



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Prevención de muerte súbita en el deporte mediante el cribado pre-participativo

Gonzalo Carlos Grazioli



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Prevención de muerte súbita en el deporte mediante el cribado pre-participativo

Doctorando: Gonzalo Carlos Grazioli

en cumplimiento parcial de los requisitos para el grado de Doctor en Medicina.

Directora de tesis: Marta Sitges Carreño

Institución: Institut Cardiovascular. Hospital Clínic.

Línea de investigación: Biopatología y bioingeniería respiratoria, cardiovascular y renal.

Grupo de investigación: Arritmias, resincronización e imagen cardíaca.

ÍNDICE

Informe director de tesis	III
Agradecimientos	V
Índice.....	VII
1. Introducción	1
1.1 Epidemiología de muerte súbita en el deporte	1
1.1.1 Relevancia del tema	1
1.1.2 Definición de muerte súbita en el deporte	2
1.1.3 Diferencia de las causas de muerte súbita en el deporte por edad	2
1.1.4 Causas de muerte súbita en menores de 35 años.....	3
1.1.5 Prevalencia e Incidencia	14
1.1.6 Registros de muerte súbita	15
1.1.7 Metaanálisis de las causas.....	17
1.2 Prevención de la muerte súbita en el deporte mediante el cribado pre-participativo en menores de 35 años... 18	18
1.2.1 Estrategias de cribado en los diferentes países	18
1.2.2 Cribado según los grupos etarios	20
1.3 Estudios utilizados en el cribado pre-participativo.....	21
1.3.1 Historia familiar y personal	21
1.3.2 Examen físico.....	23
1.3.3 Electrocardiograma	23
1.3.4 Ecocardiograma Doppler.....	26
1.3.5 Prueba de esfuerzo	28
1.3.6 Otros estudios complementarios de imagen cardíaca	29
1.3.7 Otros estudios complementarios de arritmias.....	30
1.4 Costo-eficacia en el cribado pre-participativo	31
1.5 Estado actual del cribado pre-participativo.....	34
2. Hipótesis y Objetivos.....	35
2.1 Sub-proyecto 1: describir en una cohorte de deportistas de alto rendimiento la sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios diagnósticos cardiológicos para detectar enfermedades potencialmente causantes de muerte súbita.	35
2.1.1 Analizar el valor adicional del ecocardiograma en el primer cribado pre-participativo.	35
2.1.2 Evaluar la utilidad de cada uno de los estudios del cribado pre-participativo y su análisis de coste eficacia.	35
2.2 Sub-proyecto 2: describir el tipo de alteraciones encontradas, y aportar herramientas útiles en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad y la adaptación fisiológica o su evolución.....	36
2.2.1 Evaluar la utilidad del ECG y el ecocardiograma Doppler en el diagnóstico diferencial de la Miocardiopatía Hipertrófica.	36
2.2.2 Estudiar la implicación diagnóstica y pronóstica de una respuesta hipertensiva exagerada durante el ejercicio.	36

ÍNDICE

3. Artículos publicados	37
Sub-proyecto 1	37
Sub-proyecto 2	37
4. Discusión	65
5. Conclusiones	75
6. Referencias.....	77

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGIA DE MUERTE SÚBITA EN EL DEPORTE

1.1.1 RELEVANCIA DEL TEMA

La evidencia científica acumulada especialmente en la última década, muestra que el ejercicio físico es eficaz en la disminución de la mortalidad (Lee et al. 2011) (Schnohr et al. 2013) (Lee et al. 2014) (Arem et al. 2015) y gran parte de este beneficio es debido a la prevención de la enfermedad cardiovascular, que es la causa más frecuente de muerte en el mundo industrializado. En base a esta evidencia científica, desde hace años los organismos responsables de salud pública en los diferentes países promocionan la práctica deportiva (Cooper et al. 2015).

Ante el mensaje “el deporte es bueno para cuidar la salud” dado en las últimas tres décadas, se observa un aumento importante del número de personas que realizan actividad física, y por ejemplo el número de maratonistas se ha quintuplicado en este período (O’ Keefe et al. 2013).

Por otro lado, y actuando como una antítesis a lo expuesto en el párrafo anterior existe la muerte súbita en el deporte, que tiene un elevado impacto en los medios de comunicación, porque es de características trágicas, y además se produce en forma inesperada en personas jóvenes con un aparente buen estado de salud previo (Semsarian, Ingles & Wilde 2015). Sin embargo, la muerte súbita en el deporte es un evento con baja incidencia, que se estima entre 1-2 cada 100.000 deportistas por año (Harmon, Asif, et al. 2015).

Para maximizar los beneficios y minimizar los riesgo que el deporte puede provocar, hace cuatro décadas se han diseñado programas de cribado pre-deportivo (Corrado et al. 2003); el objetivo de éstos es la detección de las enfermedades que pueden causar muerte súbita asociada al deporte y así establecer un tratamiento específico, o cuando el tratamiento no es posible, indicar el cese de la práctica deportiva en forma definitiva.

1.1.2 DEFINICIÓN DE MUERTE SÚBITA EN EL DEPORTE

La definición más usada por los registros de muerte súbita en el deporte y que sugiere el consenso de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología, se refiere a la muerte que ocurre en ausencia de traumatismo durante la práctica deportiva o en la hora posterior a la misma (Solberg et al. 2016); a su vez como deporte en general se incluye a toda actividad física que tenga un requerimiento energético mayor que caminar, es decir mayor a 3 equivalentes metabólicos (MET) (Ainsworth et al. 2000).

1.1.3 DIFERENCIA DE LAS CAUSAS DE MUERTE SÚBITA EN EL DEPORTE POR EDAD

Existe un límite aceptado en la literatura internacional en 35 años debido a que la enfermedad coronaria aterosclerótica, se convierte a partir de esta edad en la principal causa de muerte súbita con una diferencia 4 veces superior a las otras causas (La Gerche et al. 2013). Las causas en la población menor de 35 años son principalmente cardiopatías congénitas, que generan arritmias complejas que son la causa directa de la muerte en el contexto de esfuerzo físico.

No todas las enfermedades cardíacas tienen la misma prevalencia en la población general, y aunque estas enfermedades pueden causar muerte súbita, algunas de ellas tienen un riesgo mayor cuando se somete una persona afectada a un esfuerzo físico (Wheeler et al. 2010). En la Tabla 1 se pueden valorar estas diferencias, donde resalta la miocardiopatía hipertrófica como causa principal y la más prevalente, y otras que tienen baja prevalencia pero alto riesgo, como es la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (Basso et al. 2007).

Tabla 1. Causas de muerte súbita en el deporte, de acuerdo con la prevalencia y riesgo de muerte súbita.

	Prevalencia	Riesgo muerte súbita en deporte
Alta	Miocardiopatía hipertrófica	Miocardiopatía hipertrófica
	Anomalía del origen de las arterias coronarias	Displasia arritmogénica del VD
	Válvula aórtica bicúspide	Miocarditis
	Wolff-Parkinson-White	Anomalía del origen de las arterias coronarias
Moderada	Enfermedad coronaria prematura	Patología aortica
	Síndrome de Brugada	Síndrome QT largo
	Prolapso mitral	Enfermedad coronaria prematura
	Miocarditis	Miocardiopatía dilatada
Baja	Miocardiopatía dilatada	Síndrome de Brugada
	Patología aortica	Válvula aórtica bicúspide
	Síndrome QT largo	Prolapso mitral
	Displasia arritmogénica del VD	Wolff-Parkinson-White
Incierto	Síndrome de muerte súbita arrítmica	Síndrome de muerte súbita arrítmica

1.1.4 CAUSAS DE MUERTE SÚBITA EN MENORES DE 35 AÑOS

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Representa la enfermedad principal a prevenir por su elevada prevalencia, y posiblemente con la exclusión de todos los deportistas que tienen esta enfermedad la incidencia de muerte súbita en el deporte se reduciría al menos en un tercio. Esta enfermedad tiene una base genética compleja y diversos genes son los causantes de la misma (Restrepo-Cordoba et al. 2017), pero una similar expresión fenotípica, que es la hipertrofia ventricular en ausencia de otro causante de la misma. En dos tercios de los casos se han identificado genes que la provocan (P. Elliott et al. 2014), pero

en el tercio restante su causa podría estar debida a genes que aún están por ser indentificados, o bien a expresión de algunos de ellos ante determinados estímulos. Otro tema de especial importancia es la realización del diagnóstico precoz de esta enfermedad evolutiva con el tiempo, y de hecho, en el registro con mayor número de muerte súbitas en el deporte a nivel mundial (B. J. Maron et al. 2009) el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda representa la tercera causa, pudiendo corresponder en realidad a formas incompletas de expresión fenotípica de la enfermedad. Esto demuestra que en los estadios precoces el diagnóstico a día de hoy es un desafío, en el cual se debe usar más de una característica para su análisis mediante estudios complementarios aparte de la historia familiar y personal completa (Gruner et al. 2013).

El desafío de este diagnóstico se centra en un área de superposición o “zona gris” que existe entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo que se produce en deportistas y la enfermedad, es decir la miocardiopatía hipertrófica propiamente dicha. Las características más utilizadas para el diagnóstico diferencial en la “zona gris” son:

- a) patrón inusual de hipertrofia ventricular izquierda: en el cual se agrupan patrones de distribución heterogénea de la hipertrofia: 1) hipertrofia asimétrica, 2) segmentos adyacentes con brusca diferencia de espesor, 3) la ausencia de hipertrofia en el septum inter-ventricular anterior y presente en los otros segmentos del septum (antero-lateral o posterior), en la pared posterior o ápex.
- b) tamaño del ventrículo izquierdo en diástole: el tamaño del ventrículo izquierdo > 55 mm orienta a cambios relacionados al corazón de deportista (Caselli et al. 2014); por el contrario, la disminución del tamaño del ventrículo izquierdo < 45 mm orienta a miocardiopatía hipertrófica (Spirito et al. 1987). Sin embargo, en la zona entre 45-55 mm no existe evidencia científica de utilidad para el diagnóstico diferencial y se han propuesto el uso de otros parámetros de geometría ventricular izquierda, como la asimetría en la relación septum interventricular dividido la pared posterior (SIV/PP) mayor a 1.3 (Caselli et al. 2008) o el espesor relativo de pared ($[(SIV+PP)/DDVI]$ mayor a 0.60 (Vinereanu et al. 2001) (Kansal et al. 2011), ambos orientando al diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica.
- c) aumento del tamaño de la aurícula izquierda: este parámetro es controvertido, ya que si bien el aumento tamaño de la aurícula izquierda se ha descrito como parámetro evolutivo

- de la miocardiopatía hipertrófica (Gabrielli et al. 2012), también está presente en deportistas con una elevada cantidad de horas por semana de entrenamiento (Caselli et al. 2014).
- d) patrones ECG inusuales: este grupo de anormalidades incluyen tres alteraciones 1) incremento de voltaje en el R/S, 2) ondas Q significativas, y 3) las ondas T negativas profundas (i.e. > 0.2 mv (Sheikh et al. 2015), que favorecería el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica; tienen como limitante la baja sensibilidad en el caso de las ondas Q (Thompson et al. 2016) y de la especificidad en el caso del incremento de voltajes (Caselli et al. 2014) y de la ondas T negativas profundas presentes en deportistas (Papadakis et al. 2011). Para mejorar la sensibilidad a estos patrones recientemente se ha descrito el uso del ángulo espacial que se forma entre el vector de la onda R y el vector generado por la onda T (Cortez et al. 2015)
- e) llenado diastólico anormal del ventrículo izquierdo: si bien clásicamente se ha descrito alteraciones en la relación E/A (Maron et al. 1995), ésta se afectaría en estadios más tardíos de la enfermedad; para el diagnóstico diferencial en estadios precoces o con atletas posteriormente se agregó el uso de Doppler tisular y se describió que una onda e' menor a 9 cm/seg (Vinereanu et al. 2001) o la relación E/e' > 12 (Nagueh et al. 1999) fue un valor de corte usado para el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. Sin embargo, un reciente estudio que valoró deportistas cuestiona la sensibilidad de estos parámetros en la miocardiopatía hipertrófica en estadios precoces (Sheikh et al. 2015).
- f) sexo femenino: la afectación de la miocardiopatía hipertrófica es predominante en el sexo masculino con una relación aproximada de 3:1 (P. M. Elliott et al. 2014); la presencia una hipertrofia del septum interventricular > 12 mm en el sexo femenino, induce a pensar en la posibilidad de miocardiopatía hipertrófica (Sharma et al. 2002) (Rawlins et al. 2010)
- g) disminución del espesor de pared con el des-entrenamiento: este fenómeno descrito en remeros (Maron et al. 1993) presenta su mayor utilidad en aquellos deportistas que presentan una dilatación del ventrículo izquierdo asociada y que realizan deportes con un alto componente estático y dinámico (Pelliccia et al. 2002). Sin embargo, su uso no está

validado en otros deportes o en individuos con ventrículo izquierdo en diástole menor de 55 mm.

- h) historia familiar de miocardiopatía hipertrófica: debido a que la miocardiopatía hipertrófica está causada por una mutación dominante, el riesgo de que una persona afectada transmita la enfermedad a cada descendiente es de un 50%. Sin embargo, existen casos de miocardiopatía hipertrófica sin antecedente familiar por una penetrancia incompleta o por mutaciones de novó. Esto explica porque los registros de miocardiopatía en un tercio de los casos el antecedente familiar no existe (Maki et al. 1998) (Decker et al. 2009). Por lo tanto, si bien el antecedente familiar es un facilitador del diagnóstico en la zona gris que se obtiene en la historia clínica (Maron et al. 2014), presenta una limitación importante en su sensibilidad.
- i) Consumo de oxígeno < 45 ml/kg/minuto: este concepto relacionado clásicamente con la menor capacidad física que presentan los individuos con miocardiopatía hipertrófica, fue planteado para el diagnóstico diferencial (Sharma et al. 2000). Sin embargo, su uso en poblaciones de jóvenes con sospecha de miocardiopatía está actualmente cuestionado debido a que resulta difícil cuantificar si la diferencia observada en los individuos enfermos que alcanzan menor ejercicio máximo, se debe a una alteración en la función cardíaca, o bien es debida al menor entrenamiento realizado en individuos con diagnóstico previo de miocardiopatía hipertrófica (La Gerche et al. 2013).

ANOMALÍA DEL ORIGEN DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

Si bien se ha descrito una elevada incidencia de las mismas, alrededor del 1% de la población general (Angelini et al. 2002), la mayoría de estas alteraciones son benignas, sin consecuencias hemodinámicas o pronósticas (Hill & Sheppard 2013). Recientemente, se las ha clasificado en base al grado de isquemia que éstas generan (Villa et al. 2016) clasificándolas en las que no la generan, las que lo hacen en forma excepcional y las que lo hacen siempre. Estas últimas que suponen un 20% de las mismas, se consideran "lesiones malignas" y tienen el potencial de complicaciones que amenazan la vida, incluyendo muerte súbita cardíaca (Yamanaka & Hobbs 1990).

El riesgo asociado de isquemia depende por lo general de la ubicación y el curso que adopte la anomalía coronaria, teniendo mayor riesgo las que compromete el origen de la arteria; una arteria coronaria que surge del seno de Valsalva contralateral tiene cinco posibles caminos que puede tomar, estos son: pre-pulmonar, inter-arterial, sub-pulmonar, retro-aórtico o retro-cardiaco (Cheezum et al. 2017). Si bien las anomalías coronarias del origen de la arteria coronaria derecha son los más frecuentes en una relación 3:1 (Poynter et al. 2014), se ha descrito el mayor riesgo de muerte súbita cuando la arteria coronaria izquierda es la afectada (Brothers et al. 2010).

En el registro americano las anomalías coronarias ocupan el segundo lugar como causa de muerte súbita en deportistas (B. J. Maron et al. 2009); sin embargo, en los registros europeos presenta una menor prevalencia (Corrado et al. 2003) (de Noronha et al. 2009) (Finocchiaro et al. 2016), que podría deberse a un sub-registro de las mismas, cuando la autopsia no es realizada por forenses especializados y se buscan específicamente anomalías coronarias (Hill & Sheppard 2013).

VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

Representa la cardiopatía congénita más frecuente del adulto en todos los estudios poblacionales (Tzemos et al. 2008) con una incidencia cercana al 2% de la población (Bonow et al. 2015). La válvula afectada puede presentar una función normal o bien presentar estenosis o insuficiencia asociada, y éstas a su vez en diferentes grados de severidad. La mayor cohorte de seguimiento realizada estableció que los individuos menores de 30 años y con un componente de estenosis o regurgitación leve presentan un pronóstico similar a la población general (Tzemos et al. 2008). En base a esta evidencia científica, las recomendaciones de expertos consideran que las personas con esta cardiopatía pueden hacer deporte si la afección es leve y tienen la raíz de aorta menor a 2 desviaciones del percentil para su edad, sexo y área de superficie corporal (Braverman et al. 2015).

La asociación de muerte súbita y válvula aórtica bicúspide, se encuentra relacionada a la severidad de la disfunción valvular y la asociación con otras malformaciones como la coartación de aorta, la dilatación de la aorta ascendente, o el origen anómalo de las arterias coronarias.

SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

Si bien algunos registros señalan la pre-excitación como causa de muerte súbita en los deportistas (B. J. Maron et al. 2009) (Marijon et al. 2011), el riesgo de muerte súbita es atribuible a una minoría de las personas identificadas con un alto riesgo debido a la posibilidad del desarrollo de taquicardia auriculo-ventricular por reentrada en las vías accesorias con períodos refractarios menores a 250 milisegundos, que pueden llegar a inducir fibrilación ventricular. Las recomendaciones de expertos, sin embargo, teniendo en cuenta los actuales estándares y la seguridad de la ablación por radiofrecuencia, recomiendan su tratamiento cuando el deportista tienen síntomas o si se encuentra asintomático y en el estudio electrofisiológico el periodo refractario es menor a 250 milisegundos.

ENFERMEDAD CORONARIA PRECOZ

Algunos registros mencionan a la enfermedad aterosclerótica prematura, es decir aquella que presentan síntomas antes de los 35 años de edad como causa de muerte súbita (Corrado et al. 2003) (B. J. Maron et al. 2009) (Grani et al. 2016); sin embargo, en todos los registros tiene una incidencia muy variable (Manonelles Marqueta et al. 2007) (Marijon et al. 2011) (Finocchiaro et al. 2016) (de Noronha et al. 2009). Teniendo en cuenta esta variabilidad en la incidencia, es adecuado realizar la pregunta de cómo se llegó al diagnóstico de que la enfermedad coronaria fue la causa de muerte súbita: si éste fue por el hallazgo de trombo intra-coronario, o solo la presencia de una placa de ateroma coronario significativo.

CANALOPATÍAS

SÍNDROME DE BRUGADA

Este síndrome (Brugada & Brugada 1992) se caracteriza por un supra-desnivel del segmento ST en el ECG en las derivaciones V1-V3; esta causado por la mutación genética SCN5A del canal de sodio (Brugada et al. 2013), que presenta una transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta. La prevalencia se ha estimado en uno cada 2000 personas, si bien este síndrome es mucho más prevalente en Asia (Wilde et al. 2002). Se ha descrito que la mayoría de la muerte súbita en los portadores de esta anomalía se produce durante el período de reposo o sueño

(Krittayaphong et al. 2003), si bien algunos autores lo mencionan como una de las enfermedades a prevenir en la muerte súbita asociada al deporte. Sin embargo, un reciente estudio de análisis genético a los familiares en las autopsias en individuos jóvenes que había tenido una muerte súbita con hallazgos no concluyentes refiere que hasta un tercio de los casos puede estar causada por el Síndrome de Brugada (Papadakis et al. 2013).

En base a la evidencia actual, a la relativa facilidad en el diagnóstico con el electrocardiograma de 12 derivaciones y a la posibilidad de extender la prevención a la familia del deportista, el síndrome de Brugada debería ser incluido en las patologías a descartar en un cribado pre-participativo.

SÍNDROME QT

La asociación de las alteraciones del QT no queda bien reflejada en los registros de muerte súbita ya que no se menciona en ninguno de ellos; sin embargo, podría también tratarse por un sub-diagnóstico que en su lugar se agrupe a esta patología como muerte súbita arrítmica tal como lo evidencia un trabajo realizado en autopsias sin hallazgo patológicos. (Papadakis et al. 2013). Sin embargo, algunos grupos sugieren que su detección precoz mediante un ECG realizado en lactantes podría ser una medida costo efectiva (Quaglini et al. 2006).

Actualmente, las recomendaciones de expertos sugieren que solo los deportistas asintomáticos que son portadores genéticos de una mutación relacionada al síndrome de QT largo, pero sin expresión en el electrocardiograma, es decir fenotipo negativo, pueden realizar todo tipo de deporte (Ackerman et al. 2015). Otro reciente trabajo basado en un estudio de un solo centro y con opinión de expertos son menos restrictivos y permiten a los sujetos asintomáticos la práctica deportiva (Johnson & Ackerman 2013).

En relación al síndrome de QT corto descrito en el año 2000 (Gussak et al. 2000), podemos mencionar que en deportistas se considera normal hasta 320 mseg (Drezner et al. 2013) y existen estudios que mejoran la especificidad del cribado pre-participativo, con un ratio de falsos positivos menor al cinco por ciento (Brosnan et al. 2014); una reciente cohorte de seguimiento estimó una incidencia del 0.1% y destaca que ninguno de estos individuos había tenido eventos en el momento del diagnóstico ni el seguimiento de cinco años (Dhuria et al. 2015).

Constituye un síndrome arrítmico hereditario, desencadenado por el estímulo adrenérgico, que se expresa especialmente durante el estrés, emoción o esfuerzo físico; y es cada vez más reconocido como una causa de muerte cardíaca súbita inexplicada en jóvenes. El diagnóstico puede ser difícil, y se realiza ante la sospecha sumado a la evidencia de arritmia ventricular en una prueba de esfuerzo o un Holter de 24 horas en las que el individuo realizó una actividad física (Sarquella-Brugada et al. 2013).

El tipo 1 de esta enfermedad es autosómica dominante, y la mayoría de las mutaciones se encuentran en el receptor cardíaco ryanodina RyR2 (Priori et al. 2002), que es el principal regulador de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico durante fase de meseta del potencial de acción. El tipo 2, es una forma autosómica recesiva poco frecuente causada por mutaciones homocigóticas en el gen CASQ2, que codifica la principal proteína de unión al calcio dentro de la luz del retículo sarcoplásmico, este tipo se asocia con síntomas más graves y el inicio temprano de la enfermedad (Wilde & Bezzina 2005).

En ausencia de tratamiento, la tasa de mortalidad en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es muy elevada. La primera línea de terapia en pacientes con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica son los betabloqueantes, que reducen significativamente el síncope y la muerte súbita, con un estudio que sugiere la adición de bloqueadores de los canales de calcio para mejorar la protección. Los desfibriladores automáticos implantables están indicados en los individuos que tuvieron una muerte cardíaca súbita reanimada o taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica documentada.

Considerando que el primer síntoma puede ser muerte súbita, se recomienda tratar todos los sujetos genéticamente identificados. El deporte competitivo está contraindicado (Heidbüchel et al. 2006), incluidos los pacientes tratados con betabloqueantes (Sarquella-Brugada et al. 2013).

PROLAPSO MITRAL

Con una prevalencia estimada superior al 1% de la población en general, la recomendación de expertos sugieren la vigilancia de los deportistas con esta patología ya que lo consideran una causa de riesgo para desarrollar muerte súbita (Bonow et al. 2015). Recientemente, en los

registros Italiano (Basso et al. 2015) e inglés (Finocchiaro et al. 2016), ha sido publicada una baja incidencia del prolapso valvular mitral como una de las causas de muerte súbita en el deporte. En esta patología muy frecuente, pero afortunadamente con poca incidencia de muerte súbita, resulta importante el seguimiento y el grado de regurgitación valvular o el aumento del tamaño ventricular izquierdo (Nishimura et al. 1985).

MIOCARDITIS

Esta patología aparece sistemáticamente en todos los registros con una incidencia variable (Maron, Udelson, et al. 2015), y que en algunos estudios alcanza el 20% (Eckart et al. 2004). Resulta interesante destacar que presenta 3 fases que a menudo están superpuestas (Maron, Udelson, et al. 2015): a) fase aguda, generalmente causada por una infección viral los días previos y que es predisponente de arritmias; b) la respuesta inmune del huésped y la inflamación que se puede poner de manifiesto con la caracterización tisular por resonancia magnética (Friedrich 2008); c) y el periodo de formación de fibrosis, que actualmente se postula como uno de los promotores de arritmia ventricular (Zorzi et al. 2016).

Podemos resumir que durante la etapa aguda es importante el cese de la práctica deportiva al menos por un periodo de 3 meses en el caso que no existan complicaciones (Maron, Udelson, et al. 2015) y en el caso que se sospeche un afección crónica es de importancia la búsqueda de arritmia ventricular mediante el Holter 24 horas (Zorzi et al. 2016).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

En los deportistas el diagnóstico en general se realiza por un diámetro ventricular izquierdo mayor de 70 mm en hombres y 66 mm en mujeres (Pelliccia et al. 1999). En tres registros de muerte súbita en el deporte se la menciona como una causa (B. J. Maron et al. 2009) (Marijon et al. 2011) (Finocchiaro et al. 2016), y si bien no presenta una gran incidencia, actualmente es otra de las patologías a ser identificadas por en el cribado pre-deportivo.

PATOLOGÍA AORTICA

El síndrome de Marfan es el de mayor prevalencia dentro de este grupo y la misma está estimada en uno cada 5000 casos, Presenta una base genética asociada a mutaciones en el gen FBN1 (Loeys et al. 2010). Las recomendaciones sugieren la búsqueda intensiva de los signos de esta enfermedad mediante el examen físico (Maron et al. 2014) así como la práctica de deportes de bajo componente estático y dinámico o directamente el cese de la actividad deportiva cuando está asociada a dilatación de la raíz aortica mayor a 2 percentiles de la media establecida para la edad y el área de superficie corporal de deportista estudiado (Braverman et al. 2015).

Las demás arteriopatías, como el síndrome de Loeys-Dietz o el aneurisma familiar de la aorta torácica basan su recomendación al igual que Marfan en los dos desvíos estándar del percentil de la medida aortica. La ruptura o disección aortica es una causa en todos los registros con una incidencia baja, pero que si tenemos en cuenta la baja prevalencia reportada de esta enfermedad, podríamos concluir que su diagnóstico se hace de especial importancia en los deportistas por un posible efecto favorecedor del deporte a la dilatación aortica en los individuos con susceptibilidad y es sugerido un control anual en los afectados (Braverman et al. 2015).

DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Esta enfermedad ha generado la prematura atención de los médicos italianos por la alta incidencia en la región del Veneto (Basso et al. 2007), y el establecimiento del cribado pre-participativo por ley desde 1982 (Corrado et al. 2006). Presenta una diferente incidencia en el análisis de los registros de muerte súbita en el deporte realizados en cada uno de los países europeos y en el americano, pero es mencionada en todos. La disociación entre su relativamente baja prevalencia estimada en 1 cada 2000 a 5000 personas (Corrado & Thiene 2006) y la constante mención en todos los registros, permiten estimar el riesgo asociado al ejercicio intenso en esta patología, y de allí que la recomendación de expertos sugiera no permitir los deportes competitivos en estos pacientes (Maron, Udelson, et al. 2015).

Esta enfermedad afecta con una relación aproximada de 3: 1 más frecuentemente a los hombres que las mujeres. Es generalmente heredada como un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresión variable, y la historia de algún familiar afectado se ha

demostrado en más de un 50% de los casos. Fenotípicamente se expresa por un reemplazo de los miocitos por tejido fibroadiposo que se puede valorar mediante la caracterización tisular con resonancia magnética.

El electrocardiograma se encuentra alterado en la repolarización ventricular en las derivaciones precordiales derechas, expresando ondas T negativas en V1 V2 V3 y menos frecuentemente una onda epsilon (Zaidi, Ghani, Sheikh, et al. 2013).

El diagnóstico se realiza con 2 criterios mayores o 1 mayor + 2 menores o por 4 menores, teniendo en cuenta 6 puntos de análisis: a) tamaño y función del ventrículo derecho, b) biopsia endomiocárdica, c) anomalías en la repolarización: i.e. ondas T negativas, d) anomalías en la conducción: i.e. onda epsilon, potenciales tardíos SAECG, e) arritmia ventricular en el Holter 24 horas, f) historia familiar (Marcus et al. 2010). Los valores hallados en deportistas de resistencia de raza blanca y negra presentan una superposición con el criterio en relación al tamaño y función del ventrículo derecho de la Task Force (Zaidi, Ghani, Sharma, et al. 2013); sin embargo, si este criterio de dilatación ventricular se asociaba a la presencia de ondas T negativas el número de estos posibles falsos positivos se reducía a menos de tres por ciento en ambas razas.

SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA ARRÍTMICA

Las causas que pueden ocasionar la muerte súbita por arritmia, se han colocado bajo una misma denominación en los registros de muerte súbita en el deporte (Marijon et al. 2011) (Finocchiaro et al. 2016), y podrían corresponder al sub-diagnóstico de miocardiopatías con poca expresión como para ser detectada en la autopsia pero con una base genética (Papadakis et al. 2013) (Campuzano et al. 2017). No se conoce la incidencia real de esta entidad y algunos estudios podrían presentar un sesgo debido a que la cohorte estudiada es de un centro de referencia nacional en miocardiopatías (Finocchiaro et al. 2016), o bien un sub-diagnóstico por formas precoces de miocardiopatía con electrocardiograma normal, como se ha descrito en la miocardiopatía hipertrófica (Rowin et al. 2012) y en la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (Dalal et al. 2005) (Steriotis et al. 2009).

