reference values of right heart in competitive athletes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Sep;30(9):845-858.e2.
68. D'Ascenzi F, Pisicchio C, Caselli S, Di Paolo FM, Spataro A, Pelliccia A. Rv remodeling in olympic athletes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Apr;10(4):385–93.
69. Qasem M, George K, Somauroo J, Forsythe L, Brown B, Oxborough D. Right ventricular function in elite male athletes meeting the structural echocardiographic task force criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Sports Sci*. 2019 Feb;37(3):306–12.
70. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Valentini F, Malandrino A, Natali BM, Barbati R, et al. Training-induced right ventricular remodelling in pre-adolescent endurance athletes: The athlete's heart in children. *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1;236:270–5.
71. La Gerche A, Rakhit DJ, Claessen G. Exercise and the right ventricle: a potential Achilles' heel. *Cardiovasc Res*. 2017 Oct 1;113(12):1499–508.
72. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 16;46(4):690–6.
73. Boraita A, Heras ME, Morales F, Marina-Breyse M, Canda A, Rabadan M, et al. Reference values of aortic root in male and female white elite athletes according to sport. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct;9(10):e005292.
74. The State of Running 2019 [Internet]. Athletic shoe reviews. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://runrepeat.com/state-of-running>
75. Parry-Williams G, Sharma S. The effects of endurance exercise on the heart: panacea or poison? *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jul;17(7):402–12.
76. McMullen CW, Harrast MA, Baggish AL. Optimal running dose and cardiovascular risk. *Curr Sports Med Rep*. 2018 Jun;17(6):192–8.
77. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Dec;39(12):2099–106.

78. Eijssvogels TMH, Fernandez AB, Thompson PD. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):99–125.
79. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Apr;26(3):232–40.
80. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(8):998–1006.
81. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, et al. Running: the risk of coronary events: Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J.* 2008 Aug;29(15):1903–10.
82. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, Cox AT, Dhutia H, Bastiaenen R, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation.* 2017 Jul 11;136(2):126–37.
83. Dores H, de Araújo Gonçalves P, Monge J, Costa R, Tátá L, Malhotra A, et al. Subclinical coronary artery disease in veteran athletes: is a new preparticipation methodology required? *Br J Sports Med.* 2020 Mar;54(6):349–53.
84. Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, Prakken NHJ, Doevendans PA, Grobbee DE, et al. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. *Circulation.* 2017 Jul 11;136(2):138–48.
85. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, Natale V, Gianni C, Trivedi C, et al. Differential association of exercise intensity with risk of atrial fibrillation in men and women: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Sep;27(9):1021–9.
86. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498.
87. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2009 Sep;11(9):1156–9.
88. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lippi G, Cervellin G, Leischik R, Löllgen H, et al. Atrial fibrillation in highly trained endurance athletes - Description of a syndrome. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 1;226:11–20.
89. Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace.* 2008 Jan;10(1):15–20.
90. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berrueto A, Brugada J, Bruguera J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace.* 2008 May;10(5):618–23.

Bibliografia

91. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 2;62(1):68–77.
92. Zorzi A, De Lazzari M, Mastella G, Niero A, Trovato D, Cipriani A, et al. Ventricular Arrhythmias in Young Competitive Athletes: Prevalence, Determinants, and Underlying Substrate. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 9;7(12):e009171.
93. Palatini P, Maraglino G, Sperti G, Calzavara A, Libardoni M, Pessina AC, et al. Prevalence and possible mechanisms of ventricular arrhythmias in athletes. *Am Heart J*. 1985 Sep;110(3):560–7.
94. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):71–8.
95. Singh TK, Baggish AL. Premature ventricular beats in the athlete: management considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Apr 3;16(4):277–86.
96. Hsu JJ, Nsair A, Aboulhosn JA, Horwich TB, Dave RH, Shannon KM, et al. monomorphic ventricular arrhythmias in athletes. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2019 May;8(2):83–9.
97. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Marcello G, et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):1053–8.
98. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaëlsson K, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(47):3624–31.
99. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, De Lazzari M, Susana A, Niero A, et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Jul;9(7).
100. Schnell F, Claessen G, La Gerche A, Bogaert J, Lentz PA, Claus P, et al. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? *Br J Sports Med*. 2016 Jan;50(2):111–7.
101. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011 Jan 4;123(1):13–22.
102. van de Schoor FR, Aengevaeren VL, Hopman MTE, Oxborough DL, George KP, Thompson PD, et al. Myocardial fibrosis in athletes. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov;91(11):1617–31.
103. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schmermund A, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):50–7.
104. Heidbuchel H, Prior DL, La Gerche A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? *Br J Sports Med*. 2012 Nov;46 Suppl 1:i44-50.

105. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J*. 2003 Aug;24(16):1473–80.
106. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(3):345–53.
107. La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, Voigt JU, De Buck F, Vanhees L, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2015 Aug 7;36(30):1998–2010.
108. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart*. 2010 Aug;96(16):1268–74.
109. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Russell SD, et al. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc*. 2014 Dec;3(6):e001471.
110. Modesti PA, Vanni S, Bertolozzi I, Cecioni I, Lumachi C, Perna AM, et al. Different growth factor activation in the right and left ventricles in experimental volume overload. *Hypertens*. 1979. 2004 Jan;43(1):101–8.
111. Ruiz JR, Morán M, Arenas J, Lucia A. Strenuous endurance exercise improves life expectancy: it's in our genes. *Br J Sports Med*. 2011 Mar;45(3):159–61.
112. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Feb;25(2):237–44.
113. Clarke PM, Walter SJ, Hayen A, Mallon WJ, Heijmans J, Studdert DM. Survival of the fittest: retrospective cohort study of the longevity of Olympic medallists in the modern era. *Br J Sports Med*. 2015 Jul;49(13):898–902.
114. Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(40):3145–50.
115. Farahmand BY, Ahlbom A, Ekblom O, Ekblom B, Hållmarker U, Aronson D, et al. Mortality amongst participants in Vasaloppet: a classical long-distance ski race in Sweden. *J Intern Med*. 2003 Mar;253(3):276–83.
116. Corrado D, Schimied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: Do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J*. 2011;32(8):934–44.
117. Drezner JA. Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Sep;23(5):494–501.
118. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association Athletes: a decade in review. *Circulation*. 2015 Jul 7;132(1):10–9.

Bibliografía

119. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 May;27(5):641–7.
120. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA.* 1996 Jul 17;276(3):199–204.
121. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 3;42(11):1959–63.
122. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark—Implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm.* 2010 Oct 1;7(10):1365–71.
123. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):1291–6.
124. Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: A state-of-the-art review. *Heart.* 2014;100(16):1227–34.
125. Asif IM, Harmon KG. Incidence and etiology of sudden cardiac death: new updates for athletic departments. *Sports Health.* 2017 Jun;9(3):268–79.
126. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Dec;32(7):1881–4.
127. Drezner JA, Rao AL, Heistand J, Bloomingdale MK, Harmon KG. Effectiveness of emergency response planning for sudden cardiac arrest in United States high schools with automated external defibrillators. *Circulation.* 2009 Aug 11;120(6):518–25.
128. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Rutten-Ramos SC. Incidence of cardiovascular sudden deaths in Minnesota high school athletes. *Heart Rhythm.* 2013 Mar;10(3):374–7.
129. Roberts WO, Stovitz SD. Incidence of sudden cardiac death in Minnesota high school athletes 1993–2012 screened with a standardized pre-participation evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 1;62(14):1298–301.
130. Toresdahl BG, Rao AL, Harmon KG, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac arrest in high school student athletes on school campus. *Heart Rhythm.* 2014 Jul;11(7):1190–4.
131. Drezner JA, Harmon KG, Marek JC. Incidence of sudden cardiac arrest in Minnesota high school student athletes: the limitations of catastrophic insurance claims. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 15;63(14):1455–6.
132. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1493–502.
133. Drezner JA, Rogers KJ, Zimmer RR, Sennett BJ. Use of automated external defibrillators at NCAA Division I universities. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Sep;37(9):1487–92.

134. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. *Circulation*. 2011 Apr 19;123(15):1594–600.
135. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. College athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 29;63(16):1636–43.
136. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, et al. Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):524–34.
137. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):672–81.
138. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: Data from an unselected nationwide study in Denmark. *Heart Rhythm*. 2014 Oct 1;11(10):1673–81.
139. Maron BJ, Haas TS, Duncanson ER, Garberich RF, Baker AM, Mackey-Bojack S. Comparison of the frequency of sudden cardiovascular deaths in young competitive athletes versus nonathletes: should we really screen only athletes? *Am J Cardiol*. 2016 Apr 15;117(8):1339–41.
140. Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: An international perspective. *Br J Sports Med*. 2009;43(9):644–8.
141. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064–75.
142. Bille K, Figueiras D, Schamasch P, Kappenberger L, Brenner JJ, Meijboom FJ, et al. Sudden cardiac death in athletes: The Lausanne Recommendations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(6):859–75.
143. Gimeno JR, Lacunza J, Garcia-Alberola A, Cerdan MC, Oliva MJ, Garcia-Molina E, et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 1;104(3):406–10.
144. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1085–92.
145. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1170–7.
146. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2017 Dec;471(6):691–705.
147. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart*. 2009 Sep;95(17):1409–14.

Bibliografia

148. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2108–15.
149. Bohm P, Scharhag J, Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):649–56.
150. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden cardiac death in athletes. *JACC Heart Fail*. 2018 Jan;6(1):30–40.
151. Semsarian C, Hamilton RM. Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):145–50.
152. Sweeting J, Semsarian C. Sudden cardiac death in athletes. *Cardiol Clin*. 2016 Nov;34(4):531–41.
153. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015 Jun 1;36(21):1290–6.
154. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol*. 2010 Dec;19(6):321–5.
155. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8):1308–39.
156. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998 Aug 6;339(6):364–9.
157. Papadakis M, Sharma S. Electrocardiographic screening in athletes: the time is now for universal screening. *Br J Sports Med*. 2009 Sep;43(9):663–8.
158. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *J Am Med Assoc*. 2006;296(13):1593–601.
159. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Terradellas JB, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *Europace*. 2017 Jan;19(1):139–63.
160. Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, Levine BD, Viskin S, Chaitman BR, et al. Assessment of the 12-lead electrocardiogram as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12-25 years of age): A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1479–514.
161. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update a scientific statement

- from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism - Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1643–55.
162. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew CA, Strong WB, Douglas PS, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):850–6.
 163. Preparticipation Physical Evaluation (PPE) Monograph, 5th Edition [Internet]. ACSM_CMS. [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.acsm.org/education-resources/books/preparticipation-physical-evaluation-monograph>
 164. Pfister GC, Puffer JC, Maron BJ. Preparticipation cardiovascular screening for US collegiate student-athletes. *JAMA*. 2000 Mar 22;283(12):1597–9.
 165. Wilson MG, Basavarajaiah S, Whyte GP, Cox S, Loosemore M, Sharma S. Efficacy of personal symptom and family history questionnaires when screening for inherited cardiac pathologies: the role of electrocardiography. *Br J Sports Med*. 2008 Mar;42(3):207–11.
 166. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2015 Jun;48(3):329–38.
 167. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: Proposal for a common European protocol - Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(5):516–24.
 168. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, Thompson PD, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):276–80.
 169. Thompson PD, Levine BD. Protecting athletes from sudden cardiac death. *J Am Med Assoc*. 2006;296(13):1648–50.
 170. Maron BJ, Friedman RA, Caplan A. Ethics of preparticipation cardiovascular screening for athletes. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Jun;12(6):375–8.
 171. Corrado D, Basso C, Thiene G. Pros and cons of screening for sudden cardiac death in sports. *Heart*. 2013 Sep 15;99(18):1365–73.
 172. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 9;52(24):1981–9.
 173. Drezner JA, Ashley E, Baggish AL, Borjesson M, Corrado D, Owens DS, et al. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of cardiomyopathy. *Br J Sports Med*. 2013 Feb;47(3):137–52.