El agregado del análisis genético, en la autopsia y a los familiares de primer grado posiblemente sea la clave para el diagnóstico etiológico de este conjunto de enfermedades tal como lo

demuestra un reciente registro que posibilitó el diagnóstico de un tercio de los casos de síndrome de muerte súbita arrítmica en población menor de 35 años (Bagnall et al. 2016).

1.1.5 PREVALENCIA E INCIDENCIA

Existen enfermedades con una elevada prevalencia; i.e.: válvula aorta bicúspide, síndrome de Wolf Parkinson White, prolapso valvular mitral; que aparecen en forma esporádica mencionadas en algunos de los registros de muerte súbita, pero que su asociación directa es cuestionable debido a la falta de proporción entre la prevalencia y la incidencia.

La simulación teórica de la figura 1 muestra un análisis de una cohorte de 100.000 deportistas; donde se puede valorar que la prevalencia de las enfermedades no presenta una relación lineal con la etiología de la muerte súbita en este grupo poblacional. Es importante destacar que las tres patologías que producen el mayor número de muertes súbitas en deportistas son la miocardiopatía hipertrófica, las anomalías coronarias y las de causa arrítmica.

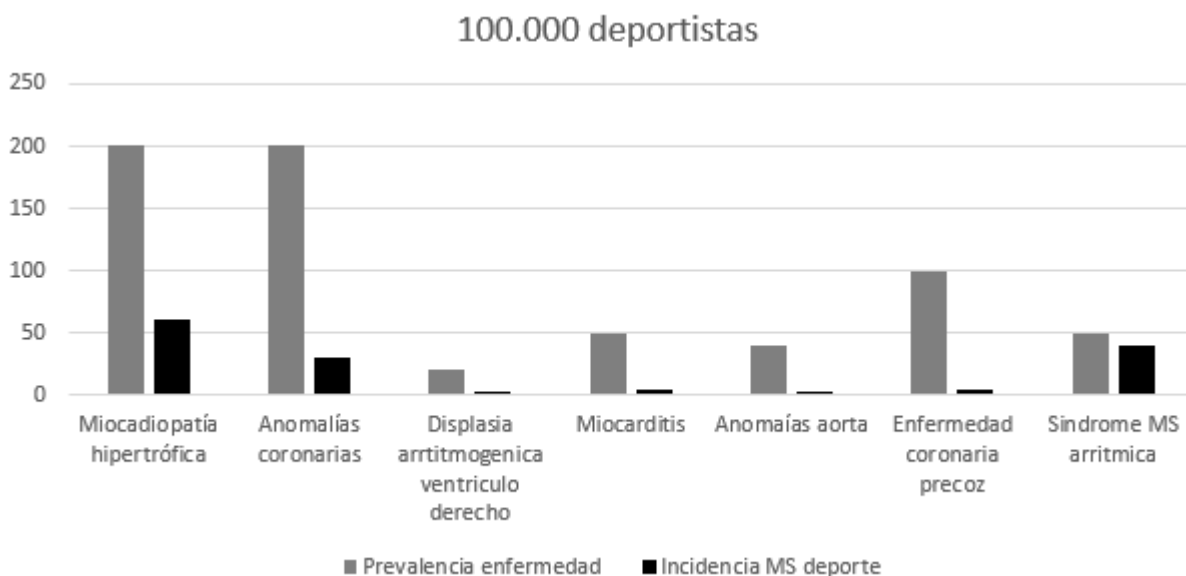


Figura 1. Diferencias entre prevalencia de las enfermedades y la incidencia de causas muerte súbita (MS) en deportistas.

La diferente incidencia reportada de la muerte súbita en el deporte es debida a un importante sesgo de selección de los diferentes registros de muerte súbita en el deporte en los países donde

fue estudiada, como ejemplo de esto podemos citar, que debido a la elevada prevalencia que existe de la displasia arritmogénica de ventrículo derecho en la región italiana del Véneto (Corrado et al. 2003), representó la segunda causa de muerte súbita; pero esta especial característica puede haber sobrestimado la incidencia de muerte súbita en el deporte en una región cuya población total es inferior los 5 millones de personas.

Otra de las diferencias son los sesgos de información con relación a la búsqueda, ya que se utilizaron diferentes herramientas para la búsqueda de casos de muerte súbita, como los diarios, televisión, internet, archivos públicos. Como ejemplo de la magnitud de este importante sesgo, podemos citar el estudio realizado en Israel, que al tener solamente datos de los periódicos, se observa un pico de incidencia no explicado en la discusión, y que posiblemente fue causado por un sesgo de selección en la información (Steinvil et al. 2011).

La incidencia real de muerte súbita en el deporte, en base a la evidencia actual continúa siendo una incógnita, y más aun sabiendo que las poblaciones no son similares, posiblemente tal como lo sugiere el consenso de expertos sea cercana a 2 cada 100.000 deportistas año (Solberg et al. 2016).

1.1.6 REGISTROS DE MUERTE SÚBITA

La incidencia de la muerte súbita en el deporte es un punto de análisis muy importante, ya que establece el denominador en el análisis de la utilidad de los programas de cribado pre-participativo (Harmon, Asif, et al. 2015), y en base a su estimación en cada población permite establecer el costo-eficacia; sin embargo, la incidencia varía mucho según la población analizada (Toresdahl et al. 2014).

Todos los registros analizados en este apartado, han sido seleccionados debido a que incluyeron individuos menores de 35 años con muerte súbita en el deporte; los mismos se han desarrollado desde hace 30 años en 6 países: Italia (Corrado et al. 2003), España (Manonelles Marqueta et al. 2007), Estados Unidos (B. J. Maron et al. 2009), Francia (Marijon et al. 2011), Suiza (Grani et al. 2016). Sólo dos estudios sobre muerte súbita recuperada han incluido a esta población de deportistas: el realizado en Estados Unidos (B. J. Maron et al. 2009) y el realizado en Francia (Marijon et al. 2011).

En la tabla 2 se pueden valorar las diferencias más importantes con los registros internacionales publicados hasta el momento con las características mencionadas.

Tabla 2. Características de los 6 registros de muerte súbita en deporte más importantes publicados.

	Italia ¹	España ²	Estados Unidos ³	Francia ⁴	Suiza ⁵	Reino Unido ⁶
Período	1979-1999	1995-2007	1980-2006	2005-2010	1999-2010	2004-2014
Casos N° total	300	115	1866	805	69	357
Edad	12--35	<30	12-39	12-35	10-39	7-67
Casos < 35 años	300	51	1866	165	69	258
Deportistas	55	51	690	50	69	258
Reanimación cardio-pulmonar	No	No	Si, N= 88	Si, N= 253	No	No
Institución	University of Padua	Instituto Toxicología Madrid.	Minneapolis Heart Institute	INSERM - SAMU	Swiss Registry of Athletic Related	Cardiac Risk in the Young
Tipo de búsqueda	Registro (100%)	Registro (100%)	1) LexisNexis (24%); 2) Noticias & TV (45%); 3) Google (11%); 4) Otros (20%)	1) SAMU (51%); 2) Google (49%)	Registro (100%)	Registro (100%)

Referencias tabla: 1. (Corrado et al. 2003), 2. (Manonelles Marqueta et al. 2007), 3. (B. J. Maron et al. 2009), 4. (Marijon et al. 2011), 5. (Grani et al. 2016), 6. (Finocchiaro et al. 2016).

Recientemente, ha sido publicado un documento de consenso que promueve en todos los países de un registro unificado de muerte súbita en el deporte (Solberg et al. 2016) donde sugiere que un

grupo de patólogos especializados revisen estos casos con la ayuda de estudios de imagen, toxicológicos y genéticos.

1.1.7 METAANÁLISIS DE LAS CAUSAS

En la tabla 3 se puede valorar un metaanálisis de los 6 estudios citados anteriormente, y la diferente incidencia de cada una de las causas de muerte súbita anteriormente citadas.

Tabla 3. Metaanálisis de casos de muerte súbita en deporte y su causa en distintos países. VI: ventrículo izquierdo. VD ventrículo derecho.

Causas de MS en deporte	Italia ¹	España ²	Estados Unidos ³	Francia ⁴	Suiza ⁵	Reino Unido ⁶	Total	%
Miocardiopatía hipertrófica	1	5	251	10	10	19	296	25
Anomalías coronarias	6	3	119		4	16	148	13
Hipertrofia VI		4	57	4	4	33	102	9
Displasia arritmogénica VD	12		30	2	4	30	78	7
Miocarditis	5	3	41	2	3	6	60	5
Anomalías aorta		5	42	1	4		52	4
Enfermedad coronaria	10	1	23	3	20	4	61	5
SADS		18			8	123	149	13
Otras causas	21	6	127	28	12	25	219	19
Total	55	45	690	50	69	258	1167	100

Referencias tabla: 1. (Corrado et al. 2003), 2. (Manonelles Marqueta et al. 2007), 3. (B. J. Maron et al. 2009), 4. (Marijon et al. 2011), 5. (Grani et al. 2016), 6. (Finocchiaro et al. 2016).

1.2 PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN EL DEPORTE MEDIANTE EL CRIBADO PRE-PARTICIPATIVO EN MENORES DE 35 AÑOS

1.2.1 ESTRATEGIAS DE CRIBADO EN LOS DIFERENTES PAÍSES

Al igual que en los registros de muerte súbita en el deporte, la estrategia de prevención de muerte súbita es diferente dependiendo del lugar geográfico donde se realiza y sus políticas. En una simple aproximación podríamos dividirla en dos tipos: 1) el modelo americano el cual incluye la historia familiar/personal y el examen físico (Maron, Levine, et al. 2015); y 2) el modelo europeo que a los puntos anteriores agrega el electrocardiograma de 12 derivaciones (Corrado et al. 2005). Estas dos estrategias se oponen debido a principalmente al análisis de costo beneficio (Sharma et al. 2017). Para poder comprender mejor este complejo problema de la salud pública de muchos países describiremos desde una perspectiva histórica y de evidencia disponible ambas estrategias.

MODELO AMERICANO

A pesar que la 36ª Conferencia de Bethesda sugiere el uso del electrocardiograma en el cribado pre-participativo de deportistas competitivos, no lo incluye en forma sistemática; en cambio, incluye la historia familiar/personal y el examen físico (Maron & Zipes 2005). Aunque menciona la utilidad del electrocardiograma y del ecocardiograma mejorando la sensibilidad en la detección de patologías que pueden ser causantes de muerte súbita, en el apartado de recomendación no indica el uso de estos dos estudios diagnósticos no invasivos.

La actualización de la conferencia de Bethesda realizada en el año 2015, se mantiene en la misma línea manteniendo la controversia y desestima el uso rutinario del ECG en el cribado pre-participativo (Maron, Levine, et al. 2015). Esta negativa a realizar el electrocardiograma está fundamentada en el excesivo porcentaje de falsos positivos (Brosnan et al. 2014) (Chandra et al. 2014) (Dhuria et al. 2016) en la interpretación del electrocardiograma en deportistas según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (Corrado et al. 2010). La decisión final de no incluir el electrocardiograma en la primera línea del cribado parecería estar motivada por el análisis de costo-eficacia en Estados Unidos, donde se calcula que hay 60 millones de deportistas, y el gasto en salud que generaría el cribado no estaría justificado si se compara la baja incidencia de muerte súbita en el deporte versus la elevada incidencia de otras causas de muertes en jóvenes; i.e.

accidentes, homicidios y suicidios (Maron et al. 2014). Sin embargo, en el análisis de costo-eficacia no se menciona que estas tres últimas causas de muerte no son evitables por ningún programa de cribado, por lo tanto, no son estrategias comparables.

MODELO EUROPEO

En el año 2005, la Sociedad Europea de Cardiología publicó un consenso realizado por expertos, en gran parte basado en la experiencia del cribado pre-participativo a lo largo de 25 años en Italia (Corrado et al. 2006). Este consenso de expertos (i.e. nivel de evidencia C), aporta un claro enfoque de cómo realizar el cribado pre-participativo en deportistas jóvenes (Corrado et al. 2005). En un primer nivel de cribado pre-participativo se incluye la historia familiar y personal, el examen físico y el electrocardiograma (figura 2). En los casos que se encuentre alguna alteración, se decide pedir otros estudios complementarios que constituyen una segunda línea; estos son estudios de imagen como el ecocardiograma Doppler, la resonancia magnética cardiaca o la tomografía computarizada de arterias coronarias; o estudios de la conducción eléctrica miocárdica, como son la prueba de esfuerzo, el Holter-ECG 24 horas o el estudio electrofisiológico.

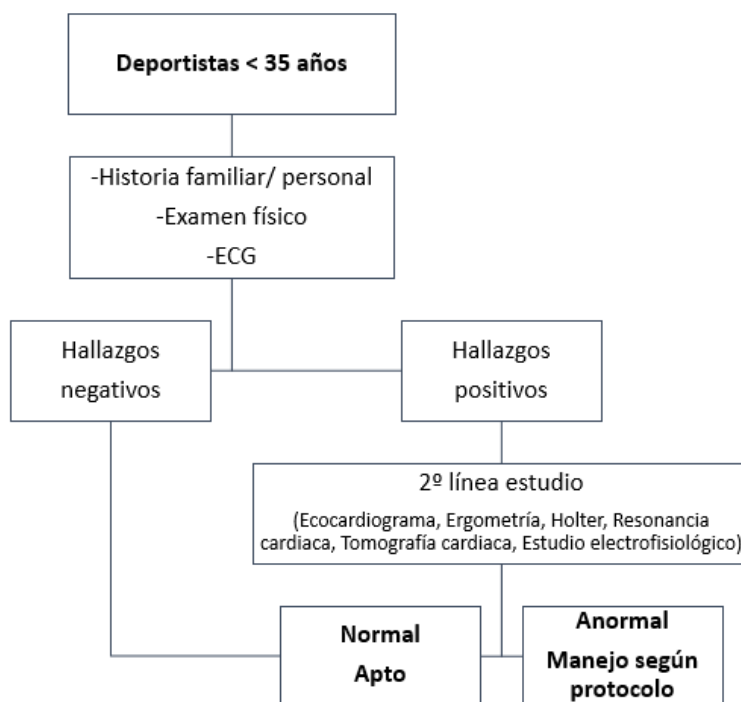


Figura 2. Modelo de cribado pre-participativo recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología (Corrado et al. 2005).

En todos los países de la Unión Europea se adopta la recomendación de incluir el ECG en el cribado pre-participativo (Corrado et al. 2011), aunque existen diferencias en las asociaciones responsables de cada país en la limitación del cribado solamente a los deportistas competitivos o también a los que practican el deporte en forma recreativa. En nuestro medio, se ha publicado el consenso catalán para la prevención de muerte súbita en el deporte (Sitges et al. 2013), el cual tomando como base del modelo europeo sugiere la realización a todos los deportistas de los tres anillos superiores (figura 3), es decir: a) la historia familiar/personal, b) examen físico dirigido, ambos puntos (a y b) resumidos en el modelo de 12 puntos propuesto por la American Heart Association (Maron et al. 2005), c) electrocardiograma. Reservando la realización de pruebas adicionales, es decir, d) ecocardiograma Doppler, y e) prueba de esfuerzo a sujetos con anomalías en las primeras pruebas básicas o de forma rutinaria a los siguientes tipos de deportistas: competitivos, o alta exigencia física (Mitchell III-C), o mayores de 35 años.



Figura 3. Representación esquemática del cribado pre-participativo sugerido en Catalunya.

1.2.2 CRIBADO SEGÚN LOS GRUPOS ETARIOS

Existen diferentes estudios de investigación que han incluido individuos de diferentes edades dentro de los menores de 35 años; estos son:

- a) Niños: habitualmente se considera desde el primer año de vida hasta los 12 años. Existe escasa evidencia en cribado en este grupo etario
- b) Adolescentes: individuos entre 12 y 18 de edad. En este rango etario se agrupan a los estudiantes de escuela secundaria y existe más evidencia científica (Mayer et al. 2012)

(Anderson et al. 2014) aunque generalmente los estudios engloban a los adolescentes de escuelas secundaria con los adultos jóvenes de las Universidades (Fudge et al. 2014) (Baggish et al. 2010).

- c) Adultos jóvenes: es decir el rango etario entre 19 y 35 años de edad (Carro Hevia et al. 2011) (Magalski et al. 2011).

El objetivo de los programas de cribado pre-participativo es identificar en forma efectiva y eficiente a los individuos en riesgo de padecer una muerte súbita en el deporte. Decimos en forma “efectiva” para referir que el éxito de un programa de cribado es cuando su sensibilidad es cercana al 100%, y “eficiente” para vincular esa sensibilidad a la menor utilización de recursos que sea posible, y de esta forma introducir el concepto de costo-eficacia.

1.3 ESTUDIOS UTILIZADOS EN EL CRIBADO PRE-PARTICIPATIVO

1.3.1 HISTORIA FAMILIAR Y PERSONAL

Con el objetivo de valorar la historia familiar y personal de cada individuo se han planteado varios cuestionarios a nivel internacional. El Comité Olímpico Internacional en diciembre del 2004 sugirió la realización del cuestionario de Lausanne (Bille et al. 2006) el cual presenta como limitación la elevada cantidad de 32 preguntas, y que es de difícil realización por parte de los deportistas jóvenes, debido a que frecuentemente no entienden o no saben las preguntas, por lo que su uso en la actualidad se ha limitado.

A nivel internacional presenta una mayor aceptación la valoración mediante preguntas dirigidas que corresponden a los primeros 8 puntos del cuestionario de 12 puntos adoptado por la American Heart Association (AHA) publicado en el año 2005 en la 36ª Conferencia de Bethesda (Maron et al. 2005). En el año 2014, con el objetivo de aumentar la sensibilidad del cuestionario, a estos 12 puntos se han agregado otros 2 referentes a la historia del deportista, en relación a la descalificación previa del deportista en un cribado pre-participativo y la existencia en la historia familiar de enfermedades cardíacas familiares de base genética (Maron et al. 2014).

Otros estudios han valorado el cuestionario de evaluación física pre-participativa (PPE-4) elaborado por la Academia Americana de Pediatría (Fudge et al. 2014) encontrando una alta cantidad de falsos positivos en la respuesta, por lo que concluyen que sin el agregado del electrocardiograma que aporta mayor especificidad, no presenta una gran utilidad.

Un reciente meta-análisis en este tema cuestiona la sensibilidad para detectar deportistas que necesitaran un tratamiento específico o el cese de la práctica (Harmon, Zigman, et al. 2015), otorgándole una mínima mejora de su capacidad diagnóstica y limitando su uso como método aislado.

En cuanto a las limitaciones, aparte de la baja sensibilidad ya comentada, podemos mencionar la baja especificidad que ha mostrado en algunos estudios que reportan un muy bajo valor predictivo positivo (Wilson et al. 2008). Otra limitante, es la falta de rigurosidad con la que estos cuestionarios puede ser completados por los deportistas por omisión o desconocimiento de datos.

Si cambiamos el tipo de análisis y en lugar de hacerlo desde la visión de la prevención, lo hacemos desde los registros de muerte súbita, vemos que la historia personal/familiar tiene una especial importancia, ya que en un estudio realizado a las familias de los individuos que habían sufrido una paro cardíaco en forma súbita, mostró que hasta dos tercios de ellos habían tenido algún síntoma (Drezner et al. 2012), y en más de la mitad de estos casos el síntoma había llamado la atención del médico de cabecera que no consideró necesario continuar el estudio de la sintomatología. Los autores también remarcan que 3 preguntas de su historia familiar o personal, son importantes para mejorar la especificidad del cuestionario estas son: a) síncope, b) convulsiones sin diagnóstico etiológico, y c) historia familiar de muerte súbita causada por cardiopatías en menores de 50 años, y que con estas tres simples y objetivas preguntas son detectables hasta un tercio de las causas potenciales de muerte súbita en relación con el deporte. De hecho, en este estudio de muerte súbita en deporte, se observó que hay un tercio de individuos con muerte súbita que nunca tuvo síntomas, otro tercio con síntomas inespecíficos como disnea o dolor torácico y palpitaciones, y un tercio con signos claros de síncope, convulsiones sin causa o muerte súbita en familiares menores de 50 años.

En resumen, debido a la facilidad de la realización, el bajo costo y que constituye la puerta de entrada al cribado pre-participativo, la utilización cuestionario AHA de 14 puntos es indispensable

en el programa de cribado. Sin embargo, su utilización en forma aislada no parece ser útil ya que no existe evidencia científica que así lo demuestre.

1.3.2 EXAMEN FÍSICO

El examen físico en el contexto del cribado pre-participativo está orientado a buscar signos de enfermedades concretas. Generalmente se toma como base a las recomendaciones de la American Heart Association incluyendo los cuatro últimos puntos de sus recomendaciones que están vinculados a la exploración física (Maron et al. 2014): a) presencia de soplo, b) pulso femoral para excluir coartación aórtica, c) estigmas de síndrome de Marfan, d) presión arterial elevada. Pocos estudios son los que han analizado el valor diagnóstico del examen físico en forma aislada para detectar enfermedades potencialmente ligadas al riesgo de muerte súbita en el deporte (Fuller et al. 1997) (Baggish et al. 2010) (Magalski et al. 2011); en general, se observa una incidencia cercana al 5% de hallazgos anormales en la exploración física, pero con una especificidad limitada.

Por lo tanto, podríamos resumir, al igual que con la historia clínica, que por su sencillez y bajo costo, el examen físico orientado es una herramienta de utilidad para el cribado pre-participativo.

1.3.3 ELECTROCARDIOGRAMA

Hace más de 40 años se ha propuesto al electrocardiograma como estudio diagnóstico de utilidad en el cribado pre-participativo (Corrado et al. 2006), y desde el año 2005 existe un consenso europeo en recomendar su utilización; sin embargo, aún existe la controversia acerca de la utilidad del electrocardiograma en Estados Unidos (Maron, Levine, et al. 2015). El motivo de controversia para no implementar el ECG en el cribado pre-participativo es el porcentaje de falsos positivos utilizando los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (Corrado et al. 2010), que supera el diez por ciento (Brosnan et al. 2014). En el año 2013 se publicaron los criterios de Seattle (Drezner et al. 2013) que al no tener en cuenta la onda T invertida en V1 y el aumento del rango

del intervalo QT corregido normal que lo considera entre 320-470/480 ms; disminuyó el porcentaje de falsos positivos a menos del cinco por ciento (Brosnan et al. 2014) (Dhuria et al. 2016) (Drezner et al. 2016). Posteriormente, en el año 2014 fueron publicados los criterios refinados (Sheikh et al. 2014) para el análisis del electrocardiograma en deportistas, creando un grupo intermedio para cuatro alteraciones: a) dilatación auricular (> 40 ms o > 2.5 mV en II-III-avF, b) desviación del eje del QRS ($> -30^\circ$ o $> +115^\circ$), c) hipertrofia ventricular derecha (SV1 + RV6 > 10.5 mV), y d) onda T negativas en raza negra hasta V4; y si alguno de estos están en forma aislada no se interpreta como patológico. Los criterios redefinidos mejoran la especificidad en raza negra si se los compara con los criterios de Seattle; sin embargo, en raza blanca no aportan una diferencia significativa (Sheikh et al. 2014). Recientemente, fueron publicados los criterios internacionales de interpretación del ECG en el deportista (Sharma et al. 2017), los cuales adoptan el formato de los criterios refinados con 3 columnas, es decir; verde o hallazgos normales; amarilla o alteraciones aisladas sin significado, pero si se suman al menos dos pasan a la columna patológica; y roja o alteraciones que sugieren patología y son individuos en los que se debe realizar una segunda línea de examen. Las mayores diferencias de esta actualización respecto a los criterios redefinidos son que considera normal: a) patrón juvenil de onda T invertida V1-V2-V3 en menos de 16 años, b) bloqueo AV hasta 400 mseg c) bradicardia > 30 lpm, d) ritmo auricular bajo o el ritmo de la unión; y como anormal el bloqueo AV tipo Mobitz II.

En relación con las diferentes alteraciones del electrocardiograma y la capacidad diagnóstica de cada una de ellas, existen tres que serían las de mayor utilidad para la toma de decisiones en deportistas:

- a) ondas T negativas: por la utilidad que presenta su hallazgo en la miocardiopatía hipertrófica y en la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (Calore et al. 2015). Si bien presenta una sensibilidad limitada a cerca del 60% en jóvenes con miocardiopatía hipertrófica (Rowin et al. 2012) (Thompson et al. 2016), parecería aumentar al 90% en la tercera década de vida (Sheikh et al. 2015). En el caso de la displasia arritmogénica de ventrículo derecho la sensibilidad del ECG es debida a la inversión de la onda T en V1-V3 en un 70% de los individuos (Ruwald et al. 2015). Un reciente estudio demuestra mediante el análisis de casi 15.000 ECG, que las T negativas en cara anterior que requieren estudios complementarios deben ser la que están a partir de V2 (Malhotra et al. 2017). En relación

- a las T negativas en cara inferior también parecen presentar la misma importancia que en el territorio antero-lateral y está indicado el estudio de 2º línea si están presentes en al menos 2 derivaciones (Waight et al. 2016).
- b) extrasístoles ventriculares: el consenso europeo de ECG en el deportista refiere que la aparición de extrasístoles ventriculares en una tira de ECG basal de 10 segundos debe ser motivo de mejor estudio con una 2º línea de cribado (Corrado et al. 2010). Sin embargo, no hace mención al número de extrasístoles que se deben detectar, y si solo una extrasístole ventricular en diez segundos es considerada como un hallazgo positivo. En los criterios de Seattle, publicados en el año 2013, se hace mención a que deben existir dos extrasístoles ventriculares para que un electrocardiograma sea considerado como anormal (Drezner et al. 2013). Este hallazgo guarda una correlación a que en un Holter ECG-24 horas se diagnostique un porcentaje superior al 20% de extrasístoles ventriculares. Una incidencia arrítmica mayor a 10% ha demostrado una marcada relación con la existencia de cardiopatía subyacente (Pedersen et al. 2014) o bien con la posibilidad de generarla (Grazioli et al. 2015). En resumen, el hallazgo de extrasístoles ventriculares en un electrocardiograma, se podría decir que es sinónimo de indicar realizar un Holter para valorar la incidencia arrítmica en 24 horas, y teniendo en cuenta el límite de 2000 en 24 horas, que en forma práctica es el 2% del total diario, se puede establecer una asociación a una cardiopatía o no (Biffi et al. 2002). Otro de los parámetros a tener en cuenta es la morfología de la extrasístole y por lo tanto su origen, debido que las morfologías de bloqueo de rama izquierda con eje inferior y bloqueo de rama derecha relativamente angostas (i.e. < 140 ms) son más comunes, en general decrecen con el ejercicio y tienen un mejor pronóstico; sin embargo, las extrasístoles con morfologías de bloqueo de rama izquierda con eje intermedio/superior y bloqueo de rama derecha ancho (i.e. > 140 ms) presentan menor incidencia pero, se asocian a cardiopatía (D'Ascenzi et al. 2016).
- c) síndrome de pre-excitación: es controvertida su asociación con la muerte súbita en deportistas, así como la necesidad de la realización de un estudio electrofisiológico y la indicación de ablación por radiofrecuencia (Cohen et al. 2012). Sin embargo, debido al avance que ha logrado el procedimiento en términos de eficacia y seguridad, y a falta de evidencia científica en la seguridad de la estratificación del riesgo, es posible que en los

próximos años la ablación sea un procedimiento de indicación rutinaria, por lo que el hallazgo de esta patología en un programa de cribado presenta una gran relevancia.

A modo de resumen, se puede decir que por cada seis ECG anormales utilizando los criterios de Seattle, uno de estos ECG presentará una alteración que será diagnóstica de una enfermedad que motive un tratamiento específico (i.e. pre-excitación ventricular) o la descalificación del deporte (i.e. miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, síndrome QT prolongado) (Drezner et al. 2016).

En relación a la controversia de uso en la primera línea del cribado pre-participativo, un reciente meta-análisis concluye que el electrocardiograma tiene una sensibilidad 5 veces mayor que la historia y 10 veces mayor que el examen físico, por lo que sugiere la adición del electrocardiograma en forma definitiva (Harmon, Zigman, et al. 2015).

1.3.4 ECOCARDIOGRAMA DOPPLER

Se ha planteado la incorporación del ecocardiograma en el cribado pre-participativo (Weidenbener et al. 1995), debido a que en ocasiones aporta el diagnóstico de certeza ante una sospecha generada en el cuestionario, examen físico o el electrocardiograma, y además aporta un valor diagnóstico agregado en fundamentalmente tres patologías (Grazioli et al. 2014):

- a) miocardiopatía hipertrófica con ECG normal: entre un 6% en adultos (McLeod et al. 2009) y hasta el 27% en adolescentes asintomáticos (Savage et al. 1978), la miocardiopatía hipertrófica cursa con electrocardiograma normal, y por lo tanto en este grupo el ecocardiograma es donde toma un rol principal en el cribado de deportistas.
- b) anomalías del origen de las arterias coronarias: el diagnóstico del origen anómalo se puede realizar mediante el ecocardiograma, y con el actual avance de la imagen en ecocardiografía se han descrito mejores datos de sensibilidad diagnóstica siendo cercana al 99% en adolescentes (Labombarda et al. 2014).

- c) enfermedades de la aorta: la dilatación de la raíz aortica puede ser sospechada por el examen físico por lo signos asociados al síndrome de Marfan, pero también puede presentar menor expresión semiológica en jóvenes, o bien no estar asociada al síndrome de Marfan; por lo que puede pasar desapercibida en el examen. En una gran cohorte realizada en deportistas olímpicos se establecieron los límites que correspondían al percentil 99 de la población: estos son 40 mm para los hombres y 34 mm para las mujeres (Pelliccia et al. 2010), si bien las recomendaciones americanas actuales proponen el uso del Z-score y los 2 desvíos estándar (Braverman et al. 2015) con percentiles de otro estudio realizado en población no deportista realizado en base a la edad y al área de superficie corporal (Devereux et al. 2012). Un reciente trabajo con la mayor cohorte da valores de referencia por sexo y por los diferentes componentes estático y dinámico del deporte practicado (Boraita et al. 2016). Otra de las patologías a descartar es la coartación aortica, que en principio se sospecha por lo pulsos femorales (Bonow et al. 2005). Finalmente, la válvula aórtica bicúspide puede ser detectada por un soplo en el examen físico y es una de las alteraciones más frecuentes que podemos encontrar en un cribado pre-participativo

Con el objetivo de mejorar la relación costo-eficacia, otro grupo de trabajo ha planteado la realización de un ecocardiograma dirigido de cinco minutos poniendo el foco en 4 puntos: a) el ventrículo izquierdo, b) arterias coronarias, c) raíz aortica, d) valvulopatías mitral y aortica (Wyman et al. 2008). Este protocolo corto incluye tres vistas de ejes para-esternal corto, para-esternal largo y 4 cámaras más aorta y busca las cardiopatías morfológicas que más frecuentemente causan la muerte súbita. Posteriormente, se ha publicado un protocolo de cribado para deportistas ampliado con 17 puntos (Weiner et al. 2012) que es similar al estándar recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología (Lang et al. 2015).

Existe evidencia científica que sugiere que en base a la detección de patologías detectables mediante el ecocardiograma, esta técnica sería de utilidad para el cribado pre-participativo cuando se aplica al menos una vez en la vida del deportista (Stefani et al. 2008) (Rizzo et al. 2012). Sin embargo, son necesarios más datos acerca del costo-eficacia (Wheeler et al. 2010) (Leslie et al. 2012) (Menafoglio et al. 2014). Una reciente publicación de 2 grupos de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (Mont et al. 2017) sugiere que existen tres limitaciones de la adición del ecocardiograma Doppler dentro de la primera línea de estudio son: a) el costo adicional del

estudio, b) la poca experiencia en el uso en los programas de cribado, y c) la falta de evidencia en el valor añadido del ecocardiograma al ECG en la detección de patologías.

1.3.5 PRUEBA DE ESFUERZO

La evidencia científica acerca de la utilidad de la prueba esfuerzo en el cribado pre-participativo es actualmente escasa; sin embargo, el mayor beneficio se centra en la detección de cuatro alteraciones:

- a) arritmia ventricular durante el esfuerzo que se mantiene en el máximo esfuerzo: este hallazgo parecería tener la mayor utilidad en los deportistas menores de 35 años. El mayor estudio de cohorte de pruebas de esfuerzo muestra una clara relación entre la detección de arritmia ventricular y la presencia de cardiopatía que motiven una toma de conducta en deportistas. Sin embargo, este beneficio estaría relacionado a las personas mayores de 30 años y no mostro beneficio en jóvenes (Sofi et al. 2008). Otro estudio realizado en deportistas de elite, muestra que la presencia de más de 10 extrasístoles ventriculares durante la prueba de esfuerzo estaría relacionada en forma significativa a la presencia de cardiopatía (Verdile et al. 2015). También esta prueba tiene un importante papel en el diagnóstico de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, por la aparición o el aumento de arritmia ventricular, en ocasiones compleja, a medida que se incrementa el esfuerzo físico (Sarquella-Brugada et al. 2013).
- b) arritmia supra-ventricular en el esfuerzo: si bien no existe evidencia científica en este tema, la aparición de arritmia supra-ventricular durante la prueba de esfuerzo es un hallazgo relativamente frecuente en el esfuerzo o en la recuperación, y constituye uno de los ítems de mayor utilidad para indicar una segunda línea de estudio para el diagnóstico de arritmia durante la sesión de ejercicio mediante un Holter.
- c) Infra-desnivel del segmento ST: en deportistas con anomalía en el origen de las arterias coronarias este podría ser uno de los marcadores en hasta un tercio de los pacientes que pueden presentar isquemia durante el ejercicio (Frommelt et al. 2011). Con relación a la

alteración del segmento ST como marcador de isquemia en la enfermedad coronaria precoz, su uso parece de escasa utilidad en el contexto de ausencia de factores de riesgo coronario según las recomendaciones de expertos de Sociedad Europea de Cardiología (Borjesson et al. 2011). Sin embargo, existe escasa evidencia científica en esta área y será seguramente campo de futura investigación para aclarar que hacer en el ejercicio vigoroso y la “paradoja” de enfermedad coronaria silente (Möhlenkamp et al. 2007) (Kim et al. 2012)

- d) Bradicardia sinusal o bloqueos AV: para valorar la respuesta en frecuencia que presentan con el esfuerzo y la aparición durante la fase de recuperación de la prueba.

1.3.6 OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS DE IMAGEN CARDÍACA

RESONANCIA MAGNÉTICA

Su utilidad se ha descrito para mejorar la especificidad diagnóstica y forma parte de la 2ª línea de estudios. El agregado de caracterización tisular con el realce tardío de gadolinio es una ventaja que presenta a otros estudios de imagen cardíaca (Friedrich 2008); las indicaciones de este estudio las podríamos resumir en:

- a) diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica: mejorando la sensibilidad en relación al ecocardiograma en especial en segmentos que son de difícil visualización (M. S. Maron et al. 2009), y como ayuda en el diagnóstico diferencial con el corazón de atleta (Luijckx et al. 2015).
- b) Miocarditis: con la evidencia de edema en el periodo de afección aguda y de necrosis valorada por realce tardío de gadolinio en el periodo crónico (Friedrich 2008)
- c) Origen anómalo de arterias coronarias: identificación del origen de las arterias coronarias en los casos que exista sospecha o mejorando la habilidad diagnóstica del ecocardiograma (Villa et al. 2016).

- d) Presencia de ondas T negativas: en los cuales el valor en la adición de esta prueba al estudio con ecocardiograma parece ser del 30% en especial para descartar formas localizadas y atípicas de miocardiopatía hipertrófica (Schnell et al. 2015).
- e) arritmia ventricular compleja: debido a que el realce tardío de gadolinio sería un marcador de riesgo en este sub-grupo de deportistas (Schnell et al. 2016) (Zorzi et al. 2016).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Esta técnica de diagnóstico no invasivo presenta su mayor utilidad en la detección de coronariopatía congénita o adquirida (Taylor et al. 2010), y clásicamente se ha utilizado para el diagnóstico de las anomalías coronarias (Villa et al. 2016). En relación a la enfermedad coronaria precoz, el uso del score de calcio podría ser de utilidad en deportistas con un riesgo moderado de enfermedad cardiovascular (La Gerche et al. 2013) pero aún faltan estudios prospectivos con esta población específica de deportistas.

1.3.7 OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS DE ARRITMIAS

HOLTER ECG 24 HORAS

Este estudio constituye un elemento de ayuda al diagnóstico precoz de muchas enfermedades que pueden presentar los deportistas (Pelliccia et al. 2005). Hoy en día, el desarrollo de dispositivos en una camiseta de banda con electrodos (Fabregat-Andres et al. 2014) ha facilitado su uso durante el entrenamiento y debido a esto, la mayor sensibilidad en la búsqueda de arritmia. De este modo, algunos grupos de trabajo plantean su uso ante determinadas alteraciones como la presencia de ondas T negativas (Wilson et al. 2012).

En relación a la arritmia ventricular en deportistas de élite, el hallazgo de extrasístoles en un electrocardiograma o en la prueba de esfuerzo de un deportista constituyen la indicación de un Holter, y existe relación con la existencia de cardiopatía subyacente cuando el número de extrasístoles ventriculares es superior a 2000 en 24 horas (Biffi et al. 2002).

Otra de las indicaciones es la sospecha diagnóstica de displasia arritmogénica de ventrículo derecho, que constituye un criterio diagnóstico menor cuando existen más de 500 extrasístoles ventriculares por día, o mayor si pasa las 1000 (Marcus et al. 2010). También, en el caso de sospecha de miocardiopatía hipertrófica para el diagnóstico de arritmia ventricular compleja con un nivel de recomendación clase I (Gersh et al. 2011).

Por último, la sintomatología de palpitaciones o síncope, o también ante la sospecha de algún tipo de arritmia supra-ventricular o bloqueo aurículo-ventricular constituyen indicaciones actuales del monitoreo Holter con ECG de 24 horas (Zipes et al. 2015).

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

El estudio electrofisiológico representa es un test invasivo que tiene indicación en una pequeña proporción de deportistas ante el diagnóstico de los siguientes escenarios clínicos (Zipes et al. 2015): a) bloqueo AV que aparezca con el ejercicio, b) bloqueo AV que no mejore con ejercicio, c) bloqueo AV con bloqueo de rama coexistente, d) bloqueo de rama izquierda y síncope, e) síncope en ejercicio de causa no explicada, f) taquicardia paroxística supra-ventricular en la prueba de esfuerzo, g) síndrome de pre-excitación, h) arritmia ventricular compleja.

1.4 COSTO-EFICACIA EN EL CRIBADO PRE-PARTICIPATIVO

La disminución de la incidencia del “evento” muerte súbita en el deporte mediante la estrategia de un cribado pre-participativo es un problema complejo de poder determinar debido a las diferencias existentes en la tasa de mortalidad, es decir proporción entre enfermos y eventos, de cada una de las patologías que implican la descalificación y que se intentan detectar con los programas de cribado pre-participativo. De hecho, en esta área existe un sola cohorte estudiada con seguimiento que reporto la aparición de eventos (Corrado et al. 2006). La escasa evidencia científica en este punto también es debida a una importante inferencia estadística con relación al evento que se analiza, es decir la muerte súbita en el deporte; ya que se ha descrito una relativamente baja incidencia de esta, que es calculada en 2 cada 100.000 deportistas por año (Sharma et al. 2013) (Solberg et al. 2016); en términos relativos este evento tiene una incidencia al menos 8000 veces menor a la por ejemplo, registrada del 16% en el grupo control del estudio

MADIT I (figura 4), que incluyó pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo severamente reducida y arritmia ventricular compleja (Moos et al. 1996) o del estudio MADIT II con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y antecedente de infarto agudo de miocardio (Moos et al. 2002).

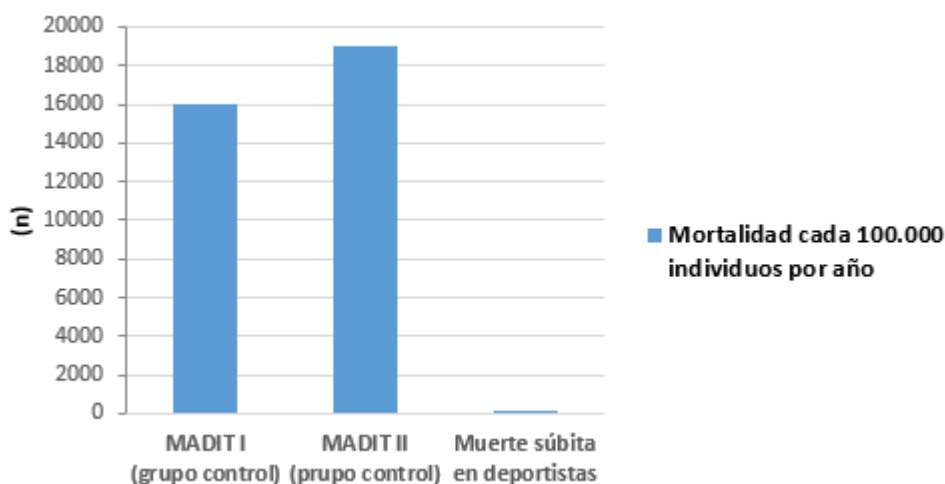


Figura 4. Mortalidad porcentual de grupo control de los estudios que estudiaron la utilidad del desfibrilador automático implantable para prevenir muerte súbita en sujetos con insuficiencia cardiaca versus los casos descritos de muerte súbita en el deporte.

Como estrategia de salud pública, teniendo en cuenta lo explicado en el apartado de identificación del individuo susceptible y cribado en familiares de 1º grado, la referencia del costo por cada deportista descalificado parece ser la medida más adecuada para el análisis del problema hasta que no exista evidencia científica con un análisis global de la estrategia de prevención de muerte súbita en deportistas y a su familia. Este tipo de análisis por cada “caso detectado nuevo” es el que han tomado otros estudios de costo eficacia en cribado pre-participativo (Baggish et al. 2010) (Malhotra et al. 2011) (Menafoglio et al. 2014) (Dhutia et al. 2016).

El costo-efectividad presenta algunos puntos claves para su correcto análisis que incluyen:

- a) incidencia de muerte súbita en deporte,
- b) años de vida potencialmente salvados,
- c) estrategia de prevención en familiares de primer grado,

d) coste de las pruebas diagnósticas y de las exploraciones complementarias.

Para un análisis completo del tema, deben ser analizados los datos estadísticos y de coste correspondientes de cada población en estudio en términos demográficos (i.e. población determinada, provincia, país).

Por este motivo, teniendo en cuenta las muertes de deportistas en ejercicio y en reposo, los deportistas con reanimación cardiopulmonar efectiva, y la estrategia de prevención en familiares de primer grado; el número de deportistas descalificado posiblemente sea el correcto para incluir en el análisis.

La evaluación del costo eficacia de los programas de prevención de muerte súbita en deporte es un tema complejo, debido a que los beneficios se deben valorar durante varias décadas y los costes varían según los países. Como alternativa a un estudio controlado aleatorio prospectivo, difícilmente justificable desde el punto de vista ético y prácticamente inviable logísticamente, se utiliza un modelo de decisión-analítica para construir un modelo predictivo, utilizando un árbol de decisión basado principalmente en la información publicada. Los trabajos científicos que analizan el costo-eficacia del modelo de cribado en la prevención de la muerte súbita en el deporte (Wheeler et al. 2010) (Leslie et al. 2012), han usado un cálculo teórico del evento que se intenta prevenir, i.e. muerte súbita en el deporte, con el modelo de Markov y luego la simulación de Monte Carlo para el análisis.

Los dos estudios mencionados fueron realizados en Estados Unidos, y si bien el costo de los estudios y los años de análisis son comparables, otorgan resultados opuestos; esto posiblemente es debido a que incluyeron diferentes enfermedades como causas de muerte súbita y que estimaron una incidencia diferente para cada una de ellas.

En medicina históricamente se ha trazado en US \$ 50000 por año de vida ganado la línea de una medida de costo eficacia (Wheeler et al. 2010) (Corrado et al. 2011) (Leslie et al. 2012). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud sugiere que son costo eficaces aquellas intervenciones que se encuadren hasta tres veces del producto bruto interno per cápita de un país (Smith et al. 2013).

1.5 ESTADO ACTUAL DEL CRIBADO PRE-PARTICIPATIVO

En resumen, a pesar de que la utilidad del screening pre-participativo para reducir la muerte súbita asociada al deporte (Corrado et al. 2006) parecería lógica, la evidencia científica es controvertida dado que diferentes estudios han mostrado resultados opuestos, probablemente por las diversas dificultades y limitaciones ya discutidas. Además, existe escasa evidencia científica acerca de cuanto contribuye, en términos de sensibilidad y especificidad, cada uno de los estudios complementarios en la detección de enfermedades causantes de muerte súbita relacionada al deporte (Harmon, Zigman, et al. 2015). Ello justifica en parte, la gran heterogeneidad que existe en los requerimientos mínimos de estudios complementarios en el cribado pre-participativo en los países europeos, aunque en todos se sugiere la realización de un ECG (Corrado et al. 2011).

La relación costo eficacia de los programas de cribado ha sido estudiada mayormente en deportista recreacionales (Harmon, Zigman, et al. 2015), pero no existen estudios que analizan a deportistas competitivos solamente.

Por último, existen muchos puntos de controversia denominados “zona gris”, que se producen entre la superposición de las adaptaciones fisiológicas al deporte y la expresión precoz de patologías, a pesar de las excelentes recomendaciones que han surgido en las últimas tres décadas (Maron, Zipes, et al. 2015) (Budts et al. 2013). Debido a ello, el adecuado uso de estas estrategias de cribado requiere una constante actualización y la permanente investigación en esta área de solapamiento diagnóstico, que aportará una mayor eficiencia de los programas de prevención de muerte súbita en el deporte en los próximos años.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis principal del estudio consiste en que el cribado pre-participativo disminuye la posibilidad de que ocurra una muerte súbita durante la práctica deportiva, mediante la identificación de patologías que potencialmente pueden producir una muerte súbita. Hay que considerar que el diagnóstico diferencial entre las adaptaciones cardiacas producidas en los deportistas competitivos y la expresión inicial de estas enfermedades es en muchas ocasiones un desafío; presentando una zona de superposición diagnóstica o también llamada zona gris. Por ello, es imprescindible mejorar las herramientas diagnósticas para diferenciar con claridad aquellos sujetos en zonas grises que muestran patrones de adaptación al entrenamiento o bien estados iniciales de cardiopatía.

Para responder a esta hipótesis, planteamos el estudio de una cohorte de deportistas competitivos, que fueron analizados mediante estudios complementarios cardiológicos capaces de diagnosticar de manera no invasiva este grupo de enfermedades.

El objetivo principal del presente proyecto es describir en una cohorte de deportistas de alto rendimiento la sensibilidad y especificidad de cada uno de los puntos propuestos en la primera línea, como también del ecocardiograma Doppler y de la prueba de esfuerzo. Un segundo objetivo es describir el tipo de alteraciones encontradas, y dar herramientas útiles en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad y la adaptación fisiológica. Así los objetivos concretos del presente proyecto son:

2.1 SUB-PROYECTO 1: DESCRIBIR EN UNA COHORTE DE DEPORTISTAS DE ALTO RENDIMIENTO LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE CADA UNO DE LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS CARDIOLÓGICOS PARA DETECTAR ENFERMEDADES POTENCIALMENTE CAUSANTES DE MUERTE SÚBITA.

2.1.1 ANALIZAR EL VALOR ADICIONAL DEL ECOCARDIOGRAMA EN EL PRIMER CRIBADO PRE-PARTICIPATIVO.

2.1.2 EVALUAR LA UTILIDAD DE CADA UNO DE LOS ESTUDIOS DEL CRIBADO PRE-PARTICIPATIVO Y SU ANÁLISIS DE COSTE EFICACIA.

2.2 SUB-PROYECTO 2: DESCRIBIR EL TIPO DE ALTERACIONES ENCONTRADAS, Y APORTAR HERRAMIENTAS ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA ENFERMEDAD Y LA ADAPTACIÓN FISIOLÓGICA O SU EVOLUCIÓN.

2.2.1 EVALUAR LA UTILIDAD DEL ECG Y EL ECOCARDIOGRAMA DOPPLER EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.

2.2.2 ESTUDIAR LA IMPLICACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONOSTICA DE UNA RESPUESTA HIPERTENSIVA EXAGERADA DURANTE EL EJERCICIO.

3. ARTÍCULOS PUBLICADOS

SUB-PROYECTO 1

3.1.1 USEFULNESS OF ECHOCARDIOGRAPHY IN PREPARTICIPATION CRIBADO OF COMPETITIVE ATHLETES. Grazioli G, Merino B, Montserrat S, Vidal B, Azqueta M, Pare C, Sarquella-Brugada G, Yangüas X, Pi R, Til L, Escoda J, Brugada J, Sitges M. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(9):701–705.

3.1.2 PREVENTION OF SUDDEN DEATH IN ADOLESCENT ATHLETES: INCREMENTAL DIAGNOSTIC VALUE AND COST-EFFECTIVENESS OF DIAGNOSTIC TESTS. Grazioli G, Sanz de la Garza M, Vidal B, Montserrat S, Sarquella-Brugada G, Pi R, Til L, Gutierrez J, Brugada J, Sitges M. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(13):1446-1454.

SUB-PROYECTO 2

3.2.1 DIFFERENTIATING HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY FROM ATHLETE'S HEART: AN ELECTROCARDIOGRAPHIC AND ECHOCARDIOGRAPHIC APPROACH. Grazioli G, Usín D, Trucco E, Sanz M, Montserrat S, Vidal B, Gutierrez J, Canal R, Brugada J, Mont L, Sitges M. *J Electrocardiol.* 2016 Jul-Aug;49(4):539-44. 44

3.2.2 EXAGGERATED BLOOD PRESSURE RESPONSE TO EXERCISE AND LATE-ONSET HYPERTENSION IN YOUNG ADULTS. Yzaguirre Y*, Grazioli G*, Domenech M, Vinuesa A, Pi R, Gutierrez JA, Coca A, Brugada J, Sitges M. *The first 2 authors contributed equally to this article. *Blood Press Monit.* 2017 Sep 27. doi: 10.1097/MBP.0000000000000293. [Epub ahead of print].

Artículo original

Utilidad del ecocardiograma en la revisión preparticipativa de deportistas de competición

Gonzalo Grazioli^a, Beatriz Merino^a, Silvia Montserrat^a, Bàrbara Vidal^a, Manel Azqueta^a, Carles Pare^a, Georgia Sarquella-Brugada^b, Xavier Yangüas^c, Ramon Pi^c, Lluís Tl^{c,d}, Jaume Escoda^c, Josep Brugada^a y Marta Sitges^{a,*}^aGrup de Treball Cardiologia Esportiva, Institut del Tòrax, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer, Barcelona, España^bServicio de Cardiología, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Sant Joan Despí, Barcelona, España^cServei Mèdic, Futbol Club Barcelona, Barcelona, España^dGIISANE, Centre de Salutari de Terrassa-Centre d'Alt Rendiment, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España^eÀrea de Medicina, Consell Català de l'Esport, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 23 de julio de 2013

Aceptado el 28 de noviembre de 2013

On-line el 13 de abril de 2014

Palabras clave:

Ecocardiografía

Deporte

Atletas

Muerte súbita

Revisión preparticipativa

RESUMEN

Introducción y objetivos: A pesar del establecido valor diagnóstico del electrocardiograma en la revisión preparticipativa de sujetos deportistas, algunas alteraciones estructurales cardíacas podrían pasar inadvertidas, en especial en fases precoces de la enfermedad. El objetivo de este estudio es valorar la prevalencia de alteraciones estructurales cardíacas mediante el uso sistemático de la ecocardiografía en la revisión preparticipativa de deportistas de competición.**Métodos:** Se estudió a los deportistas incluidos en un programa de competición o profesionales. Se realizó a todos los deportistas una revisión que incluyó historia familiar y personal, examen físico, electrocardiograma, prueba de esfuerzo y ecocardiograma Doppler.**Resultados:** Se incluyó a 2.688 deportistas (el 67% varones; media de edad, 21 ± 10 años). La mayoría de los estudios ecocardiográficos (92,5%) fueron estrictamente normales y solo 203 (7,5%) tenían alteraciones; la más frecuente de ellas fue la hipertrofia ventricular izquierda, en 50 deportistas (1,8%). En 4 casos (0,14%) se indicó el cese de la práctica deportiva: 2 por miocardiopatía hipertrofica (el electrocardiograma mostraba alteraciones pero no cumplía criterios diagnósticos), 1 pectus excavatum con compresión del ventrículo derecho y 1 estenosis valvular pulmonar significativa; el resto de las alteraciones no implicaron el cese de la práctica deportiva y solo requirieron seguimiento periódico.**Conclusiones:** Algunas alteraciones estructurales cardíacas, aunque poco frecuentes, pueden pasar inadvertidas al examen físico y en el electrocardiograma; en cambio, son fácilmente reconocibles con un ecocardiograma. Estas observaciones indican introducir el ecocardiograma al menos en la primera valoración preparticipativa de deportistas de competición para mejorar la eficacia de los programas de prevención de la muerte súbita del deportista.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of Echocardiography in Preparticipation Screening of Competitive Athletes

ABSTRACT

Introduction and objectives: Despite the established diagnostic value of the electrocardiogram in preparticipation screening of athletes, some cardiac structural changes can be missed, particularly in early disease stages. The aim of this study was to evaluate the prevalence of cardiac structural changes via the systematic use of echocardiography in preparticipation screening of competitive athletes.**Methods:** Professional athletes or participants in a competitive athletic program underwent a screening that included family and personal medical history, physical examination, electrocardiography, exercise testing, and Doppler echocardiography.**Results:** A total of 2688 athletes (67% men; mean age [standard deviation], 21 [10] years) were included. Most of the echocardiographic evaluations (92.5%) were normal and only 203 (7.5%) showed changes; the most frequent change was left ventricular hypertrophy, seen in 50 athletes (1.8%). Cessation of athletic activity was indicated in 4 athletes (0.14%): 2 for hypertrophic cardiomyopathy (electrocardiography had shown changes that did not meet diagnostic criteria), 1 pectus excavatum with compression of the right ventricle, and 1 significant pulmonary valve stenosis; the rest of the changes did not entail cessation of athletic activity and only indicated periodic monitoring.

Keywords:

Echocardiography

Sport

Athletes

Sudden death

Preparticipation screening

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España.
Correu electrònic: msitges@clinic.cat (M. Sitges).

Conclusions: Although rare, some cardiac structural changes can be missed on physical examination and electrocardiography; in contrast, they are easily recognized with echocardiography. These findings suggest the use of echocardiography in at least the first preparticipation screening of competitive athletes to improve the effectiveness of programs aimed at preventing sudden death in athletes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
RPP: revisión preparticipativa
VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

A pesar de la baja incidencia de muerte súbita del deportista¹, supone un reto para el concepto del indudable efecto beneficioso del deporte en la salud. La asociación entre muerte súbita y el deporte ha sido y aún es controvertida². Sin embargo, es bien conocido que la práctica deportiva supone una exigencia hemodinámica en ocasiones inasumible para corazones con cardiopatía de base, y se producen arritmias malignas y, potencialmente, muerte súbita.

Con base en esta potencial fatalidad, se han propuesto medidas como la valoración médica de los deportistas por sistema, es decir, la revisión preparticipativa (RPP), con el objetivo de detectar enfermedades que puedan suponer un riesgo vital durante la realización de ejercicio físico, en especial cuando este sea intenso o extremo. Aunque sigue habiendo gran controversia por la financiación y los recursos económicos disponibles para llevar a cabo estos programas de evaluación sistemática, actualmente hay consenso en que al menos se debe hacer una evaluación cardiológica. Sin embargo, aún se debate sobre cuál es la exploración óptima en este tipo de evaluación. De hecho, en Estados Unidos únicamente se recomienda una anamnesis y un examen físico dirigido, mientras que en Europa se recomienda o se incluye la realización de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones³. Aun así, dentro de Europa, distintos países aplican distintas normas en cuanto a las pruebas complementarias mínimas que se debe aplicar a los deportistas de competición, que incluyen desde el ECG hasta la prueba de esfuerzo o la ecocardiografía obligatoria⁴.

De hecho, la ecocardiografía es una técnica poco costosa que permite identificar las principales causas de muerte súbita prevenible como las miocardiopatías, las anomalías del origen de las arterias coronarias o la afección aórtica. Su aplicación permitiría mejorar la sensibilidad y la especificidad de la RPP para detectar alteraciones potencialmente graves en deportistas y, además, otras que requirieran seguimiento cardiológico o un cuidado especial.

Por ello, el objetivo de este estudio es evaluar la utilidad del ecocardiograma en un programa de RPP para deportistas de competición determinando la prevalencia y caracterizando el tipo de alteraciones estructurales cardíacas halladas.

MÉTODOS

Desde enero de 2009 hasta diciembre de 2012, se estudió consecutivamente a 2.688 deportistas procedentes de diferentes disciplinas deportivas. Todos estaban incluidos en un programa deportivo de competición del Consell Català de l'Esport o del Futbol Club Barcelona. Se realizó a todos los deportistas una evaluación

cardiovascular compuesta de cinco puntos: a) historia familiar y personal; b) examen físico según las recomendaciones de la conferencia de Bethesda⁵; c) ECG; d) ecocardiograma, y e) prueba de esfuerzo máximo.

Ecocardiografía

A todos los deportistas se les realizó una ecocardiografía bidimensional utilizando un equipo disponible en el mercado (Vingmed Vivid-7, General Electric Vingmed; Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos; o Aplio XV y 400; Toshiba, Japón). Se registraron los diámetros del ventrículo izquierdo (VI) en telodiástole y telosístole, el grosor del tabique interventricular, la pared posterior del VI y el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda. Se valoraron la morfología valvular, el origen de ambas arterias coronarias y la existencia de cortocircuitos intracardíacos u otras malformaciones congénitas. Los flujos sanguíneos transvalvulares se estimaron con Doppler cuantitativo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Ecocardiografía⁶. Las insuficiencias valvulares se valoraron semicuantitativamente mediante Doppler-color en cuatro grados (I, ligera; II, moderada; III, grave, y IV, masiva) siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología⁷.

Cardiólogos experimentados realizaron todos los estudios, que se almacenaron en soporte digital para su análisis *off-line*, y en caso de controversia, los revisó todo el equipo de trabajo.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo general. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables discretas se presentan como número de casos y porcentajes. Todos los datos se analizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 19.

RESULTADOS

Se evaluó a 2.688 deportistas, el 67% varones, con una media de edad de 21 ± 10 (intervalo, 14-45) años. Las disciplinas deportivas practicadas por la población estudiada se muestran en la figura 1.

En cuanto al nivel de competición de los deportistas, es de destacar que 164 (6,1%) eran profesionales en el momento de realizarse los estudios. En cuanto al tipo de competencias que realizan, la mayoría de ellos participaban en competiciones autonómicas (2.139 [79,6%]), mientras que 357 (13,2%) lo hacían en nacionales y los restantes 192 (7,2%), en internacionales.