Bibliografia

174. Drezner JA, Ackerman MJ, Cannon BC, Corrado D, Heidbuchel H, Prutkin JM, et al. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of primary electrical disease. *Br J Sports Med.* 2013 Feb;47(3):153–67.
175. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 28;69(8):1057–75.
176. Malhotra A, Dhutia H, Yeo TJ, Finocchiaro G, Gati S, Bulleros P, et al. Accuracy of the 2017 international recommendations for clinicians who interpret adolescent athletes' ECGs: a cohort study of 11 168 British white and black soccer players. *Br J Sports Med.* 2019 Jul 5;
177. Riding NR, Sheikh N, Adamuz C, Watt V, Farooq A, Whyte GP, et al. Comparison of three current sets of electrocardiographic interpretation criteria for use in screening athletes. *Heart.* 2015 Mar 1;101(5):384-U93.
178. Brosnan M, Gerche AL, Kalman J, Lo W, Fallon K, MacIsaac A, et al. The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. *Br J Sports Med.* 2014;48(15):1144–50.
179. Brosnan M, La Gerche A, Kumar S, Lo W, Kalman J, Prior D. Modest agreement in ECG interpretation limits the application of ECG screening in young athletes. *Heart Rhythm.* 2015;12(1):130–6.
180. Riding NR, Drezner JA. Performance of the BMJ learning training modules for ECG interpretation in athletes. *Heart.* 2018 Dec;104(24):2051–7.
181. Drezner JA, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Harmon KG, Prosis S, et al. Electrocardiographic screening in National Collegiate Athletic Association Athletes. *Am J Cardiol.* 2016 Sep 1;118(5):754–9.
182. Price DE, McWilliams A, Asif IM, Martin A, Elliott SD, Dulin M, et al. Electrocardiography-inclusive screening strategies for detection of cardiovascular abnormalities in high school athletes. *Heart Rhythm.* 2014;11(3):442–9.
183. Ghani S, Papadakis M, Kemp S, Zaidi A, Sheikh N, Gati S, et al. Results of a nationally implemented de novo cardiac screening programme in elite rugby players in England. *Br J Sports Med.* 2016 Nov;50(21):1338–44.
184. McKinney J, Lithwick DJ, Morrison BN, Nazzari H, Luong M, Fordyce CB, et al. Detecting underlying cardiovascular disease in young competitive athletes. *Can J Cardiol.* 2017 Jan;33(1):155–61.
185. Grazioli G, Sanz de la Garza M, Vidal B, Montserrat S, Sarquella-Brugada G, Pi R, et al. Prevention of sudden death in adolescent athletes: Incremental diagnostic value and cost-effectiveness of diagnostic tests. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Sep;24(13):1446–54.
186. Halkin A, Steinvil A, Rosso R, Adler A, Rozovski U, Viskin S. Preventing sudden death of athletes with electrocardiographic screening: what is the absolute benefit and how much will it cost? *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4;60(22):2271–6.
187. Schoenbaum M, Denchev P, Vitiello B, Kaltman JR. Economic evaluation of strategies to reduce sudden cardiac death in young athletes. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):e380-389.

188. Leslie LK a b, Cohen JT a c, Newburger JW d, Alexander ME d, Wong JB b, Sherwin ED d, et al. Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents. *Circulation*. 2012;125(21):2621–9.
189. Vessella T, Zorzi A, Merlo L, Pegoraro C, Giorgiano F, Trevisanato M, et al. The Italian preparticipation evaluation programme: diagnostic yield, rate of disqualification and cost analysis. *Br J Sports Med*. 2020 Feb 1;54(4):231–7.
190. Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, Hlatky MA, Ashley EA. Cost-effectiveness of preparticipation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 2;152(5):276–86.
191. Dhutia H, Malhotra A, Gabus V, Merghani A, Finocchiaro G, Millar L, et al. Cost implications of using different ecg criteria for screening young athletes in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 16;68(7):702–11.
192. Pelliccia A, Corrado D, Bjørnstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(6):876–85.
193. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(14):1422–45.
194. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019 Jan 1;40(1):19–33.
195. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2807–16.
196. Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: preamble, principles, and general considerations: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):e256-261.
197. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270–6.
198. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850–8.

Bibliografía

199. McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):731–48.
200. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Mar;69(3):300–9.
201. Millar LM, Fanton Z, Finocchiaro G, Sanchez-Fernandez G, Dhutia H, Malhotra A, et al. Differentiation between athlete's heart and dilated cardiomyopathy in athletic individuals. *Heart*. 2020 Jul;106(14):1059–65.
202. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM 3rd, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):e273-280.
203. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
204. Caselli S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, Pelliccia A. Left ventricular noncompaction diagnosis and management relevant to pre-participation screening of athletes. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 1;116(5):801–8.
205. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011 Jun 1;32(12):1446–56.
206. Almeida AG, Pinto FJ. Non-compaction cardiomyopathy. *Heart*. 2013 Oct;99(20):1535–42.
207. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):813–25.
208. Hussein A, Karimianpour A, Collier P, Krasuski RA. Isolated noncompaction of the left ventricle in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 4;66(5):578–85.
209. Casas G, Limeres J, Oristrell G, Gutierrez-Garcia L, Andreini D, Borregan M, et al. Clinical risk prediction in patients with left ventricular myocardial noncompaction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 17;78(7):643–62.
210. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Natali BM, Bonifazi M, Mondillo S. Exercise-induced left-ventricular hypertrabeculation in athlete's heart. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:320–2.
211. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):475–83.
212. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, Roghi A, Barison A, Schwitter J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2166–81.

213. Greutmann M, Mah ML, Silversides CK, Klaassen S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Predictors of adverse outcome in adolescents and adults with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2012 Jan 15;109(2):276–81.
214. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, et al. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):177–85.
215. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017 Dec 7;38(46):3449–60.
216. Stanton C, Bruce C, Connolly H, Brady P, Syed I, Hodge D, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol.* 2009 Oct 15;104(8):1135–8.
217. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Nov 11;64(19):1971–80.
218. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorgopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 15;68(20):2157–65.
219. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation.* 1990 Aug;82(2):507–13.
220. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001 Dec;86(6):666–71.
221. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 2002 Oct 15;90(8):899–902.
222. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5;46(1):101–5.
223. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010 May;31(9):1098–104.
224. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart.* 2013 Mar;99(6):401–8.
225. Caselli S, Ferreira D, Kanawati E, Di Paolo F, Piccchio C, Attenhofer Jost C, et al. Prominent left ventricular trabeculations in competitive athletes: A proposal for risk stratification and management. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 15;223:590–5.

Bibliografía

226. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806–14.
227. Bennett RG, Haqqani HM, Berruezo A, Della Bella P, Marchlinski FE, Hsu CJ, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or Both? *Heart Lung Circ*. 2019 Jan;28(1):164–77.
228. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart*. 2009 May;95(9):766–73.
229. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, Gray B, Westaby J, Ensam B, et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019 Apr 9;139(15):1786–97.
230. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022 May;108(9):733-743
231. Thiene G. The research venture in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paradigm of translational medicine. *Eur Heart J*. 2015 Apr 7;36(14):837–46.
232. Martínez-Solé J, Sabater-Molina M, Braza-Boils A, Santos-Mateo JJ, Molina P, Martínez-Dolz L, et al. Facts and gaps in exercise influence on arrhythmogenic cardiomyopathy: new insights from a meta-analysis approach. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:702560.
233. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784–802.
234. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020 Apr 7;41(14):1414–29.
235. Elliott PM, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail*. 2019 Aug;21(8):955–64.
236. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic cardiomyopathies (ACs): diagnosis, risk stratification and management. *Heart*. 2019 Jul;105(14):1117–28.
237. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 14;72(7):784–804.
238. Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, Futema M, Asimaki A, Protonotarios A, et al. Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype. *Int J Cardiol*. 2020 May 15;307:101–8.
239. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 6;68(22):2440–51.
240. Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Olde Nordkamp LRA, Bikker H, Jongbloed JDH, Jongbloed R, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to revised

- 2010 task force criteria with inclusion of non-desmosomal phospholamban mutation carriers. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15;112(8):1197–206.
241. Te Rijdt WP, Ten Sande JN, Gorter TM, van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Boekholdt SM, et al. Myocardial fibrosis as an early feature in phospholamban p.Arg14del mutation carriers: phenotypic insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 Jan 1;20(1):92–100.
242. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: characterization of left ventricular phenotype and differential diagnosis with dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3;9(5):e014628.
243. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23):1872–84.
244. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002 Nov;71(5):1200–6.
245. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994 Mar;71(3):215–8.
246. Corrado D, Marra MP, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020 Nov 15;319:106–14.
247. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation.* 2006 Oct 24;114(17):1799–806.
248. Fabritz L, Hoogendijk MG, Scicluna BP, van Amersfoort SCM, Fortmueller L, Wolf S, et al. Load-reducing therapy prevents development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in plakoglobin-deficient mice. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 8;57(6):740–50.
249. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 14;65(14):1438–50.
250. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 1;62(14):1290–7.
251. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014 Dec;16(12):1337–44.

Bibliografía

252. Ruwald AC, Marcus F, Estes NAM 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1735–43.
253. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2540–50.
254. Ruiz Salas A, Barrera Cordero A, Navarro-Arce I, Jiménez Navarro M, García Pinilla JM, Cabrera Bueno F, et al. Impact of dynamic physical exercise on high-risk definite arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Nov;29(11):1523–9.
255. Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Jun;4(6):744–53.
256. Müssigbrodt A, Czimbalmos C, Stauber A, Bertagnolli L, Bode K, Dagues N, et al. Effect of exercise on outcome after ventricular tachycardia ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Int J Sports Med*. 2019 Sep;40(10):657–62.
257. Paulin FL, Hodgkinson KA, MacLaughlan S, Stuckless SN, Templeton C, Shah S, et al. Exercise and arrhythmic risk in TMEM43 p.S358L arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Jul;17(7):1159–66.
258. Wang W, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, Crosson J, Monfredi O, et al. Impact of exercise restriction on arrhythmic risk among patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 16;7(12):e008843.
259. Zorzi A, Cipriani A, Bariani R, Pilichou K, Corrado D, Baucé B. Role of exercise as a modulating factor in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2021 May 7;23(6):57.
260. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3227–37.
261. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715–26.
262. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405–24.
263. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.

264. Coris EE, Moran BK, De Cuba R, Farrar T, Curtis AB. Left ventricular non-compaction in athletes: to play or not to play. *Sports Med.* 2016 Sep;46(9):1249–59.
265. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm.* 2022 Jul;19(7):e1-e60
266. Deloux R, Vitiello D, Mougénot N, Noirez P, Li Z, Mericskay M, et al. Voluntary exercise improves cardiac function and prevents cardiac remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2017 Nov 15;8:899.
267. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, et al. Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020 Dec;22(1):87.
268. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 7;52(15):1250–60.
269. Sawant AC, Te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, et al. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm.* 2016 Jan;13(1):199–207.
270. Lin CY, Chung FP, Kuo L, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Characteristics of recurrent ventricular tachyarrhythmia after catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Apr;30(4):582–92.
271. Catto V, Dessanai MA, Sommariva E, Tondo C, Dello Russo A. S-ICD is effective in preventing sudden death in arrhythmogenic cardiomyopathy athletes during exercise. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019 Sep;42(9):1269–72.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Artículos publicados relacionados con la materia de la tesis.

1. Casas G, Limeres J, Oristrell G, Gutiérrez -García L, Andreini D, Borregan M, et al. Clinical risk prediction in patients with left ventricular myocardial noncompaction. *J Am Coll Cardiol*. 17 de agosto de 2021;78(7):643-62.
2. Martínez-Solé J, Sabater-Molina M, Braza-Boils A, Santos-Mateo JJ, Molina P, Martínez-Dolz L, et al. Facts and gaps in exercise influence on arrhythmogenic cardiomyopathy: new insights from a meta-analysis approach. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8: 702560.
3. Sabater-Molina M, Navarro-Peñalver M, Muñoz-Esparza C, Esteban-Gil Á, Santos-Mateo JJ, Gimeno JR. Genetic factors involved in cardiomyopathies and in cancer. *J Clin Med*. 2020 Jun 2;9(6):1702

Posters relacionados con la materia de la tesis.

1. J.J. Santos Mateo, M. Salar Alcaraz, C. Muñoz Esparza, D. López Cuenca, A. Pastor Moreno, M. Navarro Peñalver, P. Peñafiel, I. Perez1, J.M. López Ayala1, F. Castro, J.P. Hernández, M. Pagan, J.R. Gimeno. Rentabilidad del estudio familiar en cascada para la identificación de deportistas con cardiopatías familiares. Póster presentado en: II Jornadas Científicas del IMIB-Arrixaca. 2017, Oct 27; Murcia, España.

Anexo 1. Paneles de genes utilizados en el estudio para el diagnóstico mediante la técnica de Next Generation Sequencing (NGS).

✓ **Panel de miocardiopatía dilatada (121 genes)**

ACTC1, BAG3, DES, DMD, DSP, EMD, FLNC, LMNA, MYBPC3, MYH7, PKP2, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNT2, TTN, TNNI3, TNNI3K, TPM1, ACTA1, ACTN2, ALMS1, ALPK3, ANO5, CRYAB, DNAJC19, DOLK, DSC2, DSG2, EYA4, FHOD3, FKRP, FKTN, GAA, GATA4, GLB1, GYG1, HFE, JUP, LAMA2, LAMP2, MYBPHL, MYL2, MYOT, MYPN, NKX2-5, PPA2, PPCS, PRDM16, QRSL1, RYR2, SDHA, SGCD, SGCG, SLC22A5, SPEG, TAZ, TBX20, TCAP, TMEM43, TNNI3K, TRIM63, TTR, ZBTB17, ABCC9, AKT1, ANKRD1, BRAF, CALR3, CASZ1, CAV3, CAVIN4, CHRM2, COL7A1, CSRP3, DNMT1, DTNA, FBXO32, FHL1, FHL2, GATA5, GATA6, GATAD1, GLA, GSK3B, IDH2, ILK, JARID2, KCNJ2, LAMA4, LDB3, LMOD2, MEF2C, MIB1, MYH6, MYL3, NEBL, NEXN, NONO, NRAP, OBSCN, OPA3, PDLIM3, PKD2, PPP1R13L, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RBM24, SGCA, SGCB, SYNE1, SYNE2, TMOD1, TOR1AIP1, TXNRD2, VCL, WISP1, XK.

✓ **Panel de miocardiopatía no compactada (48 genes)**

ACTC1, HCN4, MYBPC3, MYH7, NKX2-5, TAZ, TBX20, TTN, ACTN2, DMD, DNAJC19, DTNA, FHL1, FHOD3, LDB3, LMNA, MYL2, PLN, PRDM16, RYR2, TNNI3, TNNT2, TPM1, AKT1, ANKRD1, BAG3, CDH2, CSRP3, DSP, FLNC, JARID2, KCNH2, KCNQ1, KRAS, LAMP2, MIB1, MLYCD, MYH6, MYL3, NNT, NONO, NOTCH1, PTPN11, RBM20, SPEG, TNNC1, TRPM4, WT1.

✓ **Panel de miocardiopatía arritmogénica (26 genes)**

DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, PKP2, PLN, TMEM43, CDH2, CTNNA3, LMNA, RYR2, CASQ2, CTNNA1, CTNNB1, EMD, ILK, ISM2, PERP, PKP4, PPP1R13L, RBM20, SCN5A, TGFB3, TTN.

✓ **Panel general de miocardiopatías (204 genes)**

ACTC1, BAG3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FHL1, FHOD3, FLNC, GLA, JUP, LAMP2, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, NKX2-5, PKP2, PLN, PRKAG2, PTPN11, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTN, TTR, AARS2, ACAD9, ACADVL, ACTA1, ACTN2, AGK, AGL, AGPAT2, ALMS1, ALPK3, ANO5, ATPAF2, CAV3, COA5, COA6, COQ2, COX15, COX6B1, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DLD, DNAJC19, DOLK, DTNA, EYA4, FAH, FHL2, FKRP, FKTN, FOXRED1, GAA, GATA4, GATA5, GATA6, GFM1, GLB1, GNPTAB, GUSB, GYG1, HCN4, HFE, HRAS, JPH2, KCNJ2, KLHL24, KRAS, LAMA2, LIAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MLYCD, MRPL3, MRPL44, MRPS22, MTO1, MYBPHL, MYOT, MYOZ2, MYPN, NF1, NRAS, PMM2, PPA2, PPCS, PRDM16, QRSL1, RAF1, RIT1, RYR2, SCO2, SDHA, SGCD, SGCG, SHOC2, SLC22A5, SLC25A3, SOS1, SPEG, SURF1, TAZ, TBX20, TCAP, TMEM43, TMEM70, TNNI3K, ZBTB17, A2ML1, ABCC9, AKT1, ANK2, ANKRD1, ATP5F1E, BRAF, BSCL2, C10orf71, CACNA1C, CALR3, CASQ2, CASZ1, CAVIN4, CBL, CDH2, CHRM2, COL7A1, CTNNA1, CTNNB1, DNMT1, ELAC2, FBXO32, FXN, GATAD1, GSK3B, IDH2, ILK, ISM2, JARID2, KAT6B, KCNJ8, KLF10, LAMA4, LDB3, LMOD2, MAP3K8, MEF2C, MIB1, MYH6, MYLK2, MYOM1, NEBL, NEXN, NNT, NONO, NOTCH1, NRAP, OBSCN, OPA3, PDHA1, PDLIM3, PERP, PHKA1, PKD2, PKP4, PPP1CB, PPP1R13L, PSEN1, PSEN2, RASA1, RASA2, RBM24, RRAS, SGCA, SGCB, SLC25A4, SOS2, SPRED1, SPRY1, SYNE1, SYNE2, SYNGAP1, TGFB3, TMOD1, TOR1AIP1, TRIM54, TSFM, TXNRD2, VCL, WISP1, WT1, XK.

Anexo 2.1. Consentimiento informado para realización del estudio genético.



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL DONANTE (v.5)

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

En el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*, igual que en la mayoría de hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

Solicitamos su autorización para incorporar al *Biobanc-Mur Nodo 1* del *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*, *Biobanco IMIB*, el material biológico que se obtendrá en este centro, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, el Real Decreto 1716/2011 por el que se regulan los Biobancos, el Reglamento (UE) 2016/679, General de Protección de Datos, y la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y de Garantía de los Derechos Digitales, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta.

En los casos en los que el paciente no pueda otorgar el consentimiento informado, se aplicará el siguiente régimen de sustitución (de acuerdo al art. 46.2 Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia):

1. El representante legal cuando el paciente está incapacitado judicialmente para prestarlo.
2. Las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.
3. Los padres que ejerzan la patria potestad.

¿Qué es un biobanco?: Institución para favorecer la investigación y la salud.

Un biobanco es una institución, regulada por leyes específicas, que facilita la investigación biomédica, es decir, aquella dirigida a promover la salud de las personas.

Las muestras incluidas en un biobanco pueden ser cedidas para investigación en Medicina, siempre bajo la supervisión de un comité científico y otro de ética. Las muestras se cederán generalmente sin información personal asociada, aunque a veces podrá ser necesario el acceso a la historia clínica o al resultado de otras pruebas para completar la investigación.

La investigación biomédica es, hoy en día, un fenómeno global por lo que ocasionalmente estas muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación fuera de España, siempre que se cumplan los requisitos de la legislación española y lo aprueben los correspondientes comités.

Muestras biológicas e información asociada:

Se guardará y dispondrá del material biológico (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco Biobanc-Mur Nodo 1 del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Biobanco IMIB, hasta su extinción. Este Biobanco está registrado en el Registro Nacional de Biobancos con número de referencia B.0000859.



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



Este biobanco acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación vigente y los códigos de conducta aprobados por los Comités de Ética. Dichas muestras y su información asociada quedan disponibles para aquellos investigadores que lo soliciten al biobanco.

Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre de la aprobación del Comité de Ética (CE) competente, que velará para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales. Además, el Comité Científico del biobanco garantizará que los proyectos sean de excelencia científica.

A partir de las muestras donadas, en los casos en que la investigación lo requiera, se realizarán estudios genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información acerca de su salud y la de sus familiares. Siempre se actuará velando por la protección de esta información (ver apartado de protección de datos y confidencialidad).

Por este consentimiento, los responsables del Biobanco podrán consultar su historial clínico, solamente en el caso de que ello sea imprescindible para la realización del proyecto para el que se soliciten las muestras y previa autorización por parte del Comité de Ética correspondiente.

En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración. En este caso se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento si fuese necesario.

Protección de datos y confidencialidad: Las muestras se conservarán codificadas.

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

La identificación de las muestras biológicas del Biobanco será sometida a un proceso de codificación. A cada muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el biobanco podrá relacionar su identidad con los citados códigos. Mediante este proceso los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras se publiquen en revistas científicas, su identidad no será facilitada. En aquellos estudios en los que no se prevean resultados potencialmente útiles para su salud, y de acuerdo con el correspondiente Comité de Ética, las muestras y datos podrán ser anonimizadas, es decir, no habrá ninguna posibilidad de volver a asociar la muestra con su identidad.

Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas pasarán a formar parte del Registro de Actividades de Tratamiento de la entidad titular del Biobanco.

Responsable del Tratamiento: Servicio Murciano de Salud

Delegado de Protección de Datos (DPD): dpd-sms@carm.es

Dirección Postal: Servicio Murciano de Salud, C./ Central nº 7, Edificio Habitamia I, 30100, Espinardo-Murcia

Correo electrónico: dpd-sms@carm.es

Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad (solicitar remitir a un tercero autorizado copia de los datos), en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento de la siguiente manera concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente. También tiene derecho a obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, dirigiéndose a:

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia
 Pabellón docente del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), 3ª planta
 C/ Campo, 12, 30120, El Palmar (Murcia)
 Tel.: 968359757 E-mail: atencionaldonante@ffis.es



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



Información importante que debe conocer:

La base jurídica que legitima el tratamiento de muestras y datos es su consentimiento.

Normativa aplicable: Reglamento (UE) n 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Ley 44/ Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, así como la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de autonomía del paciente, y demás legislación vigente en materia sanitaria.

Si lo considerase necesario, podrá presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) www.agpd.es

Carácter altruista de la donación. La cesión de muestras biológicas que usted realiza al Biobanco del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Biobanco IMIB, es gratuita.

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

Participación voluntaria. Su negativa NO repercutirá en su asistencia médica, presente o futura

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

Revocación del consentimiento: si usted decide firmar este consentimiento, podrá también cancelarlo libremente.

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Titular del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

Información sobre los resultados de la investigación: se le proporcionará información si usted desea recibirla

En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Los métodos utilizados en investigación Biomédica suelen ser diferentes de los aprobados para la práctica clínica, por lo que no deben de ser considerados con valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. Asimismo, podría darse el caso de obtenerse información



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



relevante para su familia, le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo. Si Ud. quiere que se le comunique dicha información relevante debe consignarlo en la casilla que aparece al final de este documento.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma está usted colaborando a vencer las enfermedades y ayudar a multitud de enfermos actuales y futuros.



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (DONANTE)..... Etiqueta Identificativa Paciente Nº Historia Clínica: Fecha de nacimiento: Sexo: DNI:	Persona del centro que informa DNI:
---	---

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo 1, Biobanco IMIB*, en los términos antes explicados, por favor, lea, complete y firme a continuación esta hoja

Confirmando que:

- Autoriza al **Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca** a que el material biológico obtenido sea incorporado al **Biobanco IMIB, Biobanc-Mur Nodo 1**, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.
 SI NO
- Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto:.....
- Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
 SI NO Teléfono o E-mail de contacto:
- Autoriza a este Biobanco a realizar transferencias nacionales o internacionales de sus muestras y datos, siguiendo siempre la normativa aplicable, los requisitos y la documentación necesaria.
 SI NO
- He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....

Anexo 2.2. Dictamen favorable del comité ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en relación al estudio.



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 31/05/2022, acta 05/2022 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Juan José Santos Mateo** referida al estudio:

Título: Estudio del impacto de la actividad deportiva en la presentación clínica y los eventos en las miocardiopatías idiopáticas

Código Interno: 2022-5-3-HCUVA
Versión Protocolo Evaluada: Mayo 2022

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que sea realizado por **Dr. Juan José Santos Mateo** como investigador principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de mayo de 2022

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

Anexo 3. Tablas de genes identificados en los pacientes portadores (afectados o portadores asintomáticos) de variantes patogénicas o probablemente patogénicas.

Tabla Anexo 1. Mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas incluidas en el estudio en pacientes con miocardiopatía dilatada (n= 209).