La mayoría (92,5%) de los estudios ecocardiográficos fueron normales y no mostraron ninguna enfermedad cardíaca; en 203 sujetos (7,5%) de la población estudiada, se observaron alteraciones en el ecocardiograma (tabla 1). La alteración más frecuentemente hallada en el ecocardiograma fue la hipertrofia ventricular izquierda; tomando como punto de corte el septum interventricular > 12 mm, la presentaron 50 deportistas (1,86%); si elevamos el punto de corte a 13 mm, la incidencia se redujo a 30 casos (1,11%); es decir, 20 sujetos presentaron hipertrofia ventricular izquierda que se podría considerar definitivamente «fisiológica»;

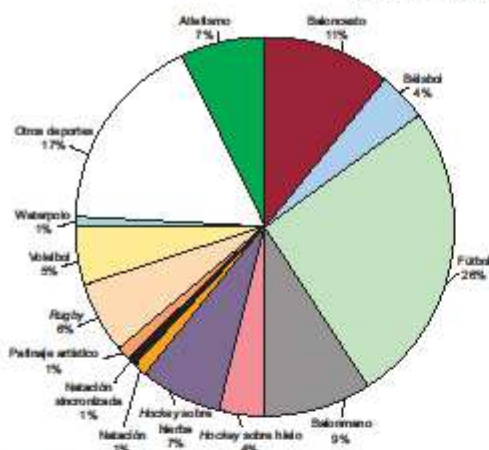


Figura 1. Deportes practicados, expresados en porcentaje sobre el número total de deportistas valorados.

ninguno de los ECG de estos deportistas cumplía criterios diagnósticos de miocardiopatía hipertrófica.

En 4 deportistas (el 0,14% de la población estudiada) se indicó el cese de la práctica deportiva. Dos de los 4 casos correspondieron a

Tabla 1
Hallazgos ecocardiográficos en los deportistas

Tipo	Hallazgos	Sujetos, n (%)
Ventriculares	Hipertrofia ventricular izquierda (SV > 12 mm)	50 (1,86)
	VI dilatado (DfDVI > 60 mm)	26 (0,96)
	Hipertrofia del VI	8 (0,30)
	Hipertrofia del VD	7 (0,26)
	VD dilatado (TSVD > 40 mm)	4 (0,14)
	Comunicación interauricular	3 (0,11)
	Miocardiopatía hipertrófica	2 (0,07)
Auriculares	Compresión del VD por <i>pectus excavatum</i>	1 (0,03)
	Aneurisma del septum interauricular	9 (0,33)
	Comunicación interauricular	7 (0,26)
Valvulares	Auficula izquierda dilatada (DAP > 45 mm)	6 (0,22)
	Insuficiencia tricúspide ligera	28 (1,04)
	Insuficiencia mitral ligera	16 (0,59)
	Válvula aórtica bicúspide	12 (0,44)
	+ Insuficiencia aórtica ligera	4
	+ Estenosis aórtica ligera	2
	+ Normofuncionante	6
	Insuficiencia aórtica ligera	9 (0,33)
	Prolapso mitral (insuficiencia mitral leve)	2 (0,07)
	Estenosis valvular pulmonar ligera	2 (0,07)
	Estenosis valvular pulmonar grave	1 (0,03)
Aórtica	Estenosis mitral ligera	1 (0,03)
	Doble orificio mitral	1 (0,03)
	Raíz aórtica dilatada (> 38 mm)	5 (0,18)
Congénitas	Ductus persistente	3 (0,11)

DAP: diámetro anteroposterior; DfDVI: diámetro tele-diastólico del ventrículo izquierdo; SV: septum interventricular; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 2
Motivos de indicación de resonancia magnética cardíaca

Indicación resonancia magnética cardíaca	Sujetos, n
Hipertrofia ventricular izquierda	6
Sospecha de displasia arritmogénica del ventrículo derecho	3
Válvula aórtica bicúspide	2
Hipertrofia del VI	2
Doble orificio mitral	1
VI dilatado	1
Compresión del VD por <i>pectus excavatum</i>	1

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

miocardiopatía hipertrófica; en uno de los sujetos el ECG mostraba alteraciones inespecíficas (T negativas en cara lateral), pero no cumplía criterios diagnósticos. El tercer caso correspondía a un *pectus excavatum* que producía compresión del ventrículo derecho. El cuarto caso fue una estenosis valvular pulmonar significativa; las demás alteraciones no implicaron el cese de la práctica deportiva. De los restantes 199 deportistas en cuyo ecocardiograma se encontró alguna alteración que no contraindicaba la práctica deportiva, en 3 (0,11%) casos sí implicaron un tratamiento específico: en 2 casos, cierre percutáneo de comunicación interauricular, y en 1 caso, el cierre percutáneo de un *ductus* persistente. En 44 casos (el 1,63% de la población estudiada) se consideró que el hallazgo ecocardiográfico era trivial (insuficiencia tricúspide o mitral ligeras), y no se prescribió ningún tratamiento o seguimiento específicos y se mantuvo la aptitud cardiológica para la práctica deportiva. En 152 casos (5,65%) los hallazgos implicaron indicar un seguimiento anual; en la figura 2 se resumen los resultados del aporte del ecocardiograma en las RPP del grupo de deportistas. Las otras alteraciones significativas descritas: 5 comunicaciones interauriculares, los 2 *ductus* y las comunicaciones interauriculares fueron todas de pequeño tamaño y sin cortocircuito hemodinámico significativo, por lo que no se indicó su cierre preventivo.

De 16 deportistas (0,59%) se solicitó además una resonancia magnética cardíaca como técnica de imagen complementaria al ecocardiograma cuando este no aportó el diagnóstico definitivo por ventana acústica insuficiente (evaluar algunas válvulas aórticas bicúspides o la aorta ascendente) o para extender el estudio de la anomalía (evaluación más adecuada de hipertrofia ventricular o análisis del ventrículo derecho o comprobación del origen de las arterias coronarias en arterias bicúspides o del estudio de la aorta ascendente); las causas para solicitar resonancia magnética se detallan en la tabla 2. En ningún caso la resonancia magnética aportó otro diagnóstico o cambió la actitud terapéutica o de seguimiento respecto a lo indicado por los hallazgos del ecocardiograma.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran que la adición del ecocardiograma en la RPP fue útil, pues completó la revisión y permitió diagnosticar a 4 deportistas con riesgo de muerte súbita y 3 deportistas con enfermedades que precisaron un tratamiento o seguimiento específicos. De estos casos, ninguno se habría diagnosticado con anamnesis, examen físico y ECG de 12 derivaciones. Aunque los hallazgos descritos son de baja prevalencia, las implicaciones de haber podido evitar 4 casos de muerte súbita o la progresión subclínica de enfermedades cardíacas en el contexto del deporte muestran la importancia y el valor de agregar el ecocardiograma a las RPP.

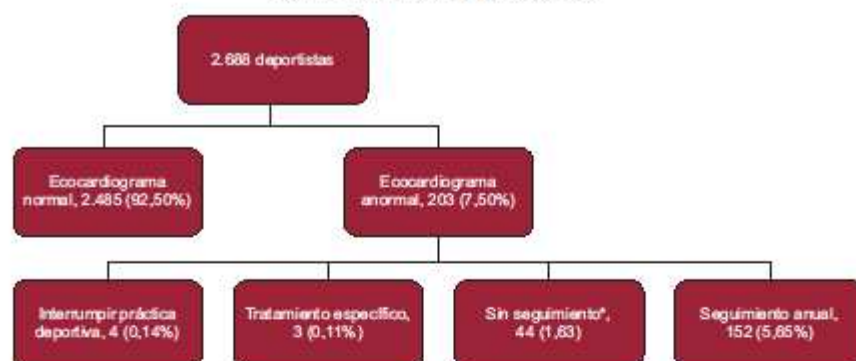


Figura 2. Diagrama de flujo que muestra el diseño del estudio, los resultados de la ecocardiografía y la conducta seguida. *Deportistas con insuficiencia tricúspide o mitral ligera.

La utilidad de la ecocardiografía en manos experimentadas para descartar alteraciones estructurales cardíacas es incuestionable, así como el valor del ecocardiograma para el diagnóstico de enfermedad cardíaca estructural en presencia de alteraciones significativas en el ECG, es decir, el grupo 2 de anomalías descritas en el ECG de los deportistas, según las actuales recomendaciones³.

Respecto a las alteraciones detectadas en el ecocardiograma, su incidencia en nuestra población es inferior a la descrita en otro estudio realizado en futbolistas⁹, pero superior a la descrita en el mayor estudio publicado de seguimiento de deportistas de élite¹⁰. La mayor incidencia de hallazgos anormales en nuestro estudio respecto al realizado por Pelliccia et al¹⁰ podría explicarse por dos motivos; por un lado, en nuestro estudio se han valorado alteraciones cardíacas menores, que no descalifican para la competición deportiva pero sí tendrían importancia para establecer un seguimiento estrecho de estos deportistas. Por otro lado, los deportistas incluidos en el estudio realizado en Italia eran de élite y ya habían pasado una RPP por obligación legal, por lo que a aquellos con alteraciones ya detectadas probablemente se los excluyera. Este valor adicional de la ecocardiografía, a nuestro criterio, hace del ecocardiograma una herramienta muy útil en el control de los deportistas de competición.

De hecho, la evolución de estas alteraciones, por lo común consideradas triviales, es completamente desconocida en sujetos sometidos a programas de entrenamiento intensivos. En este sentido, estudios previos apuntan a que el entrenamiento no debería inducir una aceleración de la progresión de estas enfermedades de leves a moderadas¹¹, pero la evidencia al respecto continúa siendo escasa. En deportistas sin cardiopatía que han participado en uno o más Juegos Olímpicos, un estudio¹² ha demostrado en un seguimiento de 17 años que no se objetivan cambios significativos en el volumen, la masa y la motilidad del VI, y de manera significativa solo hay un leve aumento del tamaño de la aurícula izquierda que no excede el límite normal.

Recientemente se ha descrito mayor prevalencia de criterios diagnósticos de falta de compactación o hipertrabeculación apical del VI en deportistas¹³. En nuestra serie, la prevalencia fue menor, pero el diagnóstico diferencial con una miocardiopatía no compactada se dio en 8 deportistas (0,3%). En este subgrupo, la combinación con los datos del ECG, en especial cuando hay alteración en la repolarización ventricular y en el ecocardiograma, particularmente en caso de disminución de la función sistólica del VI es necesaria para tomar decisiones diagnósticas y de seguimiento.

En cuanto a la válvula aórtica bicúspide, a pesar de que su incidencia en deportistas es similar que en población general, un estudio ha mostrado que en el seguimiento a 5 años los deportistas con válvula aórtica bicúspide presentan un incremento significativo de las dimensiones del VI en comparación con deportistas que poseen una válvula aórtica tricúspide, aunque los valores se mantienen dentro de la normalidad¹⁴. En esa misma línea, si bien los deportistas con válvula aórtica bicúspide mantienen una fracción de eyección del VI normal, otro trabajo demostró que el strain rate está disminuido en los segmentos apicales del VI en comparación con los que tienen una válvula aórtica tricúspide¹⁵. Por lo tanto, el impacto del entrenamiento crónico en pequeñas alteraciones cardíacas no se conoce bien, pero es probable que la sobrecarga crónica de volumen condicione alguna diferencia en la evolución de estos sujetos que requieren, como mínimo, un seguimiento, y por ello su detección precoz es importante desde el punto de vista clínico.

La dilatación de ventrículo derecho se definió con un diámetro del tracto de salida > 40 mm¹⁶, la hipertrabeculación del ventrículo derecho se diagnosticó en presencia de más de 3 trabeculaciones > 3 mm¹⁷. Respecto a las insuficiencias tricúspide y pulmonar, que en el grado ligero son muy frecuentes en la población sana¹⁸, se registraron únicamente cuando eran significativas y se consideró las que eran prácticamente moderadas; es decir, todas las triviales y ligeras no se describieron.

Finalmente, con el avance en la tecnología de los equipos de ecocardiografía, la sensibilidad diagnóstica para detectar un origen anómalo de las arterias coronarias ha aumentado del 80 a más del 96%¹⁹ y, de hecho, es el primer método diagnóstico no invasivo que intentar ante esta sospecha diagnóstica²⁰. En nuestra serie, se realizó la búsqueda sistemática de los ostium de ambas arterias coronarias, que se identificaron en el 99% de los casos.

Límites

Uno de los problemas que se han planteado con el uso sistemático de la ecocardiografía es la limitación inherente a la técnica ultrasónica: dificultad diagnóstica ante ventanas acústicas difíciles, que por otro lado es poco frecuente en sujetos atléticos y deportistas. En nuestra serie, la frecuencia de uso complementario de la resonancia magnética cardíaca como técnica de diagnóstico fue < 1%. Este dato guarda coherencia con la única serie publicada en Italia al respecto²¹, en la que solo se menciona un requerimiento de estudios de mayor complejidad < 5%, considerando la

resonancia magnética cardíaca, el estudio electrofisiológico y la angiografía.

El coste-eficacia de los programas de RPP ha sido muy controvertido. De hecho, en nuestro entorno aún hay muchas entidades deportivas que no requieren para la competición ninguna RPP y tampoco la realización de un ECG. En este escenario, la realización sistemática de un ecocardiograma puede resultar utópica. Sin embargo, pensamos que la realización de un ecocardiograma no supone un coste adicional excesivo y que debería formar parte del programa de RPP al menos en su valoración inicial. Otros autores han propuesto incluso la realización de un ecocardiograma dirigido y corto¹⁹, con especial énfase en descartar enfermedades que generan problemas a los deportistas, como la miocardiopatía hipertrófica, el origen anómalo de las arterias coronarias, el prolapso de la válvula mitral o la displasia del ventrículo derecho. Con base en estas consideraciones, creemos pertinentes las recomendaciones vigentes en nuestro entorno, que aconsejan realizar una evaluación cardiovascular básica (historia familiar y personal, examen físico y ECG) a todos los deportistas federados^{22,23} y reservar la evaluación cardiovascular avanzada (que incluye prueba de esfuerzo máximo y ecocardiograma) para los que practican deporte competitivo o de alta exigencia física²⁴.

CONCLUSIONES

Algunas alteraciones estructurales cardíacas pueden pasar inadvertidas al examen y en el ECG; en cambio, son fácilmente reconocibles con un ecocardiograma. Estas alteraciones pueden inducir el cese de la práctica deportiva en algunos casos aislados (en que pueden evitar la muerte súbita), mientras que en otros permiten la detección precoz de anomalías menos graves que requieren seguimiento cardiológico y cuya evolución bajo el efecto del entrenamiento crónico es hoy por hoy poco conocida. Todas estas observaciones indican la necesidad de introducir el ecocardiograma al menos en la primera RPP de deportistas de competición.

AGRADECIMIENTOS

Al Grupo Mémora por su patrocinio en la investigación sobre la prevención de la muerte súbita relacionada con el deporte.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por el Gobierno de España con un Proyecto de Investigación del «Plan Nacional I+D+i» (DEP2010-20565).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayés de Luna A, Elosua R. Muerte súbita. Rev Esp Cardiol. 2012;65:1089-92.

- 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. 2008;42:1569-63.
- Boraita A. Muerte súbita y deporte. ¿Hay alguna manera de prevenirla en los deportistas? Rev Esp Cardiol. 2002;55:333-6.
- 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;32:934-44.
- Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities—general considerations. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1318-21.
- Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilari R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. Eur Heart J. 2008;29:438-48.
- Lancellotti P, Tribouilley C, Hagendorff A, Mouni L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr. 2010;11:223-44.
- 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;31:243-50.
- Rizzo M, Spataro A, Ceccherelli C, Quaranta F, Liviari S, Sperandio F, et al. Structural cardiac disease diagnosed by echocardiography in asymptomatic young male soccer players: implications for pre-participation screening. Br J Sports Med. 2012;46:371-3.
- Pelliccia A, Di Paolo FM, Corrado D, Succolieri C, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. Eur Heart J. 2006;27:2196-200.
- Abeyaj E, Chastellier G, Hagege AA, Oblak A, Unthan A, Ducardonne A, et al. Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists: implications for disease screening and follow-up. J Am Coll Cardiol. 2004;44:144-9.
- Pelliccia A, Kinoshita N, Pisicchio C, Quattrini F, Di Paolo FM, Ciardo R, et al. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1619-25.
- Gull S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervoy 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;99:401-8.
- Galanti G, Stefani L, Toncelli L, Vono MC, Mercuri R, Maffulli N. Effects of sports activity in athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. Br J Sports Med. 2010;44:275-9.
- Stefani L, De Luca A, Maffulli N, Mercuri R, Innocenti G, Sullivan L, et al. Specific training for left ventricle performance in young athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. Eur J Echocardiogr. 2009;10:527-31.
- Osborough D, Sharma S, Shave R, Whyte C, Birch K, Artis N, et al. The right ventricle of the endurance athlete: the relationship between morphology and deformation. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:763-71.
- Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. Heart. 2006;92 Suppl 1:12-13.
- D'Andrea A, Naeije R, D'Alto M, Argiento P, Golia E, Cocchia R, et al. Range in pulmonary artery systolic pressure among highly trained athletes. Chest. 2011;139:788-94.
- Wynan RA, Chiu RV, Raffin PS. The 5-minute screening echocardiogram for athletes. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:786-8.
- Barriales-Villa R, Moñis de la Tassa C. Anomalías congénitas de las arterias coronarias con origen en el seno de Valvula coronaria: ¿qué actitud se debe seguir? Rev Esp Cardiol. 2005;58:360-70.
- Corrado D, Basso C, Pavol A, Michielli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA. 2006;296:1593-501.
- Rosita Pérez A, Rafo Rodríguez A, Berazuela Fernández JR, Lamiel Alcalá R, Luengo Fernández E, Manonelles Matute P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre la actividad física en el cardiopata. Rev Esp Cardiol. 2000;53:684-726.
- Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Riffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular preparticipation 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;26:516-24.
- Stiges M, Gutiérrez JA, Brugada J, Ballus R, Bether M, Brotons D, et al. Consenso para prevenir la muerte súbita cardíaca de los deportistas. Apunts Med Esport. 2013;48:35-41.

Prevention of sudden death in adolescent athletes: Incremental diagnostic value and cost-effectiveness of diagnostic tests

Gonzalo Grazioli¹, Maria Sanz de la Garza¹, Barbara Vidal¹,
Silvia Montserrat¹, Georgia Sarquella-Brugada², Ramon Pi³,
Lluís Tii⁴, Josep Gutierrez⁵, Josep Brugada¹ and Marta Sitges¹

European Journal of Preventive
Cardiology
2017, Vol. 24(13) 1446–1454
© The European Society of
Cardiology 2017
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2047487317713328
journals.sagepub.com/home/ejpc



Abstract

Introduction: Pre-participation screening in athletes attempts to reduce the incidence of sudden death during sports by identifying susceptible individuals. The objective of this study was to evaluate the diagnostic capacity of the different pre-participation screening points in adolescent athletes and the cost effectiveness of the programme.

Methods: Athletes were studied between 12–18 years old. Pre-participation screening included the American Heart Association questionnaire, electrocardiogram, echocardiogram, and stress test. The cost of test was established by the Catalan public health system.

Results: Of 1650 athletes included, 57% were men and mean age was 15.09 ± 1.82 years. Positive findings were identified as follows: in American Heart Association questionnaire 5.09% of subjects, in electrocardiogram 3.78%, in echocardiogram 4.96%, and in exercise test 1.75%. Six athletes (0.36%) were disqualified from participation and 10 (0.60%) were referred for interventional treatment. Diagnostic capacity was assessed by the area under the curve for detection of diseases that motivated disqualification for sport practice (American Heart Association questionnaire, 0.55; electrocardiogram, 0.72; echocardiogram, 0.88; stress test, 0.57). The cost for each athlete disqualified from the sport for a disease causing sudden death was €45,578.

Conclusion: The electrocardiogram and echocardiogram were the most useful studies to detect athletes susceptible to sudden death, and the stress test best diagnosed arrhythmias with specific treatment. In our country, pre-participatory screening was cost effective to detect athletes who might experience sudden death in sports.

Keywords

Athletes, sudden death, pre-participation screening, electrocardiogram, echocardiogram, stress test, cost-effectiveness

Received 4 February 2017; accepted 14 May 2017

Introduction

The incidence of sudden cardiac death (SCD) among young athletes is estimated at two per 100,000 athletes per year,¹ however, its impact has devastating consequences for the athlete's family and society. A single cohort study has shown that pre-participation screening (PPS) to identify individuals susceptible to sudden death during sports is a useful prevention strategy.²

The inclusion of the electrocardiogram (ECG) in the PPS is currently a controversial issue; while the European Society of Cardiology suggests incorporation,^{3,4} the American Heart Association considers personal and family history, and physical examination as the only PPS evidence needed.⁵ In turn, although the addition

¹Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona;

IDIBAPS, Institute for Biomedical Research August Pi i Sunyer, Spain

²Department of Cardiology, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Esplugues de Llobregat, Spain

³Futbol Club Barcelona, Spain

⁴GIRSENE, Consorci Sanitari de Terrassa-Centre d'Alt Rendiment, Sant Cugat del Valles, Spain

⁵Consell Català de l'Esport, Generalitat de Catalunya, Spain

Corresponding author:

Gonzalo Grazioli, Sports Cardiology Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Catalonia, Spain.

Email: grazioli@clinic.ub.es

of echocardiography was suggested 20 years ago⁶ and has proven its usefulness,⁷⁻¹⁰ cost has limited its routine implementation.¹¹ Scientific evidence also suggests that the addition of stress test could be useful in those older than 30 years.¹² Although several studies have assessed the cost effectiveness of adding the ECG to PPS,¹³⁻¹⁹ a decision-model analysis¹¹ and a recent meta-analysis²⁰ have not provided conclusive information.

In this context, the aim of our study was to evaluate the different elements of PPS in a cohort of adolescent competitive athletes, following the Consensus of Catalonia recommendations²¹ and analyse the cost effectiveness of each of the four items used in the PPS in our population.

Methods

Design

Athletes between 12–18 years old participating in various sports were enrolled consecutively from January 2012–December 2015. All of them were part of a highly competitive sports programme of the Consell Català de l'Esport or the Futbol Club Barcelona.

The study follows the guidelines for reporting observational studies in accordance with standards established by the Declaration of Helsinki and received the approval of our centre's Ethics Committee for Clinical Research. Written consent was obtained from individuals older than 16 years of age and from a parent for younger athletes.

Examination protocol

In all athletes, cardiovascular evaluation consists of four points: (a) family-personal history and physical examination was interrogated using the American Heart Association (AHA) 12-point questionnaire²² which was given to each subject to be filled in and then reviewed together with the patient by the attending cardiologist; (b) ECG analysed according to the Seattle criteria;²³ (c) Doppler echocardiography screening protocol in athletes,⁹ not interpreting slight mitral and tricuspid insufficiencies as pathological if valves are structurally normal;¹⁰ and (d) maximal stress test, a treadmill protocol was used, starting at 6 km/h with progressive speed increases of 1 km/h every minute and a fixed slope of 1% until maximum effort was reached.²⁴

The 12-lead ECG was performed in the supine position at a speed of 25 mm/s and with amplitude of 10 mV. Doppler echocardiography was done with standard equipment (Vingmed Vivid-7, General Electric Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA, or Aplio 400, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan). The stress test was performed on a

treadmill with digital equipment that allowed off-line analysis of ECG tracing (CASE Exercise Testing System, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA; or Medisoft, Sorinnes, Belgium). All studies were conducted by sports physicians and cardiologists, recorded in digital form for further analysis and reviewed by the whole team if there was any controversy.

European recommendations were followed for the treatment of pathologies identified and the disqualification of athletes from participation in the case of cardiomyopathies and valvular disease,²⁵ arrhythmias and channelopathies,^{26,27} and congenital heart disease.²⁸ Following these recommendations, four groups were established: (a) athletes with normal tests; (b) athletes with indications for annual monitoring; (c) athletes to be subjected to specific treatment before continuing competitive sport training; and (d) athletes disqualified from competitive sport.²⁹

Cost

The cost calculation of each item in the protocol was based on Health Institute of Catalonia data published in the Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya,³⁰ as follows: medical visit AHA questionnaire (family-personal history and physical examination), €40; ECG, €18; Doppler echocardiography, €56; stress test, €31. The total cost of the PPS was €145 per athlete. The total cost for second-line studies was €3454; electrophysiology, €2800; cardiac magnetic resonance, €276; coronary tomography, €197; and 24-hour Holter ECG, €36. Cost-effectiveness was calculated by determining the cost for each athlete disqualified from sports participation, as a strategy for prevention of sudden death in athletes. The official exchange rate used was €1.00 = US\$1.10.

Statistical analysis

In the descriptive analysis, quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation. Discrete variables are presented as number of cases and percentages. Sensitivity and specificity were calculated using standard procedures. Diagnostic capacity was assessed by positive (sensitivity/1-specificity) and negative (1-sensitivity/specificity) likelihood ratios, and pathologies that required treatment or disqualification of sport were determined by the area under the curve. All data were analysed using the SPSS statistical package (version 19, SPSS Inc., Chicago, New York, USA).

Results

A total of 1650 athletes were evaluated, with a mean age of 15.09 ± 1.82 years (59.8% men). All athletes were Caucasian, with a weekly average of 13.42 ± 4.07

Table 1. Baseline characteristics of the population.

Number of athletes	1650
Men	986 (59.8%)
Women	664 (40.2%)
Age (years), mean	15.09 ± 1.82
Race	100% Caucasian
Body mass index	20.84 ± 2.75
Body surface area, m ²	1.70 ± 0.23
Weekly training hours, median	13.42 ± 4.07 h
Competition level	
Regional	57.6%
National	34.0%
International	8.4%
Sports	
Football (or soccer)	271 (16.42%)
Basketball	256 (15.52%)
Volleyball	201 (12.18%)
Handball	154 (9.33%)
Athletics	100 (6.06%)
Rugby	97 (5.88%)
Swimming	86 (5.21%)
Hockey grass	73 (4.42%)
Water polo	51 (3.09%)
Other sports	361 (21.88%)

training hours in different sports disciplines and at different levels of competition (Table 1).

Table 2 details each of the diagnostic points of the PPS. Positive findings were found for the 12-point AHA questionnaire in 84 (5.09%) athletes, ECG in 65 (3.93%), Doppler echocardiography in 79 (4.78%) and stress test in 29 (1.75%).

The population was divided into four groups after the PPS: (a) normal studies, $n=1462$ (88.60%); (b) minor alterations that require annual monitoring (10.48%); (c) athletes requiring a specific treatment in order to continue competing in sports, $n=10$ (0.60%); and (d) athletes disqualified from participation in sports, $n=6$ (0.36%) for the following diseases: hypertrophic cardiomyopathy (three), anomalous origin of coronary artery (one), pectus excavatum (one), and compression of the right ventricle (one) (Figure 1). The treatments required to continue competing included two closures of inter-atrial communications and eight radiofrequency ablations, for supra-ventricular paroxysmal tachycardia, frequent premature ventricular complex (PVC), atrial fibrillation, and the remaining five for ventricular pre-excitation.

Table 3 shows the capacity of each of the screening tools to detect a need for a specific treatment or disqualification from sport participation. The ECG and

echocardiogram had the better diagnostic capacity to detect athletes who should be disqualified, while ECG, Doppler echocardiography and stress testing were most useful for identifying those requiring specific treatment. The AHA questionnaire lacked adequate diagnostic capability due to the low sensitivity values and a positive and negative likelihood ratio near one.²⁰ The cumulative diagnostic yield of the tests used in the PPS was analysed in Figure 2.

Table 4 shows the total cost of the PPS and the frequency with which an additional study or specific treatment was indicated, with the cost of each shown in euros. The program cost divided by each of the six disqualified athletes was €45,578 (US\$50,135).

Discussion

This study analysed PPS in competitive adolescent athletes included in a high-performance sports programme, showing that the ECG is a useful cardiological assessment. The addition of Doppler echocardiography was useful for detecting diseases that require disqualification from competitive sport, and the stress test was useful for pathologies that require specific treatment. The program for prevention of sudden death in sport (ECG, Doppler echocardiography and stress test) was cost-effective in our environment by identifying diseases that can cause sudden death in athletes or their immediate families.

AHA questionnaire

The 12-point AHA questionnaire²² has been accepted for international use, and since 2014 has added two points compared to the previous disqualification and heart disease genetic basis relatives.³¹ In our study, positive identification by the AHA questionnaire had limited usefulness.²⁰ However, given its low cost and that it is the gateway to the PPS, the AHA questionnaire can be considered essential in the screening program, but should not be used in isolation. One limitation we have observed in our experience but not found previously discussed elsewhere is the lack of rigour with which these questionnaires can be completed by athletes, to the extent of omitting some or all data in reporting.

ECG

Surprisingly, there is still controversy about the usefulness of ECG in the USA⁵ due to its cost-effectiveness³¹ and the percentage of false positives under European Society of Cardiology criteria,³² which exceeded 10%.³³ In 2013, the Seattle criteria²³ were published, which decreased the percentage of false positives to less than 5%.^{33,34} Therefore, we used the Seattle criteria and retrospectively reanalysed the ECGs performed prior

Table 2. Changes in each of the screening points: diagnoses, complementary studies, treatment performed and athletes in which sport cessation (disqualification) was indicated.