Gen	Variante	Nº casos	Gen	Variante	Nº casos
ACTA1 (n=1)	Arg256Gly	1	RBM20 (n=11)	Arg634Trp	2
BAG3 (n=13)	Glu543Lysfs*23	6		Gln93Hisfs*11	5
	Gln271*	1		Ser175Alafs*10	3
	His232Thrfs*75	2		Arg666Gln	1
	Gln132*	2	TAZ (n=5)	Arg94Cys	5
	Tyr508Cys	2	TNNT2 (n=14)	Arg173Gln	8
Cypher/ZASP (n=17)	D117N	17		Arg173Trp	1
				Arg131Trp	1
DSP (n=8)	Del21-23	2		Lys210del	2
	IVS8-1G>A	2		Arg148Trp	1
	Gln447*	2		Glu101Gly	1
	Arg451His	2	TPM1 (n=8)	Leu113Val	8
DMD (n=1)	IVS59-1G>A	1	TTN (n=72)	Arg19949*	2
FLNC (n=6)	Gly1800*	3		Thr25963Trpfs*3	7
	Gly802Ser	3		Pro19967Leufs*8	9
LMNA (n=5)	Arg377Cys	2		Arg16019*	1
	Glu161Lys	1		Gly14651Hisfs*6	11
	Glu444*	2		Lys13943Asnfs*2	5
MIB1 (n=17)	Arg530*	10		Gln19243*	3
	Val943Phe	7		Gly14076Alafs*36	3
MYBPC3 (n=10)	Arg891Alafs*160	5		Asp15712Glufs*14	2
	IVS23+1G>A	5		Ser13020*	3
MYH7 (n=21)	Gln1381Pro	5		Lys8000*	6
	Thr1019Asn	2		Ser15484*	12
	Arg1434Cys	4			

Ile1927Phe	1	Glu21727Metfs*37	1
Phe252Leu	7	Met1529Serfs*6	3
Gly56Ser	1	Gln26795*	1
Asn416Lys	1	Glu18639Aspfs*19	3

Tabla Anexo 2. Mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas incluidas en el estudio en pacientes con miocardiopatía no compactada (n= 11).

Gen	Variante	Nº casos
Desmoplakina (n=6)	Leu825del	2
	Arg1666Gln	4
PLN (n=1)	Dupl.6q22.31	1
RPL3L (n=2)	Asp308Asn	2
TTN (n=2)	Arg14366Serfs*45	1
	Glu18639Aspfs*19	1

Tabla Anexo 3. Mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas incluidas en el estudio en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del VD (n= 83).

Gen	Variante	Nº casos	Gen	Variante	Nº casos
CASQ2 (n=1)	IVS5+4delA	1	LMNA (n=10)	Gly523Arg (Homo)	2
DES (n=2)	Arg16Cys (Homo)	1		Gly523Arg	8
	Arg16Cys	1	MYH7 (n=2)	Arg1781His	1
DSG2 (n=17)	Ala969Val	1		Thr304Ser	1
	Ser303Phe (Homo)	1	PKP2 (n=12)	Arg79*	1
	Ser303Phe	10		Leu92*	2
Asp297Asn	5	Gln457Thrfs*12		1	
DSP (n=8)	Ala1074Serfs*1087	4	Del8	1	
	Gln1925*	3	Arg355*	4	
	GlnQ447*	1	IVS1+1G>A	3	
FLNC (n=3)	IVS3+1G>A	3	Ala418Asp	2	
JUP (n=5)	Thr19Ile	1	PLN (n=17)	Arg14del	17
	Pro35Thr	4			
KCNE2 (n=2)	Ile57Thr	2			

Tabla Anexo 4. Mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas incluidas en el estudio en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del VI (n= 83).

Gen	Variante	Nº casos
DSG2 (n=1)	Gly638Arg	1
DSP (n=33)	Arg425*	1
	GlnQ447*	30
	Leu1773Tyrfs	2
FLNC (n=28)	Gly1800*	19
	Gly1430Arg	6
	Del3-48	2
	Ala2273Thr	1
JUP (n=4)	Thr19Ile	4
KCNE2 (n=2)	Ile57Thr	2
PLN (n=14)	Arg14del	14
TTN (n=1)	Val18929Glyfs*22	1

Tabla Anexo 5. Clasificación en grupos de los genes incluidos en el estudio.

Genes sarcoméricos	Genes citoesqueleto/banda Z	Membrana nuclear/Nuclear
MYBPC3	DMD	LMNA
MYH7	DES	RBM20
TNNT2	BAG3	
TPM1	Cypher/ZASP (LDB3)	
TTN	FLNC	
ACTA1		
Desmosómicos	Otros	
DSG-2	MIB1	
DSP	TAZ	
JUP	PLN	
PKP2	RPL3L	
	KCNE2	
	CASQ2	

Anexo 4. Tablas y figuras complementarias de resultados.

- **Objetivo 1.** Impacto de la actividad física en el momento del diagnóstico de la MCD, MA y MNC (estudio de penetrancia).

Miocardopatía dilatada

Figura Anexo 1. Penetrancia de la miocardopatía dilatada en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función del tipo de actividad realizada (recreacional vs competición).

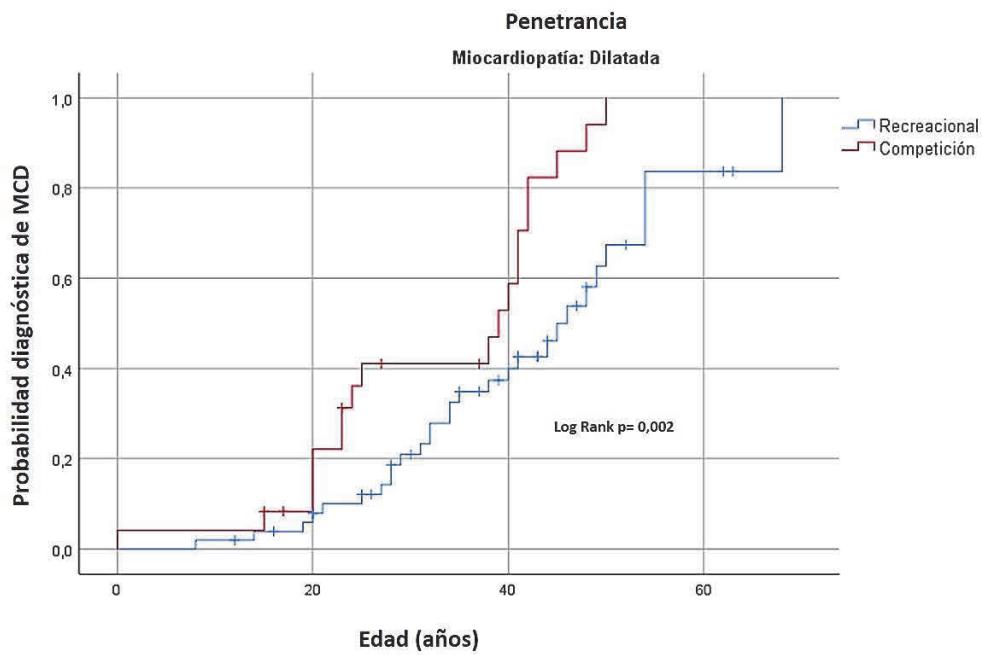


Figura Anexo 2. Penetrancia de la miocardiopatía dilatada en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función de la dosis de deporte realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado/intenso >2hs/sem).

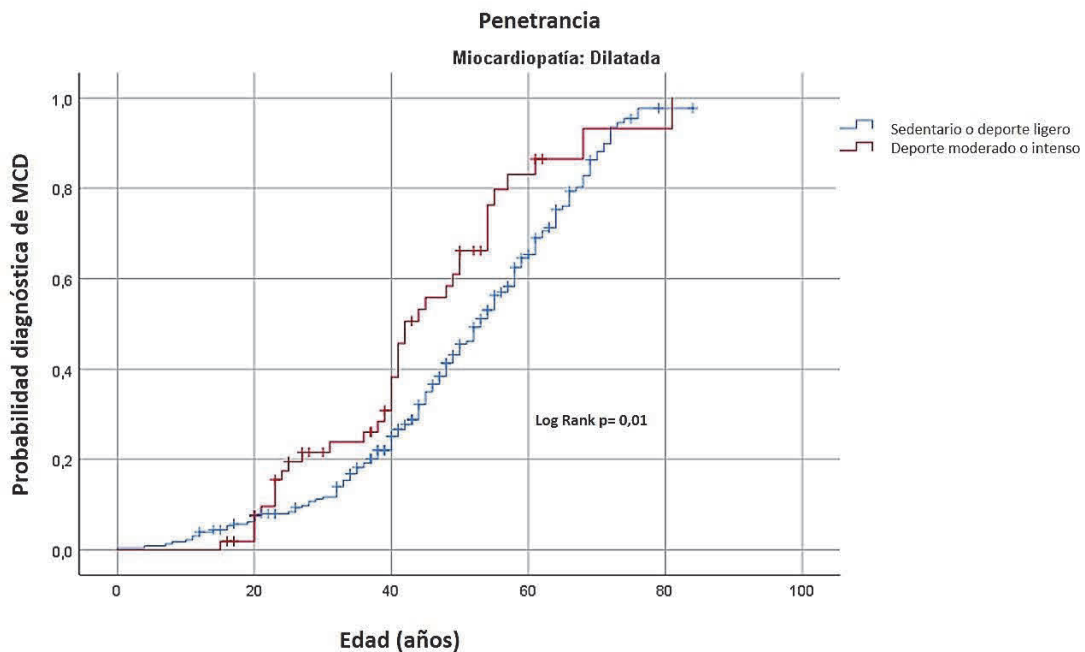
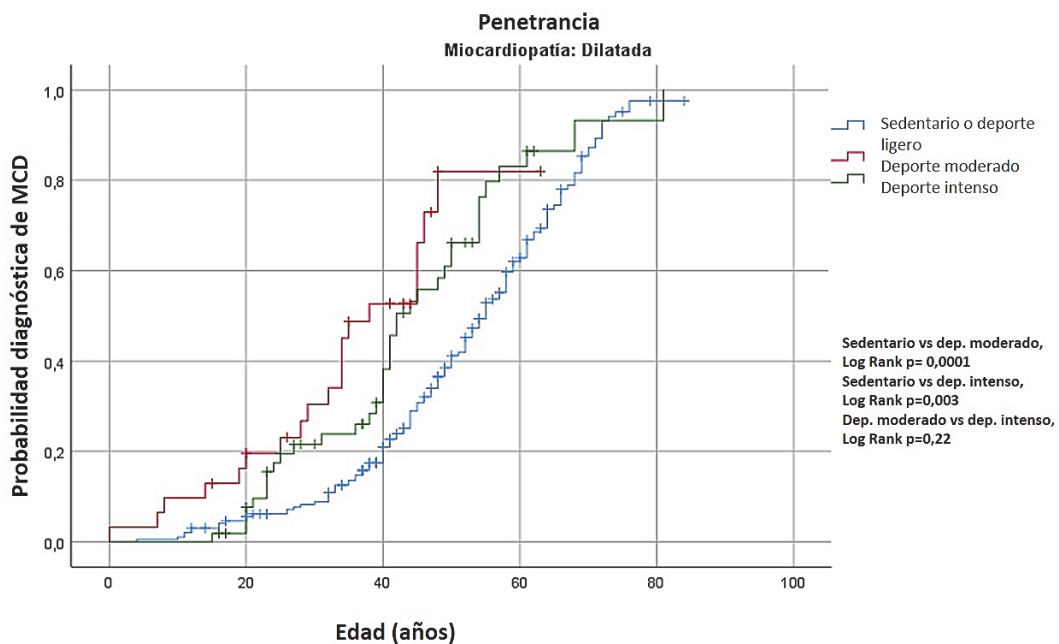


Figura Anexo 3. Penetrancia de la miocardiopatía dilatada en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función de la dosis de deporte realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado 2-4hs/sem vs deporte intenso >5hs/sem).



Miocardopatía arritmogénica

Figura Anexo 4. Penetrancia de la miocardopatía arritmogénica en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función del tipo de actividad realizada (recreacional vs competición).

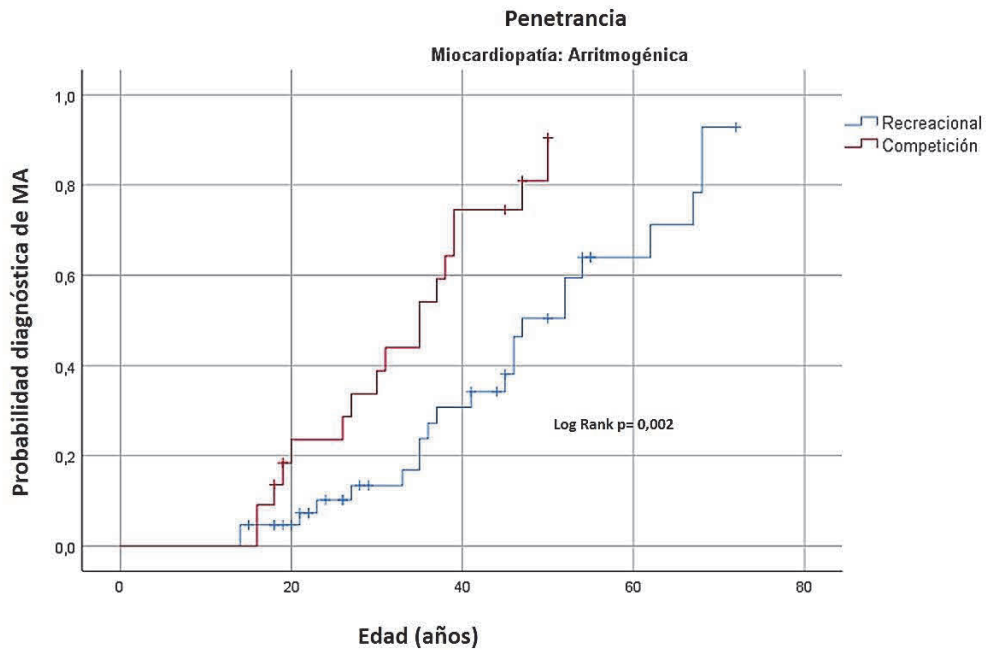


Figura Anexo 5. Penetrancia de la miocardopatía arritmogénica en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función de la dosis de deporte realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado/intenso >2hs/sem).

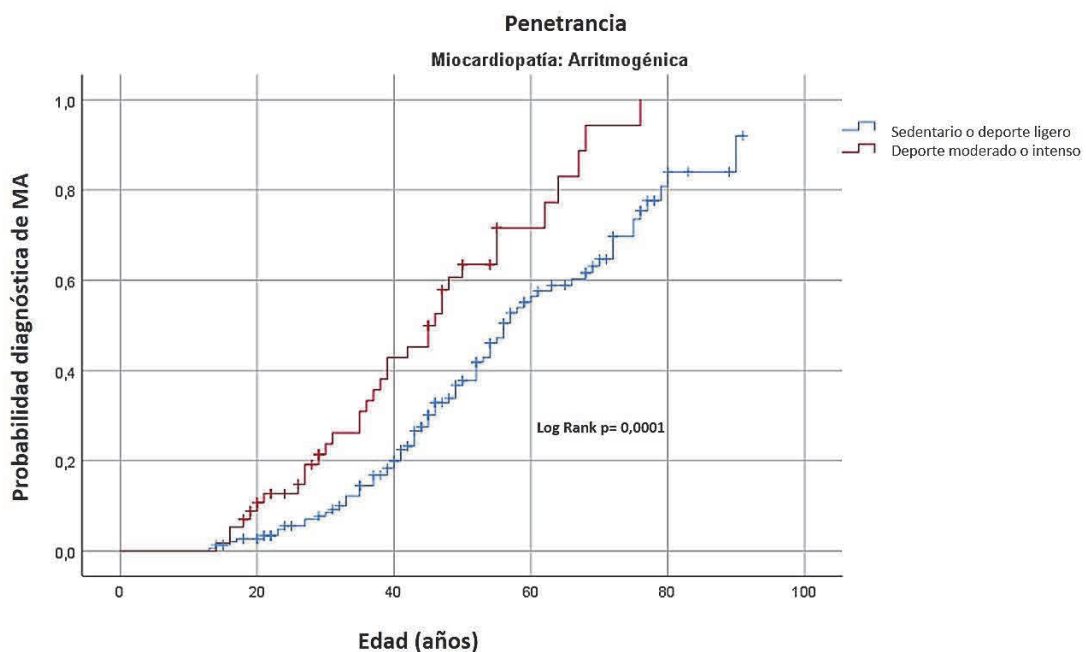


Figura Anexo 6. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función de la dosis de deporte realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado 2-4hs/sem vs deporte intenso >5hs/sem).

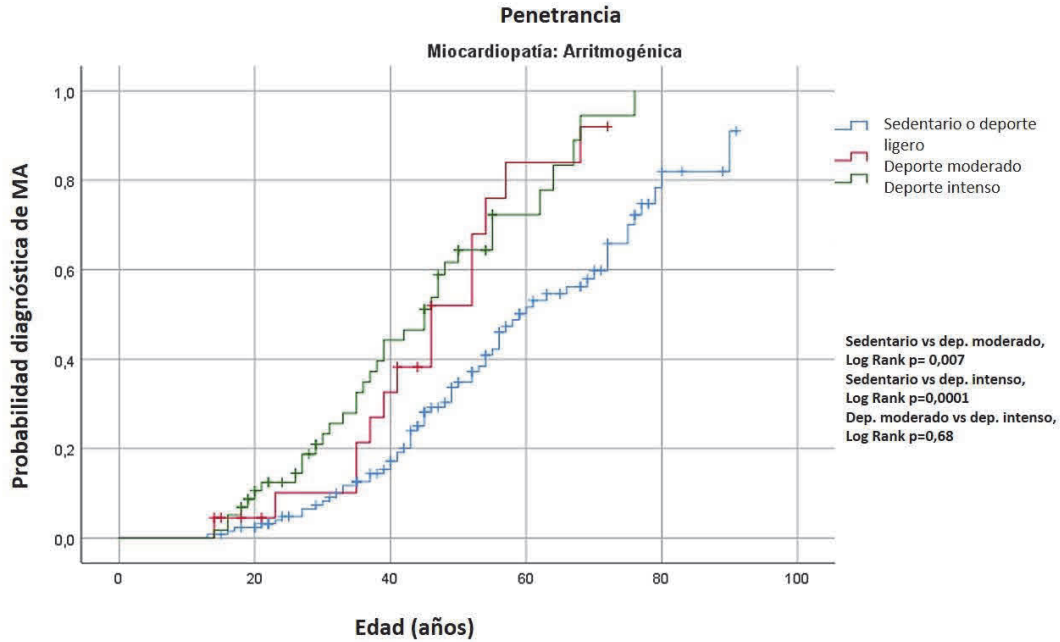


Figura Anexo 7. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica del VD en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función del tipo de actividad realizada (recreacional vs competición).

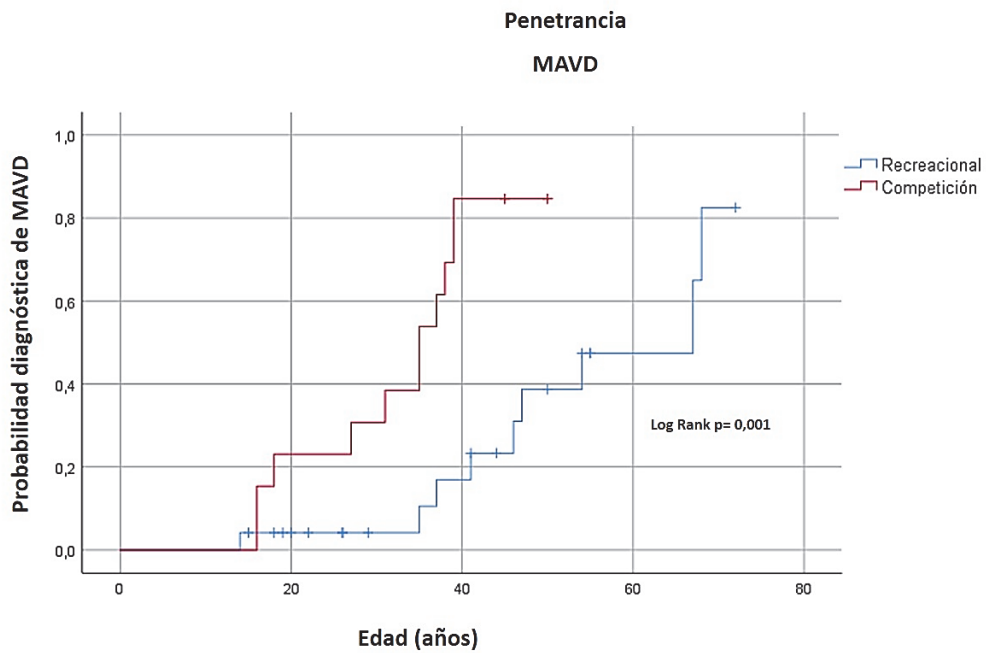


Figura Anexo 8. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica del VD en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función de la dosis de deporte realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado/intenso >2hs/sem).

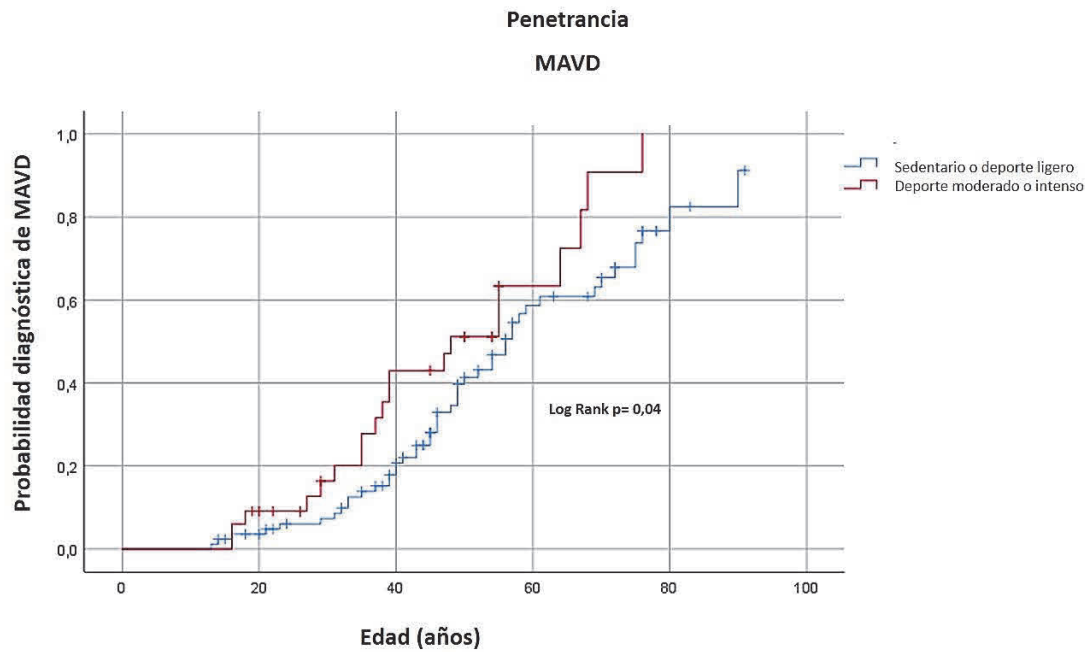


Figura Anexo 9. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica del VI en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función del tipo de actividad realizada (recreacional vs competición).