Findings	Number of athletes	Newly diagnosed	Second line screening	Treatment	Disqualification
AHA questionnaire, 12 points	84 (5.09%)	1			
Chest pain	12	–			
Syncope or pre-syncope	24	–	Holter (3)		
Dyspnoea	3	–			
Sudden death in family <50 years old	2, 3	–	CMR (2) Holter (2)		
Heart-disease in family <50 years old	14	1 ^a			Disqualified
Murmurs	6	–			
Decreased peripheral pulse	0	–			
Marfan syndrome – stigmata	0	–			
Arterial hypertension	2	–			
EKG	65 (3.93%)	9			
T-wave inversion	39	HCM (3) ^b	CMR (4)		Disqualified ^b
Low atrial rhythm	9	–			
Premature ventricular complex, 2 in 10s	5	–	Holter (3)		
Pre-excitation syndrome (WPW)	7	WPW (5)	EPS (5)	RF ablation (5)	
Q wave, pathological	3	–			
Nodal rhythm	2	–			
Doppler echocardiography	79 (4.78%)	7			
Hypertrophy LV	22	–	CMR (3)		
Dilated LV	12	–	CMR (1)		
Aorta, bicuspid	7	–			
Aortic valve, mild regurgitation	16	–			
Mitral valve, moderate regurgitation	2	–			
Tricuspid, moderate regurgitation	3	–	CMR (1)		
Interatrial communication (IAC)	9	IAC (2)	Catheter-ism	Close IAC (2)	
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	3	HCM (3) ^b	CMR (3)		Disqualified ^b
Aortic root dilatation	2	–			
Anomalous origin of coronary artery (AOCA)	1	AOCA	CT		Disqualified
RV compression, pectus excavatum	1	RV altered			Disqualified
Patent ductus arteriosus	1	Ductus			
Stress test	29 (1.75%)	4			
Premature ventricular complex	17	PVC > 20% - 24 h	Holter (9) EPS (1)		
Exaggerated blood pressure response	7	–			
Supra-ventricular paroxysmal tachycardia (SVPT)	2	SVPT	EPS	RF ablation	
Atrial fibrillation (AF)	1	AF	EPS, CMR	RF ablation	
Infra-ST segment slope	1	–	CT		
Sustained ventricular tachycardia (VT)	1	VT effort	EPS, CMR	RF ablation	Disqualified
Total: n = 1650 athletes	241 (14.6%)	16		10	6

AHA: American Heart Association; CMR: cardiac magnetic resonance imaging; EKG: electrocardiographic; EPS: electrophysiological study; LV: left ventricle; RF: radiofrequency; RV: right ventricle; CT: coronary computed tomography

^aFamily history of hypertrophic cardiomyopathy.

^bAthletes in which the EKG showed negative Twaves, and echocardiogram confirmed the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy.

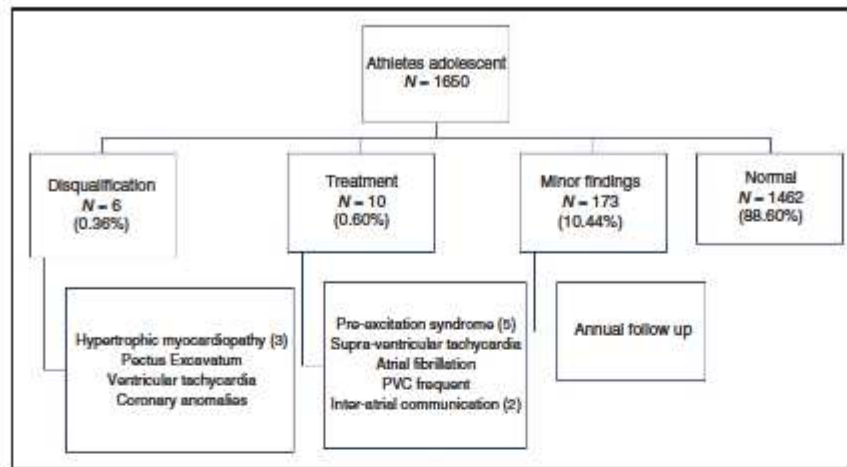


Figure 1. Flow chart showing the study findings.
PVC: premature ventricular complex.

Table 3. Diagnostic capacity for each of the points that determined a specific treatment or sports disqualification.

	Sensitivity, %	Specificity, %	Likelihood ratio+	Likelihood ratio -	AUC
Treatment					
AHA questionnaire 12 points	0	95	0.0	1.05	0.47
ECG	50	96	13.51	0.52	0.73
Echocardiogram	40	95	8.70	0.63	0.67
Stress test	30	98	18.92	0.71	0.64
Disqualification					
AHA questionnaire 12 points	16	98	3.26	0.88	0.55
ECG	50	95	11.11	0.52	0.72
Echocardiogram	83	96	14.57	0.18	0.88
Stress test	16	98	10.15	0.85	0.57

to that publication. We did not apply the redefined criteria,³⁵ because, although they have been shown to improve diagnostic specificity in black subjects, no additional diagnostic value has been demonstrated in Caucasian individuals. The alterations that motivated the taking of behaviour in athletes were three: (a) presence of negative T waves, (b) pre-excitation, and (c) PVCs. In our study, a positive ECG increased the probability of identifying diseases requiring specific treatment, as well as disqualifying young people from sports, so we consider the ECG indispensable in a PPS.

Doppler echocardiography

Since 1995, echocardiography has been increasingly incorporated into PPS⁶ because it provides added

diagnostic value to physical examination and ECG in three main pathologies:¹⁰ (a) hypertrophic cardiomyopathy with normal ECG, (b) anomalous origin of coronary arteries, and (c) diseases of the aorta. Some groups have suggested using a five-minute directed ECG;⁷ in our case, we carried out a full protocol to assess the size and function of the heart chambers, valves and aorta as well as the origin of the coronary arteries.⁹ In our environment, it is also recommended that all high-performance athletes undergo a Doppler echocardiogram and a stress test during PPS.²¹

The incidence of abnormalities detected by echocardiography was less than 5%; this is consistent with the literature^{3-10,36} and generated eight (0.04%) cardiac resonance tests to complete the diagnosis at a reasonable additional expense within the total cost of the PPS.

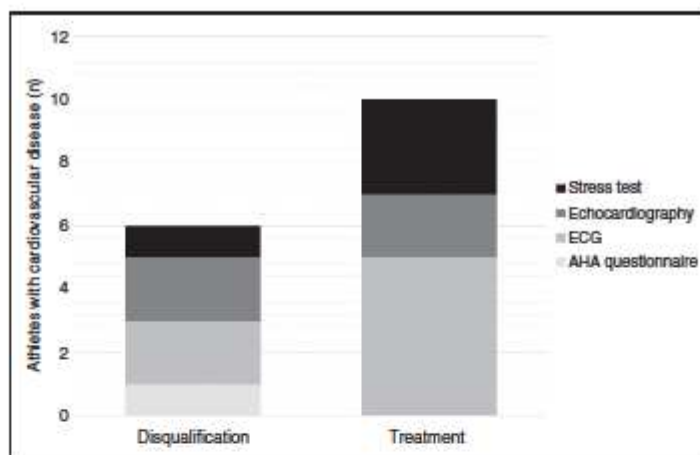


Figure 2. Cumulative diagnostic yield and impact of their findings on treatment of each of the tests used in the pre-participation screening (PPS).

AHA: American Heart Association; ECG: electrocardiogram.

Table 4. Cost in euros (€) of each test used and of total pre-participation screening (PPS) programme.

	n Athletes	Cost per test (€)	Total test cost (€)
AHA questionnaire, 12 points	1650	40	66,000
ECG	1650	18	29,700
Doppler echocardiography	1650	56	92,400
Stress test	1650	31	51,150
First line cost PPS		145	239,250
Radiofrequency ablation	8	2800	22,400
Cardiac magnetic resonance	16	276	4416
Coronary tomography	2	197	394
Holter ECG 24 hours	17	36	612
Septal catheterisation	2	3200	6400
Second line cost of PPS			34,222
Total PPS cost			273,472
Cost for each athlete disqualified (6 cases)			45,578

Stress test

The scientific evidence on the usefulness of the stress test in PPS is scarce, and is based on a study of a large cohort¹² that showed detection of ventricular arrhythmia to be a marker for heart disease that led to behavioural changes in athletes. Another recent study shows that the presence of more than 10 diagnoses of premature ventricular complex during the test would be

significantly related to the presence of pathology.³⁷ The stress test in our study showed a good diagnostic ability to detect pathologies that require specific treatment, especially possible arrhythmias to treat with radiofrequency ablation. We believe there are three situations in which adding a stress test to PPS is beneficial in this age group: (a) ventricular arrhythmia occurs when maximum effort is sustained during exercise, (b) supra-ventricular arrhythmia occurs during exercise, and (c) ST segment depression occurs in athletes.

Cost-effectiveness

According to the data from our study and in the literature, an analysis of 100,000 PPS will disqualify about 300 athletes,^{19,38-40} however, the annual incidence of sudden death in sports is two in 100,000 athletes.¹ We acknowledge the limited value of our cost-effectiveness study in the sense that the correct calculation for cost effectiveness should be that including the prevention of sudden cardiac death in the athletes and their families throughout their lives. Further long term follow-up registries might be of help in the future.

The scientific evidence regarding the use of PPS to reduce sudden death events in athletes is both complex and scarce. Results from a single cohort with follow-up have been published in relation to this topic.² Therefore, we consider it appropriate to include the deaths of athletes at rest, athletes revived by cardiopulmonary resuscitation, and the potential for prevention in first degree relatives (Figure 2) in the analysis.

In our environment, the PPS cost for each athlete was estimated at €145 (US\$159.50); adding the total cost of the 2nd line of studies, the cost for each disqualified athlete was €45,578 (US\$50,135). The classical measure of efficiency has drawn the line at US\$50,000 per year of life gained;^{11,41} however, the World Health Organisation suggests that interventions that fall between up to three times the gross domestic product per capita should be considered cost-effective.⁴⁴ Bearing in mind that the gross domestic product per capita in Catalonia in 2015 was €28,997,⁴⁵ in our country the PPS is a cost-effective measure to reduce the incidence of sudden death.

In summary, the European Society of Cardiology suggests PPS consisting of family and personal history and ECG;³ in competitive athletes, Doppler echocardiography can be added, as suggested in our country's guidelines.²¹ This PPS intervention was cost effective.

Limitations

The study had three main limitations: (a) all athletes were competitive and were included in a programme of high performance training, which could generate a potential selection bias; therefore, translation of the current results to recreational athletes must be taken with caution; (b) In rare diseases such as long QT, arrhythmogenic cardiomyopathy or some other congenital syndromes, the expected costs could have been even higher due to the use of genetic testing. However, these are on the one hand infrequent cases, and on the other, genetic testing is becoming more and more available and less expensive due to the use of multiple diagnosis kits and advanced molecular biology techniques; (c) considering that the athletes usually start their competitive training program at age 12 years; we can consider that the studied population had an average of three years of training; this time may be too short to induce significant cardiac remodelling or even pathological abnormalities that could be detected in the pre-participation screening tests evaluated in the study; and (d) the cost of diagnostic studies in our country is lower than that reported in other countries.^{11,18,41} The latter is a key point for cost-effectiveness, and in turn limits extrapolation of these data to other countries.

Conclusion

The ECG and echocardiogram were the most useful screening tools for detecting athletes susceptible to sudden cardiac death. The stress test was most useful for diagnosing arrhythmias requiring specific treatment. The 12-point AHA questionnaire had weak

diagnostic utility. In our setting, the PPS was cost-effective to detect athletes susceptible to sudden death in sport.

Author contribution

All authors have contributed to the conception and design of the work. All authors contributed to the acquisition; GG, MSG, BV, GSB, JB and MS contributed to the analysis; GG and MS contributed to the interpretation of data for the work. GG, MSG and MS drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript. All gave final approval and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This project was partly funded by an unconditional grant from the Memora Group and by the National R & D Plan of Spain's Ministry of Science and Innovation 2011-2013 (DEP 2010-20565) and Ministry of Economy and Competitiveness 2013 (DEP2013-44923-P), and the Generalitat de Catalunya (FI-AGAUR 2014-2017, RH 040 991).

References

1. Solberg E, Borjesson M, Sharma S, et al. Sudden cardiac arrest in sports – need for uniform registration: A Position Paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 657–667.
2. Corrado D, Basso C and Andrea P. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes. *JAMA* 2006; 296: 1593–1601.
3. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, 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: 516–524.
4. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, 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. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 41–69.
5. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, 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. *Circulation* 2015; 132: e267–e272.
6. Weidenbener EJ, Krauss MD, Waller BF, et al. Incorporation of screening echocardiography in the preparticipation exam. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med* 1995; 5: 86–89.
 7. Wyman R a, Chiu RY and Rahko PS. The 5-minute screening echocardiogram for athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 786–788.
 8. Rizzo M, Spataro A, Cecchetelli C, et al. Structural cardiac disease diagnosed by echocardiography in asymptomatic young male soccer players: Implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med* 2012; 46: 371–373.
 9. Weiner RB, Wang F, Hutter AM, et al. The feasibility, diagnostic yield, and learning curve of portable echocardiography for out-of-hospital cardiovascular disease screening. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 568–575.
 10. Grazioli G, Merino B, Montserrat S, et al. Usefulness of echocardiography in preparticipation screening of competitive athletes. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 701–705.
 11. Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, et al. Cost-effectiveness of preparticipation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 276–286.
 12. Sofi F, Capalbo A, Pucci N, et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: Cross sectional study. *Br Med J* 2008; 337: a346.
 13. Fuller CM. Cost effectiveness analysis of screening of high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 887–890.
 14. Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan T, et al. Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents. *Med Sci Sport Exerc* 2006; 38: 2–6.
 15. Baggish AL, Hutter AM, Wang F, et al. Cardiovascular screening in college athletes with and without electrocardiography: A cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 269–275.
 16. Malhotra R, West JJ, Dent J, et al. Cost and yield of adding electrocardiography to history and physical in screening Division I intercollegiate athletes: A 5-year experience. *Heart Rhythm* 2011; 8: 721–727.
 17. Koch S, Cassel M, Linne K, et al. ECG and echocardiographic findings in 10–15-year-old elite athletes. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 21: 774–781.
 18. Menafoglio A, Di Valentino M, Segatto J-M, et al. Costs and yield of a 15-month preparticipation cardiovascular examination with ECG in 1070 young athletes in Switzerland: Implications for routine ECG screening. *Br J Sports Med* 2014; 48: 1157–1161.
 19. Dhutia H, Malhotra A, Gabus V, et al. Cost implications of using different ECG criteria for screening young athletes in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 702–711.
 20. Harmon KG, Zigman M and Drezner JA. Sensitivity, specificity and positive predictive value of history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: A systematic review. *J Electrocardiol* 2015; 48: 329–338.
 21. Sitges M, Gutiérrez JA, Brugada J, et al. Consensus for the prevention of sudden cardiac death in athletes. *Apunt Med Export* 2013; 48: 35–41.
 22. Maron BJ, Douglas PS, Graham TP, et al. Disease in Athletes Task Force 1: Preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1322–1326.
 23. Drezner J a, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: The “Seattle criteria”. *Br J Sports Med* 2013; 47: 122–124.
 24. Manonelles Marqueta P, Franco Bonafonte L, Naranjo Orellana J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED-FEMEDE). *Arch Med Deport* 2016; 33: S5–S83.
 25. Budts W, Börjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: Individualized exercise prescription. *Eur Heart J* 2013; 34: 3669–3674.
 26. Heidbüchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 475–484.
 27. Heidbüchel H, Corrado D, Biffi A, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: Ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 676–686.
 28. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: A report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2012; 5: 1034–1065.
 29. Grazioli G, Brotons D, Pifarré F, et al. Cardiological contraindications in sports. *Apunt Med Export* 2017; 52: 3–9.
 30. Departament de Salut. ORDEN SLT/42/2012. Diari Oficial de la General Catalunya [Internet]. 2012;6079:10706–856. <http://portal.dgpc.gencat.cat/utills/EADOP/PDF/6079/1227866.pdf> (accessed 31 January 2017).
 31. Maron BJ, Friedman R, Kligfield P, et al. Assessment of the 12-lead ECG 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. *Circulation* 2014; 130: 1303–1334.
 32. Corrado D, Pelliccia A, Heidbüchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31: 243–59.
 33. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, et al. The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG

- screening among elite athletes. *Br J Sports Med* 2014; 48: 1144–1150.
34. Drezner JA, Hammon KG, Asif IM, et al. Why cardiovascular screening in young athletes can save lives: A critical review. *Br J Sports Med* 2016; 50: 1376–1378.
 35. Sheikh N, Papadakis M, Cihani S, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation* 2014; 129: 1637–1649.
 36. Zeltser I, Cannon B, Silvana L, et al. Lessons learned from preparticipation cardiovascular screening in a state funded program. *Am J Cardiol* 2012; 110: 902–908.
 37. Vendile L, Maron BJ, Pelliccia A, et al. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm* 2015; 12: 78–85.
 38. La Gerche A, Baggish AL, Knutti J, et al. Cardiac imaging and stress testing asymptomatic athletes to identify those at risk of sudden cardiac death. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 993–1007.
 39. Sharma S, Marck Estes N, Vetter VL, et al. Clinical decisions require young athletes to undergo cardiac screening before participation in sports do not require young athletes to undergo cardiac screening before participation in sports. *N Engl J Med* 2013; 369: 2049–2053.
 40. Pelliccia A, Adami PE, Quattrini F, et al. Are Olympic athletes free from cardiovascular diseases? Systematic investigation in 2352 participants from Athens 2004 to Sochi 2014. *Br J Sports Med* 2017; 51: 238–243.
 41. Leslie LK, Cohen JT, Newburger JW, et al. Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents. *Circulation* 2012; 125: 2621–2629.
 42. Marijon E, Tafflet M, Cedermaier DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011; 124: 672–681.
 43. Papadakis M, Raju H, Behr ER, et al. Sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance: Potential for erroneous interpretation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 588–596.
 44. Smith T, Jordaens L, Theuns DAMJ, et al. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: A European analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 211–219.
 45. Institut d'Estadística de Catalunya. GDP per inhabitant, 2011–2015, Statistical Yearbook of Catalonia, <http://www.idescat.cat/pub/hd-aec&n=356&lang=en> (2015, accessed 31 January 2017).

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal of Electrocardiology 49 (2016) 539–544

JOURNAL OF
Electrocardiologywww.jecgonline.com

Differentiating hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: An electrocardiographic and echocardiographic approach^{☆,☆☆}

Gonzalo Grazioli, MD,^{a,*} Domingo Usín, MD,^b Emilce Trucco, MD,^a
 Maria Sanz, MD,^a Silvia Montserrat, MD, PhD,^a Bàrbara Vidal, MD, PhD,^a
 Josep Gutierrez, MD,^c Ramon Canal, MD,^d Josep Brugada, MD, PhD,^a
 Lluís Mont, MD, PhD,^a Marta Sitges, MD, PhD^a

^a Institut del Tòrax, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Catalonia, Spain

^b Sportsmed, Cardiology, Córdoba, Argentina

^c Consell Català de l'Esport, Catalonia, Spain

^d Futbol Club Barcelona, Catalonia, Spain

Abstract

Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) vs athlete's heart is challenging in individuals with mild–moderate left-ventricular hypertrophy. This study aimed to assess ECG and echocardiographic parameters proposed for the differential diagnosis of HCM.

The study included 75 men in three groups: control (n = 30), “gray zone” athletes with interventricular septum (IVS) measuring 13–15 mm (n = 25) and HCM patients with IVS of 13–18 mm (n = 20).

The most significant differences were found in relative septal thickness (RST), calculated as the ratio of 2 x IVS to left ventricle end-diastolic diameter (LV-EDD) (0.37, 0.51, 0.71, respectively; p < 0.01) and in spatial QRS-T angle as visually estimated (9.8, 33.6, 66.2, respectively; p < 0.01). The capacity for differential HCM diagnosis of each of the 5 criteria was assessed using the area under the curve (AUC), as follows: LV-EDD < 54 (0.60), family history (0.61), T-wave inversion (TWI) (0.67), spatial QRS-T angle > 45 (0.75) and RST > 0.54 (0.92). Pearson correlation between spatial QRS-T angle > 45 and TWI was 0.76 (p 0.01). The combination of spatial QRS-T angle > 45 and RST > 0.54 for diagnosis of HCM had an AUC of 0.79.

The best diagnostic criteria for HCM was RST > 0.54. The spatial QRS-T angle > 45 did not add sensitivity if TWI was present. No additional improvement in differential diagnosis was obtained by combining parameters.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords

Hypertrophic cardiomyopathy; Athlete's heart; Echocardiography; Spatial QRS-T angle

Introduction

High-intensity training is associated with morphological and functional cardiovascular changes (athlete's heart) due to an increment in the hemodynamic load. These adaptive changes show high interindividual variability between athletes, depending on individual susceptibility and the type of training in terms of frequency, intensity and time [1].

In general, these changes are mild, but in some highly trained athletes, cardiac remodeling has characteristics similar to hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The differential diagnosis of these two entities has important clinical implications, as HCM is the leading cause of sudden death

among athletes younger than 35 years [2], and has important psychological and economic consequences because it is the basis for disqualification from competitive sport [3].

The differential diagnosis of athlete's heart vs HCM can be difficult in situations where a “gray zone” (13–15 mm wall thickness) exists between these two entities [4]. Recently, the utility of vectorecardiography for measuring the spatial angle formed between the QRS and the T-wave has been described as a prognostic factor in cardiomyopathies [5] and has also been used to improve the ECG-based screening of HCM in pediatric patients compared to the Italian or Seattle criteria. [6]. Nonetheless, current criteria for electrocardiographic (ECG) diagnosis of left-ventricular hypertrophy (LVH) have a low diagnostic accuracy: hypertrophy affects action-potential morphology and intra-ventricular conduction, and therefore changes in the axes of the QRS and T-waves may manifest as an increase in spatial QRS-T angle. Adding echocardiographic variables to ECG analysis may yield an accurate diagnosis of LVH.

[☆] The first 2 authors contributed equally to this article.

^{☆☆} Conflict of interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

* Corresponding author at: Cardiology Department, Thomx Institute, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Catalonia, Spain.

E-mail address: grazioli@clinicub.es

Likewise, the measurement of peak voltage QRS complex and T-wave in three leads (II-V2-V6) using a simple visual technique [7] has shown good correlation with the vectorcardiogram method described by Kors et al. to assess Frank XYZ leads [8].

The aim of our study was to establish the value of each of the most frequently used criteria for differential diagnosis, with the addition of two new variables, the spatial QRS-T angle and relative septal thickness (RST) calculated as the ratio between 2 x interventricular septum (IVS) and left-ventricle end diastolic diameter (LV-EDD) in the differential diagnosis.

Methods

A total of 75 Caucasian men were divided into three groups: a) control (n = 30 sedentary individuals); b) athletes participating in competitive sports with IVS of 13–15 mm, recruited in the pre-participation screening at three high-performance centers as follows: Basketball, 3; Cycling, 2; Gymnastics, 1; Handball, 3; Ice Hockey, 1; Rugby, 1; Soccer, 7; Swimming, 3; Tennis, 1; Athletics, 3 (n = 25); and c) University Hospital patients with HCM and IVS of 13–18 mm (n = 20). The study conformed to the guidelines for reporting observational studies and to the standards set by the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Research Ethics Committee of Hospital Clinic, Barcelona. All participants underwent a medical evaluation that included a personal and family history, physical examination, 12-lead ECG (Fukuda Denshi Co. Ltd., Japan), and Doppler echocardiography (Vingmed Vivid-7, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA or Aplio 400, Toshiba, Japan).

We calculated the spatial QRS-T angles through utilization of the reduced-lead visual estimation technique described by Cortez et al. [7], that employs the quasi-orthogonal transform of Kors' et al. [8].

The following variables were compared between the three study groups: family history of HCM, T-wave inversion, spatial QRS-T angle, left atrial (LA) diameter, LV-EDD, IVS, relative wall thickness (RWT): (2 x PW/LD-EDD); RST: (2 x IVS/LV-EDD), IVS/posterior wall (PW) ratio, index left-ventricular mass.

The diagnosis of HCM was based on the assessment of family history, ECG, echocardiography and cardiac magnetic

resonance (CMR). The RST (Fig. 1) and the spatial QRS-T angle using visual estimation of the regression Kors (Fig. 2) were calculated for each participant.

Differential diagnostic ability was assessed by sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) in the study population for the items described in previous studies as suggesting the diagnosis of HCM and for the variables that differed significantly between groups. The point of greatest sensitivity and specificity was identified using the Youden index; continuous variables were then transformed into dichotomous.

Statistical analysis

A general descriptive analysis was carried out. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation. Discrete variables were presented as number of cases and percentages. The features in all three study groups were compared using one-way ANOVA with Bonferroni post-hoc analysis to determine differences between each group. Youden index was used to calculate the best cut-off point for the new variables proposed. All data were analyzed using the statistical package IBM SPSS (version 19, SPSS Inc., Chicago, New York, USA).

Results

Baseline characteristics of the 3 groups are shown in Table 1. Mean age was similar for all participants (35.7 \pm 5.86, 29.7 \pm 7.87, 35.4 \pm 15.4, respectively; p-ANOVA 0.058); while the other characteristics regarding family history, ECG and echocardiography were significantly different among groups. Left-ventricular indexed mass was similar between athletes and HCM patients; however, LV-EDD was lower and LA diameter was higher in the HCM group. The RST and spatial QRS angle were useful to differentiate these two groups.

We evaluated the differential diagnostic ability of the parameters previously described and those obtained using the Youden index for our population, which generated two new criteria: RST > 0.54 and spatial QRS-T angle > 45 (Table 2). The best predictor variables for HCM were RST > 0.54 (AUC 0.92); and spatial QRS-T angle > 45 (AUC 0.75); however, we observed a high Pearson correlation between the presence of negative T-waves and spatial QRS-T angle > 45 (0.74; p = 0.01).



Fig. 1. Parasternal long view with an example of each group: A) control, B) athlete with IVS of 13–15 mm, C) HCM patient with IVS of 13–15 mm (the arrows show the increase of IVS and decrease of LV-EDD in the HCM group). IVS, interventricular septum; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LV-EDD, left ventricle end-diastolic diameter.

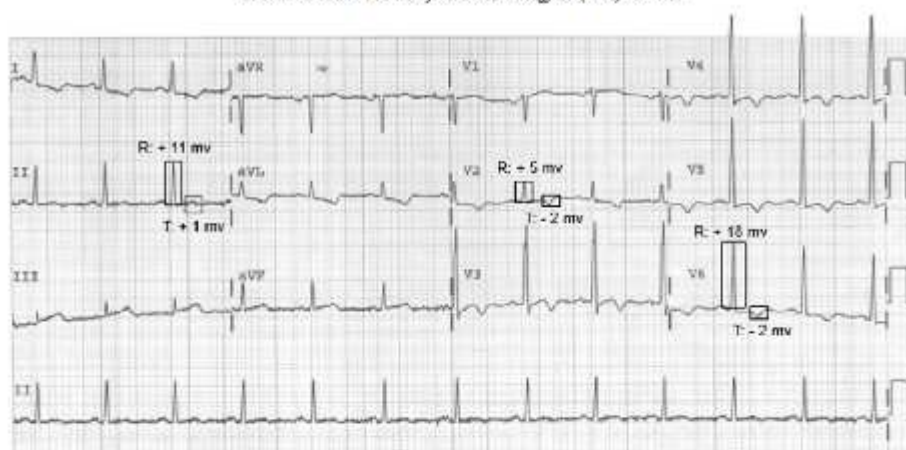


Fig. 2. ECG of a patient with HCM, in which the spatial QRS-T angle was measured using visual estimation of the maximum height of the QRS and T-wave in leads II-V2-V6 (Cotter et al. 2014) ECG, electrocardiogram; HCM, hypertrophic cardiomyopathy.

The combination of the two best predictor variables for HCM (RST > 0.54 and spatial QRS-T angle > 45) was not useful (AUC: 0.79). Using at least one of these two criteria also did not improve diagnostic accuracy (AUC: 0.89) compared with the RST > 0.54 (AUC: 0.92).

Discussion

Our study analyzed numerous variables in this population group in order to establish the characteristics that could help to easily distinguish the normal from the pathological using ECG and echocardiogram parameters. The results of our study showed that RST > 0.54 had the best diagnostic ability for HCM in our population, followed by spatial QRS-T angle > 45. Numerous studies have attempted to provide

objective data to differentiate this 1–2% of athletes presenting mild hypertrophy [9], defined as wall thickness between 13 and 15 mm for both the physiological (athlete's heart) and pathological (HCM) alterations. Currently, there is just no variable that establishes the differential diagnosis.

In athletes younger than 35 years, HCM is the leading cause of sudden death; however, this disease is progressive. The IVS thickness, which is usually the most affected, may increase in the follow-up as long as the individual develops his body growth; therefore, the phenotype can occur in an individual previously evaluated (in early stages of the disease) with normal ECG and echocardiography. One of the diagnostic criteria for HCM is a wall thickness exceeding 15 mm that is not explained by another cause such as hypertension or aortic stenosis. However, there are reports of sudden death in HCM patients with aggressive forms of

Table 1
Basal characteristics of the three groups.

	Control	Athletes in gray zone	HCM patients	p-ANOVA
N	40	25	20	
Age, y.o.	35.7 ± 5.86	29.7 ± 7.87	35.4 ± 15.4	0.058
LA, mm	32.1 ± 5.06	37.7 ± 6.16	43.1 ± 7.52 **	0.001
LV-EDD, mm	49.2 ± 4.37	51.8 ± 5.22	46.7 ± 7.28 ^	0.012
IVS, mm	9.27 ± 1.38	13.16 ± 0.47	16.0 ± 1.57 **	0.001
PW, mm	9.30 ± 1.26	12.5 ± 0.91	12.5 ± 1.89 *	0.001
LV index mass, gr/m ²	83.6 ± 15.2	135.9 ± 22.9	133.7 ± 37.3 *	0.001
RWT	0.38 ± 0.06	0.48 ± 0.05	0.53 ± 0.16 *	0.001
RST	0.37 ± 0.07	0.51 ± 0.05	0.71 ± 0.10 **	0.001
IVS/PW	0.99 ± 0.09	1.05 ± 0.07	1.31 ± 0.25 **	0.001
Spatial QRS-T angle	9.80 ± 5.88	33.6 ± 29.0	66.2 ± 52.3 **	0.001
TWI, %	0	12	45 **	0.001
Family history, %	0	0	22 **	0.001

Abbreviations: HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ANOVA, analysis of variance; LA, left atrium; LV-EDD, left ventricle end-diastolic diameter; IVS, interventricular septum; PW, posterior wall; LV, left ventricle; RWT, (2 x PW/LV-EDD); RST, (2 x IVS/LV-EDD); IVS/PW, interventricular septum/posterior wall ratio; TWI, T-wave inversion.