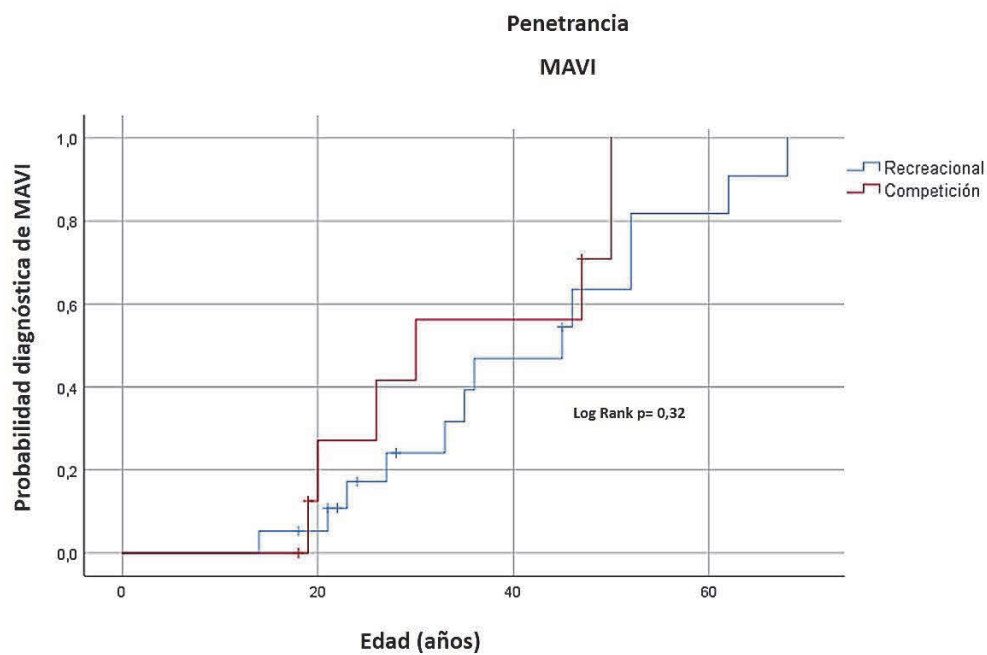
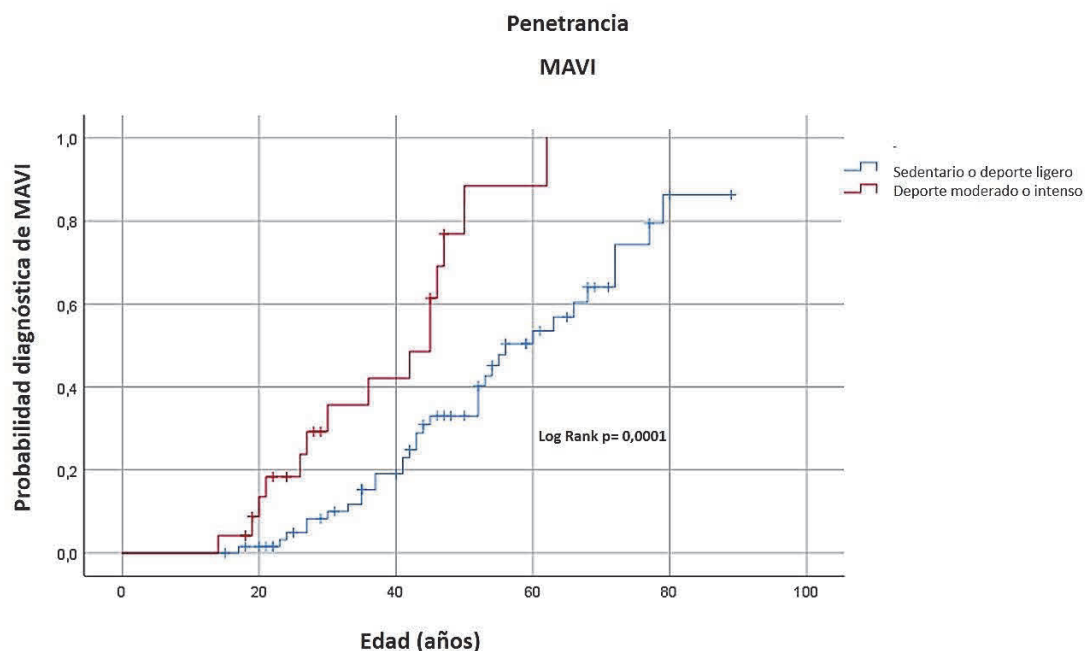


Figura Anexo 10. Penetrancia de la miocardiopatía arritmogénica del VI en pacientes sedentarios y deportistas estratificados en función de la dosis de deporte realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado/intenso >2hs/sem).



- **Objetivo 2. Impacto de la actividad física en la severidad del fenotipo.**

Miocardiopatía dilatada

Tabla Anexo 6. Características de los pacientes afectados de M. dilatada estratificados en función de la realización de ejercicio (sedentario vs deportista).

M. Dilatada (N= 195)			
	Sedentario	Deportista	p
N (%)	137 (70,3)	58 (29,7)	
Sexo (varón)	77 (56,2)	46 (79,3)	0,002
Peso (Kg)	74 (69 - 78)	75 (71 - 80)	0,9
Talla (m)	1,66 (1,65 - 1,68)	1,76 (1,73 - 1,81)	0,0001
BSA (m2)	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,2
BMI (Kg/m2)	27 (25,4 - 27,8)	24,2 (23,6 - 25,0)	0,0001
HTA (%)	60 (43,8)	9 (15,5)	0,0001
DM (%)	37 (27,0)	10 (17,2)	0,1

HFMS (%)		38 (27,7)	11 (19,0)	0,1
Familiar (%)		102 (74,5)	45 (77,6)	0,6
Edad fenotipo (años)		49 ± 16,0	36 ± 15,0	0,0001
Probando (%)		85 (62,0)	31 (53,4)	0,2
Genética positiva (%)		87 (63,5)	37 (63,8)	0,9
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	56 (64,4)	17 (45,9)	0,06
	Citoesqueleto	1 (18,4)	11 (29,7)	0,1
	Nucleares	5 (5,7)	4 (10,8)	0,4
	Desmosómicos	3 (3,4)	3 (8,1)	0,3
	Otros	7 (8,0)	2 (5,4)	0,7
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	11 (8,1)	10 (17,2)	0,06
	Diagnóstico por screening	33 (24,3)	26 (44,8)	0,004
	Diagnóstico por MS	1 (0,7)	0 (0)	1
	Diagnostico por síntomas	91 (66,9)	22 (37,9)	0,0001
	Síncope	8 (5,8)	2 (3,4)	0,7
	Palpitaciones	26 (19,0)	13 (22,4)	0,5
	Dolor torácico	21 (15,3)	4 (6,9)	0,1
	Disnea	89 (65,0)	15 (25,9)	0,0001
P. esfuerzo TVNS (%)		1 (2,2)	1 (2,4)	1
Holter (%)	EV	53 (60,2)	29 (63,0)	0,7
	TVNS	35 (35,0)	17 (34,0)	0,9
	EV-densidad	2,2 (1 - 6)	1 (0,7 - 21)	0,6
Características ecocardiográficas	FEVI (%)	35 (32 - 40)	46 (43 - 50)	0,0001
	DTD (mm)	58 (56 - 61)	55 (53 - 58)	0,07
	DTS (mm)	47 (45 - 50)	41 (38 - 44)	0,003
	VTD (ml)	140 (121 - 156)	139 (125 - 162)	0,8
	VTD index (ml/m²)	75 (70 - 82)	75 (66 - 79)	0,7
	PP (mm)	9 (9 - 10)	9 (9 - 10)	0,8
	SIV (mm)	9 (9 - 10)	9 (9 - 10)	0,9
	AI (mm)	42 (41 - 45)	37 (37 - 40)	0,002
	TAPSE (mm)	21 (21 - 24)	22 (20 - 25)	0,2
	DVD (mm)	28 (26 - 30)	28 (23 - 32)	0,7
Características RMN cardiaca	FEVI (%)	40 (35 - 44)	44 (40 - 49)	0,05
	VtdVI (ml)	211 (191 - 237)	201 (191 - 240)	0,9
	VtdVI index (ml/m²)	116 (106 - 125)	117 (110 - 121)	0,8
	VtsVI (ml)	125 (104 - 140)	115 (96 - 134)	0,4
	FEVD (%)	50 (48 - 57)	51 (46 - 55)	0,7
	VtdVD (ml)	148 (129 - 171)	171 (144 - 202)	0,08

VtdVD index (ml/m ²)	85 (82 - 94)	88 (77 - 101)	0,2
VtsVD (ml)	71 (60 - 80)	83 (73 - 92)	0,09
Realce positivo (%)	28 (39,4)	11 (24,4)	0,09

Tabla Anexo 7. Características de los pacientes afectados de *M. dilatada* y deportistas estratificados en función del tipo de ejercicio realizado (recreacional vs competición).

M. Dilatada (N =48)				
		Recreacional	Competición	p
N (%)		29 (60,4)	19 (39,6)	
Sexo (varón)		18 (62,1)	19 (100)	0,002
Peso (Kg)		70 (67 - 80)	79 (75 - 84)	0,006
Talla (m)		1,66 (1,62 - 1,77)	1,82 (1,8 - 1,85)	0,001
BSA (m ²)		1,8 ± 0,3	2 ± 0,1	0,006
BMI (Kg/m ²)		24,1 (21,7 - 25,2)	24,1 (22,9 - 24,9)	0,5
HTA (%)		6 (20,7)	2 (10,5)	0,4
DM (%)		3 (10,3)	3 (15,8)	0,5
HFMS (%)		6 (20,7)	4 (21,1)	1
Familiar (%)		23 (79,3)	16 (84,2)	1
Edad fenotipo (años)		36 ± 14,0	31 ± 13,0	0,2
Probando (%)		15 (51,7)	9 (47,4)	0,7
Genética positiva (%)		20 (69,0)	12 (63,2)	0,6
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	7 (35,0)	7 (58,3)	0,2
	Citoesqueleto	8 (40,0)	2 (16,7)	0,2
	Nucleares	1 (5,0)	2 (16,7)	0,5
	Desmosómicos	3 (15,0)	0 (0)	0,2
	Otros	1 (5,0)	1 (8,3)	1
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	6 (20,7)	1 (5,3)	0,2
	Diagnóstico por screening	14 (48,3)	9 (47,4)	0,9
	Diagnóstico por MS	0 (0)	0 (0)	
	Diagnostico por síntomas	9 (31,0)	9 (47,4)	0,2
	Síncope	1 (3,4)	1 (5,3)	1
	Palpitaciones	7 (24,1)	4 (21,1)	1
	Dolor torácico	1 (3,4)	1 (5,3)	1
	Disnea	7 (24,1)	4 (21,1)	1
P. esfuerzo TVNS (%)		1 (4,8)	0 (0)	1
Holter (%)	EV	17 (70,8)	8 (53,3)	0,2
	TVNS	8 (30,8)	5 (31,3)	1
	EV-densidad	1 (0,7 - 21,0)	0,6 (0,1 - 1,0)	0,3
Clasif. ESC (%)	Habilidad o potencia	2 (6,9)	1 (5,2)	1

	Mixtos	3 (10,3)	7 (36,8)	0,03
	Endurance	24 (82,7)	11 (57,8)	0,05
Características ecocardiográficas				
	FEVI (%)	47 (43 - 52)	44 (34 - 50)	0,3
	DTD (mm)	54 (51 - 59)	57 (54 - 63)	0,07
	DTS (mm)	39 (37 - 42)	46 (40 - 49)	0,02
	VTD (ml)	121 (107 - 144)	169 (144 - 179)	0,002
	VTD index (ml/m ²)	69 (55 - 77)	82 (72 - 94)	0,07
	PP (mm)	8 (8 - 9)	9 (9 - 11)	0,12
	SIV (mm)	9 (9 - 11)	9 (9 - 11)	0,7
	AI (mm)	36 (34 - 39)	38 (34 - 40)	0,2
	TAPSE (mm)	23 (20 - 25)	19 (19 - 33)	0,3
	DVD (mm)	23 (21 - 32)	29 (25 - 36)	0,3
Características RM cardiaca				
	FEVI (%)	49 (44 - 53)	42 (37 - 52)	0,3
	VtdVI (ml)	190 (182 - 201)	243 (214 - 280)	0,01
	VtdVI index (ml/m ²)	106 (99 - 115)	121 (115 - 157)	0,02
	VtsVI (ml)	96 (93 - 123)	142 (114 - 170)	0,01
	FEVD (%)	51 (46 - 56)	55 (41 - 64)	0,8
	VtdVD (ml)	155 (121 - 185)	206 (182 - 243)	0,02
	VtdVD index (ml/m ²)	84 (74 - 93)	100 (87 - 115)	0,09
	VtsVD (ml)	75 (63 - 89)	86 (81 - 136)	0,1
	Realce positivo (%)	6 (25,0)	3 (21,4)	1

Miocardiopatía no compactada

Tabla Anexo 8. Características de los pacientes afectados de M. no compactada estratificados en función de la realización de ejercicio (sedentario vs deportista).

M. No compactada (N=26)			
	Sedentario	Deportista	p
N (%)	13 (50,0)	13 (50,0)	
Sexo (varón)	7 (53,8)	12 (92,3)	0,07
Peso (Kg)	67 (64 - 80)	74 (67 - 84)	0,2
Talla (m)	1,65 (1,60 - 1,70)	1,73 (1,70 - 1,82)	0,01
BSA (m²)	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,09
BMI (Kg/m²)	24,7 (23,3 - 27,2)	26 (22,1 - 28,1)	0,9
HTA (%)	6 (46,2)	3 (23,1)	0,4
DM (%)	0 (0)	0 (0)	

Anexos

HFMS (%)		4 (30,8)	0 (0)	0,09
Familiar (%)		8 (61,5)	5 (38,5)	0,4
Edad fenotipo (años)		46 ± 20,0	42 ± 17,0	0,5
Probando (%)		10 (76,9)	10 (76,9)	1
Genética positiva (%)		3 (23,1)	3 (23,1)	1
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	0 (0)	2 (66,7)	0,4
	Citoesqueleto	0 (0)	0 (0)	
	Nucleares	0 (0)	0 (0)	
	Desmosómicos	2 (66,7)	1 (33,3)	1
	Otros	1 (33,3)	0 (0)	1
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	2 (15,4)	2 (15,4)	1
	Diagnóstico por screening	3 (23,1)	3 (23,1)	1
	Diagnóstico por MS	0 (0)	0 (0)	
	Diagnóstico por síntomas	8 (61,5)	8 (61,5)	1
	Síncope	1 (7,7)	1 (7,7)	1
	Palpitaciones	4 (30,8)	4 (30,8)	1
	Dolor torácico	3 (23,1)	5 (38,5)	0,6
	Disnea	4 (30,8)	4 (30,8)	1
	P. esfuerzo TVNS (%)		0 (0)	0 (0)
Holter EV (%)	EV	6 (66,7)	5 (50,0)	0,6
	TVNS	1 (10,0)	3 (25,0)	0,6
	Holter EV-densidad	0,9 (0,5 - 7,6)	5 (3,3 - 7,0)	0,3
Características ecocardiográficas	FEVI (%)	58 (54 - 60)	59 (55 - 63)	0,3
	DTD (mm)	47 (46 - 54)	49 (47 - 57)	0,3
	DTS (mm)	34 (30 - 41)	33 (31 - 40)	0,8
	VTD (ml)	95 (80 - 126)	113 (107 - 163)	0,03
	VTD index (ml/m2)	50 (46 - 63)	59 (56 - 72)	0,06
	PP (mm)	10 (9 - 11)	9 (9 - 11)	0,6
	SIV (mm)	10 (9 - 13)	10 (9 - 12)	0,9
	AI (mm)	37 (34 - 44)	37 (30 - 43)	0,5
	TAPSE (mm)	26 (26 - 29)	25 (21 - 33)	0,8
	DVD (mm)	33 (27 - 39)	25 (21 - 28)	0,03
Características RMN cardiaca	FEVI (%)	50 (43 - 54)	56 (52 - 62)	0,1
	VtdVI (ml)	158 (138 - 221)	184 (170 - 210)	0,07
	VtdVI index (ml/m2)	87 (85 - 126)	99 (95 - 116)	0,3
	VtsVI (ml)	82 (67 - 93)	84 (72 - 100)	0,3
	FEVD (%)	54 (45 - 69)	56 (53 - 62)	0,3
	VtdVD (ml)	139 (116 - 195)	197 (158 - 205)	0,01
	VtdVD index (ml/m2)	81 (70 - 86)	97 (82 - 109)	0,1

VtsVD (ml)	58 (47 - 110)	87 (59 - 100)	0,2
Realce positivo (%)	3 (33,3)	2 (16,7)	0,6

Tabla Anexo 9. Características de los pacientes afectados de M. no compactada y deportistas estratificados en función del tipo de ejercicio realizado (recreacional vs competición).

M. No compactada (N=13)				
	Recreacional	Competición	p	
	7 (53,8)	5 (38,2)		
Sexo (varón)	6 (85,7)	5 (100)	1	
Peso (Kg)	78 (64 - 90)	72 (70 - 83)	0,6	
Talla (m)	1,73 (1,64 - 1,84)	1,8 (1,72 - 1,83)	0,3	
BSA (m2)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,8	
BMI (Kg/m2)	26,4 (22,1 - 29,0)	24,8 (21,6 - 26,4)	0,1	
HTA (%)	2 (28,6)	0 (0)	0,4	
DM (%)	0 (0)	0 (0)		
HFMS (%)	0 (0)	0 (0)		
Familiar (%)	2 (28,6)	3 (60,0)	0,5	
Edad fenotipo (años)	48 ± 17,0	31 ± 14,0	0,1	
Probando (%)	7 (100)	2 (40,0)	0,04	
Genética positiva (%)	3 (42,9)	0 (0)	0,2	
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	2 (66,7)	0 (0)	
	Citoesqueleto	0 (0)	0 (0)	
	Nucleares	0 (0)	0 (0)	
	Desmosómicos	1 (33,3)	0 (0)	
	Otros	0 (0)	0 (0)	
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	2 (28,6)	0 (0)	0,4
	Diagnóstico por screening	0 (0)	3 (60,0)	0,04
	Diagnóstico por MS	0 (0)	0 (0)	
	Diagnostico por síntomas	5 (71,4)	2 (40,0)	0,5
	Síncope	1 (14,3)	0 (0)	1
	Palpitaciones	2 (28,6)	1 (20,0)	1
	Dolor torácico	2 (28,6)	2 (40,0)	1
	Disnea	4 (57,1)	0 (0)	0,08
P. esfuerzo TVNS (%)	TVNS	0 (0)	0 (0)	
Holter (%)	EV	4 (80,0)	1 (25,0)	0,2
	TVNS	2 (33,3)	1 (20,0)	1
	Holter EV-densidad	4,2 (3,3 - 5,0)	7,0	0,2
	Clasif. ESC (%)	Habilidad o potencia	1 (14,3)	0 (0)
	Mixtos	1 (14,3)	3 (60,0)	0,2

Anexos

	Endurance	5 (71,4)	2 (40,0)	0,5
Características ecocardiográficas				
FEVI (%)		56 (55 - 61)	60 (56 - 69)	0,3
DTD (mm)		48 (44 - 63)	54 (48 - 57)	0,6
DTS (mm)		33 (31 - 60)	31 (29 - 41)	0,5
VTD (ml)		111 (102 - 163)	112 (111 - 170)	0,7
VTD index (ml/m2)		57 (56 - 65)	64 (52 - 90)	0,5
PP (mm)		10 (9 - 12)	9 (9 - 9)	0,1
SIV (mm)		11 (9 - 14)	9 (8 - 12)	0,1
AI (mm)		37 (27 - 43)	36 (32 - 44)	0,8
TAPSE (mm)		22 (19 - 29)	25 (24 - 37)	0,1
DVD (mm)		21 (21 - 29)	27 (23 - 28)	0,3
Características RM cardiaca				
FEVI (%)		52 (41 - 71)	56 (55 - 62)	0,4
VtdVI (ml)		170 (145 - 362)	201 (184 - 210)	0,2
VtdVI index (ml/m2)		93 (78 - 99)	100 (95 - 116)	0,4
VtsVI (ml)		84 (67 - 269)	92 (77 - 100)	0,8
FEVD (%)		60 (54 - 69)	54 (53 - 60)	0,1
VtdVD (ml)		157 (138 - 198)	197 (197 - 241)	0,1
VtdVD index (ml/m2)		87 (75 - 97)	109 (109 - 120)	0,03
VtsVD (ml)		59 (45 - 100)	96 (90 - 109)	0,06
Realce positivo (%)		6 (85,7)	3 (75)	1

Miocardiopatía arritmogénica

Tabla Anexo 10. Características de los pacientes afectados de M. arritmogénica estratificados en función de la realización de ejercicio (sedentario vs deportista).

M. Arritmogénica (N=115)			
	Sedentario	Deportista	p
N (%)	65 (56,5)	50 (43,5)	
Sexo (varón)	27 (41,5)	42 (84,0)	0,0001
Peso (Kg)	74 (70 - 78)	75 (70 - 78)	0,9
Talla (m)	1,65 (1,62 - 1,69)	1,75 (1,75 - 1,78)	0,0001
BSA (m2)	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,3
BMI (Kg/m2)	26,7 (25,4 - 28,4)	24,1 (23,1 - 25,0)	0,0001
HTA (%)	23 (35,4)	3 (6,0)	0,0001
DM (%)	12 (18,5)	2 (4,0)	0,02
HFMS (%)	26 (40,0)	18 (36,0)	0,6
Familiar (%)	44 (67,7)	29 (58,0)	0,3

Edad fenotipo (años)		49 ± 17,0	40 ± 16,0	0,006
Probando (%)		38 (58,5)	34 (68,0)	0,3
Genética positiva (%)		45 (69,2)	31 (62,0)	0,4
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	2 (4,4)	1 (3,2)	1
	Citoesqueleto	5 (11,1)	7 (22,6)	0,2
	Nucleares	1 (2,2)	1 (3,2)	1
	Desmosómicos	27 (60,0)	18 (58,1)	0,8
	Otros	10 (22,2)	4 (12,9)	0,3
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	6 (9,2)	4 (8,0)	1
	Diagnóstico por screening	22 (33,8)	14 (28,0)	0,5
	Diagnóstico por MS	10 (15,4)	15 (30,0)	0,06
	Diagnostico por síntomas	27 (41,5)	17 (34,0)	0,4
	Síncope	12 (18,5)	11 (22,0)	0,6
	Palpitaciones	24 (36,9)	14 (28,0)	0,3
	Dolor torácico	17 (26,2)	4 (8,0)	0,01
	Disnea	17 (26,2)	6 (12,0)	0,06
P. esfuerzo TVNS (%)		2 (6,3)	5 (19,2)	0,2
Holter (%)	EV	31 (77,5)	34 (97,1)	0,01
	TVNS	27 (55,1)	17 (47,2)	0,4
	Holter EV-densidad	1,4 (1,0- 3,3)	2,8 (1,5 - 9,5)	0,1
Características ecocardiográficas	FEVI (%)	50 (47 - 61)	58 (52 - 60)	0,2
	DTD (mm)	50 (49 - 54)	51 (50 - 54)	0,2
	DTS (mm)	36 (31 - 41)	35 (32 - 39)	0,9
	VTD (ml)	97 (87 - 114)	122 (99 - 132)	0,1
	VTD index (ml/m2)	54 (48 - 66)	64 (54 - 69)	0,09
	PP (mm)	9 (9 - 10)	8 (8 - 9)	0,07
	SIV (mm)	9 (9 - 10)	10 (10 - 12)	0,4
	AI (mm)	38 (37 - 40)	37 (35 - 40)	0,2
	TAPSE (mm)	21 (19 - 24)	23 (21 - 26)	0,2
	DVD (mm)	32 (30 - 36)	30 (29 - 34)	0,4
Características RMN cardíaca	FEVI (%)	50 (46 - 57)	52 (47 - 54)	0,7
	VtdVI (ml)	158 (149 - 177)	188 (169 - 222)	0,02
	VtdVI index (ml/m2)	87 (80 - 93)	102 (88 - 112)	0,06
	VtsVI (ml)	69 (64 - 88)	90 (70 - 107)	0,1
	FEVD (%)	48 (45 - 56)	52 (48 - 56)	0,8
	VtdVD (ml)	144 (138 - 153)	180 (157 - 190)	0,03
	VtdVD index (ml/m2)	77 (71 - 97)	99 (84 - 103)	0,04
	VtsVD (ml)	72 (60 - 89)	85 (75 - 91)	0,1

Realce positivo (%)	23 (65,7)	21 (61,8)	0,7
----------------------------	-----------	-----------	-----

Tabla Anexo 11. Características de los pacientes afectados de M. arritmogénica y deportistas estratificados en función del tipo de ejercicio realizado (recreacional vs competición).