Bonferroni-adjusted t test: * p < 0.01 HCM vs control; ^ p < 0.01 HCM vs athletes.

Table 2
Diagnostic ability of the different parameters described.

	Sensitivity %	Specificity %	AUC
LV-EDD < 54 mm	94	26	0.60
LA < 40 mm	40	26	0.32
IVS/PW > 1.3	41	100	0.70
TWI	41	95	0.67
Family history HCM	23	100	0.61
RST > 0.54	100	86	0.92
Spatial QRS-T angle >45	60	91	0.75

Abbreviations: AUC, area under the curve; LV-EDD, left ventricle end-diastolic diameter; LA, left atrium; IVS/PW, interventricular septum/posterior wall ratio; TWI, T-wave inversion; RST, relative septal thickness.

disease showing mutations such as gene G protein and myocardial wall thickness less than 15 mm [10]. The HCM is characterized by a disorganized architecture of the myocardial hypertrophied myocytes and cell and fibrillary disruption, which in most cases is expressed by asymmetric hypertrophy [11].

The athlete's heart has an adaptive response to physical training that imposes an intermittent burden of pressure and volume; cardiovascular changes such as increased left ventricular mass is observed only in some individuals [12]. A recent study [4] suggested that LV-EDD below 54 mm showed high sensitivity (94%) but low specificity (21%) for the diagnosis of HCM. This could be due to the inclusion of only elite athletes with a high load of prior training, so that the left ventricle was more dilated. However, our athletes showed no dilatation with a mean LV-EDD of 53 mm, which might explain the low specificity of the previous study's cut-off point in our population and suggests that it should not be considered as a general cut-off for all athletes.

Atrial dilatation in athletes compared to controls is one of the established adaptive cardiac mechanisms to deal with the increased cardiac outputs required during exercise [13], although only athletes with a high training load seem to exceed normal values [14]. On the other hand, LA dilatation is also common in hypertrophic cardiomyopathy patients [15] as a result of left-ventricular diastolic dysfunction. Thus, we considered that LA dimension would not be useful to differentiate adaptive from pathologic hypertrophy, as LA dilatation could be present in both populations, depending on training load and disease progression. In our study, the group of young athletes had no LA dilatation (LA = 38 mm); therefore, the cut-off point of LA antero-posterior diameter < 40 mm raised by a recent study [4] is not helpful in our population, and we agree with the classical concept that considers a diagnosis of atrial dilatation as oriented toward HCM [16].

The relationship between cardiac structures as a differential diagnosis of HCM has been reported previously, either using the IVS to PW ratio [17], left-ventricular diastolic wall to volume ratio [18,19] or using RWT with a cutoff >0.6 [20]. However, the RST by echocardiography proposed in our study offers simple measurement and was more sensitive than the IVS/PW ratio or RWT in the "gray zone" group.

As in other recent studies [6,7], visual estimation of the spatial QRS-T angle allowed us to clearly differentiate

between healthy participants and HCM patients; however, the study group of young adult athletes showed intermediate spatial QRS-T angle values. We used the Youden index to pick the best cut-off for our population, which was similar to that already described [21], i.e., a spatial QRS-T angle >45 for the diagnosis of HCM. This cut-off did not improve diagnostic ability compared with the presence of negative T-wave in more than 2 contiguous ECG leads; this was due to a high Pearson correlation (0.76, $p < 0.01$) between these two parameters. Therefore, spatial QRS-T angle seems to be a useful quantitative value, but as a binary parameter it is less useful to establish a differential diagnosis with a likelihood ratio similar to the presence of TWI in HCM [22] or to the localization of the TWI in inferior-lateral leads [23].

We believe it would be important to have as many athletes as possible in the "gray zone" study group in future studies in order to obtain even better knowledge of the characteristics of this population. We must also acknowledge the difficulty of achieving this goal, as this sub-group is less than 2% of competitive athletes [24]. Furthermore, it would be useful to track such athletes over time to see if any of them develop the disease.

Currently, there is controversy about cost-effective ways to perform pre-participation screening of athletes [25]. Therefore, we consider it very important to highlight the value of ECG and echocardiography evaluation in the differential diagnosis of the leading cause of sudden death in young people engaged in competitive sport [2].

We understand that a simple multi-parametric approach to differentiate hypertrophic cardiomyopathy and physiological adaptation would be clinically useful, including for pre-participation screening in sports. Such a multi-parametric approach might initially be based on parameters of ECG alone, for example the use of the spatial QRS-T angle result in optimal combination with results from other ECG parameters [26], or it could include the use of such ECGs as screening gatekeepers for more expensive yet diagnostically definitive echocardiography tests.

In the future, the creation of multi-centric database to include more individuals with left ventricular hypertrophy; and the analysis of the variables mentioned in this and other studies with the addition of new ones such as late enhancement gadolinium, tissue Doppler, strain rate or genetic tests, could be helpful to solve this dilemma that sometimes appears when screening athletes.

Limitations

Our study has several limitations: A) the population only included men, due to the low prevalence of mild ventricular hypertrophy found in women; B) the population was only Caucasian, and it is not possible to extrapolate our findings to a population with different heart characteristics, such as the African population previously described [27]; C) the sample of HCM patients was small because of the low prevalence of this subgroup of HCM patients with mild to moderate hypertrophy [10]; D) we could not assess the presence of late gadolinium enhancement on CMR, because

not all of the participants in the athletes group completed the study; therefore, sub-analysis of the data did not add information; E) as a retrospective study, the echocardiographic parameters useful for differential diagnosis of HCM were not assessed systematically in the HCM group, such as diastolic function [28], tissue doppler [29] and strain rate [30]; for this reason, we decided not to include these parameters in the final analysis; F) it is important to mention that genetic testing was not available to help confirm that diagnosis, which was based solely on the assessment of family history and complementary studies.

To estimate spatial QRS-T angle values, we measured the amplitudes of the QRS and T wave form peaks and/or troughs in conventional leads II, V2 and V6 only. These measurements allowed us to employ Kors et al.'s quasi-orthogonal transform to visually estimate the angle, per the procedure recently described by Cortez et al. [7]. However, the Pearson correlation coefficient between spatial QRS-T angles estimated via this method versus via the true Frank XYZ leads is approximately 0.8 [7]. Thus the use of a more accurate, visually independent, and fully digital method to estimate the angle would have been preferable, e.g., by employing Kors et al.'s full 8-channel regression transform in a digitally automated fashion [7,8]. However, the more accurate and precise automated procedures were not available to us as we only had access to printed rather than original digital 12-lead ECGs.

Conclusions

In our study population, the best diagnostic criterion for HCM was $RST > 0.54$. A visually estimated spatial QRS-T angle > 45 degrees did not add sensitivity if TWI was present. No additional improvement in diagnosis was obtained by combining parameters such as visually estimated spatial QRS-T angle with the RST.

References

- [1] Prior DL, La Gerche A. The athlete's heart. *Heart* 2012;98:947–55, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301329>.
- [2] 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;119:1085–92, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>.
- [3] Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda conference 36th Bethesda conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005;45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.002>.
- [4] Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;114:1383–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.070>.
- [5] Voulgaris C, Pagoni S, Tesfaye S, Temelaris N. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:197–210.
- [6] Cortez D, Sharma N, Cavanaugh J, Tuozzo F, Derk G, Lundberg E, et al. The spatial QRS-T angle outperforms the Italian and Seattle ECG-based criteria for detection of hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients. *J Electrocardiol* 2015;48:826–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.07.016>.
- [7] Cortez D, Sharma N, Devers C, Devers E, Schlegel TT. Visual transform applications for estimating the spatial QRS-T angle from the conventional 12-lead ECG: Kors is still most frank. *J Electrocardiol* 2014;47:12–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.09.003>.
- [8] Kom J, van Heepen G, Simig A, van Bemmel J. Reconstruction of the frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur Heart J* 1990;11:1083–92.
- [9] Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633–44, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613562>.
- [10] Elliott PM, Anastasiakis A, MA Borger, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;2014:1–55, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- [11] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3).
- [12] Luijckx T, Cramer MJ, Buckens CF, Zaidi A, Rienks R, Mosterd A, et al. Unravelling the grey zone: cardiac MRI volume to wall mass ratio to differentiate hypertrophic cardiomyopathy and the athlete's heart. *Br J Sports Med* 2013;0:1–7, <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2013-092360>.
- [13] Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Piniocchio C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:690–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.052>.
- [14] Gabrielli L, Bijnen B, Butakoff C, Duchateau N, Montzerat S, Merino B, et al. Atrial functional and geometrical remodeling in highly trained male athletes: for better or worse. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1143–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-012-01719-x>.
- [15] Gabrielli L, Enriquez A, Córdova S, Yáñez F, Godoy I, Corbalán R. Assessment of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: A left atrial myocardial deformation study. *Echocardiography* 2012;29:943–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8175.2012.01719.x>.
- [16] Maron BJ, McKenna WJ. American college of cardiology/European society of cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1965–91, [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00479-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00479-2).
- [17] Caselli S, Pelliccia A, Maron M, Santini D, Puccio D, Marzantonio A, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy from other forms of left ventricular hypertrophy by means of three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 2008;102:616–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.033>.
- [18] De Castro S, Caselli S, Maron M, Pelliccia A, Cavaretta E, Maddaluri P, et al. Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Heart* 2007;93:205–9, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.093997>.
- [19] Cardin N, Galderisi M, Edvardson T, Plein S, Popescu BA, Andreu AD, et al. Role of multi-modality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European association of cardiovascular imaging endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:280.
- [20] Kansal MM, Lester SJ, Surapaneni P, Sengupta PP, Appleton CP, Ormnen SR, et al. Usefulness of two-dimensional and speckle tracking echocardiography in "Gray Zone" left ventricular hypertrophy to differentiate professional football player's heart from hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1322–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.053>.
- [21] Cortez D, Sharma N, Cavanaugh J, Tuozzo F, Miyamoto S, Batra A. Improving screening methods for pediatric hypertrophic cardiomyopathy using the spatial QRS-T Angle. *J Card Fail* 2013;19:S64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.06.208>.

- [22] Rowin EJ, Mazon BJ, Appelbaum E, Link MS, Gibson CM, Lesser JR, et al. Significance of false negative electrocardiograms in preparticipation screening of athletes for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:1027–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.035>.
- [23] Calò L, Spennadi F, Martino A, Gaeta E, Cavaretta E, Quaranta F, et al. Echocardiographic findings in 2261 peri-pubertal athletes with or without inverted T waves at electrocardiogram. *Heart* 2015;101:193–200, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306110>.
- [24] Grazioli G, Merino B, Montserrat S, Vidal B, Azqueta M, Pare C, et al. Usefulness of echocardiography in preparticipation screening of competitive athletes. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:701–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reeesp.2013.11.023>.
- [25] Mazon BJ, RA Friedman, Kligfield P, BD Levine, Viskin S, BR Chaitman, et al. Assessment of the 12-lead ECG 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. *Circulation* 2014;130:1303–34, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.000000000000025>.
- [26] Potter SLP, Holmqvist F, Platonov PG, Steding K, Arheden H, Pahlm O, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy is improved when using advanced rather than strictly conventional 12-lead electrocardiogram. *J Electrocardiol* 2010;43:713–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.08.010>.
- [27] Gjerdtalen GF, Hirdal J, Solberg EE, Andemen TE, Radunovic Z, Steine K. The Scandinavian athlete's heart: echocardiographic characteristics of male professional football players. *Scand J Med Sci Sports* 2014;1–9, <http://dx.doi.org/10.1111/sms.12178>.
- [28] Rawlins J, Bhan A, Shama S. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:350–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ejecho-card/jep017>.
- [29] Ochoa JP, Fernández A, Filippuzzi JM, Fava AM, Casabé JH, Salmó P, et al. Usefulness of tissue Doppler imaging to identify low risk patients with Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:90–6.
- [30] Butz T, van Buren F, Mellwig KP, Langer C, Plehn G, Meisner A, et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:91–100, <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-010-9663-5>.

Exaggerated blood pressure response to exercise and late-onset hypertension in young adults

Ignasi Yzaguirre^{a,*}, Gonzalo Grazioli^{b,*}, Mónica Domenech^c, Antonio Vinuesa^e, Ramon Pi^d, Josep Gutierrez^a, Antonio Coca^c, Josep Brugada^b and Marta Sitges^b

Introduction Exaggerated blood pressure response (EBPR) during exercise has been associated with an increased risk of incidental systemic hypertension and cardiovascular morbidity; however, there is no consensus definition of EBPR. We aimed to determine which marker best defines EBPR during exercise and to predict the long-term development of hypertension in individuals younger than 50 years.

Patients and methods We reviewed 107 exercise tests performed in 1992, applied several reported methods to define EBPR at moderate and maximum exercise, and contacted the patients by telephone 20 years after the test to verify hypertension status. Finally, we determined which definition best predicted incidental hypertension at 20-year follow-up.

Results The mean age of the participants at the time of exercise testing was 25.7 ± 11.1 years. Logistic regression showed a significant association of diastolic blood pressure of more than 95 mmHg at peak exercise and systolic pressure more than 180 mmHg at moderate exercise with new-onset hypertension at 20-year follow-up [odds ratio: 6.3 (2.09–18.9) and odds ratio: 7.09 (2.31–21.7), respectively]. If EBPR was present, as defined by at least one of these parameters, the probability of incidental later onset hypertension was 70%.

Conclusion In our population, diastolic blood pressure of more than 95 mmHg at maximum exercise or systolic blood pressure more than 180 mmHg at moderate-intensity exercise (100 W) were the best predictors of new-onset hypertension at long-term follow-up. Individuals with EBPR according to these criteria should be monitored closely to detect the early development of hypertension. *Blood Press Monit* 00:000–000 Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Blood Pressure Monitoring 2017, 00:000–000

Keywords: exaggerated blood pressure response, exercise test, hypertension, prognosis

^aCatalan Sport Council, Generalitat de Catalunya, ^bCardiovascular Institute, ^cDepartment of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Risk Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, Institute for Biomedical Research August Pi i Sunyer, ^dMedical Service, Futbol Club Barcelona, Barcelona and ^eMunicipal Sports Medicine Center, City of Gava, Catalonia, Spain

Correspondence to: Gonzalo Grazioli, MD, Department of Cardiology, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, Vilarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain
Tel: +34 932 275 400; fax: +34 934 513 045; email: grazioli@clinic.ub.es

Ignasi Yzaguirre and Gonzalo Grazioli contributed equally to the writing of this article.

Received 1 March 2017 Revised 23 August 2017 Accepted 31 August 2017

Introduction

Although an increase in blood pressure (BP) is an expected and normal physiologic response during physical effort, exaggerated blood pressure response (EBPR) during exercise tests has been associated with the future development of arterial hypertension [1–3]. Various diagnostic methods and criteria have been used to define EBPR during exercise, depending on whether the exercise is performed on a treadmill [4] or bicycle [5], and the BP is measured at a moderate or a maximum level of exercise [6,7]. When defined by peak systolic blood pressure (SBP) during bicycle exercise testing, EBPR has been associated with new-onset hypertension during follow-up [8,9]; however, the potential role of peak diastolic blood pressure (DBP) has been less explored.

In a Japanese population, Miyai *et al* [5] added the use of heart rate reserve (HRR) during exercise as a variable

that, adjusted for age, indirectly reflects relative exercise intensity; they constructed percentiles according to BP response during exercise. Observing that a high HRR-normalized BP response was a predictor of incidental hypertension during follow-up, they proposed an EBPR definition on the basis of HRR-normalized BP during exercise above the 90th percentile in their population. These proposed EBPR definitions of EBPR have not been subjected to direct comparisons or long-term follow-up studies of their effectiveness.

The present study aimed to compare the prognostic utility of the previously proposed criteria to define EBPR, focusing on the role of both SBP and DBP measured at moderate (100 W) and maximum (peak) exercise to determine the best marker to define EBPR during exercise and to predict the long-term development of hypertension in otherwise healthy young adults.

1859-5237 Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/MBP.0000000000000293

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Patients and methods

Study population

We reviewed the medical records of 1376 healthy men and women younger than 50 years of age who underwent a routine medical check-up for sports participation in two sports medicine centers in Catalonia in 1992. All patients had undergone a medical interview, a physical examination, body height and weight measurements, 12-lead resting ECG, and a bicycle exercise test and are current residents in Spain. We selected individuals with complete stress test results, including recorded heart rate and BP during the exercise test. Exclusion criteria were any of the following: previous history of coronary heart disease, congestive heart failure, valvular or congenital heart disease, active smoker, diabetes, dyslipidemia, hypertension (BP above 140/90 mmHg, while seated, and averaging three measurements), or the use of anti-hypertensive drugs. We were able to contact only 107 of the selected individuals for a telephone follow-up. Both the original study and the 20-year follow-up protocol were approved by the Research Ethics Committee of the Catalan Sports Council. The present study conformed to the guidelines for reporting observational studies and to the standards set by the Declaration of Helsinki.

Exercise test

In the 1992 exercise test, participants pedaled an Ergonomic 818 bicycle (Monark, Vansbro, Sweden) until maximal effort was reached according to the modified Astrand protocol. The workload was increased progressively using a step method described by Wasserman *et al.* [10], with 25-W increases every minute until the patients complained of exhaustion. The SBP, DBP, and heart rate (HR) values were recorded in the upright sitting position. The ECG lead V5 and HR were monitored continuously throughout the test; BP was recorded noninvasively every 2 min by an examining physician using a mercury column sphygmomanometer during each exercise stage and after 3 min in the recovery stage. The HRR-normalized, age-adjusted definition of EBPR proposed by Miyai *et al.* [5] was calculated for each individual according to the following formula: $[(HR \text{ at stage exercise} - HR \text{ resting}) / (220 - \text{age} - HR \text{ resting}) \times 100]$. Individuals with BP values exceeding the 90th percentile were identified as having an EBPR.

Definitions of exaggerated blood pressure response

The development of an EBPR during exercise was considered according to the following six published definitions:

- (1) SBP of more than 215 mmHg at maximum (peak) exercise [11].
- (2) DBP of more than 95 mmHg at maximum (peak) exercise [12].
- (3) SBP of more than 180 mmHg at moderate (100 W) exercise [9].
- (4) DBP of more than 90 mmHg at moderate (100 W) exercise [12].
- (5) SBP, adjusted by HRR during stress, above the 90th percentile as reported by Miyai *et al.* [5].
- (6) DBP, adjusted by HRR during stress, above the 90th percentile as reported by Miyai *et al.* [5].

Each definition was applied to the available data and prognosis was assessed for each variable involved and for combinations of the six variables.

Hypertension status at follow-up

At 20 years after the exercise test, we conducted a follow-up telephone survey to identify patients who had developed hypertension. A questionnaire was designed to evaluate the current status of each individual in five areas: (a) lifestyle (smoking, alcohol consumption, physical activity today); (b) family history of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and early-onset cardiovascular disease (younger than 45 years for men and 55 years in women); (c) personal history of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, renal disease, myocardial infarction, angina pectoris, heart failure, arrhythmias, stroke, and sleep apnea syndrome; (d) weight (kg) and height (cm); and (e) pharmacological treatment(s).

An indication of high BP at the 20-year follow-up was based on the individual's report of a general practitioner's diagnosis, two consecutive BP values exceeding 140/90 mmHg, in two consecutive determinations or chronic antihypertensive therapy, and was confirmed by a researcher in the electronic medical records.

Data analysis

Continuous baseline variables were expressed as mean \pm SD values or median (interquartile range) after assessing for normality with the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed as total number (%) and compared between groups using the χ^2 -test. Continuous variables were tested using an unpaired *t*-test or Mann-Whitney *U*-test, according to normality, and paired data by a paired *t*-test or Wilcoxon analysis. Logistic regression was performed to assess the association of BP response during exercise with incidental hypertension at follow-up. Area under the receiver-operator curves analysis was used to evaluate the diagnostic (prognostic) performance of the different definitions of EBPR of late incidental hypertension. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant. The EBPR and new-onset hypertension at follow-up were age adjusted for the analysis. All analyses were carried out using the SPSS 15.0 statistical package Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

The baseline characteristics of the 107 individuals are shown in Table 1, distributed according to the presence or absence of hypertension at follow-up. The mean age at the time of the exercise test was 25.7 ± 11.1 years and 72% of the participants were men. At the 20-year follow-up, 20 (18%) patients had developed hypertension. Patients who had later incidental hypertension were significantly older and had larger body mass indices, had higher BP values at rest and during the exercise test, and more frequently showed an EBPR at baseline as defined by any of the six tested criteria. At baseline, 45 (42%) individuals presented an EBPR according to any of the predetermined definitions during the exercise test.

Table 2 shows the relationship of EBPR at baseline as defined for each of the tested criteria with the long-term development of incidental hypertension. Each cutoff point predicted new-onset hypertension at 20 years; however, only SBP of more than 180 mmHg at moderate exercise load and DBP of more than 95 mmHg at maximum exercise load were statistically significant, with an odds ratio of greater than 1 when the cutoff points were adjusted by age. Therefore, if at least one of these parameters was present during the exercise test, the individual had a 70% risk of developing new-onset hypertension within 20 years.

The receiver-operator curves were constructed to determine whether incorporating additional criteria would improve the detection of the risk of incidental

hypertension. The area under the curve (Fig. 1) was 0.69 for DBP of more than 95 mmHg at maximal effort, 0.67 for SBP of more than 180 mmHg at moderate effort, and 0.74 for the risk of incidental hypertension if at least one of these conditions was fulfilled.

Discussion

The results of our study showed that a maximum DBP above 95 mmHg and SBP above 180 mmHg during an exercise test of up to 100 W were the best predictors of new-onset hypertension after 20 years of follow-up in otherwise healthy individuals younger than 50 years of age. Previous studies found evidence of the association between EBPR and the development of hypertension, and a relationship with high BP values during 24-h ambulatory monitoring [13]. However, there is limited agreement and evidence on the appropriate cutoff values and when exactly BP should be measured during the exercise test.

Previous studies have found that systolic blood pressure of more than 150 mmHg at moderate-intensity exercise is a good predictor of later resting hypertension [14,15]; however, our data did not confirm this finding. Other published data [16] show cutoff points of more than 210/110 mmHg (men) or more than 190/110 mmHg (women) that were not applied in our series; nonetheless, age differences in the study populations could at least partially explain these discrepancies. A recent meta-analysis including 16 EBPR studies found an association of different categorical SBP cutoff points [7] with new-onset hypertension and mortality, but this analysis did not include DBP. Other studies included DBP, but were performed on a treadmill and targeted a different population with different characteristics, that is, patients who had hypertension at rest [12] or were older than our population [17]. Our data confirmed the prognostic utility of DBP of more than 95 mmHg at maximum exercise intensity on a bicycle exercise test as well as of SBP of more than 180 mmHg at moderate exercise levels. The normal response of blood pressure as exercise intensity increased differed, showing a large increase in SBP and more discrete changes in DBP. The mechanisms of this behavior are an increased cardiac output together with a reduction in peripheral resistance [3].

In terms of the role of SBP at maximum effort, a lower cutoff of 215 mmHg has been proposed [18]; this issue was explored in our population (on average, 25 years younger than the participants in the earlier study) and lowering the cutoff was not useful, although we agree that the lower SBP cutoff value at maximum exercise might be useful in individuals older than 50 years.

In our study, the incorporation of HRR during the exercise test and the 90th percentile BP described by Miyai *et al.* [5] were not useful in moderate exercise (up to 100 W). Use of the 75th percentile as the cutoff value

Table 1 Baseline characteristics and distribution according to the presence or not of hypertension at follow-up

	No hypertension at follow-up (n=87)	Hypertension at follow-up (n=20)	P value*
Age (years)	23.2 ± 9.25	37.1 ± 11.7	0.001
Height (cm)	168 ± 9.67	165 ± 11.3	0.21
Weight (kg)	71.9 ± 12.4	77.7 ± 18.7	0.09
BMI	25.3 ± 3.47	28.2 ± 5.84	0.03
Exercise/week (%)	75.1 ± 7.51	7.25 ± 5.42	0.88
Resting HR (bpm)	68.1 ± 11.0	76.9 ± 12.9	0.02
Resting DBP (mmHg)	73.8 ± 11.5	84.9 ± 11.3	0.001
Resting SBP (mmHg)	118.5 ± 11.9	129.8 ± 15.7	0.01
Peak HR (bpm)	166.4 ± 16.2	151.4 ± 20.0	0.01
Target HR reached (%)	85.4 ± 6.33	85.2 ± 9.88	0.84
Peak DBP (mmHg)	78.9 ± 14.8	92.2 ± 14.9	0.01
Peak SBP (mmHg)	172.8 ± 26.2	196.4 ± 24.1	0.001
ΔDBP (mmHg)	6.47 ± 12.8	5.84 ± 11.7	0.84
ΔSBP (mmHg)	55.8 ± 21.5	64.2 ± 23.7	0.12
Peak work (W)	172.5 ± 65.9	168.7 ± 81.0	0.82
EBPR by any criteria (n (%))	29 (33)	16 (80)	0.001

bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; ΔDBP, peak DBP - rest DBP; EBPR, exaggerated blood pressure response; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; ΔSBP, peak SBP - rest SBP.

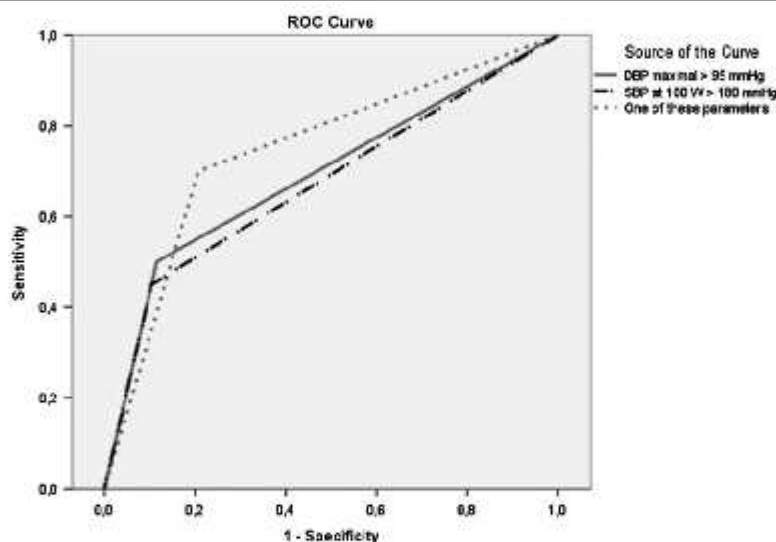
*T-test.

Table 2 Baseline exaggerated blood pressure response and the relation with new-onset hypertension

Criteria for positive EBPR	Patients with EBPR (% total)	No HTN at follow-up (n=87)	HTN at follow-up (n=20)	P value*	OR for HTN (CI 95%)	Age-adjusted OR (CI 95%) for HTN
SBP _{max} > 215 mmHg [11]	10 (9.34)	5 (5.7)	5 (25.0)	0.014	5.48 (1.40-21.2)	3.43 (0.69-16.8)
DBP _{max} > 95 mmHg [12]	20 (18.6)	10 (11.5)	10 (50.0)	0.001	6.30 (2.09-18.9)	4.81 (1.30-17.7)
SBP 100 W > 180 mmHg [12]	18 (16.8)	9 (10.3)	9 (45.0)	0.01	7.09 (2.31-21.7)	2.99 (1.09-8.79)
DBP 100 W > 90 mmHg [12]	27 (25.2)	11 (12.6)	16 (80.0)	0.02	5.27 (1.87-14.8)	1.53 (0.41-5.86)
SBP by HRR 90th [5]	12 (11.2)	6 (6.9)	6 (30.0)	0.007	5.78 (1.89-20.5)	2.81 (0.81-12.8)
DBP by HRR 90th [5]	11 (10.2)	6 (6.9)	5 (25.0)	0.024	4.50 (1.21-16.6)	3.03 (0.64-14.3)
SBP 100 W > 180 mmHg or DBP _{max} > 95 mmHg	18 (16.8)	18 (20.6)	14 (70.0)	0.001	8.94 (3.01-26.5)	4.30 (1.28-14.4)

CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; HRR, heart rate reserve; HTN, hypertension; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure.
* χ^2 test.

Fig. 1



Area under the ROC curve (AUC) adjusted for age, for DBP of more than 95 mmHg at maximal effort (AUC: 0.69), SBP of more than 180 mmHg at 100 W (AUC: 0.67), and when at least one of those criteria were fulfilled (AUC: 0.74). ROC, receiver operating characteristics.

was more strongly associated with the risk of incidental hypertension at that level of effort: odds ratio for SBP [6.37 (2.23-18.21)] and OR for DBP [7.64 (2.64-22.08)] (this study). Although our study applied the same exclusion criteria as in Miyai and colleagues, our population differed from theirs in race (Caucasian vs. Japanese population) and the mean baseline age; both factors could be possible explanations for differences in the percentile cutoff for predictive value.

Our results are in agreement with previous observations that DBP is the more useful predictor when blood pressure is measured during peak exercise, but during the early stages of effort, SBP is better related to incidental

hypertension at follow-up, irrespective of whether the exercise test was performed on a treadmill [17,19] or a bicycle [5]. In our study, the working level at 100 W (6 METS) was similar in terms of effort to that reached in the second stage of the Bruce protocol for a treadmill exercise test [20].

Age was the most significant baseline parameter distinguishing individuals who developed hypertension from those without hypertension (Table 1) and was incorporated into the risk-adjusted analysis as a confounder (Table 2). In terms of lifestyle (alcohol consumption, physical activity), BMI, and risk factors at follow-up, no significant relationship was observed with new-onset

hypertension. Other confounding factors, such as baseline blood pressure, were not included because of high co-linearity with blood pressure response during exercise. No other cardiovascular risk factors were included in the analysis because of their low incidence in the follow-up of this young population.