M. Arritmogénica (N=39)				
	Recreacional	Competición	p	
N (%)	22 (56,4)	17 (43,6)		
Sexo (varón)	15 (68,2)	17 (100)	0,01	
Peso (Kg)	70 (65 - 80)	75 (75 - 84)	0,1	
Talla (m)	1,75 (1,68 - 1,78)	1,78 (1,75 - 1,81)	0,1	
BSA (m2)	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,05	
BMI (Kg/m2)	22,8 (20,3 - 25,2)	23,9 (22,7 - 24,5)	0,3	
HTA (%)	1 (4,5)	0 (0)	1	
DM (%)	1 (4,5)	0 (0)	1	
HFMS (%)	11 (50,0)	4 (23,5)	0,09	
Familiar (%)	16 (72,7)	7 (41,2)	0,04	
Edad fenotipo (años)	42 ± 16,0	31 ± 11,0	0,02	
Probando (%)	11 (50,0)	13 (76,5)	0,09	
Genética positiva (%)	19 (86,4)	8 (47,1)	0,01	
Clasif. Genes (%)	Sarcoméricos	0 (0)	1 (12,5)	0,3
	Citoesqueleto	3 (15,8)	2 (25,0)	0,6
	Nucleares	0 (0)	0 (0)	
	Desmosómicos	13 (68,4)	5 (62,5)	1
	Otros	3 (15,8)	0 (0)	0,5
Motivo del diagnóstico (%)	Diagnóstico casual	2 (9,1)	0 (0)	0,4
	Diagnóstico por screening	9 (40,9)	4 (23,5)	0,2
	Diagnóstico por MS	4 (18,2)	6 (35,3)	0,3
	Diagnostico por síntomas	7 (31,8)	7 (41,2)	0,5
	Síncope	3 (13,6)	7 (41,2)	0,07
	Palpitaciones	7 (31,8)	7 (41,2)	0,5
	Dolor torácico	2 (9,1)	0 (0)	0,5
	Disnea	2 (9,1)	2 (11,8)	1
P. esfuerzo TVNS (%)	2 (14,3)	1 (12,5)	1	
Holter (%)	EV	16 (94,1)	11 (100)	1
	TVNS	9 (52,9)	5 (41,7)	0,5
	EV-densidad	1,8 (1,3 - 10,0)	1,4 (0,7 - 9,5)	0,5
Clasif. ESC (%)	Habilidad o potencia	3 (13,6)	3 (17,6)	1
	Mixtos	4 (18,2)	8 (47,1)	0,05
	Endurance	15 (68,2)	6 (35,3)	0,04
Características ecocardiográficas				

FEVI (%)	57 (52 - 62)	55 (47 - 65)	0,9
DTD (mm)	51 (48 - 54)	51 (50 - 58)	0,7
DTS (mm)	34 (31 - 43)	35 (32 - 41)	0,4
VTD (ml)	116 (87 - 132)	125 (99 - 160)	0,2
VTD index (ml/m2)	62 (52 - 69)	66 (53 - 75)	0,5
PP (mm)	8 (8 - 10)	9 (8 - 10)	0,07
SIV (mm)	9 (8 - 10)	10 (10 - 13)	0,1
AI (mm)	35 (33 - 37)	38 (34 - 40)	0,2
TAPSE (mm)	23 (21 - 27)	22 (18 - 26)	0,3
DVD (mm)	29 (27 - 39)	32 (29 - 40)	0,6
Características RM cardiaca			
FEVI (%)	53 (51 - 59)	50 (45 - 62)	0,8
VtdVI (ml)	169 (151 - 212)	207 (159 - 241)	0,1
VtdVI index (ml/m2)	100 (73 - 112)	99 (83 - 120)	0,7
VtsVI (ml)	81 (65 - 102)	91 (64 - 131)	0,5
FEVD (%)	52 (51 - 60)	50 (35 - 55)	0,08
VtdVD (ml)	159 (146 - 176)	202 (186 - 290)	0,003
VtdVD index (ml/m2)	84 (75 - 94)	105 (99 - 129)	0,003
VtsVD (ml)	73 (63 - 87)	93 (85 - 157)	0,002
Realce positivo (%)	10 (62,5)	7 (63,6)	1

- **Objetivo 3. Impacto de la actividad física en la aparición de eventos en la MCD, MA y MNC.**

Miocardiopatía dilatada

Tabla Anexo 12. *Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía dilatada en función de la dosis de ejercicio realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado 2-4hs/sem vs deporte intenso >5hs/sem).*

	M. Dilatada (N= 195)			p
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	
N (%)	139 (71,3)	19 (9,7)	37 (19,0)	
Eventos totales (%)	78 (56,1)	7 (36,8)	11 (29,7)	0,002
FA (%)	28 (20,1)	2 (10,5)	4 (10,8)	0,1
Ictus (%)	7 (5)	1 (5,3)	1 (2,7)	0,6
TV (%)	4 (2,9)	0 (0)	1 (2,7)	0,8
Portador DAI (%)	44 (31,7)	6 (31,6)	7 (18,9)	0,1
Descargas apropiadas DAI (%)	10 (22,7)	1 (20)	2 (28,6)	0,8

Anexos

Descargas inapropiadas DAI (%)	3 (7,7)	1 (20)	0 (0)	0,7
Insuficiencia cardiaca (%)	52 (37,4)	6 (31,6)	7 (18,9)	0,03
Trasplante cardiaco (%)	16 (11,5)	2 (10,5)	2 (5,4)	0,2
MS (%)	7 (5)	1 (5,3)	0 (0)	0,2
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	16 (11,5)	2 (10,5)	3 (8,1)	0,5
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	58 (41,7)	6 (31,6)	8 (21,6)	0,02
Muerte por cualquier causa (%)	38 (27,3)	2 (10,5)	2 (5,4)	0,002
Causa muerte (%)				
Muerte por MS	3 (7,9)	0 (0)	0 (0)	0,5
Muerte por IC/Trasplante	23 (60,5)	2 (100)	2 (100)	0,1
Muerte no relacionada	12 (31,6)	0 (0)	0 (0)	0,2

Tabla Anexo 13. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía dilatada en función del tipo de ejercicio realizado (recreacional vs competición).

M. Dilatada (N= 48)			
	Recreacional	Competición	p
N (%)	29 (60,4)	19 (39,6)	
Eventos totales (%)	9 (31)	5 (26,3)	0,7
FA (%)	3 (10,3)	0 (0)	0,1
Ictus (%)	0 (0)	1 (5,3)	0,3
TV (%)	0 (0)	1 (5,3)	0,4
Portador DAI (%)	8 (27,6)	3 (15,8)	0,5
Descargas apropiadas DAI (%)	2 (28,6)	1 (33,3)	1,0
Descargas inapropiadas DAI (%)	1 (14,3)	0 (0)	1,0
Insuficiencia cardiaca (%)	6 (20,7)	2 (10,5)	0,4
Trasplante cardiaco (%)	1 (3,4)	2 (10,5)	0,5
MS (%)	1 (3,4)	0 (0)	1,0
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	3 (10,3)	2 (10,5)	1,0
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	6 (20,7)	3 (15,8)	1,0
Muerte por cualquier causa (%)	1 (3,4)	2 (10,5)	0,5
Causa muerte (%)			
Muerte por MS	0 (0)	0 (0)	
Muerte por IC/Trasplante	0 (0)	0 (0)	
Muerte no relacionada	0 (0)	0 (0)	

Miocardiopatía no compactada**Tabla Anexo 14.** Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía no compactada en función de la dosis de ejercicio realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado 2-4hs/sem vs deporte intenso >5hs/sem).

M. No compactada (N=26)				
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	p
N (%)	13 (50,0)	4 (15,3)	9 (34,7)	
Eventos totales (%)	1 (7,7)	1 (25,0)	2 (22,2)	0,3
FA (%)	1 (7,7)	1 (25,0)	0 (0)	0,5
Ictus (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TV (%)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0,2
Portador DAI (%)	1 (7,7)	1 (25,0)	2 (22,2)	0,3
Descargas apropiadas DAI (%)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,1
Descargas inapropiadas DAI (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Insuficiencia cardiaca (%)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0,2
Trasplante cardiaco (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
MS (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	0 (0)	0 (0)	2 (22,2)	0,06
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0,2
Muerte por cualquier causa (%)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0,1
Causa muerte (%)				
Muerte por MS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Muerte por IC/Trasplante	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Muerte no relacionada	2 (100)	0 (0)	0 (0)	

Tabla Anexo 15. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía no compactada en función del tipo de ejercicio realizado (recreacional vs competición).

M. No compactada (N= 13)			
	Recreacional	Competición	p
N (%)	7 (53,8)	5 (38,2)	
Eventos totales (%)	2 (28,6)	1 (20,0)	1
FA (%)	1 (14,3)	0 (0)	1
Ictus (%)	0 (0)	0 (0)	
TV (%)	0 (0)	1 (20,0)	0,4
Portador DAI (%)	2 (28,6)	1 (20,0)	1

Anexos

Descargas apropiadas DAI (%)	1 (50,0)	1 (100)	1
Descargas inapropiadas DAI (%)	0 (0)	0 (0)	
Insuficiencia cardiaca (%)	1 (14,3)	0 (0)	1
Trasplante cardiaco (%)	0 (0)	0 (0)	
MS (%)	0 (0)	0 (0)	
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	1 (14,3)	1 (20,0)	1
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	1 (14,3)	0 (0)	1
Muerte por cualquier causa (%)	0 (0)	0 (0)	
Causa muerte (%)			
Muerte por MS	0 (0)	0 (0)	
Muerte por IC/Trasplante	0 (0)	0 (0)	
Muerte no relacionada	0 (0)	0 (0)	

Miocardiopatía arritmogénica

Tabla Anexo 16. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía arritmogénica en función de la dosis de ejercicio realizado (sedentario/deporte ligero <2hs/sem vs deporte moderado 2-4hs/sem vs deporte intenso >5hs/sem).

M. Arritmogénica (N=115)				
	Sedentario y deporte ligero	Deporte moderado	Deporte intenso	p
N (%)	65 (56,5)	14 (12,2)	36 (31,3)	
Eventos totales (%)	40 (61,5)	10 (71,4)	17 (47,2)	0,2
FA (%)	13 (20,0)	2 (14,3)	1 (2,8)	0,02
Ictus (%)	1 (1,5)	2 (14,3)	0 (0)	0,8
TV (%)	12 (18,5)	1 (7,1)	6 (16,5)	0,7
Portador DAI (%)	34 (52,3)	4 (28,6)	19 (52,8)	0,9
Descargas apropiadas DAI (%)	10 (30,3)	3 (75,0)	7 (36,8)	0,5
Descargas inapropiadas DAI (%)	5 (15,2)	0 (0)	0 (0)	0,08
Insuficiencia cardiaca (%)	16 (24,6)	2 (14,3)	1 (2,8)	0,005
Trasplante cardiaco (%)	3 (4,6)	2 (14,3)	0 (0)	0,3
MS (%)	11 (16,9)	7 (50,0)	10 (27,8)	0,1
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	25 (38,5)	9 (64,3)	16 (44,4)	0,4
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	16 (24,6)	2 (14,3)	1 (2,8)	0,005
Muerte por cualquier causa (%)	21 (32,3)	8 (57,1)	7 (19,4)	0,2
Causa muerte (%)				
Muerte por MS	8 (38,1)	5 (62,5)	6 (85,7)	0,02
Muerte por IC/Trasplante	7 (33,3)	2 (25)	0 (0)	0,09
Muerte no relacionada	6 (28,6)	1 (12,5)	1 (14,3)	0,3

Tabla Anexo 17. Eventos durante el seguimiento en pacientes afectados con miocardiopatía arritmogénica en función del tipo de ejercicio realizado (recreacional vs competición).

M. Arritmogénica (N= 39)			
	Recreacional	Competición	p
N (%)	22 (56,4)	17 (43,6)	
Eventos totales (%)	10 (45,5)	10 (58,8)	0,4
FA (%)	2 (9,1)	1 (5,9)	1
Ictus (%)	2 (9,1)	0 (0)	0,5
TV (%)	3 (13,6)	4 (23,5)	0,7
Portador DAI (%)	10 (45,5)	10 (58,8)	0,4
Descargas apropiadas DAI (%)	5 (50,0)	4 (40,0)	1
Descargas inapropiadas DAI (%)	0 (0)	0 (0)	
Insuficiencia cardiaca (%)	2 (9,1)	0 (0)	0,5
Trasplante cardiaco (%)	2 (9,1)	0 (0)	0,5
MS (%)	5 (22,7)	6 (35,3)	0,5
Combinado MS (MS/Descarga DAI/TV) (%)	9 (40,9)	10 (58,8)	0,3
Combinado IC (IC/muerte por IC/Trasplante) (%)	2 (9,1)	0 (0)	0,5
Muerte por cualquier causa (%)	5 (22,7)	4 (23,5)	1
Causa muerte (%)			
Muerte por MS	3 (60,0)	4 (100)	0,4
Muerte por IC/Trasplante	2 (40,0)	0 (0)	0,4
Muerte no relacionada	0 (0)	0 (0)	