Clinical implications

Hypertension generates high health costs and the early detection of this disorder is important for its management. Identification of EBPR during an exercise test may provide an important risk marker for future onset of hypertension. On the basis of our results, the presence of a maximum DBP of more than 95 mmHg at peak exercise or SBP of more than 180 mmHg during moderate exercise could be considered good indicators for making lifestyle recommendations [21] and closely monitoring ambulatory blood pressure [22] to achieve an early diagnosis of hypertension before silent organ damage develops. Endothelial dysfunction and increased carotid intima media thickness are additional markers of increased risk [23]. Undoubtedly, a question that remains to be answered is whether lifestyle interventions will delay the onset of hypertension in individuals who are considered most vulnerable to the development of hypertension.

Limitations

A key strength of our study was the long-term follow-up, but some limitations must be considered. First, our study was carried out using a bicycle exercise test, and therefore, might not be directly generalizable to the BP values collected when the exercise test is performed on a treadmill. Second, our study included a small number of individuals because of its retrospective nature. Third, we believe that our study did not have a sufficient number of individuals to obtain valid conclusions about the mechanisms that may favor the exaggerated response of blood pressure to exercise; however, the division observed between the early increase in systolic pressure response and the late (peak effort) response in diastolic pressure as predictors of developing high blood pressure could be useful in designing future studies. Fourth, patients included in the study underwent an exercise test that was sport-related; thus, a potential selection bias must be acknowledged. However, the incidence of high blood pressure could be lower because of physical activity practice. Nonetheless, we could find and predict those individuals at high risk of developing hypertension. In addition, inter-rater reliability in the measurement of blood pressure could not be assessed because of the retrospective nature of the study; however, all measurements were performed by qualified and experienced staff using calibrated sphygmomanometers. Fifth, 24% of the individuals reached peak exercise at the 100 W (moderate) level; in those cases, the cutoff value of 100 W as the definition of 'moderate exercise' was maintained to compare this variable with the previous literature. Sixth,

the telephone survey has the potential for recall bias and could have used a narrow format without important data such as years of smoking habit, current waist circumference, and weight, and it could also have potential bias recall.

Conclusion

In our population, the elevation of DBP above 95 mmHg at maximum exercise and/or SBP above 180 mmHg at moderate exercise (100 W) were the best predictors of new-onset hypertension in the long term. When at least one of these two parameters was present, the 20-year risk of new-onset hypertension for an otherwise young, healthy individual was 70%. Patients with EBPR according to these criteria should be monitored closely to ensure the early detection of hypertension.

Acknowledgements

The authors are indebted to Roger Borrás for statistical assistance and to Elaine Lilly, PhD, for English language review.

Conflicts of interest

There are no conflict of interest.

References

- Manolio TA, Burke GL, Savage R, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5 year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: The CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7:234-241.
- Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:29-35.
- Alison TG, Corduro MA, Miller TD, Daida H, Squires RW, Gau GT. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999; 83:371-375.
- Singh JP, Lamon MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99:1831-1836.
- Miyai N, Arita M, Miyahira K, Morioke I, Shiraishi T, Naho I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension (Intemat)* 2002; 39:761-766.
- Schultz MG, Otsahal P, Cleland M, Blizard L, Marwick TH, Shuman JE. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2013; 26:357-366.
- Schultz MG, Gdappapetal FO, Rcone DS, Hone B, Shuman JE. Clinical relevance of exaggerated exercise blood pressure. *J Am Col Cardiol (Intemat)* 2015; 66:1843-1845.
- Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Eriksson G, Thaulow E, Eriksson J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *Hypertension* 2001; 19:1343-1348.
- Laukkanen J, Kurl S, Rauramaa R, Lakka TA, Venalainen JM, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise testing is related to the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:421-428.
- Zhang Y, Johnson M, Chow N, Wasserman K. Effect of exercise testing protocol on parameters of aerobic function. *Med Sci Sport Exerc* 1991; 23:2072842.
- Hietanen HI, Salonen Y. Arterial blood pressure and pulse pressure as predictors of cardiovascular morbidity and mortality in a prospective follow-up study. *Stroke Res Treat* 2010; 2010:729991.
- Weiss SA, Blumenthal RS, Shamett a R, Redberg RF, Mora S. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. *Circulation* 2010; 121:2109-2116.

6 Blood Pressure Monitoring 2017, Vol 00 No 00

13. Tumul J, Baugault V, Boulet L-P, Poirier P. Exaggerated blood pressure response to exercise in athletes: dysmetabolism or altered autonomic nervous system modulation? *Blood Press Monit* 2012; 17:184-192.
14. Kolláns P, Pittava A, Nanyan P, Fasella C, Singh S, Mundia A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007; 49:55-61.
15. Shuman JE, La Grèche A. Exercise blood pressure: clinical relevance and correct measurement. *J Hum Hypertens* 2015; 29:351-358.
16. Lauer MS, Raschow F, Harvey SA, Marwick TH, Thomas JD. Angiographic and prognostic implications of an exaggerated exercise systolic blood pressure response and rest systolic blood pressure in adults undergoing evaluation for suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1630-1636.
17. Lewis GD, Gona P, Larson MG, Rahn JF, Benjamin EJ, O'Donnell CJ, et al. Exercise blood pressure and the risk of incident cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 101:1614-1620.
18. Hatonen H, Paakkonen R, Salonen V. Ankle and exercise blood pressures as predictors of coronary morbidity and mortality in a prospective follow-up study. *J Hum Hypertens* 2010; 9:577-584.
19. Berger A, Grossman E, Katz M, Kiviy S, Kiampher R, Segov S, et al. Exercise systolic blood pressure variability is associated with increased risk for new-onset hypertension among normotensive adults. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10:522a2-535a2.
20. Myers J, Arana R, Franklin B, Pitts L, Kraus WE, Midonka K, et al. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119:3144-3161.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Radon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159-2219.
22. Schultz MG, Rizzo DS, Nicks SB, Williams AD, Shuman JE. Exaggerated blood pressure response to early stages of exercise stress testing and presence of hypertension. *J Sci Med Sport* 2016; 19:S1440-2440-7.
23. Kader Abdul Wahab MA. Is an exaggerated blood pressure response to exercise in hypertensive patients a benign phenomenon or a dangerous alarm? *Eur J Rev Cardol [Internat]* 2016; 23:572-576.

4. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral es compuesta de dos subproyectos relacionados al cribado pre-participativo.

El primero, analiza la utilidad de los estudios complementarios en cardiología utilizados en el cribado pre-participativo para detectar enfermedades potencialmente causantes de muerte súbita en el deporte, mediante el análisis de una cohorte de deportistas de alto rendimiento.

Debido a que existen varias enfermedades que son causa de muerte súbita en el deporte, y que pueden no ser detectadas en el cribado pre-participativo realizado mediante una historia médica familiar y personal, examen físico y ECG, hasta en un tercio de los casos; se propuso la adición del ecocardiograma Doppler con el objetivo de aumentar la sensibilidad diagnóstica. Para evaluar su utilidad, se analizó con ecocardiograma una cohorte de deportistas competitivos de diferentes disciplinas, que representa la serie publicada con mayor número de deportistas de estas características. Los resultados del estudio muestran que el ecocardiograma aporta valor agregado a la sensibilidad en la detección de patologías halladas con una revisión básica con ECG.

La edad media de los deportistas fue de 21 años; y los 4 individuos que fueron descalificados para la práctica de deporte competitivo eran menores de 18 años; por lo tanto, podríamos pensar que la posibilidad de encontrar patologías en deportistas no competitivos y de menor edad que la analizada en nuestra cohorte podría ser mayor.

La realización de un ecocardiograma Doppler para el cribado de deportistas fue propuesta desde hace 20 años (Weidenbener et al. 1995), debido a la sensibilidad que agrega en el diagnóstico de las patologías que tienen una elevada incidencia en la población, como son: la válvula aórtica bicúspide (Stefani et al. 2008), la miocardiopatía hipertrófica (Corrado et al. 1998) y las anomalías del origen de las arterias coronarias (Cheezum et al. 2017). Sin embargo, a pesar de varias publicaciones que sugieren también la adición, realizando un ecocardiograma corto y dirigido (Wyman et al. 2008) (Anderson et al. 2014), o en adolescentes (Koch et al. 2012) (Weiner et al. 2012), todas tienen menos de 1000 individuos de análisis y no han conseguido reunir la evidencia científica como para poder recomendar el ecocardiograma como método de cribado al menos una vez en la vida. Existe un solo estudio de cohorte con más 3000 individuos, pero presenta la limitación que solo fue realizado en futbolistas (Rizzo et al. 2012). Nuestro estudio, valora el agregado del ecocardiograma Doppler en deportistas competitivos jóvenes de diferentes deportes.

El ecocardiograma detectó un 7,5% de alteraciones, aunque la mayoría de ellas fueron menores. A su vez decidimos dividirlo en 4 grupos que sugieren una guía en la toma de conducta médica y tipo de control:

- a) alteraciones menores que no requieren un seguimiento (1.63%)
- b) alteraciones menores que requieren un seguimiento (5.65%)
- c) alteraciones mayores que requieren tratamiento (0.11%)
- d) alteraciones mayores que requieren la interrupción del deporte competitivo por potencial riesgo de muerte súbita (0.14%)

La adición de ecocardiograma fue de utilidad debido a un aumento en la sensibilidad diagnóstica de enfermedades que pueden causar la muerte súbita en el deporte, en las que la historia clínica, el examen físico y el ECG tienen menor utilidad diagnóstica. Debido a que estas enfermedades que se intentan diagnosticar tienen una relativa baja prevalencia, los métodos diagnósticos con alta sensibilidad resultan ser los de mayor utilidad; en este contexto numerosos factores influyen en que la sensibilidad diagnóstica del cribado solo con historia, exploración y ECG propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología sea limitada; estos factores son: a) omisión de una enfermedad personal o familiar en forma voluntaria, o bien por desconocimiento de la misma en el cuestionario de historia por parte del deportista, b) joven edad de los individuos estudiados, y por consecuencia, una expresión semiológica menor en el examen físico, c) ausencia de semiología en la enfermedad, como ejemplo ocurre en las anomalías coronarias o la dilatación aortica, d) ECG normal en presencia de cardiopatía por la escasa expresión fenotípica en la adolescencia, como ejemplo más frecuente se menciona la miocardiopatía hipertrófica con ECG normal, e) interpretación errónea del ECG del médico que lo valora. Debido a esto, creemos que la adición del ecocardiograma al menos una vez en la vida en estos deportistas, complementa eficazmente esta estrategia preventiva.

Las limitaciones que aparecen utilizando el ecocardiograma en el cribado están relacionadas a: a) costo de la prueba, b) costo de la segunda línea de estudios que se indican a partir de la realización del ecocardiograma, c) ausencia de estándares de formación para este tipo especial de

estudios diagnósticos, d) dificultad en poder realizar todos los estudios que se agregarían con un recurso humano de cardiólogos limitado en nuestro entorno.

La actualización de la conferencia de Bethesda (Maron, Levine, et al. 2015) mantiene la controversia en el uso de ECG en el cribado pre-participativo a diferencia de los recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología (Corrado et al. 2005). Sin embargo, la defensa del uso aislado del cuestionario AHA de 12 puntos (clase I) se ve limitada por la ausencia de estudios que avalen esta estrategia y también la importante limitación en la sensibilidad, que cercana al 10%, ponen en duda su utilidad como estrategia aislada. Además, al ECG le otorga un nivel de evidencia C, ignorando de esta forma la mayor cohorte realizada en cribado pre-deportivo con más de 40.000 deportistas analizados y con un seguimiento de 25 años (Corrado et al. 2006). En resumen, consideramos más idóneo el modelo europeo con ECG y es el que hemos adoptado y analizado.

En este contexto, y teniendo en cuenta que en Cataluña se sugiere el cribado pre-participativo en deportistas competitivos mediante el cuestionario AHA y el ECG con la adición del ecocardiograma Doppler y la prueba de esfuerzo (Sitges et al. 2013) valoramos en un segundo artículo la utilidad cada uno de los puntos propuestos. Nuestro estudio muestra que el ECG y el ecocardiograma fueron los puntos del cribado que resultaron más útiles para detectar deportistas susceptibles de padecer muerte súbita. La utilidad de la prueba de esfuerzo fue dada principalmente en el diagnóstico de arritmias que requirieron un tratamiento específico de ablación por radiofrecuencia. La utilidad del cuestionario AHA 12 puntos fue limitada debida a una baja sensibilidad para las patologías que se buscan en el cribado pre-participativo.

La sensibilidad que presentaron los estudios complementarios para la detección de enfermedades que pueden causar muerte súbita fue similar a la reportada en estudios previos utilizando nuevos criterios de análisis en el caso del ECG (Brosnan et al. 2014) (Dhuria et al. 2016) y con la adición del ecocardiograma Doppler (Pelliccia et al. 2017). En relación, a la prueba de esfuerzo no existe evidencia científica similar en este grupo poblacional de menores de 35 años, y su adición en nuestro estudio mostró su utilidad en la detección de arritmias inducidas durante el ejercicio. La descalificación deportiva también tuvo una incidencia similar a estudios previos de similares características (Pelliccia et al. 2017) situada alrededor del 0.3%.

Para realizar el cálculo del costo eficacia en los diferentes estudios de investigación en esta área se ha empleado el modelo Markov en cadena (Leslie et al. 2012), que analiza una variable aleatoria de aparición (enfermedad a diagnosticar) en un sistema autónomo plenamente observable (inclusión consecutiva en una cohorte de estudio), y se utilizó la simulación de Monte Carlo (Wheeler et al. 2010) que tuvo en cuenta la incidencia teórica de patologías halladas en el ECG. Sin embargo, al ser una estrategia en salud para la disminución de la muerte súbita, consideramos que la sensibilidad no debe estar limitada a las enfermedades que solo son detectables por el ECG, sino a todas las detectables precozmente; y a su vez, que los objetivos deben ser la protección del deportista mientras hace deporte, en el descanso y la de sus familiares de primer grado que pueden ser detectados y diagnosticados precozmente.

En forma práctica, si valoramos a 100.000 individuos mediante un cribado pre-participativo, serán descalificados un 0.3% de acuerdo con estudios recientes (La Gerche et al. 2013) (Sharma et al. 2013) es decir en términos absolutos unos 300 deportistas. Este número difiere mucho de la incidencia de muerte súbita en el deporte que es calculada en solo 2 de cada 100.000 individuos (Solberg et al. 2016). Sin embargo, si el programa de cribado pre-participativo lo interpretamos como una política de salud pública, e incluimos en el análisis toda la vida de deportista que estudiado en el cribado y a su familia de primer grado si se detecta alguna patología de posible transmisión genética, podremos observar que el número de muertes súbitas prevenidas representan una cantidad similar a los deportistas descalificados. Por lo tanto, para una correcta valoración de la “eficacia y eficiencia” de un programa de cribado pre-participativo, su valoración debería incorporar los siguientes puntos (figura 5):

- a) multiplicar la incidencia de muerte súbita en el deporte anual por 50 años de vida, durante los que un adolescente puede hacer deporte (Sharma et al. 2013);
- b) sumar un 40% de casos de muerte súbita en deportistas que se produce durante el descanso y que también puede ser prevenida por el cribado (Finocchiaro et al. 2016);
- c) sumar 30% de los paros cardiacos reanimados y que son dados de alta hospitalaria, que no forman parte de las estadísticas en los registros de muerte súbita (Marijon et al. 2011);
- d) sumar que se podrían prevenir un 40% mediante la estrategia de cribado en la familia de primer grado por muerte súbita de causa arritmogénica, que tiene un redito diagnóstico en

la mitad de los casos (Papadakis et al. 2013) con autopsia blanca, y que son casi la mitad de los casos según el mayor registro europeo actualmente disponible (Finocchiaro et al. 2016);

- e) sumar un 25% de los casos en los cuales mediante el cribado se detecta en un familiar de primer grado con miocardiopatía hipertrófica (O'Mahony et al. 2014).

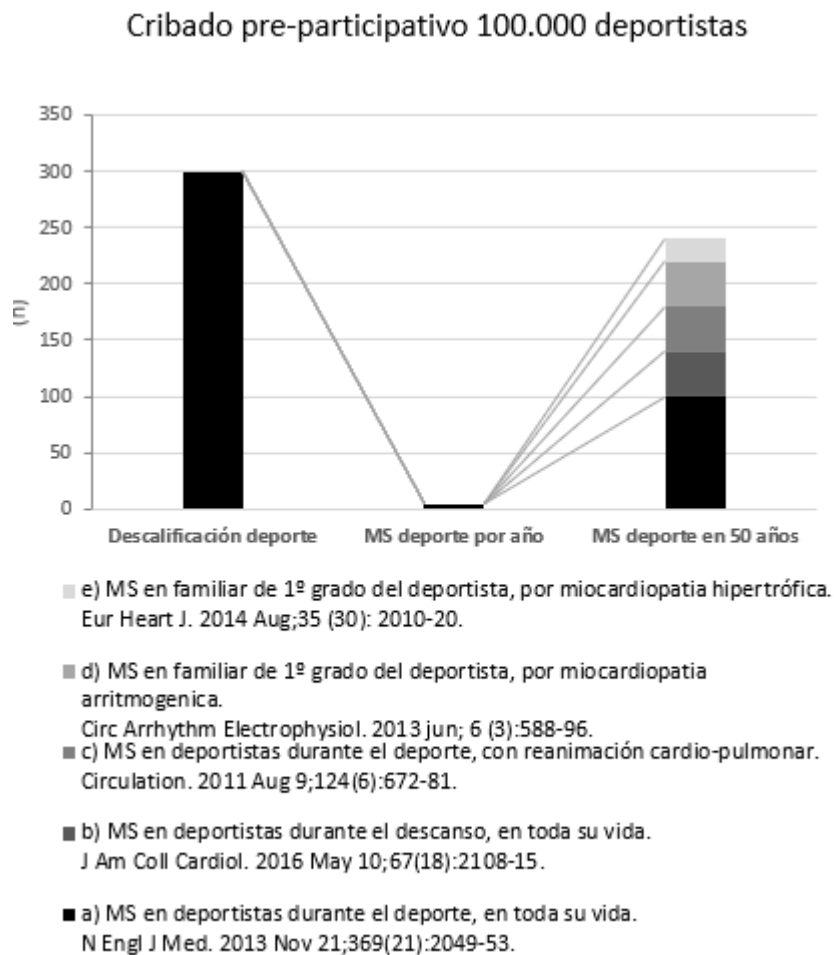


Figura 5. Cribado teórico en 100.000 deportistas. Numero de deportistas descalificados teóricamente, incidencia anual de muerte súbita y estrategia de prevención de muerte súbita en toda la vida del deportista y sus familiares de 1º grado.

La Figura 5 proporciona una visión del problema; si bien se descalificarían 300 deportistas; no todos se morirán en el año subsiguiente; sin embargo, si se valora el cribado como una estrategia de salud pública, la cantidad de muertes súbitas prevenidas en deportistas y sus familiares de 1º grado, presenta un número de casos similar a los descalificados en el deporte.

Como se puede valorar el número total de muerte súbitas prevenidas a lo largo de los años en el individuo que se realiza el cribado y en sus familiares de primer grado, puede estimarse que asciende a 250 muertes prevenidas por cada 100.000 cribados. A esto, podemos sumarle la existencia de un sesgo de información en los registros muerte súbita en el deporte que es un evento muy difícil de valorar y que probablemente constituya un sesgo en la incidencia real de esta.

En nuestro medio, valorando el coste del cribado de cada individuo en €145 (US \$ 150) (Departament_de_Salut 2012) y agregando el costo total de la segunda línea de estudios, el costo por cada deportista descalificado fue de €45.578 (US \$ 50.135). Clásicamente se ha trazado la línea de una medida de costo eficacia en US \$ 50000 por año de vida ganado (Wheeler et al. 2010). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud sugiere que intervenciones que se encuadren entre hasta tres veces del producto bruto interno per cápita son costo eficaces (Smith et al. 2013). Teniendo en cuenta que el producto interior bruto per cápita en el año 2015 fue de €28.928 (Institut d'Estadística de Catalunya 2015), entendemos que en nuestro medio el cribado pre-participativo es una medida costo efectiva para disminuir la incidencia de muerte súbita.

Consideramos que en deportistas competitivos adolescentes, al cribado sugerido por la Sociedad Europea de Cardiología con historia familiar/personal, examen físico y ECG (Corrado et al. 2005), es posible agregar el ecocardiograma Doppler y la prueba de esfuerzo (Sitges et al. 2013), siendo una intervención costo efectiva en nuestro medio.

En relación al cálculo de costo eficacia, debe considerarse que el coste de los estudios diagnósticos en nuestro medio es inferior a los descritos en otros países (Wheeler et al. 2010)(Menafoglio et al. 2014)(Leslie et al. 2012); esto constituye un punto clave para el análisis costo-eficacia, y a su vez un factor limitante para poder extrapolar estos datos de forma internacional, por lo que es necesario un análisis en cada región o país en que se realice el cribado pre-participativo.

El segundo sub-proyecto analiza las alteraciones encontradas en el ecocardiograma y la prueba de esfuerzo con el objetivo de aportar nuevos criterios que ayuden al diagnóstico diferencial entre la enfermedad y la adaptación fisiológica en dos escenarios relativamente frecuentes que se

encuentran en el cribado pre-participativo, como son la hipertrofia ventricular izquierda y la respuesta exagerada de la presión arterial al esfuerzo.

El análisis de los hallazgos en los deportistas competitivos que permitan el diagnóstico diferencial entre una patología y la adaptación fisiológica también ha mostrado datos de interés que en estas dos líneas de investigación.

El diagnóstico diferencial de la hipertrofia ventricular izquierda es un desafío diagnóstico debido a una zona de superposición que existe entre la adaptación fisiológica al deporte y la expresión inicial de una alteración patológica, potencialmente letal en el deportista, estudios de investigación recientes tratan de aportar nuevos hallazgos o criterios de severidad de estos que ayudan al diagnóstico (Petersen et al. 2005) (Gabrielli et al. 2012) (Gruner et al. 2013) (Luijckx et al. 2015), sin embargo, a pesar del uso de estos aun en la actualidad resulta complejo. A su vez, se ha postulado que la incidencia podría ser mayor a la descrita habitualmente de 1:500 personas, debido a la mayor sensibilidad diagnóstica que aportan la resonancia cardiaca y la genética (Semsarian, Ingles, Maron, et al. 2015) dando este hecho mayor importancia a importancia a la diferencia expresión fenotípica de una genética determinada, tal y como sugieren los análisis genéticos de individuos con miocardiopatía hipertrófica (Restrepo-Cordoba et al. 2017)

La estimación visual del ángulo espacial QRS-T a través del método descrito por Kors (Cortez et al. 2014) constituye en forma práctica una medida objetiva de la alteración de la repolarización ventricular, y ha demostrado utilidad para poder diferenciar individuos con miocardiopatía hipertrófica y controles sanos (Cortez et al. 2015). Sin embargo, con el objetivo de verificar el uso de este nuevo parámetro en una población más seleccionada con un leve grado de hipertrofia ventricular izquierda incluimos en nuestro estudio deportistas, además de los controles sanos e individuos con miocardiopatía hipertrófica diagnosticada con hipertrofia ligera-moderada (septum hasta 18 mm). Utilizando el punto de corte del ángulo espacial QRS-T > 45 para el diagnóstico de enfermedad, no mejoró la habilidad diagnóstica a la dada por la presencia de ondas T negativas en más de 2 derivaciones contiguas. Por lo tanto, si bien el ángulo espacial QRS-T es un valor cuantitativamente útil para discriminar enfermos de sanos, cuando este se convierte en un parámetro binario mediante un punto de corte (i.e. 45) en una población en “zona gris” pierde su capacidad diagnóstica.

En relación al remodelado ventricular izquierdo, éste fue valorado en estudios previos teniendo en cuenta el “espesor relativo de pared” (Kansal et al. 2011) otorgando una limitada capacidad diagnóstica cuando éste era mayor de 0.60. Teniendo en cuenta que en la enfermedad que intentamos diagnosticar (miocardiopatía hipertrófica) el septum interventricular es el mayor afectado si lo comparamos con la pared posterior del ventrículo izquierdo y su relación mayor de 1.3 fue diagnóstica en un tercio de los casos (Caselli et al. 2008); así como la relación descrita entre el espesor septal y el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo indexado por la superficie corporal mayor a 0.15 (Petersen et al. 2005); hemos decidido valorar un parámetro no estudiado hasta el momento que denominamos “espesor septal relativo”; y que se calcula en base a la relación entre el septum interventricular multiplicado por dos dividido el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Utilizando el índice de Youden, es decir, [sensibilidad + especificidad – 1] (Perkins & Schisterman 2005) se estableció un valor de corte en 0.54, que presentó un área bajo la curva de 0.92, por lo que interpretamos que es de utilidad y puede constituir un criterio más a ser tenido en cuenta para el diagnóstico diferencial en la zona gris.

La descripción del espesor septal relativo, su uso y su valor de corte, en nuestro conocimiento es la primera vez que se valora para el diagnóstico diferencial de miocardiopatía hipertrófica con una expresión precoz en jóvenes que genera aún una ligera-moderada hipertrofia ventricular izquierda.

El valor de estos dos nuevos parámetros de simple realización puede ayudar al diagnóstico diferencial en la “zona gris” deben ser validados en cohortes con mayor número de individuos a estudio y de diferente raza.

Con respecto a las limitaciones de nuestro estudio se debe mencionar el limitado tamaño de la muestra, ya que han sido valorados un bajo número de pacientes con la patología a estudio; esto fue debido a la baja prevalencia de este especial subgrupo de individuos con miocardiopatía hipertrófica con expresión fenotípica no severa de hipertrofia ventricular izquierda. También constituyó una limitación la falta de estudios complementarios de imagen como resonancia magnética cardíaca para valorar la presencia de fibrosis, u otros parámetros ecocardiográficos útiles como el Doppler tisular y el strain rate. La falta de disponibilidad de test genético en el grupo de atletas que ayude confirmar el diagnóstico constituye una importante limitante que hubiera sido de utilidad para una mejor caracterización de la población estudiada.

El segundo estudio de este subproyecto tuvo como objetivo analizar la respuesta exagerada de la presión arterial en las pruebas de esfuerzo; este comportamiento se ha asociado con el desarrollo futuro de la hipertensión arterial en individuos de mayores de 40 años (Singh et al. 1999) (Miyai et al. 2002) (Weiss et al. 2010). Sin embargo, existen diferentes preguntas que en la actualidad aún no han sido respondidas, y que generan controversia científica con relación a los valores de corte para el diagnóstico de una respuesta exagerada de la presión arterial en el ejercicio. Existen estudios que toman un valor absoluto (Singh et al. 1999), y otros que lo ajustan a la frecuencia cardíaca de reserva (Miyai et al. 2002), como indicador indirecto del nivel de esfuerzo alcanzado por cada individuo ajustado a su edad. Otro de los interrogantes que se plantean en la literatura y que no hay unanimidad al respecto, es con relación a la respuesta de la presión arterial sistólica o diastólica, y cual de ellas es de mayor utilidad como marcador de nuevos casos de hipertensión arterial en el futuro, y por último, si bien se ha postulado el diferente comportamiento de la presión arterial sistólica y diastólica se debe a diferente base fisiopatológica (Miyai et al. 2005), no existe unanimidad de criterio si es de mayor utilidad medirla durante la prueba con un esfuerzo moderado o en el máximo (Schultz et al. 2013).

Nuestro estudio concluye que los valores absolutos de la presión arterial sistólica al máximo esfuerzo y la diastólica en el esfuerzo moderado fueron los mejores predictores de la hipertensión de nueva aparición; asimismo, la presencia durante el ejercicio máximo de una presión arterial diastólica máxima mayor a 95 mmHg o una sistólica mayor a 180 mmHg en el ejercicio moderado podría considerarse un buen indicador para hacer recomendaciones de estilo de vida.

Estudios anteriores también han demostrado que la presión arterial sistólica > 150 mmHg en ejercicio moderado era un buen predictor de hipertensión en reposo posterior (Kokkinos et al. 2007), también se han proporcionado puntos de corte de $> 210/110$ mmHg en hombres o $> 190/110$ mmHg en mujeres (Lauer et al. 1995); sin embargo, nuestros datos no confirmaron ninguno de estos valores de corte propuestos; la posible explicación a esta diferencia puede ser la mayor edad media de los individuos incluidos en los estudios citados anteriormente. Un reciente metaanálisis que incluyó 16 estudios sobre EBPR, mostró una asociación de diferentes puntos de corte categóricos de la presión arterial sistólica (Schultz et al. 2016), con el desarrollo de hipertensión y mortalidad, pero este análisis no incluyó la presión arterial diastólica. Otros estudios incluyeron la presión arterial diastólica pero se realizaron en una cinta rodante y se

dirigieron a una población diferente con características diferentes, es decir, sujetos que tenían hipertensión en reposo (Weiss et al. 2010).

En nuestro estudio, el uso de la reserva de frecuencia cardíaca durante la prueba de esfuerzo utilizando los percentiles 90 descritos en población japonesa (Miyai et al. 2002) tampoco fueron de utilidad, en cambio sí se utiliza el percentil 75 fue un parámetro útil; este hallazgo podría estar relacionado a aspecto de la diferente raza (asiáticos vs caucásicos) y edad media (42 vs 25 años) de la cohortes.

La presión arterial diastólica > 95 mmHg en esfuerzo máximo fue el predictor más útil, en concordancia con lo reportado con otros grupos de investigación (Weiss et al. 2010).

Con respecto a las limitaciones más significativas de esta investigación podemos mencionar que fue un estudio retrospectivo, por lo tanto el contacto de seguimiento telefónico no se pudo realizar en todos los individuos incluidos inicialmente en el análisis; el número relativamente bajo de individuos analizados; y que todos los estudios fueron realizados en bicicleta, sin poder extrapolar las conclusiones del mismo a las pruebas de esfuerzo en cinta de correr.

5. CONCLUSIONES

El ECG y el ecocardiograma son los estudios más útiles para detectar deportistas susceptibles de padecer muerte súbita en la edad adolescente o joven adulta.

El ecocardiograma aporta mayor sensibilidad detectando algunas alteraciones estructurales cardíacas que pueden pasar desapercibidas con el examen físico y el ECG; nuestros resultados sugieren la necesidad de la introducción del ecocardiograma al menos en el primer cribado pre-participativo de deportistas competitivos.

La prueba de esfuerzo presentó mayor utilidad para el diagnóstico de arritmias con tratamiento específico.

El cuestionario AHA 12 presenta una débil utilidad diagnóstica siendo limitado su uso como único test de cribado.

En nuestro medio el cribado pre-participativo fue costo efectivo para detectar deportistas susceptibles de sufrir una muerte súbita en el deporte.

La miocardiopatía hipertrófica es la causa más frecuente de muerte súbita en el deporte, y para el diagnóstico diferencial con el corazón de deportista parece ser útil medidas del remodelado ventricular izquierdo que se obtienen por ecocardiografía, como el espesor septal relativo mayor a 0.54.

La elevación de la presión arterial diastólica mayor de 95 mmHg en el ejercicio máximo o de la presión arterial sistólica mayor de 180 mmHg en el ejercicio moderado (100 vatios) fueron los mejores predictores de hipertensión de nueva aparición a largo plazo. Cuando al menos uno de estos dos parámetros está presente, el riesgo de desarrollar hipertensión en los próximos 20 años es del 70%.

6. REFERENCIAS

- Ackerman, M.J. et al., 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 132(22), pp.e326–e329.
- Ainsworth, B.E. et al., 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(9 Suppl), pp.S498–S504.
- Anderson, J.B. et al., 2014. Usefulness of combined history, physical examination, electrocardiogram, and limited echocardiogram in screening adolescent athletes for risk for sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*, 114(11), pp.1763–1767. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.011>.
- Angelini, P., Velasco, J.A. & Flamm, S., 2002. Coronary anomalies: Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation*, 105(20), pp.2449–2454.
- Arem, H. et al., 2015. Leisure Time Physical Activity and Mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Internal Medicine*, 175(6), p.959. Available at: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.0533>.
- Baggish, A.L. et al., 2010. Cardiovascular screening in college athletes with and without electrocardiography: A cross-sectional study. *Annals of Internal Medicine*, 152, pp.269–275.
- Bagnall, R.D. et al., 2016. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*, 374(25), pp.2441–2452. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1510687>.
- Basso, C. et al., 2015. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 132(7), pp.556–566.
- Basso, C., Corrado, D. & Thiene, G., 2007. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. *Cardiology Clinics*, 25(3), pp.415–422.
- Biffi, A. et al., 2002. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(3), pp.446–452.
- Bille, K. et al., 2006. Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 13(6), pp.859–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143117>.
- Bonow, R.O. et al., 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 5: Valvular Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 132(22), pp.e292–e297.
- Bonow, R.O. et al., 2005. Task force 3: Valvular heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), pp.1334–1340.
- Boraita, A. et al., 2016. Reference Values of Aortic Root in Male and Female White Elite Athletes According to Sport. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 9, p.e005292. Available at: <http://circimaging.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005292>.
- Borjesson, M. et al., 2011. Cardiovascular evaluation of middle-aged/ senior individuals engaged in

- leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(3), pp.446–458.
- Braverman, A.C. et al., 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 132(22), pp.e303–e309.
- Brosnan, M. et al., 2014. The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. *British journal of sports medicine*, 48(15), pp.1144–50.
- Brothers, J. et al., 2010. Anomalous left coronary artery origin from the opposite sinus of Valsalva: Evidence of intermittent ischemia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140(2), pp.e27–e29. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.029>.
- Brugada, P. & Brugada, J., 1992. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(6), pp.1391–1396.
- Brugada, P., Brugada, J. & Roy, D., 2013. Brugada syndrome 1992-2012: 20 years of scientific excitement, and more. *European heart journal*, 34(47), pp.3610–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24186898> [Accessed August 20, 2014].
- Budts, W. et al., 2013. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *European heart journal*, 34(47), pp.3669–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204010> [Accessed July 28, 2014].
- Calore, C. et al., 2015. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *European Heart Journal*. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehv591>.
- Campuzano, O. et al., 2017. Sudden Arrhythmic Death During Exercise: A Post-Mortem Genetic Analysis. *Sports Medicine*, p.Epub ahead of print.
- Carro Hevia, A. et al., 2011. ECG as a part of the preparticipation screening programme: an old and still present international dilemma. *British journal of sports medicine*, 45(10), pp.776–779.
- Caselli, S. et al., 2014. Differentiating Left Ventricular Hypertrophy in Athletes from That in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 114(9), pp.1383–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217454> [Accessed September 14, 2014].
- Caselli, S. et al., 2008. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy from other forms of left ventricular hypertrophy by means of three-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology*, 102(5), pp.616–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721523> [Accessed August 19, 2014].
- Chandra, N. et al., 2014. Prevalence of electrocardiographic anomalies in young individuals: relevance to a nationwide cardiac screening program. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(19), pp.2028–34. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583300> [Accessed August 19, 2014].
- Cheezum, M.K. et al., 2017. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(12), pp.1592–1608. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717303844>.
- Cohen, M.I. et al., 2012. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysi. *Heart Rhythm*, 9(6), pp.1006–24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579340> [Accessed July 19, 2014].
- Cooper, K.H., Berry, J.D. & Willis, B.L., 2015. Cardiorespiratory Fitness in Middle Age and Health Care Costs in Later Life. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(17), pp.1876–85.
- Corrado, D. et al., 2005. 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. *European heart journal*, 26(5), pp.516–24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689345> [Accessed May 1, 2014].
- Corrado, D. et al., 2003. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *Journal of the American College of Cardiology*, 42(11), pp.1959–1963. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970301194X> [Accessed April 29, 2014].
- Corrado, D. et al., 2010. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *European heart journal*, 31(2), pp.243–59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933514> [Accessed May 5, 2014].
- Corrado, D. et al., 2011. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *European heart journal*, 32(8), pp.934–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278396> [Accessed October 8, 2014].
- Corrado, D. et al., 1998. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *The New England journal of medicine*, 339(6), pp.364–369.
- Corrado, D., Basso, C. & Andrea, P., 2006. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes. *JAMA*, 296(13), pp.1593–1601.
- Corrado, D. & Thiene, G., 2006. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation*, 113(13), pp.1634–1637.
- Cortez, D. et al., 2015. The spatial QRS-T angle outperforms the Italian and Seattle ECG-based criteria for detection of hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients. *Journal of Electrocardiology*, 48(5), pp.826–833. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073615002162>.
- Cortez, D. et al., 2014. Visual transform applications for estimating the spatial QRS-T angle from the conventional 12-lead ECG: Kors is still most Frank. *Journal of electrocardiology*, 47(1), pp.12–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099887> [Accessed September 8, 2014].
- D’Ascenzi, F. et al., 2016. The prevalence and clinical significance of premature ventricular beats in

- the athlete. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, p.n/a-n/a. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/sms.12679>.
- Dalal, D. et al., 2005. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience. *Circulation*, 112(25), pp.3823–3832.
- Decker, J.A. et al., 2009. Risk Factors and Mode of Death in Isolated Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), pp.250–254. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.051>.
- Departament_de_Salut, 2012. ORDEN SLT/42/2012. *Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya*, 6079, pp.10706–10856. Available at: <http://portaldogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/6079/1227866.pdf>.
- Devereux, R.B. et al., 2012. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons >15 years of age. *American Journal of Cardiology*, 110(8), pp.1189–1194. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.063>.
- Dhutia, H. et al., 2016. Cost Implications of Using Different ECG Criteria for Screening Young Athletes in the United Kingdom. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(7), pp.702–711. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716335513>.
- Dhutia, H. et al., 2015. The prevalence and significance of a short QT interval in 18 825 low-risk individuals including athletes. *British journal of sports medicine*, 50(2), pp.124–129. Available at: <http://bjsm.bmj.com.ezproxy.is.cuni.cz/content/50/2/124.long>.
- Drezner, J.A. et al., 2016. Why cardiovascular screening in young athletes can save lives: a critical review. *British Journal of Sports Medicine*, p.bjsports-2016-096606. Available at: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2016-096606>.
- Drezner, J. a et al., 2013. Electrocardiographic interpretation in athletes: the “Seattle criteria”. *British journal of sports medicine*, 47, pp.122–124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303758> [Accessed May 23, 2014].
- Drezner, J. a et al., 2012. Warning symptoms and family history in children and young adults with sudden cardiac arrest. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 25(4), pp.408–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773708>.
- Eckart, R.E. et al., 2004. Death in Young Adults : A 25-Year Review of Autopsies in. *Annals of Internal Medicine*, 141, pp.829–834.
- Elliott, P. et al., 2014. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, pp.1–55. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehu284> [Accessed August 31, 2014].
- Elliott, P.M. et al., 2014. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: web addenda. *European Heart Journal*, 35(39), pp.2733–2779. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/35/39/2733.abstract>.
- Fabregat-Andres, O. et al., 2014. Evaluation of a New Shirt-Based Electrocardiogram Device for Cardiac Screening in Soccer Players : Comparative Study With Treadmill Ergospirometry. *Cardiol Res*, 5, pp.101–107.

- Finocchiaro, G. et al., 2016. Etiology of Sudden Death in Sports. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(18), pp.2108–2115. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716015771>.
- Friedrich, M.G., 2008. Tissue Characterization of Acute Myocardial Infarction and Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 1(5), pp.652–662.
- Frommelt, P.C. et al., 2011. Ten-year experience with surgical unroofing of anomalous aortic origin of a coronary artery from the opposite sinus with an interarterial course. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 142(5), pp.1046–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439578> [Accessed May 18, 2014].
- Fudge, J. et al., 2014. Cardiovascular screening in adolescents and young adults: a prospective study comparing the Pre-participation Physical Evaluation Monograph 4th Edition and ECG. *British Journal of Sports Medicine*, 48(15), pp.1172–1178. Available at: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsports-2014-093840>.
- Fuller, C.M. et al., 1997. Prospective screening of 5,615 high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 29(9), pp.1131–38.
- Gabrielli, L. et al., 2012. Assessment of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: A left atrial myocardial deformation study. *Echocardiography*, 29(8), pp.943–949.
- La Gerche, A. et al., 2013. Cardiac imaging and stress testing asymptomatic athletes to identify those at risk of sudden cardiac death. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6(9), pp.993–1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029371> [Accessed May 6, 2014].
- Gersh, B.J. et al., 2011. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American As. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(25), pp.e212-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075469> [Accessed July 10, 2014].
- Grani, C. et al., 2016. Sports-related sudden cardiac death in Switzerland classified by static and dynamic components of exercise. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(11), pp.1228–36. Available at: <http://cpr.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2047487316632967>.
- Grazioli, G. et al., 2015. Ablation of frequent premature ventricular complex in an athlete. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25, pp.876–879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048763>.
- Grazioli, G. et al., 2014. Usefulness of Echocardiography in Preparticipation Screening of Competitive Athletes. *Revista Espanola de Cardiologia*, 67(9), pp.701–705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726026>.
- Gruner, C. et al., 2013. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation. Cardiovascular genetics*, 6(1), pp.19–26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239831> [Accessed October 4, 2014].
- Gussak, I. et al., 2000. Idiopathic Short QT Interval: A New Clinical Syndrome? *Cardiology*, 94(2), pp.99–102. Available at: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000047299>.

- Harmon, K.G., Asif, I.M., et al., 2015. Incidence, Etiology, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in NCAA Athletes: A Decade in Review. *Circulation*, 132(1), pp.10–9. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431>.
- Harmon, K.G., Zigman, M. & Drezner, J.A., 2015. Sensitivity, specificity and positive predictive value of history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review. *Journal of Electrocardiology*, 48(3), pp.329–338. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073615000497>.
- Heidbüchel, H. et al., 2006. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 13(5), pp.676–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001205> [Accessed July 18, 2014].
- Hill, S.F. & Sheppard, M.N., 2013. A silent cause of sudden cardiac death especially in sport: congenital coronary artery anomalies. *British journal of sports medicine*, pp.1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009012> [Accessed May 18, 2014].
- Institut d'Estadística de Catalunya, 2015. GDP per inhabitant. 2011-2015. *Statistical Yearbook of Catalonia*. Available at: <http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=356&lang=en>.
- Johnson, J.N. & Ackerman, M.J., 2013. Return to play? Athletes with congenital long QT syndrome. *British Journal of Sports Medicine*, 47(1), pp.28–33. Available at: <http://bjsm.bmj.com.proxy.its.virginia.edu/content/47/1/28%5Cnhttp://bjsm.bmj.com.proxy.its.virginia.edu/content/47/1/28.full.pdf%5Cnhttp://bjsm.bmj.com.proxy.its.virginia.edu/content/47/1/28.long%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193325>.
- Kansal, M.M. et al., 2011. Usefulness of two-dimensional and speckle tracking echocardiography in “Gray Zone” left ventricular hypertrophy to differentiate professional football player’s heart from hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 108(9), pp.1322–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855830>.
- Kim, J.H. et al., 2012. Cardiac arrest during long-distance running races. *The New England journal of medicine*, 366(2), pp.130–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236223>.
- Koch, S. et al., 2012. ECG and echocardiographic findings in 10-15-year-old elite athletes. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(6), pp.774–781.
- Kokkinos, P. et al., 2007. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension*, 49(1), pp.55–61.
- Krittayaphong, R. et al., 2003. Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. *European Heart Journal*, 24(19), pp.1771–1778.
- Labombarda, F. et al., 2014. Major congenital coronary artery anomalies in a paediatric and adult population: A prospective echocardiographic study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 15(7), pp.761–768.
- Lang, R.M. et al., 2015. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and

- the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16(3), pp.233–271. Available at: <http://ehjcmimaging.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ehjci/jev014>.
- Lauer, M.S. et al., 1995. Angiographic and prognostic implications of an exaggerated exercise systolic blood pressure response and rest systolic blood pressure in adults undergoing evaluation for suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(7), pp.1630–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7594096>.
- Lee, D. et al., 2014. Leisure-Time Running Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, p.472.
- Lee, D. et al., 2011. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*, 124(23), pp.2483–90. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3238382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed September 27, 2014].
- Leslie, L.K. et al., 2012. Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents. *Circulation*, 125(21), pp.2621–2629.
- Loeys, B.L. et al., 2010. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 47(7), pp.476–485. Available at: <http://jmg.bmj.com/content/47/7/476%5Cnhttp://jmg.bmj.com/content/47/7/476.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591885>.
- Luijckx, T. et al., 2015. Unravelling the grey zone: cardiac MRI volume to wall mass ratio to differentiate hypertrophic cardiomyopathy and the athlete's heart. *British journal of sports medicine*, 49(21), pp.1404–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770661>.
- Magalski, A. et al., 2011. Cardiovascular screening with electrocardiography and echocardiography in collegiate athletes. *The American Journal of Medicine*, 124(6), pp.511–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605728> [Accessed May 6, 2014].
- Maki, S. et al., 1998. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 82(6), pp.774–778. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291499800455X>.
- Malhotra, A. et al., 2017. Anterior T-Wave Inversion in Young White Athletes and Nonathletes Prevalence and Significance. *J Am Coll Cardiol*, 69(1), pp.1–9.
- Malhotra, R. et al., 2011. Cost and yield of adding electrocardiography to history and physical in screening Division I intercollegiate athletes: a 5-year experience. *Heart Rhythm*, 8(5), pp.721–727. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.024>.
- Manonelles Marqueta, P. et al., 2007. La muerte súbita en el deporte . Registro en el Estado español. *Apunts*, 153, pp.26–35.
- Marcus, F.I. et al., 2010. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *European Heart Journal*, 31(7), pp.806–814.
- Marijon, E. et al., 2011. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*, 124(6), pp.672–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788587>.
- Maron, B.J. et al., 2014. Assessment of the 12-Lead ECG 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 Cardiol. *Circulation*, 130(15), pp.1303–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223981> [Accessed September 21, 2014].
- Maron, B.J. et al., 2005. Disease in athletes Task Force 1 : Preparticipation Screening and Diagnosis of Cardiovascular Disease in Athletes. *J Am Coll Cardiol*, 45(8), pp.1322–6.
- Maron, B.J., Levine, B.D., et al., 2015. 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 Associ. *Circulation*, 132(22), pp.e267–e272.
- Maron, B.J., Udelson, J.E., et al., 2015. 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 Scientif. *Circulation*, 132(22), pp.e273–e280.
- Maron, B.J. et al., 1993. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *British Heart Journal*, 69(2), pp.125–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1024938&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Maron, B.J. et al., 2009. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119(8), pp.1085–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221222> [Accessed May 24, 2014].
- Maron, B.J., Pelliccia, A. & Spirito, P., 1995. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete’s heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 91(5), pp.1596–601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7867202%5Cnhttp://ovidsp.tx.ovid.com.libproxy.ucl.ac.uk/sp-3.8.1a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c6dcfcb20050f703fc0e085fc01065a80e09b3607170d828d8ea38995d3917ff9fc6a5cf7d235c8d464c8b01169eecbdacb77b24a97e73a8629342d590d6>.
- Maron, B.J. & Zipes, D.P., 2005. 36th Bethesda Conference 36th Bethesda Conference : Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), pp.1318–21.
- Maron, B.J., Zipes, D.P. & Kovacs, R.J., 2015. 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*, 132(22), pp.e256–e261.
- Maron, M.S. et al., 2009. Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Revisited After 50 Years With Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), pp.220–228. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.006>.
- Mayer, F. et al., 2012. Medical results of preparticipation examination in adolescent athletes. *British journal of sports medicine*, 46(7), pp.524–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576783>.

- McLeod, C.J. et al., 2009. Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and a Normal Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), pp.229–233. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.071>.
- Menafoglio, A. et al., 2014. Costs and yield of a 15-month preparticipation cardiovascular examination with ECG in 1070 young athletes in Switzerland: implications for routine ECG screening. *British journal of sports medicine*, pp.1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505042> [Accessed May 20, 2014].
- Miyai, N. et al., 2002. Blood Pressure Response to Heart Rate During Exercise Test and Risk of Future Hypertension. *Hypertension*, 39, pp.761–766. Available at: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hy0302.105777> [Accessed July 13, 2014].
- Miyai, N., Arita, M. & Morioka, I., 2005. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Medical science Monitor*, 11(10), pp.478–485. Available at: <http://medscimonit.com/abstract/index/idArt/430309> [Accessed August 27, 2014].
- Möhlenkamp, S. et al., 2007. On the paradox of exercise: coronary atherosclerosis in an apparently healthy marathon runner. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*, 4(7), pp.396–401. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589430>.
- Mont, L. et al., 2017. 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. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24, pp.41–69.
- Moos, A.J. et al., 1996. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *New England Journal of Medicine*, 335(26), pp.1933–1940.
- Moos, A.J. et al., 2002. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients With Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 346(12), pp.877–883.
- Nagueh, S.F. et al., 1999. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 99, pp.254–261.
- Nishimura, R.A. et al., 1985. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *New England Journal of Medicine*, 313(21), pp.1305–9.
- de Noronha, S. V et al., 2009. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart (British Cardiac Society)*, 95(17), pp.1409–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443476> [Accessed May 7, 2014].
- O' Keefe, J.H., Schnohr, P. & Lavie, C.J., 2013. The dose of running that best confers longevity. *Heart (British Cardiac Society)*, 99(8), pp.588–591.
- O'Mahony, C. et al., 2014. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European heart journal*, 35(30), pp.2010–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126876> [Accessed August 16, 2014].
- Papadakis, M. et al., 2013. Sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance: potential for erroneous interpretation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 6(3), pp.588–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671135> [Accessed June 2, 2014].

- Papadakis, M. et al., 2011. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *European Heart Journal*, 32(18), pp.2304–2313. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehr140>.
- Pedersen, C.T. et al., 2014. EHRA/HRS/APHRS Expert Consensus on Ventricular Arrhythmias. *Europace*, 16, pp.1257–1283.
- Pelliccia, A. et al., 2017. Are Olympic athletes free from cardiovascular diseases? Systematic investigation in 2352 participants from Athens 2004 to Sochi 2014. *British Journal of Sports Medicine*, 51(4), pp.238–243. Available at: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2016-096961>.
- Pelliccia, A. et al., 1999. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Annals of Internal Medicine*, 130(1), pp.23–31.
- Pelliccia, A. et al., 2010. Prevalence and clinical significance of aortic root dilation in highly trained competitive athletes. *Circulation*, 122, pp.698–706.
- Pelliccia, A. et al., 2005. 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 My. *European Heart Journal*, 26(14), pp.1422–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923204> [Accessed July 10, 2014].
- Pelliccia, A. et al., 2002. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*, 105(8), pp.944–949.
- Perkins, N.J. & Schisterman, E.F., 2005. The Youden index and the optimal cut-point corrected for measurement error. *Biometrical Journal*, 47(4), pp.428–441.
- Petersen, S. et al., 2005. Differentiation of Athlete's Heart from Pathological Forms of Cardiac Hypertrophy by Means of Geometric Indices Derived from Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 7(3), pp.551–558. Available at: <http://www.informaworld.com/openurl?genre=article&doi=10.1081/JCMR-200060631&magic=crossref%7C%7CD404A21C5BB053405B1A640AFFD44AE3> [Accessed August 18, 2014].
- Poynter, J.A. et al., 2014. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery: A Report From the Congenital Heart Surgeons Society Registry. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 5(1), pp.22–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403351>.
- Priori, S.G. et al., 2002. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 106(1), pp.69–74.
- Quaglioni, S. et al., 2006. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *European Heart Journal*, 27(15), pp.1824–1832.
- Rawlins, J. et al., 2010. Ethnic differences in physiological cardiac adaptation to intense physical exercise in highly trained female athletes. *Circulation*, 121(9), pp.1078–1085.
- Restrepo-Cordoba, M.A. et al., 2017. Usefulness of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: an Analysis Using Real-World Data. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 10(1), pp.35–46.

- Rizzo, M. et al., 2012. Structural cardiac disease diagnosed by echocardiography in asymptomatic young male soccer players: implications for pre-participation screening. *British journal of sports medicine*, 46(5), pp.371–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791458> [Accessed May 6, 2014].
- Rowin, E.J. et al., 2012. Significance of false negative electrocardiograms in preparticipation screening of athletes for hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 110(7), pp.1027–1032. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.035>.
- Ruwald, A.-C. et al., 2015. 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 cardiomyopath. *European Heart Journal*, pp.1735–1743. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehv110>.
- Sarquella-Brugada, G. et al., 2013. Genetics of sudden cardiac death in children and young athletes. *Cardiology in the Young*, 23(2), pp.159–173. Available at: <http://www.proxy.its.virginia.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=88058122&site=ehost-live>.
- Savage, D.D. et al., 1978. Electrocardiographic Findings in Patients with Obstructive and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 58(3), pp.402–409.
- Schnell, F. et al., 2015. Recognition and Significance of Pathological T-Wave Inversions in Athletes. *Circulation*, 131, pp.165–173.
- Schnell, F. et al., 2016. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? *British journal of sports medicine*, 50(2), pp.111–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224114>.
- Schnohr, P. et al., 2013. Longevity in Male and Female Joggers: The Copenhagen City Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(7), pp.683–689.
- Schultz, M.G. et al., 2016. Exaggerated blood pressure response to early stages of exercise stress testing and presence of hypertension. *Journal of Science and Medicine in Sport*, (Apr 20), pp.S1440-2440–7. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1440244016300317>.
- Schultz, M.G. et al., 2013. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. *American journal of hypertension*, 26(3), pp.357–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382486> [Accessed October 18, 2014].
- Semsarian, C., Ingles, J., Maron, M.S., et al., 2015. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(12), pp.1249–1254.
- Semsarian, C., Ingles, J. & Wilde, A.A.M., 2015. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *European Heart Journal*, 36, pp.1290–1296. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehv063>.
- Sharma, S. et al., 2013. Clinical Decisions Require Young Athletes to Undergo Cardiac Screening before Participation in Sports Do Not Require Young Athletes to Undergo Cardiac Screening before Participation in Sports. *The New England journal of medicine*, 369(21), pp.2049–2053.

- Sharma, S. et al., 2017. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *European heart journal*, pp.1–19. Available at: http://fdslive.oup.com/www.oup.com/pdf/production_in_progress.pdf.
- Sharma, S. et al., 2002. Left Ventricular Hypertrophy in Athletes Physiologic Limits of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Junior Athletes : Relevance to Differential Diagnosis of Athlete ' s Heart and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 40, pp.1431–9.
- Sharma, S. et al., 2000. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), pp.864–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10987612>.
- Sheikh, N. et al., 2015. Clinical profile of athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 8(7), pp.1–11.
- Sheikh, N. et al., 2014. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*, 129(16), pp.1637–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619464> [Accessed June 20, 2014].
- Singh, J.P. et al., 1999. Blood Pressure Response During Treadmill Testing as a Risk Factor for New-Onset Hypertension : The Framingham Heart Study. *Circulation*, 99(14), pp.1831–1836. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.99.14.1831> [Accessed July 13, 2014].
- Sitges, M. et al., 2013. Consensus for the prevention of sudden cardiac death in athletes. *Apunts Med Esport*, 48(177), pp.35–41.
- Smith, T. et al., 2013. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: A European analysis. *European Heart Journal*, 34(3), pp.211–219.
- Sofi, F. et al., 2008. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *British Medical Journal*, 337, p.a346.
- Solberg, E. et al., 2016. Sudden cardiac arrest in sports - need for uniform registration: A Position Paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(6), pp.657–67. Available at: <http://cpr.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2047487315599891>.
- Spirito, P. et al., 1987. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 60, pp.123–129.
- Stefani, L. et al., 2008. Bicuspid aortic valve in competitive athletes. *British journal of sports medicine*, 42(2), p.31–35; discussion 35.
- Steinvil, A. et al., 2011. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), pp.1291–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392644> [Accessed May 17, 2014].
- Steriotis, A.K. et al., 2009. Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 103(9), pp.1302–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406276>.
- Taylor, A. et al., 2010. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the. *Circulation*, 122, pp.e525–e555.
- Thompson, A.J. et al., 2016. Electrocardiographic abnormalities in elite high school athletes: comparison to adolescent hypertrophic cardiomyopathy. *British journal of sports medicine*, 50(2), pp.105–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729893>.
- Toresdahl, B.G. et al., 2014. Incidence of sudden cardiac arrest in high school student athletes on school campus. *Heart Rhythm*, 11, pp.1190–1194. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.017>.
- Tzemos, N. et al., 2008. Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*, 300(11), pp.1317–1325.
- Verdile, L. et al., 2015. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm*, 12(1), pp.78–85.
- Villa, A.D. et al., 2016. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal. *World Journal of Radiology*, 8(6), p.537. Available at: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v8/i6/537.htm>.
- Vinereanu, D. et al., 2001. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *American Journal of Cardiology*, 88(1), pp.53–58.
- Waight, M. et al., 2016. Prevalence and significance of isolated inferior T-wave inversion in athletes; innocent bystander or harbinger of disease? *European journal of preventive cardiology*, 23(Suppl 1. September 2016), p.S30.
- Weidenbener, E.J. et al., 1995. Incorporation of screening echocardiography in the preparticipation exam. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 5(2), pp.86–89.
- Weiner, R.B. et al., 2012. The feasibility, diagnostic yield, and learning curve of portable echocardiography for out-of-hospital cardiovascular disease screening. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 25(5), pp.568–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326132> [Accessed May 6, 2014].
- Weiss, S.A. et al., 2010. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. *Circulation*, 121(19), pp.2109–16. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2894617&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed October 26, 2014].
- Wheeler, M.T. et al., 2010. Cost-Effectiveness of Preparticipation Screening for Prevention of Sudden Cardiac Death in Young Athletes. *An Internal Medicine*, 152, pp.276–286.
- Wilde, A.A.M. et al., 2002. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation*, 106(19), pp.2514–2519.

- Wilde, A.A.M. & Bezzina, C.R., 2005. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart*, 91, pp.1352–1358.
- Wilson, M.G. et al., 2008. Efficacy of personal symptom and family history questionnaires when screening for inherited cardiac pathologies: the role of electrocardiography. *British journal of sports medicine*, 42(3), pp.207–211.
- Wilson, M.G. et al., 2012. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations : practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *British journal of sports medicine*, 46(Suppl I).
- Wyman, R. a, Chiu, R.Y. & Rahko, P.S., 2008. The 5-minute screening echocardiogram for athletes. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 21(7), pp.786–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18187286> [Accessed May 6, 2014].
- Yamanaka, O. & Hobbs, R.E., 1990. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*, 21(1), pp.28–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2208265>.
- Zaidi, A., Ghani, S., Sheikh, N., et al., 2013. Clinical significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in athletes: comparison with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and pulmonary hypertension. *European heart journal*, 34(47), pp.3649–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046435> [Accessed May 18, 2014].
- Zaidi, A., Ghani, S., Sharma, R., et al., 2013. Physiological right ventricular adaptation in elite athletes of African and Afro-Caribbean origin. *Circulation*, 127(17), pp.1783–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538381> [Accessed June 1, 2014].
- Zipes, D.P. et al., 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 9: Arrhythmias and Conduction Defects: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 132(22), pp.e315–e325.
- Zorzi, A. et al., 2016. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(7), p.e004229. Available at: <http://circep.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCEP.116.004229>.